

談癌症治療的抗藥性

文、圖/張景明 張金堅*

澄清醫院中港院區 血液腫瘤科
澄清醫院中港院區 外科*

前言

“化學治療”(chemotherapy)這個名詞是由諾貝爾醫學獎得主，德國科學家保羅·埃爾利希(Paul Ehrlich)於西元1900年代首先提出，他將化學治療定義為，藉由使用化學藥物來治療疾病。然而當時的治療效果並不好，也因此手術與放射治療主宰了整個癌症的治療，一直到1960年代。然而癌症的治療成果一直停留在一個平原期，沒有因為更進步的外科手術或放射治療而有所進展，這可能是因為癌症微轉移(micrometastases)的關係，而在1960年代以後，漸漸的將全身性的化學治療合併入癌症的治療中，整個癌症治療的成績便逐步上升。

儘管化學治療、標靶治療的蓬勃發展，這時卻慢慢發現，腫瘤會對化學治療、單株抗體(monoclonal antibody)、酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor)產生抗藥性，也就是藥物失效了，而造成疾病的再次進展。以下將就癌症治療的發展簡史、重要的腫瘤抗藥性機轉、個別癌症的抗藥性機轉的研究及其解決之道，來作簡單的討論。

癌症治療藥物發展簡史

1.20世紀初期：1910年代，George Clowes成功發展出第一個腫瘤移植的動物模式(transplantable tumor system)，如此腫瘤藥物治療才有標準化的模式，而得以快速發展。另外1939年Charles Huggins首次成功的以荷爾蒙治療攝護腺癌的病人，也因此獲得諾貝爾醫學獎⁽¹⁾。

2.二戰及戰後時期：有兩個主要的進展，第一、發現氮芥子氣(nitrogen mustard)對於淋巴瘤有效果；第二、Farber醫師發現了抗葉酸藥物「methotrexate」對於兒童血癌有很好的效果，Farber醫師奮鬥的故事令人尊敬、也為人所津津樂道。而後來烷化劑(alkylating agent)以及抗腫瘤抗生素(antitumor antibiotics)也陸續發展出來，Charles Heidelberger也發展出5-fluorouracil(5-FU)來治療許多種固態腫瘤，以及華裔科學家李敏求以methotrexate成功治癒了絨毛膜癌⁽²⁾。

3.1960-1990年代：此時化學治療藥物開始加速發展，何杰金氏淋巴瘤、兒童血癌可以被治癒了；1970年代中期，兩個指標性的臨床試驗確立了乳癌輔助性

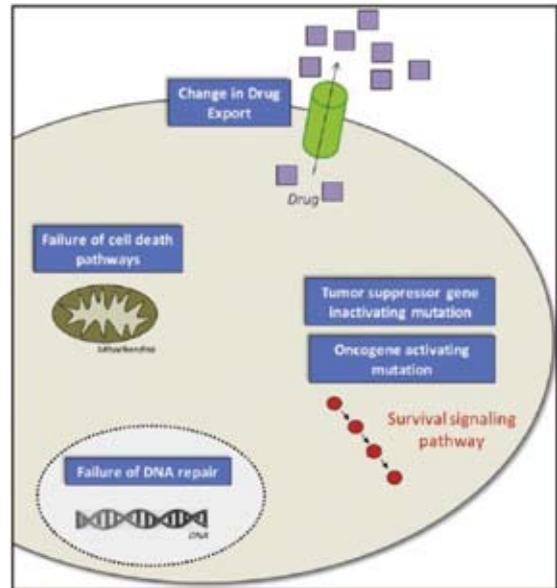


圖1 常見的抗藥性機轉⁽³⁾。

化療的角色。

4.標靶治療年代：2001年時代雜誌的封面，將基利克(Glivec, imatinib)形容為神奇的子彈，是對抗腫瘤戰爭中的新武器，至此開啟了標靶治療的大門，諸子百家爭鳴。而美國食品藥物管理局於1997年批准了第一個單株抗體「Rituximab」，用來治療B細胞淋巴瘤，之後在乳癌、肺癌、大腸癌等都各自發展出各自的標靶治療。接著就是近年來，最為熱門的腫瘤免疫學(immuno-oncology)的發展，如anti-PD1、anti-CTLA4等。

多樣化的腫瘤抗藥性機轉

腫瘤抗藥性不勝枚舉(圖1)⁽³⁾，對傳統化學治療，或是對標靶治療、單株抗體等都有許多不同的抗藥性機轉。以下就較重要、較為常見的抗藥性機轉作簡介。

1.將藥物自細胞排出(drug efflux)

早在1983年，學者Kartner首先提出細胞表面的蛋白質p-glycoprotein〔permeability glycoprotein，簡寫為P-gp，又稱為MRP1(multidrug resistance protein 1)或ABCB1(ATP-binding cassette sub-family B member 1)〕可以將藥物排出細胞外的機轉，發表在知名的雜誌Science⁽⁴⁾。這類蛋白質藉由與ATP結合，獲得能量，

而將藥物幫浦排出細胞外，導致藥物在細胞內的濃度不夠，無法毒殺細胞，因而造成抗藥性。目前發現至少有15種這樣的蛋白質，可以產生對抗癌藥物的抗藥性，常見的有：p-glycoprotein、MRP1、ABCG2等。由於這種蛋白質可以與許多種藥物作結合，包括anthracycline、vinca alkaloids、microtubule stabilizing drug，會產生交叉抗藥，故又稱為「多重抗藥性」(multidrug resistance, MDR)蛋白。在臨床上已經證實，許多腫瘤如果過度表現這種多重抗藥性蛋白，將使得對治療的反應變差，存活率下降。

臨床上，學者也利用所謂的MDR抑制劑，如verapamil、quinidine、cyclosporine，試圖來逆轉多重抗藥性，但可惜的是，到目前為止，都沒有很成功的試驗⁽⁵⁾。

2.細胞凋亡路徑 (apoptosis pathway)

不論是化學治療、標靶治療抑或放射治療，對腫瘤細胞所造成的毒性，最終大都是造成細胞凋亡(apoptosis)。細胞凋亡為一種細胞程式化死亡(programmed cell death)，不論是外始式途徑(extrinsic pathway)或是內始式途徑(intrinsic pathway)，都會產生一些促進細胞凋亡的訊號，而這些訊號進而造成粒線體的通透性增加，釋放出細胞色素c (cytochrome c)、凋亡蛋白酶(caspase)，最終引起細胞的死亡。而我們人體內有促凋亡因子(pro-apoptotic)，如Bax，也有抑制凋亡因子(anti-apoptotic)，如Bcl-2、Bcl-xL、IAP(inhibitor of apoptosis protein)⁽⁶⁾；而此兩者的平衡與否，則調控者細胞是否會進入細胞凋亡路徑。若是腫瘤細胞的細胞凋亡路徑受到抑制，則此腫瘤細胞將會產生抗藥性，針對這種抗藥性機轉，目前有一BH3(Bcl-2 homology domain 3)複合藥物⁽⁷⁾，其作用在於抑制Bcl-2、Bcl-xL等抑制凋亡因子，希望可以促進腫瘤細胞凋亡，在臨床前期試驗，可以看到對於原本有抗藥性的腫瘤細胞，使其又恢復對化療的敏感性，是值得期待的新治療。

3.DNA修補路徑 (DNA repair pathway)

細胞在DNA受到破壞時，會啟動DNA修補的機制，來減少細胞的死亡，但是若無法修補，則將啟動細胞凋亡程序。DNA修補路徑主要分3大類，一、直接修補(direct reversal)，二、單股DNA修補(single-strand DNA repair) (包括鹼基切除修補base excision

repair/BER、核苷酸切除修補nucleotide excision repair/NER、錯誤配對修補mismatch repair/MMR)，三、雙股DNA修補(double-strand DNA repair) (包括同源性重組homologous recombination/HR、非同源性末端接合non-homologous end joining/NHEJ)⁽⁸⁾。假設腫瘤細胞因修補系統發生突變，使得修補系統過度活躍，則即使腫瘤細胞受到化療藥物傷害，但是因細胞凋亡程序受到抑制無法進行，故化療藥物便無法毒殺腫瘤細胞，抗藥性因而產生。如用於多形惡性神經膠質瘤(GBM, glioblastoma multiforme)的藥物temozolomide，當DNA修補蛋白—MGMT突變，則受到temozolomide破壞的腫瘤細胞便受到保護，於是便對temozolomide產生了抗藥性。

4.腫瘤的微環境 (microenvironment)

絕大多數的腫瘤多少都有缺氧(hypoxia)的部位，腫瘤缺氧的狀態下會刺激產生HIF(hypoxia-inducible factor)，HIF會造成許多影響，而使腫瘤細胞延長存活、產生抗藥性；這些影響包括：代謝功能改變、多重抗藥性蛋白質的過度表現、細胞凋亡的抑制等。另外缺氧可能也與疾病進展或遠端轉移有關聯，因為HIF可以影響上皮細胞轉型成間質細胞(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)、細胞遷移(cell migration)、建立有利於轉移的利基(pre-metastatic niche)⁽³⁾。

另外，微環境中也存在著許多不同的基質細胞(stromal cells)，其中不得不提的是腫瘤相關巨噬細胞(tumor-associated macrophage, TAM)，腫瘤相關巨噬細胞存在於腫瘤的血管周邊或是缺氧區域，它會驅動著血管增生(angiogenesis)、淋巴血管增生(lymphangiogenesis)、免疫抑制與腫瘤轉移⁽⁹⁾。另外腫瘤相關巨噬細胞及腫瘤相關纖維母細胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)所分泌的細胞激素、生長因子也都參與上述過程，因而產生腫瘤惡化、抗藥性。

5.腫瘤幹細胞 (cancer stem cells, CSC)

腫瘤幹細胞一開始是在血癌中發現的，而後陸續在許多的固態腫瘤也有看到，一般認為這是發展為腫瘤最為原始的細胞。它的定義是，具有自我更新(self-renewal)、分化(differentiate)的能力，且打入生物體內具有可以再生、傳播的能力，生成新的腫瘤。腫瘤幹細胞與正常的幹細胞一樣，高度表現p-glycoprotein、

ABCG2等多重抗藥性蛋白，處在相對靜止期，活化的DNA修補能力，以及對細胞凋亡具有抗性，也由於以上這些特性，讓腫瘤幹細胞具有很強的藥物抗藥性⁽¹⁰⁾。另外腫瘤幹細胞與周邊微環境的交互作用也會產生藥物抗藥性，目前有許多的研究正在進行，希望可以藉由破壞這種交互作用，達到毒殺腫瘤幹細胞的目的，且讓我們拭目以待。

6. 致癌基因的活化性突變 (activating mutation of oncogenes) 或腫瘤抑制基因得去活化性突變 (inactivating mutation of tumor suppressor genes)

不論是致癌基因的活化性突變或是腫瘤抑制基因得去活化性突變，都會造成訊息傳導路徑的不受控制，因而造成細胞不正常的大量生長。重要的致癌基因訊息傳導路徑有：PI3K/Akt/mTOR、Ras/Raf/MAPK、NF- κ B等；重要的腫瘤抑制基因有：RB、PTEN⁽³⁾。臨床上許多標靶治療，包括表皮生長因子抑制劑、血管生成抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、mTOR抑制劑等，都是想辦法阻斷這些訊息傳導路徑，來達到抑制腫瘤的效果。然而這些訊息傳導路徑是錯綜複雜的，腫瘤細胞有各種不同的機轉，常常逃避抑制，因而產生抗藥性。

針對不同癌症間常見的抗藥機轉，是否有治療策略？

由於不同的癌症有不同的抗藥性機轉，以下將簡述臨床上較為確定或是較為重要的癌症抗藥性機轉，包括慢性骨髓性白血病、乳癌與肺癌。

1. 慢性骨髓性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML)

慢性骨髓性白血病是同質性很高的一種癌症，幾乎100%的病人，可以在身體中發現有第9及第22對染色體的轉位，而這會形成BCR-ABL1組合基因，這樣的突變將不斷的製造BCR-ABL腫瘤蛋白(oncoprotein)，而使酪胺酸激酶活化，接著造成細胞不斷增生、對細胞凋亡產生抗性，而變成癌症。而先前提到的基利克(Glivec)，也就是人類史上第一個酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)，由Drunker醫師所研究，一般稱為第一代酪胺酸激酶抑制劑，其作用機轉在於阻斷ATP結合上BCR-ABL酪胺酸激酶，避免其活化，使癌細胞增生獲得抑制。

慢性骨髓性白血病的抗藥性，分為原發性抗

表1 酪胺酸激酶抑制劑的抗藥性分類⁽¹¹⁾

非BCR-ABL1依賴型	BCR-ABL1依賴型
病人本身因素 藥物順從性不好 (poor compliance)	BCR-ABL1的表現增加 BCR-ABL酪胺酸激酶突變
藥理因素 腸道吸收不佳 藥物的交互作用 與血漿中的蛋白質結合	-
血癌細胞相關因素 慢性骨髓性白血病癌細胞的異質性(heterogeneity) 多重抗藥性蛋白質的表現增加 (ABCB1, ABCG2)	-
靜止的腫瘤幹細胞 (quiescent stem cells)	-
族群進化理論 (clonal evolution)	-
Src過度表現	-

藥性(primary resistance)及續發性抗藥性(secondary resistance)，原發性抗藥性指一開始用藥便無法達到所要的反應，以基利克而言，這樣的比率約有25%，不算低。而續發性抗藥性則是對一開始用藥有反應，但一段時間後，產生抗藥性，以基利克而言，這樣的病人約有15%。原發性抗藥性的機轉(表1)，常見的是因為藥物吸收、藥物交叉反應、血中蛋白質結合等因素，造成血中藥物濃度不足，而無法將BCR-ABL酪胺酸激酶有效阻斷，極少數是與BCR-ABL酪胺酸激酶突變有關。然而續發性抗藥性最常見的則是BCR-ABL酪胺酸激酶突變，目前有超過50種突變被發現。因BCR-ABL酪胺酸激酶是立體結構，在這結構上的任何突變都可能造成BCR-ABL酪胺酸激酶過度活化或是不受藥物所抑制，包括(a)基利克結合點 (b)P-loop(ATP結合點) (c)催化點(catalytic domain) (d)A-loop等，其中以P-loop突變最為常見⁽¹¹⁾；另外比較少見的還有因Src傳導路徑過度活化而造成的抗藥性，因為基利克無法有效抑制Src傳導路徑，因而這樣的突變，基利克是沒有有效的。

也由於第一代的基利克對於不同突變點能有效抑

制較少，所以便有第二代BCR-ABL酪胺酸激酶抑制劑的產生，包括nilotinib、dasatinib。這兩個藥物相較於基利克，強度更強，作用點更廣，更能有效的抑制突變所造成的BCR-ABL酪胺酸激酶活化。然而癌細胞也不是省油的燈，在基利克使用於人體不久後，發現了T315I突變，而T315I受到矚目的原因在於，不論是第一代或第二代的酪胺酸激酶抑制劑，都對其有抗性。還好近年ponatinib的研發，特別針對T315I突變來做設計，克服了T315I突變無藥可用的窘境，稱為第三代BCR-ABL酪胺酸激酶抑制劑，在2012年底，美國FDA以加速審核通過了藥物許可證(accelerated approval)⁽¹²⁾。然而在2013年10月，由於ponatinib會造成不少比率的致命性副作用，包括血塊生成、嚴重血管狹窄，因而暫停在市面上販售。

2. 乳癌 (breast cancer)

乳癌的治療成績在過去十年有長足的進步，當然除了化學治療以外，荷爾蒙治療與抗HER2藥物的進步功不可沒，荷爾蒙受體陽性的病人加上HER2陽性的病人，共占有乳癌病人的85%；其中一部分病人，即使對於一開始的治療反應很好，但絕大多數疾病最後還是進展，而這兩類疾病的抗藥性機轉，mTOR路徑有相當大的關聯性。

首先必須了解PI3K/AKT/mTOR路徑，其與細胞的生長、增生與存活有關。當細胞外的生長因子與細胞表面的酪胺酸激酶接受體接合，則會活化PI3K，而活化的PI3K會磷酸化AKT，接著再往下磷酸化mTORC1(mTOR complex 1)，而mTORC1會磷酸化4E-BP1和S6K1；4E-BP1會增進細胞增生、存活、血管增生，S6K1則會磷酸化荷爾蒙受體ER(estrogen receptor)，使其活化，S6K1也與細胞生長有關(圖2)。也因此PI3K/AKT/mTOR路徑的活化，將使腫瘤細胞不斷生長、存活。另外如圖所示，ER在整個訊息傳導路徑的上游，也會直接活化PI3K，也就是說ER與PI3K/AKT/mTOR路徑之間是有互相對話的(cross-talk)。也因為ER與PI3K/AKT/mTOR路徑之間的互相對話，於是發現病人對於抗荷爾蒙藥物產生抗藥性的機轉可能是繞道PI3K/AKT/mTOR路徑，而使得腫瘤繼續生長⁽¹³⁾。

於是學者想著並用抗荷爾蒙藥物與mTOR抑制劑是否可以加強療效，Johns Hopkins腫瘤中心團隊

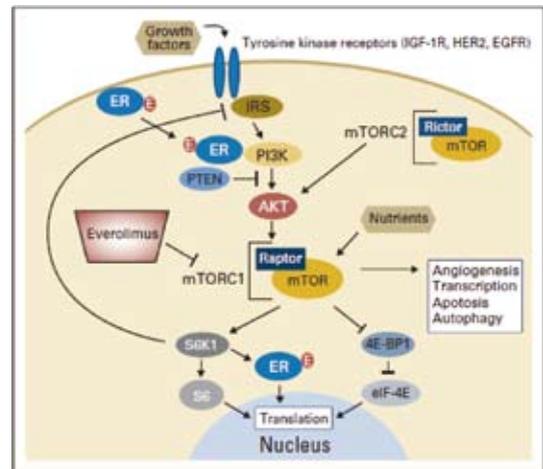


圖2 PI3K/AKT/mTOR路徑與ER之間的互相對話(cross-talk)⁽¹³⁾。

將temsirolimus(一種mTOR抑制劑)與letrozole併用於停經後的局部嚴重型或轉移性乳癌的病人，當作第一線的治療，與單用letrozole比較(HORIZON試驗)，然而令人失望的是，無進展存活期(progression free survival, PFS)、反應率兩組沒有差別，而毒性以temsirolimus組較多。然而另一個mTOR抑制劑everolimus，則分別有一個第二期和第三期臨床試驗。第二期臨床試驗TAMRAD，測試everolimus與tamoxifen併用於停經後荷爾蒙受體陽性、曾經使用過芳香環抑制劑(aromatase inhibitor, AI)的病人，雖然病人數不多，只有111人，但是加入everolimus那組，在臨床受益率(clinical benefit rate)、疾病進展時間(time to progression)、整體存活都要比單獨使用tamoxifen還要好上許多，皆達統計學上明顯差別。而第三期臨床試驗就是知名的BOLERO2試驗，也是比較停經後荷爾蒙受體陽性的轉移性乳癌病人，且曾經使用過非固醇類芳香環抑制劑(nonsteroidal AI)，隨機分派到exemestane + everolimus與exemestane + placebo，結果是exemestane + everolimus不論在反應率或是無進展存活期(progression-free survival)都明顯勝過 exemestane + placebo，整體存活期仍未成熟，但有機會可以達到統計學上明顯差別⁽¹⁴⁾。

由以上3個研究，發現mTOR抑制劑只在第一線抗荷爾蒙藥物治療失敗後才會有效，使用在未曾接受抗荷爾蒙治療則沒有效用。可以推測當荷爾蒙路徑產生

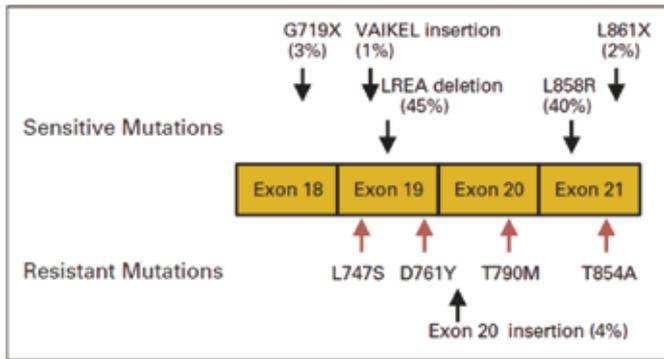


圖3 肺癌表皮生長因子受體的突變(EGFR mutations)⁽¹⁶⁾。

抗藥性時，才會打開PI3K/AKT/mTOR路徑的大門，如此mTOR抑制劑才有辦法發揮其作用，使腫瘤重新恢復對藥物的敏感性，克服已經產生的抗藥性。由這個例子可以看出抗藥性機轉是很複雜的。

HER2陽性乳癌，在賀癌平(trastuzumab, Herceptin)出現後，不論是在轉移性、輔助性或是先導性治療，皆有其重要的角色，存活率也因而大幅提高，但是仍然難免於抗藥性的產生。HER2陽性乳癌的抗藥性主要有下列3種：(a) HER2與許多酪胺酸激酶接受器(如IGF-1, MET, HER1, HER3)產生交互作用，繼續活化下游的傳導路徑 (b) PI3K/AKT/mTOR路徑的過度活化(包括PIK3CA gain-of-function mutation、AKT mutation、PTEN loss) (c) HER2接受器產生結構性改變，而產生抗藥性⁽¹⁵⁾。BOLERO3試驗便是想驗證HER2陽性局部嚴重型(locally advanced)或轉移性乳癌，對於標準的第一線治療：Herceptin加上歐洲紫杉醇，產生抗藥性之後，隨機分派到Herceptin + vinorelbine，加上everolimus或安慰劑，希望可以藉由加入mTOR抑制劑可以克服抗藥性，然而試驗的結果無法讓人很滿意，疾病進展時間只有延長1.2個月(7.0 vs. 5.8個月)。mTOR抑制劑在HER2陽性乳癌似乎不像在荷爾蒙受體陽性乳癌那麼成功，HER陽性乳癌的抗藥性研究仍須加緊努力。

3. 非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)

2004年是非小細胞肺癌治療重要的里程碑，這一年發現了表皮生長因子接受器(EGFR)的突變，而有突變的病人對於表皮生長因子酪胺酸激酶抑制劑(EGFR TKI)，如gefitinib(商品名Iressa)、erlotinib(商品

名Tarceva)，反應特別好。然而事實上並非所有的突變都對酪胺酸激酶抑制劑有反應，有敏感性突變(sensitive mutations)和抗藥性突變(resistant mutations)，但幸運的是絕大部分的突變(大於90%)是屬於敏感性突變，而85%的突變集中於exon 19 deletion(占45%)與exon 21 L858R點突變(占40%)，而這些敏感性突變都傾向喜歡與gefitinib、erlotinib結合，與ATP的結合能力較差，所以可以阻斷酪胺酸激酶的活化(圖3)⁽¹⁶⁾，對於非小細胞肺癌，東方人似乎有得到較多的眷顧，因為統計上，所有的東方非小細胞肺癌的病人，約有30-40%帶有EGFR突變，相反的西方人只有10%左右。在一些比較早期的研究，如ISEL、BR.21，發現東亞地區、不吸菸、女性、組織型為腺癌等特性，與EGFR突變有強烈相關。60-80%的東亞不吸菸的腺癌病人帶有EGFR突變，而北美及歐洲地區則低許多，大約為30-50%，因此整體來說，東方人對酪胺酸激酶抑制劑反應較好。

接著，許多研究(包括IPASS、WJTOG3405、NEJ002、OPTIMAL、EURATAC)針對這群EGFR突變的病人，隨機分組成酪胺酸激酶抑制劑或傳統化療(含白金, platinum doublet)，發現酪胺酸激酶抑制劑其反應率(response rate)倍增，無病進展存活期明顯較好，然而整體存活沒有差別⁽¹⁷⁾。也因為這些研究，目前非小細胞肺癌的病人若是帶有EGFR敏感性突變，標準的第一線藥物就是酪胺酸激酶抑制劑。

看起來酪胺酸激酶抑制劑似乎大獲全勝，但是即使是帶有EGFR敏感性突變的病人，還是有將近30%對酪胺酸激酶抑制劑沒有反應，而且幾乎所有本來對酪胺酸激酶抑制劑有反應，最後還是會產生抗藥性。

而非小細胞肺癌的抗藥性機轉，也分為原發性抗藥性和續發性抗藥性。原發性抗藥性機轉，主要有：(a)原本就帶有的抗藥性突變(de novo resistant EGFR mutation)，常見的為exon 20 insertion，而T790M較少見；(b)肝臟代謝酵素cytochrome P450，特別是CYP3A4、CYP1A1與erlotinib的代謝很有關連，當因為藥物、環境或是基因多型性(polymorphism)的關係，導致CYP3A4、CYP1A1過度活化，則erlotinib血中濃度便會下降，產生抗藥性；(c)促細胞凋亡因子的表現減低或是不表現，無法引發細胞凋亡；(d)還是有許多病患帶有其他的突變，如PIK3CA、ALK、ROS1、RET、

HER2、KRAS、BRAF、MEK1等，當然表皮生長因子酪胺酸激酶抑制劑是沒有有效的⁽¹⁶⁾。

續發性抗藥性有：(a)產生另外的突變點(second-site EGFR mutations)，其中最常見的就是T790M突變；(b)由於腦血障壁的因素，酪胺酸激酶抑制劑在中樞神經系統的濃度一般只有周邊血的1-5%而已，有三分之一使用酪胺酸激酶抑制劑的病人，最終會發生中樞神經系統的轉移；(c)經由其他分子活化EGFR訊息傳遞路徑，約有5-10%的病人MET基因過度表現(MET amplification)，而MET會與ERBB3結合，活化EGFR下游的傳導路徑，因而繞過了EGFR；(d)少於5%的病人會有組織學轉型的現象，最常見的是轉成小細胞肺癌(small cell lung cancer)，因而產生抗藥性，轉型的原因目前並不清楚⁽¹⁸⁾。

學者對於非小細胞肺癌的抗藥性也是做了許多努力，包括第二代、第三代酪胺酸激酶抑制劑，或是用多種藥物的組合，但目前為止都還沒有重大的突破。然而必須強調再次切片的重要性，因為還是有少數的抗藥性機轉，如MET基因過度表現、PIK3CA突變，是有藥物可以提供治療的。

結語

以上的介紹，由癌症的發展史到抗藥性機轉的多樣性，以及最後不同癌症的抗藥性機轉的研究和突破困境的策略，可以發現癌症還是略勝一籌。所謂「知己知彼，百戰百勝」，唯有透過對抗藥性機轉的深入研究，才有機會破解它。然而可以想見的是，抗藥性機轉的複雜性，有如一卷綿密的漁網，需要努力的抽絲剝繭才有機會釐清彼此的關聯性，也才有機會在這場戰爭中取得勝利。

參考文獻

- DeVita VT, Jr., Chu E: A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;68:8643-8653.
- DeVita VT, Jr., Rosenberg SA: Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med* 2012;366:2207-2214.
- Rebucci M, Michiels C: Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy. *Biochem Pharmacol* 2013;85:1219-1226.
- Kartner N, Riordan JR, Ling V: Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 1983;221:1285-1288.
- Robert J, Jarry C: Multidrug resistance reversal agents. *J Med Chem* 2003;46:4805-4817.
- Igney FH, Krammer PH: Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2002;2:277-288.
- Ni Chonghaile T, Letai A: Mimicking the BH3 domain to kill cancer cells. *Oncogene* 2008;27 Suppl 1:S149-157.
- Tell G, Wilson DM, 3rd. Targeting DNA repair proteins for cancer treatment. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:3569-3572.
- Coffelt SB, Hughes R, Lewis CE: Tumor-associated macrophages: effectors of angiogenesis and tumor progression. *Biochem Biophys Acta* 2009;1796:11-18.
- Dean M, Fojo T, Bates S: Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005;5:275-284.
- Milojkovic D, Apperley J: Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2009;15:7519-7527.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al.: A phase 2 trial of ponatinib in philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796.
- Rugo HS, Keck S: Reversing hormone resistance: have we found the golden key? *J Clin Oncol* 2012;30:2707-2709.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al.: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529.
- Puglisi F, Minisini AM, De Angelis C, et al.: Overcoming treatment resistance in HER2-positive breast cancer: potential strategies. *Drugs* 2012;72:1175-1193.
- Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, et al.: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol* 2013;31:1070-1080.
- Antoncelli A, Cafarotti S, Indini A, et al.: EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int J Med Sci* 2013;10:320-330.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al.: Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.