

RESEARCH ARTICLE

Pengembangan Eksplorasi Determinan Respons Neoajuan Kemoterapi Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal Berbasis Kuantifikasi Penanda Penekan Tumor

M. Bachtiar Budianto*

Department Bedah Onkologi Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang

*Corresponding Author: bachtiarbudianto@yahoo.com

ABSTRACT

The management of locally advanced breast cancer is still an issue and challenge for every oncologist, including low patient survival rates, high recurrences and unpredictable chemotherapy responses. Aggressive behavior of cancer cells is a determinant of poor therapeutic outcomes, predominantly due to inhibition of tumor suppressor p53 activity. This study aims to examine the response of neoadjuvant chemotherapy based on p53 expression in cancer tissue prior to administration of neoadjuvant chemotherapy. At least 80 patients with locally advanced breast cancer who will receive neoadjuvant chemotherapy regimens of taxane or anthracycline types were included in this retrospective cohort study. The results of cancer tissue biopsies before chemotherapy were isolated for the process of p53 staining using the immunohistochemical method, followed by monitoring the response after giving neoadjuvant chemotherapy for 3 cycles with an interval of 4 weeks each administration. Chemotherapy response was based on RECIST 1.1 criteria by validating changes in tumor volume before and after administration of neoadjuvant chemotherapy. The results of this study indicated that p53 expression in locally advanced breast cancer tissue did not affect differences in response to neoadjuvant chemotherapy ($p=0,6,21$), p53 expression significantly increased the positive response after administration of taxane-based chemotherapy better than anthracycline-based chemotherapy ($OR\ 4.64;p=0.036$). Based on these findings,

it can be concluded that the presence of p53 contributes to the efficacy of neoadjuvant chemotherapy regimens but cannot be used as a clinical predictor of response. It is still necessary to study the mechanism of the role of p53 in the drug efflux mechanism pathway which increases the risk of a negative chemotherapy response.

Keywords: Breast cancer, LABC, neoadjuvant chemotherapy

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah bentuk kanker yang paling umum pada wanita, melansir data Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia.¹ Sementara itu, 70% kasus kanker payudara diidentifikasi dalam kondisi yang telah lanjut dengan estimasi 40.000 wanita meninggal karena penyakit ini setiap tahunnya, biasanya setelah metastasis atau munculnya sel tumor yang resistan terhadap obat. Metastasis dan resistensi obat telah banyak dikembangkan sebagai kandidat target terapi kanker melalui pengendalian proliferasi sel kanker.^{2,3}

Disfungsi atau mutasi tumor supresor gen p53 yang terletak pada pada kromosom 17

merupakan protein pro-apoptotik yang banyak dikaitkan dengan kanker payudara invasif. p53 tidak hanya berperan menginduksi penghentian siklus sel dan apoptosis, namun juga menghambat angiogenesis yang tergantung pada *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai mediator pertumbuhan tumor secara cepat dan resistensi obat.^{4,5} Aktivitas p53 dimulai ketika stimulus penyebab kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) secara masif memodulasi akumulasi p53 di mitokondria diikuti dengan perubahan permeabilitas membran mitokondria atau yang disebut dengan *mitochondrial outer membrane permeabilization* (MOMP).^{5,6} Peningkatan permeabilitas mitokondria menyebabkan pelepasan sehingga protein pro-apoptosis yang menginduksi kematian sel. Program ini tidak saja penting untuk homeostasis perbaikan DNA namun juga menjadi bagian penting regulasi *self renewal cancer stem cells* (CSCs) terkait dengan fungsi penekan tumor.^{6,7,8}

Tumor supresor seringkali mengalami penurunan atau delesi pada kanker, dan paling banyak ditemui adalah tipe mutasi p53 yang menyebabkan hilangnya fungsi penekan tumor diikuti dengan aktivitas onkogen yang menunjang pertumbuhan tumor.^{9,10} Mutasi atau gangguan fungsi p53 terutama pada *DNA-binding domain*, umumnya dikaitkan dengan perubahan kecepatan proliferasi sel, respons anti kanker yang buruk serta prognosis penderita yang lebih jelek.^{11,12} Berdasarkan hal ini maka pentargetan p53 untuk terapi kanker merupakan strategi yang menarik dan menjanjikan pada penanganan kanker.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan relevansi ekspresi p53 pada jaringan hasil biopsi kanker payudara sebelum pemberian kemoterapi neoajuvan sebagai determinan respons kemoterapi neoajuvan penderita kanker payudara stadium lanjut lokal.

METODE

Skrining partisipan

Penetapan pasien kanker payudara stadium lanjut lokal didasarkan pada expert judgement konsultan bedah onkolog merujuk pada peduan penetapan stadium IIIA (T3N1M0 dan any T, N2M0), stadium IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0) dan stadium IIIC (Any T, N3M0) menurut sistem *Tumor-Node-Metastasis* (TNM) dari *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) edisi kedelapan tahun 2018 yang ditegakkan melalui triple diagnostik dan pemeriksaan penunjang lainnya (thorax foto dan USG abdomen). Penelitian ini dilakukan di poli rawat jalan onkologi Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Saiful Anwar Malang pada periode bulan Januari 2021 hingga Juni 2022.

Pasien yang pernah menjalani prosedur open biopsi sebelum kemoterapi neoajuvan dan telah mendapatkan terapi neoajuvan 3 siklus baik berbasis takson ataupun antrasiklin direkrut dalam penelitian ini. Selanjutnya berdasarkan data pasien, selanjutnya dilakukan validasi ketersediaan jaringan di laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Data pasien yang lengkap termasuk ukuran tumor sebelum dan setelah kemoterapi neoajuvan 3 siklus dan jaringan yang tersedia dengan kualitas bagus dimasukkan dalam kriteria partisipan.

Praparasi sampel

Praparasi sampel jaringan hasil open biopsi yang sudah tersimpan dalam bentuk blok parafin yang masih bagus dilakukan pemotongan dengan ukuran 1-4 μ M kemudian diletakkan di atas gelas objek diikuti dengan persiapan pemulasan anti human p53. seluruh proses preparasi sampel jaringan hingga pemulasan dan interpretasi dilakukan oleh tim Patologi Anatomi RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Pengukuran ekspresi p53 jaringan

Ekspresi p53 diperiksa menggunakan metode imunohistokimia dengan anti-human p53 (DO-1: sc-126) merujuk pada protokol pemulasan (*staining*) jaringan yang ada pada *data sheet* antibodi. Pewarnaan terdeteksi dengan sistem deteksi I-View DAB.¹³ Kuantifikasi hasil *staining* didasarkan pada kategori *negative staining* dan *positive staining*.

Kemoterapi neoajuvan

Pengobatan kanker dengan obat sitotoksik antineoplasma yang diberikan secara intravena dengan dosis berdasarkan *body surface area* (BSA) sebelum terapi utama pembedahan dengan regimen berbasis antrasiklin (AC/EC/FAC/FEC) sebanyak minimal tiga kali pemberian dengan selang waktu 21 hari (AC: doksorubisin 60 mg/m²-siklofosfamid 600 mg/m²; EC: epirubisin 100mg/m²-siklofosfamid 600 mg/m²; FAC (5FU 500mg/m²-doksorubisin 60 mg/m²-siklofosfamid 500 mg/m²); FEC (5FU 500mg/m²-epirubisin 100mg/m²-siklofosfamid 500 mg/m²) atau dengan regimen berbasis taksan (TC) sebanyak minimal tiga kali pemberian dengan selang waktu 3 minggu (TC: doksetaksel 75 mg/m²-siklofosfamid 600 mg/m² atau paclitaxel 175 mg/m²-siklofosfamid 600mg/m²)

Evaluasi respon kemoterapi

LABC dapat dikelompokkan menjadi T2 (2cm - ≤ 5cm); T3 (>5cm); serta T4 berupa ukuran diameter terpanjang dalam satuan cm menggunakan alat tumorimeter atau jangka sorong caliper dan diukur dalam dua kali kesempatan, yaitu sebelum dilakukan kemoterapi neoajuvan dan sesudah dilakukan kemoterapi neoajuvan. Respons yang dinilai yaitu respons positif (*complete response* dan *partial response*) dan respons negatif (*stable disease* dan *progressive disease*).

Analisis data

Data yang terkumpul kemudian di analisis dengan menggunakan software STATA 14 dengan batas signifikansi < 0,05. karakteristik data partisipan meliputi usia, stadium, staging TNM, grading, sub tipe molekuler, jenis kemoterapi dan sub tipe histopatologi dianalisis dengan uji deskriptif. Hubungan ekspresi p53 dengan respons kemoterapi di validasi dengan Chi2 test dan analisis regresi logistik.

HASIL

Karakteristik dasar partisipan

Dari 80 partisipan yang dilibatkan dalam penelitian ini, sebagai besar partisipan berusia 35-55 tahun dengan stadium terbanyak adalah IIIB. Sub tipe Luminal A dan B mendominasi sebagai besar kasus kanker payudara, sebagaimana disebutkan pada beberapa publikasi terdahulu.¹⁴⁻¹⁶

Tabel 1. Karakteristik dasar partisipan kanker payudara stadium lanjut lokal

Karakteristik	n(%)
Usia	
≤35 tahun	1 (1,4)
35-45 tahun	32 (41,7)
45-55 tahun	33 (41,7)
>55 tahun	14 (15,3)
Stadium	
IIIA	24 (31,9)
IIIB	52 (62,5)
IIIC	4 (5,6)
Subtipe	
Luminal A	24 (29,2)
Luminal B HER2 (-)	19 (22,2)
Luminal B Her2 (+)	20 (26,4)
HER2 type	8 (11,1)
Basal Like / TNBC	3 (2,8)
Luminal type her 2 eq	6 (8,3)

Staging T

T2 (2cm - ≤ 5cm)	3 (4,2)
T3 (> 5cm)	21 (27,8)
T4(ukuran berapapun)	56 (68,1)

Staging N

N0	5 (5,6)
N1	62 (76,4)
N2	9 (12,5)
N3	4 (5,6)

Jenis Histologi PA

Ductal Ca invasive /NST	67 (84,7)
Lobular Ca invasive	10 (11,1)
Metaplastic ca	1 (1,4)
Mucinous Ca	1 (1,4)
Mixed Ca	1 (1,4)

Gradasi HistoPA

Gr I	12 (16,7)
Gr II	35 (41,7)
Gr III	33 (41,7)

Jenis Kemoterapi

Antrasiklin	41 (92,7)
Taksan	39 (87,2)

Sebagian besar kategori staging partisipan adalah T4 yang merupakan batasan kanker dengan perluasan pada dinding dada dan kulit dengan perubahan makroskopis, dan kategori N1 dimana kanker dengan metastasis ipsilaterla level I dan II di kelenjar life aksila.¹⁷ Merujuk pada tabel 1. jenis kanker payudara stadium lanjut lokal menurut kategori histopatologi, sebagian besar partisipan termasuk pada tipe ductal cancer invasive dengan grade II dan III. Jumlah partisipan yang mendapatkan kemoterapi neoajuvan berbasis taksan ataupun antrasiklin dalam penelitian ini mempunyai proporsi yang hampir sama.

Gambaran respons kemoterapi pasien kanker payudara stadium lanjut lokal pasca pemberian kemoterapi neoajuvan 3 siklus

Berdasarkan analisis respons kemoterapi

neoajuvan, diketahui bahwa sebagian besar jaringan yang mengekspresikan p53 menunjukkan kecenderungan respons kemoterapi yang positif, meski tidak didapatkan perbedaan respons kemoterapi neoajuvan yang signifikan antara pasien yang mengekspresikan p53 tinggi ataupun negatif ($p=0,621$). Setidaknya terdapat 36,7% pasien dengan ekspresi p53 positif menunjukkan respons negatif (*stabel disease* ataupun *progresive disease*) pasca pemberian kemoterapi neoajuvan (Tabel 2).

Tabel 2. Respons kemoterapi pasien kanker payudara stadium lanjut lokal berbasis ekspresi p53

Respons Kemoterapi n(%)	Ekspresi p53		Nilai p
	Tinggi (n=71)	Negatif (n=8)	
A. Positif	43(54,4)	4(5,1)	0,621
B. Negatif	29(36,7)	4(5,1)	

Nilai $p=Chi-square$ test

Ekspresi p53 pada jaringan hasil open biopsi kanker payudara stadium lanjut lokal memprediksi peluang respons positif pasca pemberian kemoterapi neoajuvan berbasis taksan selama 3 siklus lebih baik dibandingkan nilai prediksi respons kemoterapi berbasis antrasiklin dengan *Odd Ratio* (OR) 4,64 (Tabel 3).

Tabel 3. Relevansi Respons kemoterapi pasien kanker payudara stadium lanjut lokal berbasis ekspresi p53 dan jenis kemoterapi

Jenis Kemoterapi	Ekspresi p53		OR
	Nilai z	Nilai p	Respons positif
A. Antrasiklin	-0,75	0,453	0,39
B. Taksan	1,57	0,118	4,64

Nilai OR hasil analisis regresi logistik

PEMBAHASAN

Resistensi obat sitotoksik masih menjadi salah satu *issue* yang dihadapi dalam pengobatan

kanker payudara. Sebagian mekanisme resistensi obat terjadi akibat ketidakseimbangan aktivasi *pro-drug* metabolik dan inaktivasi obat, perubahan target molekuler, serta mekanisme mengenai perbaikan atau modifikasi DNA dalam keseimbangan pro dan antiapoptosis.¹⁸⁻²⁰ Mekanisme resistensi terhadap agen antikanker juga terkait dengan mutasi p53 pada sel kanker yang kemudian memodulasi sejumlah perubahan lingkungan mikro tumor sebagai *hallmark of cancers*.²¹ Perubahan fungsi ekstraseluler *wild-type* p53 membentuk sejumlah kaskade dalam jaringan tumor yang merubah aktivitas onkogenik di fase awal melalui jalur peningkatan aktivitas mTOR.²²⁻²⁴

Temuan pada penelitian ini menunjukkan bahwa p53 yang terekspresi tinggi pada jaringan hasil open biopsi kanker payudara stadium lanjut lokal, cenderung menunjukkan respons kemoterapi yang positif pasca pemberian kemoterapi neoajuvan, meski tidak signifikan secara statistik. Hal ini menunjukkan bahwa, keberadaan p53 mempunyai fungsi untuk mempromosikan lingkungan mikro penekan tumor melalui pengendalian sejumlah protein target yang mengatur siklus sel. p53 mengatur sekresi seluler serta memodulasi parameter lingkungan mikro, termasuk pH, vaskularisasi, dan struktur ekstraselular matriks sehingga memengaruhi perilaku sel melalui pengaturan kecepatan penuaan sel (*senescence*), apoptosis dan pengaturan produksi *reactive oxygen species* (ROS).²⁵

Interaksi p53 dengan regimen kemoterapi neoajuvan, sebagaimana disebutkan pada studi yang dilakukan Wu *et al.*, (2021) yang menyatakan bahwa aktivasi p53 memediasi efek apoptosis paclitaxel *in vitro*.²⁶ Studi tersebut mendukung temuan Lanni *et al.*, (1997) yang menyatakan bahwa paclitaxel menginduksi produksi *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) yang menyebabkan aktivasi p53 dan apoptosis.²⁷ Kesimpulan studi tersebut menyatakan bahwa

kemajuan paclitaxel *in vivo* mungkin tidak hanya disebabkan oleh aktivitas penstabil mikrotubulusnya,²⁸ tetapi juga kemampuannya untuk mengaktifkan pelepasan sitokin penginduksi apoptosis secara lokal.²⁶ Disisi lain, antrasiklin meningkatkan ekspresi protein p53 *in vitro* dalam sel wt-p53 tetapi tidak dalam sel mt-p53 yang kemudian mengaktifasi caspase 3/7 dan *clavage-PARP* (fragmentasi protein PARP).^{28,29} Studi lain juga menyatakan temuan bahwa mutasi p53 yang divalidasi dengan metode PCR tidak memprediksi respons terhadap kemoterapi neoajuvan yang intens pada dua sub tipe kanker payudara TNBC dan HER2-*positive*.³⁰ Hal ini menunjukkan bahwa ada jalur yang kemungkinan menjelaskan hubungan tidak langsung p53 dengan respons kemoterapi neoajuvan yang masih perlu dikaji pada studi lebih lanjut dimasa mendatang.

KESIMPULAN

Keberadaan p53 memberikan kontribusi peningkatan efikasi regimen kemoterapi neoajuvan namun belum bisa digunakan sebagai prediktor klinis respons kemoterapi neoajuvan pada kasus kanker payudara stadium lanjut lokal. Sebagai tindak lanjut kajian ini maka, masih perlu dikembangkan kajian mekanisme peran p53 terhadap mekanisme *drug efflux* yang meningkatkan risiko prognosis respons negatif kemoterapi sehingga dapat menjelaskan jalur *crosstalk* resistensi obat.

Acknowledgement

Terima kasih kepada tim penelitian dari divisi patologi anatomi RSUD dr. Saiful Anwar Malang yang mendukung proses preparasi sampel dan pulasan p53 serta para trainee bedah onkologi yang terlibat dalam rangkaian *research*.

Abbreviation

AJCC : *The American Joint Committee on Cancer*

BSA : *body surface area*

CSC : *cancer stem cells*

DAB : *3,3'-diaminobenzidine*

DNA : *Deoxyribonucleic Acid*

HER2 : *human epidermal growth factor receptor*

MOMP : *mitochondrial outer membrane permeabilization*

mTOR : *mammalian target of rapamycin*

NFkB : *nuclear factor kappa beta*

PARP : *Poly (ADP-ribose) polymerase*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

pH : *Potencial of Hydrogen*

ROS : *reactive oxygen spesies*

RSUD : *Rumah Sakit Umum Daerah*

TNBC : *triple negative breast cancer*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alpha*

TNM : *Tumor-Node-Metastasis*

VEGF : *vascular endothelial growth factor*

REFERENSI

1. **KEMENKES RI (2022)** Kanker Payudara Paling Banyak di Indonesia, Kemenkes Targetkan Pemerataan Layanan Kesehatan, diakses <https://www.kemkes.go.id/article/view/22020400002/kanker-payudaya-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan.html>.
2. Duffy, M. J., Synnott, N. C., & Crown, J. (2018). Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast cancer research and treatment*, 170(2), 213–219. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4753-7>
3. Hientz, K., Mohr, A., Bhakta-Guha, D., & Efferth, T. (2017). The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy. *Oncotarget*, 8(5), 8921–8946. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13475>
4. Ozaki, T., & Nakagawara, A. (2011). Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. *Cancers*, 3(1), 994–1013. <https://doi.org/10.3390/cancers3010994>
5. Vodicka, P., Andera, L., Opattova, A., & Vodickova, L. (2021). The Interactions of DNA Repair, Telomere Homeostasis, and p53 Mutational Status in Solid Cancers: Risk, Prognosis, and Prediction. *Cancers*, 13(3), 479. <https://doi.org/10.3390/cancers13030479>
6. Williams, A. B., & Schumacher, B. (2016). p53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(5), a026070. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026070>
7. Wang, Y. H., Ho, T. L. F., Hariharan, A., Goh, H. C., Wong, Y. L., Verkaik, N. S., Lee, M. Y., Tam, W. L., van Gent, D. C., Venkitaraman, A. R., Sheetz, M. P., & Lane, D. P. (2022). Rapid recruitment of p53 to DNA damage sites directs DNA repair choice and integrity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(10), e2113233119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113233119>
8. Hu, J., Cao, J., Topatana, W., Juengpanich, S., Li, S., Zhang, B., Shen, J., Cai, L., Cai, X., & Chen, M. (2021). Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies. *Journal of hematology & oncology*, 14(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01169-0>
9. Clarke, T. L., & Mostoslavsky, R. (2022). DNA repair as a shared hallmark in cancer and ageing. *Molecular oncology*, 16(18), 3352–3379. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13285>
10. Zhao, D., Tahaney, W. M., Mazumdar, A., Savage, M. I., & Brown, P. H. (2017). Molecularly targeted therapies for p53-mutant cancers. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 74(22), 4171–4187. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2575-0>
11. Sun, X., Dyson, H. J., & Wright, P. E. (2021). A phosphorylation-dependent switch in the disordered

- p53 transactivation domain regulates DNA binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(1), e2021456118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021456118>
12. Liou, S. H., Singh, S. K., Singer, R. H., Coleman, R. A., & Liu, W. L. (2021). Structure of the p53/RNA polymerase II assembly. *Communications biology*, 4(1), 397. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01934-4>
 13. Yemelyanova, A., Vang, R., Kshirsagar, M. et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol* 24, 1248–1253 (2011). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.85>
 14. Pandit, P., Patil, R., Palwe, V., Gandhe, S., Patil, R., & Nagarkar, R. (2019). Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *European journal of breast health*, 16(1), 39–43. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4997>
 15. Serrano-Gomez, S. J., Sanabria-Salas, M. C., Hernández-Suarez, G., García, O., Silva, C., Romero, A., Mejía, J. C., Miele, L., Fejerman, L., & Zabaleta, J. (2016). High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*, 37(7), 669–676. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw043>
 16. Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. (2020). Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw Open*, 3(8), e2013226. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13226
 17. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.
 18. Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S., & Baradaran, B. (2017). The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 7(3), 339–348. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.041>
 19. Zhou, J., Kang, Y., Chen, L., Wang, H., Liu, J., Zeng, S., & Yu, L. (2020). The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Frontiers in pharmacology*, 11, 343. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00343>
 20. Zheng H. C. (2017). The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers. *Oncotarget*, 8(35), 59950–59964. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19048>
 21. Souza, L. C. M. E., Faletti, A., Veríssimo, C. P., Stelling, M. P., & Borges, H. L. (2022). p53 Signaling on Microenvironment and Its Contribution to Tissue Chemoresistance. *Membranes*, 12(2), 202. <https://doi.org/10.3390/membranes12020202>
 22. Ghatak, D., Das Ghosh, D., & Roychoudhury, S. (2021). Cancer Stemness: p53 at the Wheel. *Frontiers in oncology*, 10, 604124. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.604124>
 23. Phatak, V., von Grabowiecki, Y., Janus, J., Officer, L., Behan, C., Aschauer, L., Pinon, L., Mackay, H., Zanivan, S., Norman, J. C., Kelly, M., Le Quesne, J., & Muller, P. A. J. (2021). Mutant p53 promotes RCP-dependent chemoresistance coinciding with increased delivery of P-glycoprotein to the plasma membrane. *Cell death & disease*, 12(2), 207. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03497-y>
 24. Cui, D., Qu, R., Liu, D., Xiong, X., Liang, T., & Zhao, Y. (2021). The Cross Talk Between p53 and mTOR Pathways in Response to Physiological and Genotoxic Stresses. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 775507. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.775507>
 25. Agupitan, A. D., Neeson, P., Williams, S., Howitt, J., Haupt, S., & Haupt, Y. (2020). P53: A Guardian of Immunity Becomes Its Saboteur through Mutation. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3452. <https://doi.org/10.3390/ijms21103452>
 26. Wu, W., Wei, T., Li, Z., Zhu, J. (2021). p53-dependent apoptosis is essential for the antitumor effect of paclitaxel response to DNA damage in papillary thyroid carcinoma. *International Journal of Medical Sciences*, 18(14), 3197-3205. <https://doi.org/10.7150/ijms.61944>

27. Lanni, J. S., Lowe, S. W., Licitra, E. J., Liu, J. O., & Jacks, T. (1997). p53-independent apoptosis induced by paclitaxel through an indirect mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(18), 9679–9683. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9679>
28. Abal, M., Andreu, J. M., & Barasoain, I. (2003). Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Current cancer drug targets*, 3(3), 193–203. <https://doi.org/10.2174/1568009033481967>
29. Sony Pandey, Leonard Lothstein, Maria Cekanova. (2018). Anthracycline-induced apoptosis through caspase3/7 activity is p53-dependent in bladder cancer cells [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting; 2018 Apr 14-18; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res*, 78(13 Suppl), Abstract nr 885.
30. Darb-Esfahani, S., Denkert, C., Stenzinger, A., Salat, C., Sinn, B., Schem, C., Endris, V., Klare, P., Schmitt, W., Blohmer, J. U., Weichert, W., Möbs, M., Tesch, H., Kümmel, S., Sinn, P., Jackisch, C., Dietel, M., Reimer, T., Loi, S., Untch, M., ... Loibl, S. (2016). Role of TP53 mutations in triple negative and HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy. *Oncotarget*, 7(42), 67686–67698. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11891>