

Imunoekspresi *Poly (ADP-Ribose) Polymerase* sebagai Petanda Kemoresisten pada Karsinoma Ovarium

Retno Westiningrum, Hermin A. Usman, Herry Yulianti, Betsy S. Hernowo

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran,
Bandung, Indonesia/RSUP Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Karsinoma ovarium merupakan keganasan kelima terbanyak dan penyebab kematian ginekologi pertama di dunia. Kemoterapi merupakan modalitas terapi utama karsinoma ovarium dengan stadium lanjut setelah dilakukan pembedahan. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase* (PARP) dan *B cell Lymphoma-2* (Bcl-2) merupakan petanda imunohistokimia yang berfungsi dalam proses DNA repair dan anti-apoptosis yang merupakan bagian dari lingkaran mekanisme kerja regimen kemoterapi pada sel tumor. Oleh karena itu dua mekanisme tersebut dianggap memegang peranan penting terhadap terjadinya resisten kemoterapi bahkan rekurensi. Tujuan penelitian ini adalah melihat hubungan imunoekspresi PARP dan Bcl-2 dengan respons kemoterapi pada karsinoma ovarium. Penelitian ini menggunakan desain analisis observasi secara potong lintang dengan menggunakan blok parafin pasien yang didiagnosis sebagai karsinoma ovarium selama periode tahun 2012–2015 di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung. Jumlah sampel sebanyak 58 kasus yang terdiri atas 30 kasus kemoterapi sensitif dan 28 kasus kemoterapi resisten, keseluruhan sampel dilakukan pulasan imunohistokimia PARP dan Bcl-2. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* dengan taraf signifikansi 5%. Hasil dari penelitian ini adalah 60% sampel terekspresi PARP kuat dengan proporsi terbesar pada kelompok resisten ($p=0,001$) dan 74% sampel terekspresi Bcl-2 lemah dengan proporsi sama pada tiap kelompok respon kemoterapi ($p=0,45$). Respons kemoterapi sangat dipengaruhi oleh proses DNA repair yang dapat dinilai dengan pemeriksaan imunoekspresi PARP. Semakin tinggi imunoekspresi PARP maka semakin tinggi kemampuan DNA repair sehingga semakin tinggi kemungkinan kemoterapi resisten.

Kata kunci: Bcl-2, karsinoma ovarium, kemoterapi, PARP

Poly (ADP-Ribose) Polymerase Immunoexpression as Chemoresistance Marker in Ovarian Carcinoma

Abstract

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the fifth most common cancer and the main cause of gynecological cancer death worldwide. Chemotherapy is the main therapy in advanced stage of EOC. Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) and B cell Lymphoma-2 (Bcl-2) are immunohistochemistry markers that represent influential factors in chemotherapy response which have roles in DNA repair and anti-apoptosis. The aim of this study was to review the correlation between PARP and Bcl-2 expression with chemotherapy response in EOC. This research was performed as analytic-observational with cross-sectional design using paraffin block of patients diagnosed as EOC in 2012–2015 at Anatomical Pathology Department, Hasan Sadikin Hospital Bandung. Total sample was 58 cases which were divided into chemotherapy sensitive and resistant. All samples were stained by immunohistochemistry PARP and Bcl-2 and analysed using Chi-Square test with significant level of 5%. The results of this study showed that 60% of all samples have strong PARP expression whereas the largest proportion is in chemotherapy resistant group ($p=0.001$) and 74% of all samples have weak Bcl-2 expression in each group ($p=0.45$). The conclusion of this study in chemotherapy response was influenced by PARP. Higher PARP immunoexpression showed higher tumour cell ability to repair DNA and higher chemotherapy resistance.

Keywords: Bcl-2, chemotherapy, EOC, PARP

Korespondensi: Retno Westiningrum, dr., Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat 40161, Indonesia, email: retno.westiningrum@gmail.com

Naskah diterima: 30 November 2017, **Diterima untuk diterbitkan:** 12 April 2018, **Diterbitkan:** 1 Juni 2018

Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan keganasan tertinggi peringkat lima di dunia, keganasan ginekologi kedua terbanyak, namun menjadi penyebab kematian utama pada keganasan ginekologi.¹⁻³ Insidensi di Amerika Serikat pada tahun 2016 diperkirakan mencapai 22.280 kasus dan kematian mencapai 14.240 kasus.¹ Secara umum, di Indonesia kanker ovarium menempati urutan ketiga penyebab kematian akibat kanker pada wanita setelah kanker payudara dan serviks.⁴ Karsinoma ovarium memiliki kemampuan bermetastasis dengan tingkat rekurensi tinggi dan resisten terhadap kemoterapi, dan hal tersebut menyebabkan tingkat mortalitas tinggi.⁵ Angka kesintasan hidup lima tahun pasien karsinoma ovarium stadium lanjut hanya mencapai 20–30% walaupun telah mendapatkan pembedahan sitoreduksi dan kemoterapi yang lengkap.⁶ Kemoterapi dengan regimen dasar platinum/karboplatin dikombinasi dengan paclitaxel masih menjadi standar kemoterapi pada karsinoma ovarium, akan tetapi resisten terhadap platinum masih menjadi salah satu faktor utama yang memengaruhi prognosis pasien.⁷ Respons pasien yang dapat diprediksi terhadap platinum akan membantu pasien mendapatkan terapi individu yang selektif.

Based excision repair (BER) merupakan salah satu mekanisme DNA *repair* yang memiliki peran untuk memperbaiki kerusakan pada satu basa di untai tunggal DNA (*single strand DNA* (ssDNA)), termasuk pada DNA yang rusak akibat kemoterapi platinum.^{8,9} *Poly (ADP-ribose) polymerase* (PARP) merupakan enzim yang berperan dalam BER dan bertanggung jawab dalam memulai mekanisme BER pada DNA *repair*.^{9,10} PARP memiliki kemampuan untuk mengenali lokasi kerusakan DNA akibat kemoterapi sehingga mengakibatkan ADP-ribose teraktivasi untuk memulai proses DNA *repair*.^{9,10} Peningkatan imunoekspresi PARP telah ditemukan pada

beberapa jenis tumor, yaitu karsinoma payudara, karsinoma lambung, dan karsinoma *colorectal* yang memiliki kecenderungan resisten terhadap kemoterapi platinum.¹¹⁻¹³ Hal tersebut disebabkan sel tumor memiliki kemampuan untuk mengendalikan regulasi perbaikan DNA. Bila kondisi enzim PARP tersebut dikendalikan oleh sel tumor, maka kematian sel tumor akibat kemoterapi tidak terjadi dan sebaliknya yang terjadi adalah sel tumor bertahan dan dapat memperbaiki DNA yang rusak akibat kemoterapi.¹² Faktor utama lain yang memengaruhi resisten terhadap kemoterapi platinum yaitu mekanisme apoptosis, terutama faktor yang menghambat terjadinya apoptosis akibat pemberian kemoterapi.¹⁴ *B cell lymphoma-2* (Bcl-2) merupakan protein membran intraseluler yang mengkode 26 kD dan memiliki peran menghambat apoptosis. Protein ini terletak pada membran luar mitokondria sehingga memengaruhi mekanisme apoptosis melalui jalur intrinsik (*mitochondrial pathway*).¹⁵ Peningkatan ekspresi Bcl-2 pada beberapa jenis tumor, termasuk karsinoma payudara, karsinoma paru, dan karsinoma *urothelial* memiliki respons yang buruk dan resisten terhadap pemberian kemoterapi platinum.¹⁶⁻¹⁸

Perkembangan berbagai penelitian dengan menggunakan petanda biomolekular dalam memprediksi respons kemoterapi pada seluruh jenis kanker terus meningkat, termasuk dengan menggunakan biomolekular PARP dan Bcl-2. Penemuan akan terapi target baru sebagai antisipasi terjadinya resistensi terhadap kemoterapi, yaitu anti-PARP dan anti-Bcl-2 beserta penggunaannya, telah berkembang pada berbagai tipe kanker terutama pada karsinoma payudara. Akan tetapi, mekanisme dan hubungan antara kedua petanda tumor tersebut dengan respons kemoterapi pada karsinoma ovarium masih menjadi kontroversi, dan hingga saat ini penggunaan terapi target baru tersebut pada karsinoma ovarium masih dalam proses pengembangan.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan mengetahui imunoekspresi PARP dan Bcl-2 sebagai petanda tumor dalam memprediksi respons kemoterapi sehingga diharapkan akan membantu pasien karsinoma ovarium agar mendapatkan terapi yang tepat dan selektif.

Metode

Persetujuan etik penelitian ini diperoleh dari komite etik penelitian kesehatan Universitas Padjadjaran dengan nomor 420/UN6.C.10/PN/2017.

Pasien

Pasien dengan karsinoma ovarium diperoleh dari data RSUP Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia selama periode tahun 2012–2015. Selama periode tersebut diperoleh 254 kasus, namun hanya 58 kasus yang memenuhi syarat kriteria inklusi berdasarkan ketersediaan blok paraffin untuk pewarnaan imunohistokimia, mendapatkan kemoterapi platinum lengkap, dan memiliki data respons kemoterapi berupa nilai CA-125 dan pemeriksaan ultrasonografi. Data karakteristik klinikopatologi berupa usia, jenis histopatologi, dan respons kemoterapi diperoleh dari data rekam medis. Berdasarkan kesepakatan dari *Gynaecologic Cancer InterGroup* (GCIG), respons kemoterapi ditentukan dengan perubahan nilai CA-125 dalam darah dan keberadaan massa baru berdasar atas pemeriksaan ultrasonografi.¹⁹

Imunohistokimia (IHC)

Prosedur standar pewarnaan IHC menggunakan antibodi PARP (GT6212, Genetex, USA) dan antibodi Bcl-2 (Clone124, Cell Marque, USA). Intensitas imunoekspresi PARP dan Bcl-2 dinilai dengan skala 0–3 (0, tidak terwarna; 1+, terwarna lemah; 2+, terwarna sedang; 3+, terwarna kuat) dan distribusi dinilai dengan skala 0–4 (0, negatif; 1+, <20%; 2+, 20–50%; 3+, 50–80%; 4+, >80%).¹²

Penilaian imunoekspresi PARP dan Bcl-2 ditentukan berdasar atas pengalihan intensitas dan distribusi dengan total histoskor lemah 0–4 dan kuat dengan histoskor 6–12.

Analisis statistik

Data penelitian dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square* SPSS 21.0 untuk Windows. Hasil signifikan berdasar atas perhitungan statistik bila didapatkan nilai $p<0,05$.

Hasil

Hasil data pada penelitian ini dikelompokkan berdasarkan usia, jenis histopatologi dan respons kemoterapi. Rentang usia pasien pada penelitian ini yaitu 16–67 tahun dan memiliki pola distribusi normal ($mean=46,95$ dan $median=47,50$). Sebagian besar pasien (25 kasus) berada dalam kelompok dengan rentang usia 41–50 tahun. Berdasarkan jenis histopatologi, pada penelitian ini diperoleh data jenis histopatologi *serous carcinoma* merupakan jenis terbanyak yang ditemukan yaitu sebanyak 24 kasus (Tabel 1).

Hasil analisis statistik pada penelitian ini menunjukkan hubungan signifikan antara imunoekspresi PARP dan respons kemoterapi dengan nilai $p=0,001$. Berbeda halnya dengan imunoekspresi Bcl-2, berdasarkan perhitungan statistik diperoleh nilai $p=0,45$ sehingga tidak diperoleh hubungan yang signifikan antara ekspresi Bcl-2 dan respons kemoterapi (Tabel 2).

Hasil histopatologi karsinoma ovarium menggunakan antibodi PARP dan Bcl-2 menunjukkan adanya variasi ekspresi dan distribusi protein tersebut (Gambar 1). Inti sel tumor pada seluruh tipe histopatologi karsinoma ovarium akan berwarna coklat setelah diinkubasi menggunakan antibodi PARP dan menunjukkan intensitas serta distribusi yang bervariasi: ekspresi lemah (A), ekspresi sedang (B), ekspresi kuat (C). Sitoplasma dan membran sel tumor pada karsinoma ovarium

Tabel 1 Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium

Variabel	n	%
Usia		
≤40 tahun	12	21
41–50 tahun	25	43
>50 tahun	21	36
Jenis histopatologi		
Serous carcinoma	24	41
Mucinous carcinoma	11	19
Endometrioid carcinoma	16	28
Clear cell carcinoma	7	12
Respons kemoterapi		
Sensitif	30	52
Resisten	28	48
Total (Σ)	58	100

akan berwarna coklat setelah diinkubasi menggunakan antibodi Bcl-2 dengan berbagai intensitas dan distribusi: ekspresi lemah (D), ekspresi sedang (E), dan ekspresi kuat (F).

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan pada 58 kasus yang telah mendapatkan kemoterapi platinum lengkap dan memiliki keterangan nilai CA-125 dan melakukan pemeriksaan ultrasonografi setelah 6 bulan terapi di RSUP Hasan Sadikin Bandung selama periode tahun 2012–2015. Selama periode tersebut, diperoleh sebanyak 254 pasien yang didiagnosis karsinoma ovarium. Tingginya insidensi kasus karsinoma ovarium dengan pertumbuhan yang agresif, terdiagnosa pada saat stadium lanjut, dan munculnya resistensi terhadap kemoterapi menjadi dasar dalam sejumlah penelitian.

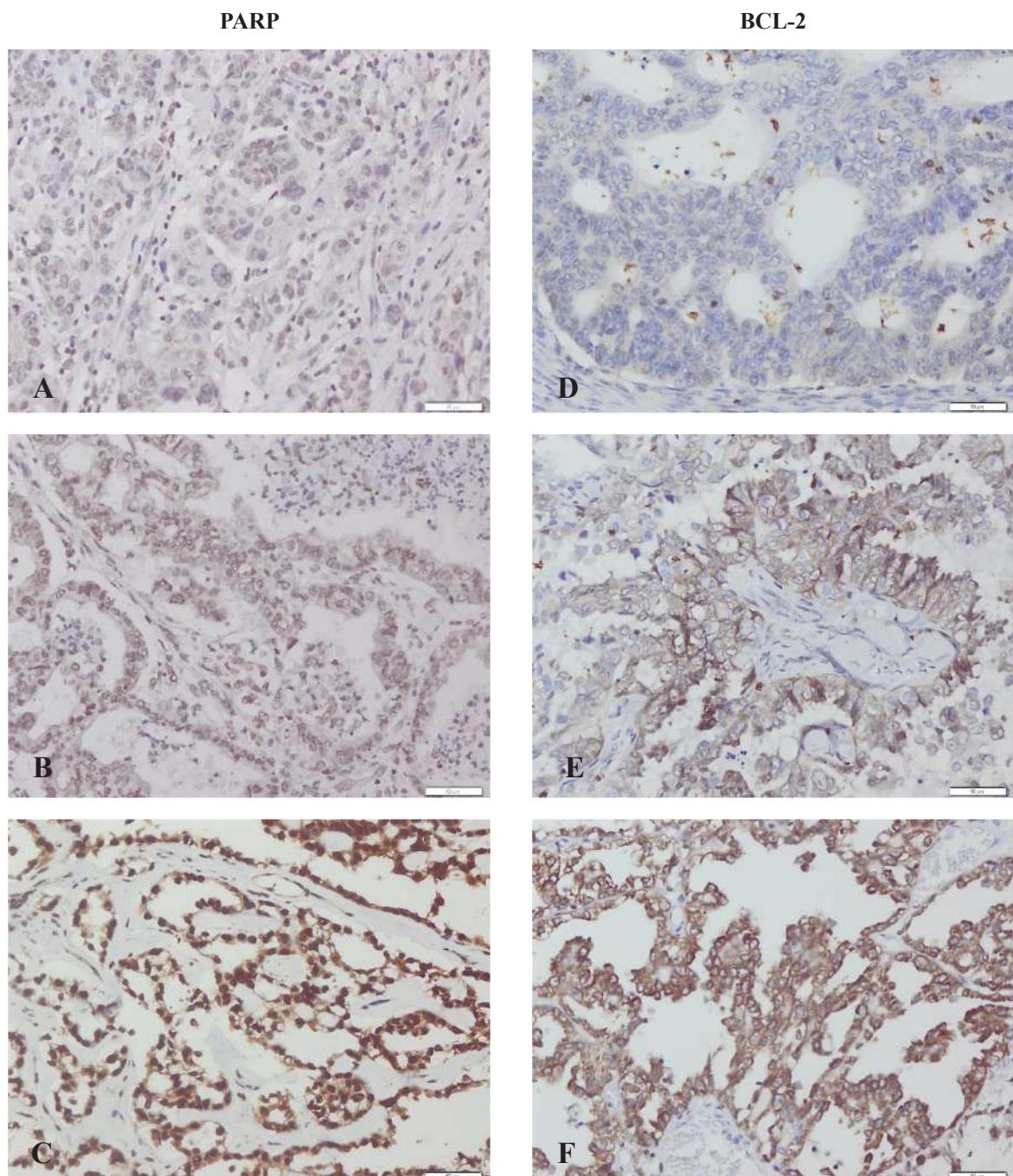
Salah satu hal yang menjadi permasalahan pada karsinoma ovarium yaitu resistensi terhadap kemoterapi. Kemoterapi lini pertama pada karsinoma ovarium adalah platinum. Namun, terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi respons terhadap kemoterapi platinum, di antaranya yaitu akumulasi agen kemoterapi intraseluler yang dipengaruhi oleh reseptor pada membran sel, proses DNA repair dan apoptosis.¹⁴

PARP dan Bcl-2 berperan dalam mekanisme DNA repair dan proses apoptosis. Enzim PARP yang berperan dalam mekanisme DNA repair pada beberapa tipe sel tumor dapat dikendalikan perannya, sehingga pada beberapa tipe sel tumor tersebut, termasuk di antaranya karsinoma ovarium, enzim PARP diubah regulasinya sebagai salah satu jalan bagi sel tumor untuk bertahan dari kematian sel yang diakibatkan oleh agen kemoterapi.¹⁴

Tabel 2 Analisis Statistik Imunoekspresi PARP dan Bcl-2 dengan Respons Kemoterapi

	Respons Kemoterapi		Total (n=58)	p-value
	Sensitif (n=30)	Resisten (n=28)		
PARP				0.001*
Kuat	12	23	35	
Lemah	18	5	23	
Bcl-2				0.45
Kuat	9	6	15	
Lemah	21	22	43	

Keterangan: *signifikan



Gambar 1 Imunoekspresi PARP dan Bcl-2 pada Karsinoma Ovarium. (A) PARP ekspresi lemah, (B) PARP ekspresi sedang, (C) PARP ekspresi kuat, (D) Bcl-2 ekspresi lemah, (E) Bcl-2 ekspresi sedang, (F) Bcl-2 ekspresi kuat. Ukuran skala 50μm.

Sama halnya dengan Bcl-2 yang berperan dalam proses apoptosis, diaktivasinya Bcl-2 pada sel tumor akan mengakibatkan terhambatnya kematian sel yang diharapkan setelah pemberian kemoterapi yang kemudian

menyebabkan terjadinya proliferasi sel yang berlebihan dan menjadikan resisten terhadap kemoterapi.¹⁴ PARP dan Bcl-2 juga memiliki peranan lain terutama dalam perkembangan tumor, progresivitas, dan terapi. Akan

tetapi, mekanisme kerja protein tersebut secara sinergis dalam memengaruhi respons kemoterapi pada karsinoma ovarium belum diketahui secara pasti.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa PARP terekspresi pada sebagian besar sampel penelitian yaitu sebanyak 60%. PARP terekspresi pada seluruh jenis histopatologi pada sampel penelitian dan berdasarkan penilaian statistik, jenis histopatologi tidak memengaruhi ekspresi PARP ($p=0,29$). Hasil yang serupa didapatkan pada penelitian Godoy dkk.²⁰ yang menunjukkan bahwa ekspresi PARP ditemukan pada sebanyak 61% kasus dengan berbagai jenis histopatologi karsinoma ovarium. Hasil penelitian ini terbukti signifikan secara statistik ($p=0,001$) bahwa semakin tinggi ekspresi PARP maka semakin tinggi kemungkinan kemampuan sel tumor pada karsinoma ovarium untuk resisten terhadap kemoterapi platinum. Berdasarkan hal tersebut, PARP dapat menjadi salah satu petanda biomolekular untuk memprediksi respons kemoterapi platinum.

DNA repair memiliki peran yang sangat penting. Kegagalan pada mekanisme tersebut akan dapat menyebabkan terjadinya resisten terhadap kemoterapi. Kini, pada mekanisme DNA repair ditemukan satu konsep baru yang disebut “*synthetic lethality*”, yaitu apabila ditemukan satu mekanisme DNA repair hilang atau terganggu, maka sel tumor akan menggunakan mekanisme perbaikan yang lain, sehingga mekanisme alternatif tersebut menjadi pilihan penentu untuk dihambat atau dihilangkan sehingga dapat memastikan terjadinya kematian sel. Konsep baru tersebut mulai berkembang terutama pada karsinoma ovarium dengan mutasi BRCA 1/2.²¹

Berdasar atas konsep tersebut, standar terapi karsinoma ovarium mendapat tambahan alternatif pilihan dalam penatalaksanaannya. Saat ini, standar terapi pada karsinoma ovarium dengan stadium lanjut adalah operasi pengangkatan massa secara optimal (*optimal*

surgical debulking) dan diberikan kemoterapi dengan regimen platinum dan taxane. Semakin tingginya kasus karsinoma ovarium yang mengalami rekurensi menyebabkan regimen kemoterapi berubah.^{21,22} Adanya konsep *synthetic lethality* pada proses DNA repair menjadi salah satu pilihan terapi yang menjanjikan yaitu dengan memberikan terapi target baru yang akan dapat merusak kemampuan sel tumor untuk bertahan dari efek kemoterapi awal. Terutama pada PARP, saat ini telah mulai dikembangkan terapi target baru yang berperan sebagai anti-PARP baik digunakan sebagai terapi tunggal (*olaparib*) maupun dikombinasi dengan kemoterapi lain seperti *veliparib* dan *niraparib* yang dapat dikombinasi dengan *cisplatin*, *carboplatin* dan *bevacizumab*. Regimen terapi tersebut telah disetujui oleh *The Food and Drug Administration* (FDA) sejak tahun 2014 dan terus dikembangkan hingga saat ini.^{21,23}

Berbeda dengan PARP, imunoekspresi pada Bcl-2 pada penelitian ini menunjukkan ekspresi lemah pada sebagian besar kasus yaitu sebanyak 74%. Berdasarkan analisis statistik, keberadaan jenis hitopatologi terhadap ekspresi Bcl-2 menjadi salah satu faktor yang memengaruhi, sedangkan faktor usia bukan merupakan faktor yang memengaruhi. Hasil yang serupa ditemukan pada penelitian oleh Chudecka dkk.²⁴ yang memperlihatkan hasil bahwa ekspresi Bcl-2 dipengaruhi oleh jenis histopatologi dan oleh karenanya ekspresi Bcl-2 tidak memiliki hubungan signifikan dengan respons kemoterapi pada karsinoma ovarium. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menggali peran protein-protein pada proses apoptosis terhadap respons kemoterapi.

Bcl-2 yang berperan sebagai anti-apoptosis pada beberapa tumor dapat menunjukkan imunoekspresi tinggi yang memperlihatkan kemampuan sel tumor untuk menginhibisi proses apoptosis.^{16,18} Chan dkk.²⁵ menjelaskan

bahwa Bcl-2 (protein anti-apoptosis, Clone124) memiliki karakteristik yang berbeda yang akan menunjukkan ekspresi lemah hingga negatif pada karsinoma ovarium. Hal ini dipengaruhi oleh biomolekuler lain seperti p53 yang merupakan salah satu penyebab timbulnya karsinoma ovarium. Protein p53 yang ditemukan pada sel tumor tersebut akan berinteraksi dan menurunkan regulasi Bcl-2 sehingga bila dinilai dengan pemeriksaan imunohistokimia akan menunjukkan ekspresi lemah hingga negatif. Imunoekspresi lemah pada Bcl-2 ini menjadi sulit untuk dinilai dan pada penelitian ini imunoekspresi Bcl-2 masih belum dapat digunakan sebagai petanda biomolekuler untuk memprediksi respons kemoterapi terutama pada karsinoma ovarium. Terapi target pilihan yang muncul dari mekanisme kerja Bcl-2 pun masih terus dikembangkan. Berbagai jenis regimen terapi anti-Bcl-2 yang ditemukan seperti HA-141, Gossypol, ABT-737, ABT-263 dan masih banyak jenis anti-Bcl-2 lainnya masih dalam pengembangan dan belum digunakan secara rutin sebagai terapi target. Mekanisme kerja yang berbeda pada tiap jenis kanker merupakan salah satu hambatan digunakannya terapi tersebut.^{26,27}

Simpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa imunoekspresi PARP pada karsinoma ovarium memiliki hubungan signifikan dengan respons kemoterapi platinum. Imunoekspresi tinggi pada PARP dapat digunakan sebagai petanda untuk memprediksi kejadian kemoresisten terhadap platinum pada pasien karsinoma ovarium, namun tidak dengan Bcl-2. Penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme DNA repair, proses apoptosis serta faktor-faktor lain yang memengaruhi respons kemoterapi sangat diharapkan dengan tujuan agar dapat memberikan terapi terbaik dan selektif pada seluruh pasien karsinoma ovarium.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Fathul Huda, dr., Ph.D dan Sri Mulyati, dr. atas komentar, koreksi dan saran terhadap artikel ini.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa penelitian ini tidak memiliki konflik kepentingan.

Daftar Pustaka

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21332
2. SaadAF,HuW,SoodAK.Microenvironment and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Horm Cancer. 2010; 1(6):277–90. doi: 10.1007/s12672-010-0054-2.
3. Abbas TR, Matar ER. The incidence and histopathological patterns of ovarian tumours in bab Alshaaria University Hospitals: Retrospective study. Nat Science. 2015;13(4):37–41. doi: 10.7537/marsnsj 130415.06
4. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. J Gynecol Oncol. 2009;20(1):8–10. doi: 10.3802/jgo.2009.20.1.8
5. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest reasearch and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(4):211–24. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.5
6. Budiana ING, Hoesin F. Profil ekspresi caspase-3 pada kanker ovarium tipe epitel. Indonesian J Cancer. 2013;7(3):85–91.
7. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, Mitchell CL, Kumaran GC, Welch RS, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for

- platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(1):58–65. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182049273.
- 8. Dexheimer TS. DNA repair pathways and mechanism. *DNA Repair of Cancer Stem Cells.* 2013;19–32. doi: 10.1007/978-94-007-4590-2_2
 - 9. Frey MK, Pothuri B. Targeting DNA repair: Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Transl Cancer Res.* 2015;4(1):84–96. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2015.01.09
 - 10. Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(1):i40–44. doi: 10.1093/annonc/mdw094.
 - 11. Sulzyc-Bielicka V, Domagala P, Hybiak J, Majewicz-Broda A, Safranow K, Domagala W. Colorectal cancers differ in respect of PARP-1 protein expression. *Pol J Pathol.* 2012;63(2):87–92.
 - 12. Rojo F, García-Parra J, Zazo S, Tusquets I, Ferrer-Lozano J, Menendez S, et al. Nuclear PARP-1 protein overexpression is associated with poor overall survival in early breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;23 (5):1156–64. doi: 10.1093/annonc/mdr361.
 - 13. Liu Y, Zhang Y, Zhao Y, Gao D, Xing J, Liu H. High PARP-1 expression is associated with tumor invasion and poor prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2016;12(5):3825–35. doi: 10.3892/ol.2016.5169
 - 14. Kigawa J. New strategy for overcoming resistance to chemotherapy of ovarian cancer. *Yonago Act med.* 2013;56(2):43–50.
 - 15. Dai H, Meng X, Kaufmann SH. BCL2 family, mitochondrial apoptosis, and beyond. *Cancer Transl Med.* 2016;2(1):7–20. doi: 10.4103/2395-3977.177558
 - 16. Chen X, Wu J, Lu H, Huang O, Shen K. Measuring B-tubulin III, Bcl-2, and ERCC1 improves pathological complete remission predictive accuracy in breast cancer. *Cancer Sci.* 2012;103(2):262–8. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02135.x
 - 17. Peng Y, Wang L, Qing Y, Li C, Ren T, Li Q, et al. Polymorphisms of BCL2 and BAX genes associate with outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Sci Rep.* 2015;5:17766. doi: 10.1038/srep17766.
 - 18. Kiss B, Skuginna V, Fleischmann A, Bell RH, Collins C, Thalmann GN, et al. Bcl-2 predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is overexpressed in lymph node metastases of urothelial cancer of the bladder. *Urol Oncol.* 2014; 33(4):166.e1–8. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.12.005
 - 19. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thingpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):419–23. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182070f17.
 - 20. Godoy H, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Miller A, Lele S, Odunsi K. Expression of poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase and p53 in epithelial ovarian cancer and their role in prognosis and disease outcome. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(2):139–44. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181fa5a64.
 - 21. Gien LT, Mackay HJ. The emerging role of PARP inhibitors in the treatment of epithelial ovarian cancer. *J Oncol.* 2010; 2010(151750):1–6. doi: 10.1155/2010/151750
 - 22. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstetr Gynecol.* 2009;21(1):1–24. doi: 10.1097/GCO.0b013e32831f32.
 - 23. Kelley MR, Logsdon D, Fishel ML.

- Targeting DNA repair pathways for cancer treatment: What's new?. Future Oncol. 2014;10(7):1215–37. doi: 10.2217/fon.14.60.
24. Chudecka-Głaz AM, Cymbaluk-Płoska AA, Menkiszak JL, Sompolska-Rzechuka AM, Tołoczko-Grabarek AI, Rzepka-Górska IA. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. J Ovarian Res. 2014;7(1):62–79. doi: 10.186/1757-2215-7-62
25. Chan WY, Cheung KK, Schorge JO, Huang LW, Welch WR, Bell DA, et al. Bcl-2 and p53 protein expression, apoptosis, and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers. Am J Pathol. 2000;156(2):409–17. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64744-X
26. Weyhenmeyer B, Murphy AC, Prehn JHM, Murphy BM. Targeting the anti-apoptotic Bcl-2 family members for the treatment of cancer. Exp Oncol. 2012;34(3):192–9.
27. Wang H, Zhang Z, Wei X, Dai R. Small-molecule inhibitor of Bcl-2 (TW-37) suppresses growth and enhances cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells. J Ovarian Res. 2015;8:1–3. doi: 10.1186/s13048-015-0130-x