

ORIGINAL ARTICLE

유방암 아형에 따른 예후 인자로서의 Bcl-2

이주영 · 김현아 · 김은규 · 양희민 · 김관일 · 이종인 · 고재수¹ · 고은영² · 문난모² · 김민석³ · 백남선⁴ · 노우철한국원자력의학원 원자력병원 외과 · ¹병리과, 동남권원자력의학원 ²외과 · ³병리과, ⁴건국대학교 의과대학 외과학교실

Different Prognostic Significance of Bcl-2 Based on Cancer Molecular Subtype

Ju-Young Lee, Hyun-Ah Kim, Eun-Kyu Kim, Hoe-Min Yang, Kwan-il Kim, Jong Inn Lee, Jae Soo Koh¹, Eunyoung Ko², Nan Mo Moon², Min-Suk Kim³, Nam-Sun Paik⁴, Woo Chul NohDepartments of Surgery, ¹Pathology, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Korea Cancer Center Hospital, Seoul; Departments of ²Surgery, ³Pathology, Dongnam Institute of Radiological & Medical Sciences, Busan; ⁴Department of Surgery, Konkuk University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: B-cell lymphoma (bcl)-2 is an anti-apoptotic gene, and it is a poor prognostic factor in various malignant tumors. However, the prognostic significance of bcl-2 expression in breast cancer remains controversial. We investigated the prognostic significance of bcl-2 according to cancer molecular subtype. **Methods:** We analyzed 411 patients with primary invasive breast cancer who underwent surgery at our institution between 1999 and 2001. The subtypes were classified as luminal (estrogen receptor [ER]+ and/or progesterone receptor [PR]+, irrespective of human epidermal factor receptor 2 [HER2]), triple-negative (ER-, PR-, and HER2-), or HER2 (ER-, PR-, and HER2+). **Results:** A total of 236 (57.4%) cases were positive for bcl-2, and bcl-2 expression was significantly associated with earlier stage, lower grade, expression of hormone receptor positivity, and HER2 negativity. No difference in disease-free survival (DFS) was observed based on bcl-2 expression. However, the prognostic signifi-

cance of bcl-2 varied with subtype; bcl-2 was not a prognosticator in patients with the luminal and HER2 subtypes. However, patients with bcl-2(+) tumors of the triple-negative subtype showed significantly worse DFS than those with bcl-2(-) tumors ($p=0.048$). In a multivariate analysis, bcl-2 expression remained a significant predictor of recurrence in patients with the triple-negative subtype (hazard ratio, 3.26; 95% confidence interval, 1.40-7.59; $p=0.006$). **Conclusion:** The prognostic significance of bcl-2 varied with molecular subtype; bcl-2 expression was a poor prognosticator in patients with the triple-negative subtype, but not in those with the luminal and HER2 subtypes.

Key Words: Bcl-2, Breast neoplasms, Disease-free survival, Prognosis, Triple negative breast cancer

중심단어: Bcl-2, 유방암, 무병생존율, 예후, 삼중음성 유방암

서론

유방암은 다양한 성질을 가진 종양의 복합체이기 때문에, 각각의 환자의 치료방법을 결정하기 위하여는 예후인자와 예측인자를 찾

책임저자: 노우철

139-706 서울시 노원구 공릉동 215-4, 한국원자력의학원
원자력병원 외과

Tel: 02-970-1221, Fax: 02-970-2419

E-mail: nohwoo@kccch.re.kr

접수일: 2010년 10월 29일 게재승인일: 2011년 2월 14일

본 논문은 2009년 외과학회에서 발표되었음.

아 내는 것이 대단히 중요하다. 선택적 에스트로겐 조절자(selective estrogen receptor modifier), aromatase inhibitor, fulvestrant와 같은 호르몬 치료제와 더불어 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 표적치료제가 도입되면서 이러한 경향은 더욱 강아졌다. 현재 유방암의 분류와 치료에 있어서 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) 및 프로그스테론 수용체(progesterone receptor, PR)의 발현 유무, HER2의 발현 유무는 예후인자와 예측인자로서 대단히 중요한 의미를 가진다. (1) 그러나, 호르몬수용체나 HER2가 발현되지 않는 삼중음성 유방암의 경우에는 대체적으로 나쁜 예후를 보임에도 불구하고

고 아직 뚜렷한 예후인자나 예측 인자가 발견되지 않았다.(2,3)

B-cell lymphoma (bcl) 단백질은 세포자연사의 과정을 조절하는 단백질로 bcl-2, bcl-xL, bax, bak, bad, bcl-xS 등 최근까지 25종류가 발견되었다.(4) 이 중, bcl-2는 반세포자연사(anti-apoptosis)에 관여하는 유전자로 알려져 있으며,(5) 과발현된 경우 림프종이나 백혈병같은 혈액암과 전립선암 및 비인두암 등의 고형암에서 나쁜 예후와 관련이 있다.(6-8) 이를 바탕으로 bcl-2 표적치료에 대한 연구가 활발히 이루어져, 만세림프구성 백혈병 및 다양한 암종에 대하여 phosphorylated bcl-2 anti-sense oligodeoxynucleotide (oblimersen sodium)에 대하여는 II상 및 III상 임상연구까지 진행되고 있다.(9,10) 그러나, 다른 종류의 암에서와는 달리 유방암에서는 bcl-2의 발현이 작은 크기의 종양, ER 양성, 낮은 핵등급, 좋은 세포분화도, HER2 음성 등의 좋은 예후인자와 연관성을 갖는 것으로 보고되며, 임상적으로도 bcl-2가 발현된 환자가 좋은 예후를 보이는 경우가 많아, 유방암에서의 bcl-2의 역할에 대하여는 논란이 있어 왔다.(11-17)

본 연구에서 저자들은 유방암 환자에서 bcl-2의 발현 양상에 따른 임상병리학적 특징을 조사하였으며, 특히 유방암의 분자생물학적 아형에 따른 bcl-2의 예후인자로서의 의미를 분석하였다.

방 법

1999년 1월부터 2001년 12월까지 원발성 유방암으로 본원에서 수술을 시행받은 환자에 대하여 의무기록을 바탕으로 후향적 분석을 시행하였다. 침윤성 관암 환자만을 포함시켰으며, 유방암 이외의 다른 원발성 암이 있는 경우는 제외되었다.

환자의 종양의 크기, 임파선 전이 여부, 세포분화도, ER, PR, HER2, bcl-2 발현은 수술 당시 병리결과 보고서를 이용하였다. 본 연구기간 동안 본원에서는 유방암환자에서 ER, PR, HER2, bcl-2를 수술 직후 면역화학염색을 시행하여 확인하였으며, 병리와 전문의가 판독하여 보고되었다. 당시 ER, PR, bcl-2는 10% 이상의 유방암세포에서 1+ 이상의 강도로 염색된 경우를 양성으로 판정하였으며, HER2의 발현은 면역화학염색결과에서 3+ 이상인 경우를 양성으로 판정하였었다. 수술 당시의 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6판을 따랐다.

SPSS for Windows, version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 사용하여 통계적 분석을 시행하였으며, p 값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. Bcl-2의 발현 양상에 따른 임상병리학적 특성에 대한 분석에는 Student's t -test 및 chi-square test를 사용하였다. 생존분석으로는 무병생존율(disease-free survival)을 조사하였다. 무병생존기간은 수술 후 재발까지의 기간으로 정의하였으며, 병변의 국소 및 영역 재

발, 원격 전이, 반대편 유방암의 발생, 환자의 사망을 재발로 정의하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 분석법을 사용하였으며 log

Table 1. Clinicopathologic characteristic and treatment details of patients

	Mean \pm SD	Total (n=411) No. (%)
Age (yr)	48.0 \pm 10.2	
<50		243 (59.1)
\geq 50		168 (40.9)
T classification		
T1		163 (39.7)
T2		217 (52.8)
T3		25 (6.1)
T4		6 (1.5)
Lymph node metastasis		
Negative		205 (49.9)
Positive		206 (50.1)
Stage		
I		100 (24.3)
II		220 (53.5)
III		78 (19.0)
IV		13 (3.2)
Histology grade		
G1		18 (4.4)
G2		197 (47.9)
G3		147 (35.8)
GX		49 (11.9)
Hormonal receptor status		
ER+ or PR +		251 (61.1)
ER- and PR-		160 (38.9)
HER2		
0, 1+, 2+		316 (76.9)
3+		95 (23.1)
Molecular subtype		
ER positive or PR positive		251 (61.1)
HER2 positive		48 (11.7)
Triple negative		112 (27.3)
Bcl-2 expression		
Positive		236 (57.4)
Negative		175 (42.6)
Breast operation		
Mastectomy		330 (80.3)
Lumpectomy		81 (19.7)
Chemotherapy		
Yes		408 (99.3)
No		3 (0.7)
Hormonal therapy		
Yes		253 (61.6)
No		188 (38.4)
Radiotherapy		
Yes		132 (32.1)
No		279 (67.9)

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

rank법으로 각 변수에 따른 생존율을 비교하였다. 다변량 분석은 Cox multivariate regression model의 전진방법으로 시행하였다.

결 과

임상병리학적 특성

총 411명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 평균 추적관찰 기간은 81.6 ± 36.0 개월, 평균연령은 48.0 ± 10.2 세였다. 환자의 연령은 50세 미만이 243예(59.1%), 50세 이상이 168예(40.9%)였다. 임파절 전이 여부는 전이가 있는 경우가 206예(50.1%), 없는 경우가 205예(49.9%)로 비슷한 비율을 보였다. 호르몬수용체는 양성

인 경우가 251예(61.1%), HER2 양성인 경우는 95예(23.1%)였다. 삼중음성 유방암은 112예(27.3%)였다. 치료는 유방절제술이 330예(80.3%), 유방보존술이 81예(19.7%)였다. 항암치료는 408예(99.3%)에서 시행되었고, 호르몬치료는 253예(61.6%), 방사선 치료는 132예(32.1%)에서 시행되었다(Table 1).

Bcl-2의 발현 양상

Bcl-2가 양성인 경우는 236예(57.4%)였으며, 음성인 경우는 175예(42.6%)였다. 낮은 병기($p=0.049$), 좋은 조직학적 등급($p<0.001$), 호르몬수용체 발현이 있는 경우($p<0.001$)에 bcl-2의 발현이 유의하게 많았다. HER2가 과발현된 경우에는 bcl-2가 음성인 경우가 많았다($p<0.001$). 환자의 연령, T-분류, 림프절 전이는 bcl-2 발현과 상관이 없었다(Table 2).

Table 2. Clinicopathologic characteristic according to bcl-2 expression

	Bcl-2 (+) (n=236) No. (%)	Bcl-2 (-) (n=175) No. (%)	p-value
Age (yr)*	47.7 ± 9.8	48.4 ± 10.8	0.465
<50	149 (61.3)	94 (38.7)	0.055
≥50	87 (51.8)	81 (48.2)	
T classification			0.544
T1	100 (61.3)	63 (38.7)	
T2	119 (54.8)	98 (45.2)	
T3	13 (52.0)	12 (48)	
T4	4 (66.7)	2 (33.3)	
Lymph node metastasis			0.648
Negative	120 (58.5)	85 (41.5)	
Positive	116 (56.3)	90 (43.7)	
Stage			0.049
I	64 (64.0)	36 (36.0)	
II	131 (59.5)	89 (40.5)	
III	35 (44.9)	43 (55.1)	
IV	6 (46.2)	7 (53.8)	
Histology grade			<0.001
G1	16 (88.9)	2 (11.1)	
G2	128 (65.0)	69 (35.0)	
G3	63 (42.9)	84 (57.1)	
GX	29 (59.2)	20 (40.8)	
Hormonal receptor status			<0.001
ER + or PR+	191 (76.1)	60 (23.9)	
ER- and PR-	45 (28.1)	115 (71.9)	
HER2			<0.001
0, 1+, 2+	202 (63.9)	114 (36.1)	
3+	34 (35.8)	61 (64.2)	
Molecular subtype			<0.001
ER positive or PR positive	191 (76.1)	60 (23.9)	
HER2 positive	9 (18.8)	39 (81.3)	
Triple negative	36 (32.1)	76 (67.9)	

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

*Value represents mean \pm SD.

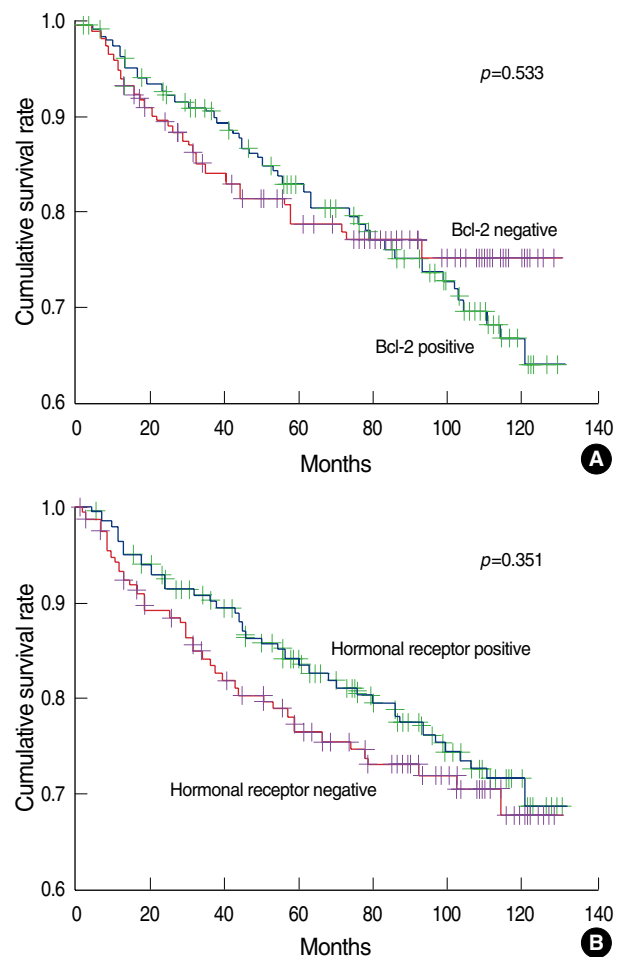


Figure 1. Disease-free survival according to bcl-2 expression (A) and disease free survival according to hormonal receptor expression (B).

Bcl-2와 무병생존율

Bcl-2 양성군의 무병생존율은 평균 106 ± 3 개월이었으며 bcl-2 음성군의 무병생존율은 평균 105 ± 3 개월로 두 군 간에 통계학적으로 유의한 무병생존율의 차이는 없었다($p=0.533$). 하지만 수술

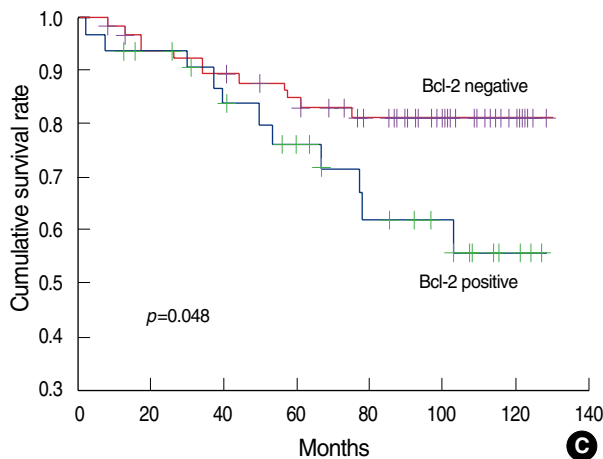
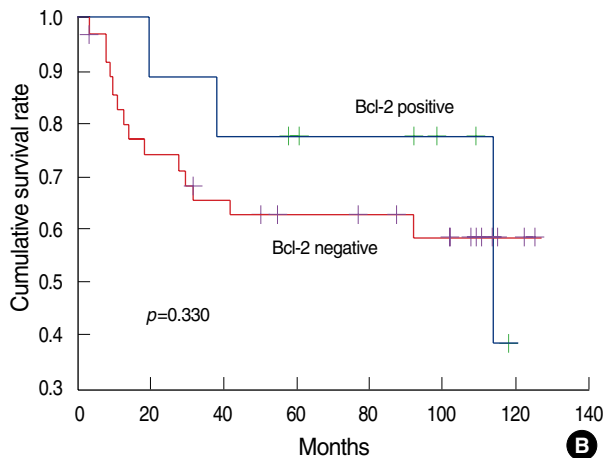
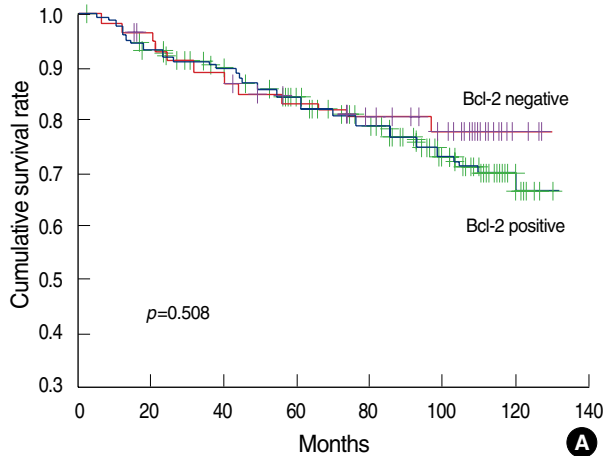


Figure 2. Disease-free survival according to bcl-2 expression in hormonal receptor positive breast cancer (A), in HER2 positive breast cancer (B), in triple negative breast cancer (C).

후 초기에는 bcl-2 과발현군이 더 예후가 좋다가 수술 후 약 80개월부터는 bcl-2 음성환자의 예후가 더 좋은 경향을 보이는데, 이는 호르몬수용체 양성군과 호르몬수용체 음성군의 관계와 매우 유사하였다(Figure 1). Bcl-2 양성군에서의 재발 양상은 국소 및 영역 재발이 8예, 원격재발이 43예, 사망이 10예였으며, bcl-2 음성군에서는 국소 및 영역재발이 7예, 원격재발이 27예, 사망이 4예였다.

유방암 아형에서의 bcl-2 발현에 따른 무병생존율

호르몬수용체 양성군에서 bcl-2의 발현에 따른 무병생존율은 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, HER2 양성군에서도 bcl-2 발현은 무병생존율에 통계학적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 그러나, 삼중음성 유방암에서 bcl-2 음성군은 bcl-2 양성군에 대하여 유의하게 나쁜 무병생존율을 나타내었다(Figure 2).

Table 3. Clinicopathologic characteristic of triple negative breast cancer patients according to bcl-2 expression

	Bcl-2 (+) (n=36) No. (%)	Bcl-2 (-) (n=76) No. (%)	p-value
Age (yr)*			
<50	26 (72.2)	46 (60.5)	0.292
≥50	10 (27.8)	30 (39.5)	
T classification			
T1	14 (39.9)	32 (42.1)	0.932
T2	18 (50.0)	38 (50.0)	
T3	3 (8.3)	5 (6.6)	
T4	1 (2.8)	1 (1.3)	
Lymph node metastasis			
Negative	25 (69.4)	40 (52.6)	0.105
Positive	11 (30.6)	36 (47.4)	
Stage			
I	11 (30.6)	18 (23.7)	0.891
II	18 (50.0)	42 (55.3)	
III	5 (13.9)	12 (15.8)	
IV	2 (5.6)	4 (5.3)	
Histology grade			
G1	2 (5.6)	1 (1.3)	0.206
G2	16 (44.4)	23 (30.3)	
G3	15 (41.7)	40 (52.6)	
GX	3 (8.3)	12 (15.8)	
Breast operation			
Mastectomy	26 (72.2)	54 (71.1)	1.000
Lumpectomy	10 (27.8)	22 (28.9)	
Chemotherapy			
Yes	35 (97.2)	76 (100.0)	0.321
No	1 (0.9)	0 (0)	
Radiotherapy			
Yes	14 (38.9)	32 (42.1)	0.838
No	22 (61.1)	44 (57.9)	

*Value represents mean \pm SD.

Table 4. Univariate analysis of factors associated with disease-free survival in triple negative breast cancer

Risk factors	Mean interval to disease recurrence (mo)	p-value
Age at diagnosis (yr)		
<50	109±5	0.384
≥50	102±7	
T classification		
T1	117±4	0.141
T2	95±6	
T3	93±17	
Lymph node metastasis		
No	116±4	0.003
Yes	93±7	
Histologic grade		
G1	109±5	0.036
G2	91±7	
G3	80±22	
Bcl-2 expression		
No	112±4	0.048
Yes	96±8	

Data are presented as mean±SE.

대상 환자 중 삼중음성 유방암은 112예(27.3%)였다. Bcl-2의 발현에 따른 삼중음성 유방암 환자들의 임상병리학적 특징 및 치료방법의 차이는 없었다(Table 3). 삼중음성 유방암에서 bcl-2 양성군은 36예(32.1%)였다. 삼중음성 유방암에서 bcl-2 음성군의 무병생존기간이 112±4개월인데 비하여 bcl-2 양성군의 무병생존기간은 평균 96±8개월로 통계학적으로 유의하게 나쁜 무병생존율을 보였다($p=0.048$) (Table 4, Figure 2). 단변량 분석에서 유의하게 나쁜 무병생존율을 나타낸 bcl-2 발현, 임파선 전이, 조직학적 등급을 변수로 다변량분석을 한 결과에서도 bcl-2의 발현은 나쁜 예후를 나타내는 독립적 인자로 나타났다(hazard ratio, 3.262; 95% confidence interval, 1.403–7.586; $p=0.006$) (Table 5).

고 찰

유방암에서 bcl-2는 다른 종류의 암에서와 마찬가지로 환자들의 좋지 않은 예후를 나타내는 예측인자로 사용될 수 있을 것이라는 기대 하에 많은 연구가 이루어졌으나, 그 동안 뚜렷한 성과를 보지 못하였다. 오히려 bcl-2의 발현은 유방암에서 작은 크기의 종양, ER 양성, 낮은 핵등급, 좋은 세포분화도, HER2 음성 등의 좋은 예후인자와 연관성을 가졌다.(11,14,17–21) 임상적으로도 좋은 예후를 보이는 경우가 많아, 유방암에서의 bcl-2의 역할에 대하여 논란이 있어 왔다. 그 결과 bcl-2의 발현이 나쁜 예후를

Table 5. Multivariate analysis of factors associated with disease-free survival in triple negative breast cancer

	HR	95% CI		p-value
		Lower	Upper	
Bcl-2	3.262	1.403	7.586	0.006
Lymph node metastasis	4.713	1.890	11.754	0.001

Adjusted for bcl-2, lymph node metastasis, and histologic grade.
HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

보이는 다른 종류의 암에서는 bcl-2가 표적치료의 대상으로까지 연구되어온 것에 반하여 유방암에서는 연구자들의 관심을 얻지 못하였다. 그러나 본 연구에서 저자들은 삼중음성 유방암에서는 bcl-2가 환자의 무병생존율을 예측할 수 있는 독립적 인자임을 보였다.

유방암에서 bcl-2 발현군이 양호한 예후를 보이는 것은 bcl-2 발현이 ER의 발현과 유의하게 상관관계가 있기 때문으로 생각된다. 본 연구에서 bcl-2는 ER 및 PR의 발현과 강한 연관성을 보였다($p=0.006$). 이는 다른 연구들과도 일치하는 결과이다.(12,14,18–21) 따라서 bcl-2 발현군의 무병생존율은 호르몬수용체 양성군과 매우 흡사한 양상을 보이게 되며, 유방암에서 bcl-2 발현군이 bcl-2 음성군에 비하여 좋은 예후를 보이게 되는 것으로 추정된다. 다른 연구자들도 거의 동일하게 유방암에서는 bcl-2 양성군이 좋은 예후를 보이는 것으로 보고하고 있다.(11–14,21,22) 그러나 이러한 논문들 중 호르몬수용체의 영향을 배제시킨 호르몬수용체 음성군에서만 생존율을 분석하여 보고한 연구는 아직 없다. 본 연구에서 bcl-2 발현이 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 못하였는데, 이것은 bcl-2의 발현이 호르몬수용체와 연관이 있기 때문으로 생각된다. 호르몬수용체 발현 상태의 예후인자적 가치는 추적관찰기간이 경과함에 따라 감소하여 궁극적으로는 소실 되며,(23) 이는 본 연구 결과에서도 동일하게 나타났다(Figure 1).

호르몬수용체와 더불어 HER2는 유방암에 있어서 매우 중요한 표적인자이자 예후 인자이다. Bcl-2의 발현과의 관계는 많이 연구된 바는 없으나 HER2가 과발현된 경우 bcl-2는 음성인 경향을 보이는 것으로 보고되고 있다.(12,20,21) 이는 우리 연구에서도 동일하게 나타났다($p<0.001$). 이와 같이 bcl-2의 발현은 유방암의 강력한 예후인자인 호르몬수용체 양성, HER2 음성과 연관되기 때문에 분자생물학적 구분 없이 분석할 경우에는 유방암 전체에서 bcl-2의 의미는 좋은 예후를 나타내는 인자로 나타낼 수 밖에 없었다.

2000년대에 들어서면서 유방암의 분자생물학적 구분은 환자의 예후를 구분하는데 있어서 더욱 중요하여 졌다.(1) 선택적 에스트로겐 조절자와 같이 예전부터 사용하여 왔던 약제와 더불어 GnRH

agonist, aromatase inhibitor, fulvestrant 등의 새로운 항호르몬치료 약제들이 임상에 도입되었다. Trastuzumab이나 lapatinib과 같은 HER2 표적치료의 적극적인 사용은 HER2의 예후인자로서의 의미조차 바꾸기 시작하였다.(24) 동시에 아직 표적치료를 발견하지 못한 삼중음성 유방암에서 예후 인자에 대한 연구와 이를 이용한 표적치료가 유방암 치료에 있어서 중요한 주제가 되었다.

Bcl-2는 반세포자멸사에 관여하는 유전자로 종양에서 발현이 되면 예후가 좋지 않기 때문에 bcl-2를 차단하여 환자의 생존율을 높이려는 연구가 계속되어 왔다. 최근에는 oblimersen sodium이 만성림프구성백혈병에서 환자의 생존율을 향상시켰다는 고무적인 결과가 발표되었다.(9,10) Oblimersen sodium은 흑색종, 다발성 골수종에서도 3상 임상연구가 진행 중에 있다.(25,26) 이외에도 apogossypol, HA-14, Antimycin A, BH3Is 등의 bcl-2 억제제의 항암효과가 전임상에서 연구되고 있다.(27-29) 그러나 유방암에서는 bcl-2의 발현이 환자의 좋은 예후를 예측하는 인자로 인식되었기 때문에 그동안 bcl-2는 표적치료의 대상으로 고려되지 않았다.

유방암에서 호르몬수용체 양성군과 HER2 양성군에서 bcl-2의 발현은 예후와의 상관관계를 보이지 않았다. 하지만 강력한 예후인자인 호르몬수용체와 HER2가 발현되지 않은 삼중음성 유방암 환자에서는 반세포자멸사 유전자인 bcl-2가 다른 종류의 암에서와 마찬가지로 나쁜 예후와 연관이 있는 것을 확인하였다. Bcl-2가 발현된 삼중음성 유방암 환자는 bcl-2 표적치료의 대상이 될 수 있을 것으로 추정되며, 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 유방암에서 bcl-2의 발현은 여성호르몬수용체의 발현과 연관이 있으며, HER2의 과발현과는 역의 상관관계가 있다. Bcl-2의 발현에 따른 무병생존율은 여성호르몬수용체의 발현에 따른 무병생존율과 유사한 양상을 보였으나, 삼중음성 유방암에서는 bcl-2가 발현된 군이 유의하게 더 나쁜 무병생존율을 보였다. 유방암에서 강력한 예후인자인 ER, PR, HER2의 영향이 제거된 삼중음성 유방암에서 bcl-2의 발현은 환자들의 나쁜 무병생존율을 예측할 수 있는 인자로 사용될 수 있을 것이다. Bcl-2가 발현된 삼중음성 유방암 환자에서 bcl-2 표적치료가 생존율의 향상에 도움을 줄 가능성이 있으며 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-23.
2. Zhou T, Yang L, Ma GM, Li CX, Bai Y, Zhao JA, et al. Clinicopathologic features and prognosis of triple negative breast cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:2261-4.
3. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Ann Oncol* 2009;20:1913-27.
4. Reed JC, Pelliccia M. Apoptosis-based therapies for hematologic malignancies. *Blood* 2005;106:408-18.
5. Lu PJ, Lu QL, Rugheiti A, Taylor-Papadimitriou J. Bcl-2 overexpression inhibits cell death and promotes the morphogenesis, but not tumorigenesis of human mammary epithelial cells. *J Cell Biol* 1995;129:1363-89.
6. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LW, Hsieh JT, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:6940-4.
7. Pietenpol JA, Papadopoulos N, Markowitz S, Willson JK, Kinzler KW, Vogelstein B. Paradoxical inhibition of solid tumor cell growth by bcl2. *Cancer Res* 1994;54:3714-7.
8. Chen MK, Yang SF, Lai JC, Yeh KT, Yang JS, Chen LS, et al. Expression of bcl-2 correlates with poor prognosis and modulates migration of nasopharyngeal carcinoma cells. *Clin Chim Acta* 2010;411:400-5.
9. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, Larratt LM, Skotnicki AB, Koziner B, et al. 5-year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. *J Clin Oncol* 2009;27:5208-12.
10. Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2009;15:1126-32.
11. Kroger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, Schmoor C, Schumacher M, Zander AR, et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:159-68.
12. Zhang GJ, Tsuda H, Adachi I, Fukutomi T, Yamamoto H, Hirohashi S. Prognostic indicators for breast cancer patients with one to three regional lymph node metastases with special reference to alterations in expression levels of bcl-2, p53 and c-erbB-2 proteins. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:371-7.
13. Elledge RM, Green S, Howes L, Clark GM, Berardo M, Allred DC,

1. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene

- et al. Bcl-2, p53, and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:1916-22.
14. Hellemans P, van Dam PA, Weyler J, van Oosterom AT, Buytaert P, Van Marck E. Prognostic value of bcl-2 expression in invasive breast cancer. *Br J Cancer* 1995;72:354-60.
15. Gurova KV, Kwek SS, Koman IE, Komarov AP, Kandel E, Nikiforov MA, et al. Apoptosis inhibitor as a suppressor of tumor progression: expression of Bcl-2 eliminates selective advantages for p53-deficient cells in the tumor. *Cancer Biol Ther* 2002;1:39-44.
16. Lee KH, Im SA, Oh DY, Lee SH, Chie EK, Han W, et al. Prognostic significance of bcl-2 expression in stage III breast cancer patients who had received doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel as adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2007;7:63.
17. Lee JH, Lee ES, Kim CH. Expression of bcl-2 and apoptosis and its relationship to clinicopathological prognostic factors in breast cancer: a study with long term follow-up. *J Korean Breast Cancer Soc* 2004;7:92-7.
18. Sjostrom J, Krajewski S, Franssila K, Niskanen E, Wasenius VM, Nordling S, et al. A multivariate analysis of tumour biological factors predicting response to cytotoxic treatment in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998;78:812-5.
19. Kim K, Chie EK, Han W, Noh DY, Park IA, Oh DY, et al. Prognostic value of p53 and bcl-2 expression in patients treated with breast conservative therapy. *J Korean Med Sci* 2010;25:235-9.
20. Chen HH, Su WC, Guo HR, Chang TW, Lee WY. p53 and c-erbB-2 but not bcl-2 are predictive of metastasis-free survival in breast cancer patients receiving post-mastectomy adjuvant radiotherapy in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:332-9.
21. Choi NK, Kim SY, Kim TY, Chae MK, Baek MJ, Lim CW, et al. Clinical correlation of c-erbB-2, p53, bcl-2, and c-myc expression in patients with breast cancer. *J Korean Breast Cancer Soc* 2002;5:125-34.
22. Hong YK, Baik SS, Chung MS, Yoon HS. Expression of cyclin D1 and bcl-2 in infiltrative ductal carcinoma of the breast: their correlations and clinical implications. *J Breast Cancer* 2008;11:172-9.
23. Costa SD, Lange S, Klinga K, Merkle E, Kaufmann M. Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer--results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. *Eur J Cancer* 2002;38:1329-34.
24. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373-8.
25. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4738-45.
26. Marcucci G, Moser B, Blum W, Stock W, Wetzler M, Kolitz JE, et al. A phase III randomized trial of intensive induction and consolidation chemotherapy (+/-) oblimersen, a pro-apoptotic Bcl-2 antisense oligonucleotide in untreated acute myeloid leukemia patients >60 years old. 2007 ASCO Annual Meeting. 2007;25. Abstract #7012.
27. Manero F, Gautier F, Gallenne T, Cauquil N, Grée D, Cartron PF, et al. The small organic compound HA14-1 prevents Bcl-2 interaction with Bax to sensitize malignant glioma cells to induction of cell death. *Cancer Res* 2006;66:2757-64.
28. Sinicrope FA, Penington RC, Tang XM. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis is inhibited by Bcl-2 but restored by the small molecule Bcl-2 inhibitor, HA 14-1, in human colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004;10:8284-92.
29. Ray S, Bucur O, Almasan A. Sensitization of prostate carcinoma cells to Apo2L/TRAIL by a Bcl-2 family protein inhibitor. *Apoptosis* 2005;10:1411-8.