

전이성 췌장암의 새로운 치료법

연세대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

방 승 민

Novel Therapeutic Modalities for Metastatic Pancreatic Cancer

Seungmin Bang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Pancreatic cancer is still one of the most devastating cancers with less than 5% of 5-year survival even though the advances in modern medicine. Considering effective screening strategies and vaccinations has been improving clinical outcomes in other gastrointestinal malignancies, there is not yet effective tools for pancreatic cancer in earlier stage. Thus, about 80% of patients of pancreatic cancer are diagnosed as unsuitable for curative resection. Furthermore, recent experimental data suggest metastasis of pancreatic cancer can be developed in remarkably earlier stage during carcinogenesis. Based on these findings, systemic chemotherapy is the main therapeutic option for treating pancreatic cancer. However, the outcome of systemic chemotherapy is still disappointing even though recent data with FOLFIRINOX and nab-paclitaxel showed relatively promising. With advances in molecular technologies including next generation sequencing, the therapeutic paradigm for handling malignancies has been rapidly changing. The new wave of tailored or precision medicine leads to develop several novel therapeutic options like immune check point inhibitor or novel adoptive cell therapy. Herein, we will discuss the current status and perspectives of targeted therapy for pancreatic cancer.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2016;21(4):185-190

Received Jul. 9, 2016
Revised Jul. 27, 2016
Accepted Aug. 19, 2016

Corresponding author : Seungmin Bang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel. +82-2-2228-1995 Fax. +82-2-393-6884
E-mail; bang7028@yuhs.ac

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Keywords: Pancreatic cancer, Targeted therapy, Chemotherapy

서 론

췌장암은 지난 반세기 동안 현대 의학의 발전에도 불구하고 5년 생존율이 여전히 5% 미만인 인류 최악의 악성 종양이다.^{1,2} 특히 정기적 내시경검사, 복부초음파 및 종양표지자검사로 조기 진단율의 향상과 종양 발생의 감염성 원인에 대한 치료 및 백신 보급을 통해 위암, 대장암 및 간암의 생존율이 눈부시게 향상되고 있음에 비해 췌장암은 여전히 조기 진단

을 위한 생물학적 표지자나 영상학적 검사가 없는 실정이다. 이러한 임상적 한계는 췌장암의 80% 이상이 근치적 절제수술이 어려운 진행성 상태로 진단되어 그 예후를 더욱 불량하게 만들고 있다. 즉, 대부분의 췌장암 환자는 전신 항암 치료가 필요함에도 불구하고 1990년대부터 표준적 전신 항암 치료제로 사용되고 있는 gemcitabine이 20년이 지난 지금도 여전히 표준 치료제라는 사실은 췌장암의 치료가 얼마나 어려운지를 시사하는 바가 크다. 과거에도 gemcitabine 단독요법

의 임상적 한계를 극복하기 위한 무수히 많은 임상연구들이 진행되었으나, 2000년대 초반 gemcitabine/erlotinib 병용요법의 임상적 유용성이 입증된 이후 최근 FOLFIRINOX 및 albumin bound paclitaxel/gemcitabine 병용요법이 전신상태가 상대적으로 양호한 진행성 췌장암 환자에서 괄목할 만한 효과를 보이고 있어, 진행성 췌장암의 치료에 새로운 희망을 불러오고 있다.³ 이와 더불어 immune check point inhibitor, CAR-T cell 등을 기반으로 하는 면역 치료, 암세포 특이 표적을 이용한 새로운 표적 치료제 및 췌장암 조직의 특징을 이용한 새로운 치료법들이 시도되고 있다. 이에 본고에서는 최근 진행성 췌장암의 항암 치료의 연구 동향에 대해 알아보고자 한다.

전이성 췌장암의 항암 치료 현황

1997년 Burris 등⁴이 gemcitabine 단독요법이 기존의 5-FU 기반의 전신 항암 치료보다 진행성 췌장암 환자의 생존율을 증가시키고, 삶의 질을 개선시키는 효과가 우월함을 보고한 이래 지난 20여 년간 gemcitabine을 기반으로 하는 다양한 약물 병합요법이 시도되었으나 임상적 우월성을 입증하지 못하였다.⁵⁻¹² 그러나 2010년 이후 5-FU를 기반으로 하는 4제 병용요법(5-FU, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin, FOLFIRINOX)과 gemcitabine/nab-paclitaxel 병용요법이 gemcitabine 단독 치료에 비해 뛰어난 치료 성적을 보임이 보고되었다.

먼저 2010년 Conroy 등¹³이 진행성 췌장암으로 진단받은 환자들의 초치료로서 FOLFIRINOX 투약군의 생존 기간이 11.1개월로 gemcitabine 단독군의 6.8개월에 비해 월등히 우월함을 보고하였고, 31.6%의 객관적 종양 반응을 보고하였다. 이와 같이 고무적인 치료 효과를 바탕으로 하여 최근에는 초치료뿐 아니라 다양한 임상 상황에서 FOLFIRINOX의 임상적 유용성을 입증하려는 연구들이 활발하게 진행 중이다.

두 번째로 2013년에 Von Hoff 등¹⁴이 총 861명의 환자들을 대상으로 albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel, abraxane)과 gemcitabine의 병용요법과 gemcitabine 단독 치료의 임상 효과를 비교하기 위한 3상 연구 결과를 발표하였다. 이들의 연구에 의하면 albumin-bound paclitaxel/gemcitabine 병용투여군의 중앙 생존 기간이 gemcitabine 단독 투약군에 비해 월등히 길었으며(8.5개월 vs. 3.7개월, hazard ratio [HR] 0.72, $p = 0.000015$), 종양 반응을 또한 탁월한 효과를 나타내었다. 이외에도 2013년 Ueno 등¹⁵은 S-1 단독요법이

gemcitabine 단독 치료와 비교하여 열등하지 않음을 보고하여, 현재 실제 임상에서 환자의 전신상태 등의 임상적 요소를 기반으로 초치료법의 선택이 조금은 넓어졌다.

전이성 췌장암 치료를 위한 새로운 약물

췌장암의 발생에 기여하는 다양한 분자 생물학적 기전들이 밝혀짐에 따라 최근에는 새로운 약물들이 활발하게 검증되고 있다. 그러나 대부분의 진행성 췌장암을 대상으로 하는 신약 임상연구는 아직까지 의미 있는 결과를 보이지 못하고 있다. 또한 유전체 분석이 보편화됨에 따라 대장암과 유방암을 포함한 다른 암종에 효과적인 약물 치료법이 제시되고 있으나, 췌장암은 유전체 분석을 통한 공통의 표적 변이 등이 매우 드물다. 그럼에도 불구하고 몇몇 연구들을 통해 의미 있는 약물들이 검증과정에 있다. 이러한 약물들은 1) 세포독성 신약(cytotoxic new drugs), 2) 종양 세포 관련 표적 치료제(cancer cell related target agents), 3) 종양 기질(cancer stroma) 표적 약물 및 4) 면역 치료제 등이다.

1. 세포독성 신약

FOLFIRINOX와 nab-paclitaxel의 의미 있는 연구 성과와 더불어 현재 2상 또는 3상 임상연구를 통해 의미 있는 결과를 보이는 약물들은 MM-398, TH-302, veliparib 등이다.¹⁶⁻²⁰ 먼저 MM-398은 irinotecan의 nanoliposomal formulation 제제로 혈액 내에 irinotecan의 활성 대사체인 SN-38의 유지 기간을 증가시키고, 종양세포내 농도를 증가시키는 효과를 보인다.¹⁶ 최근 gemcitabine 초치료에 실패한 전이성 췌장암 환자들을 대상으로 진행된 3상 임상연구인 “NAPOLI-1” 연구에서 대조군인 5-FU/folinic acid 투약군에 비해 5-FU/folinic acid/MM-398 투약군이 약 2개월의 생존 기간 연장 효과를 보였다(6.1 months versus 4.2 months; HR 0.67; $p = 0.012$).¹⁷ Gemcitabine을 기반으로 하는 초치료에 실패한 진행성 췌장암에 대한 표준적인 이차 항암 치료제가 확립되지 못한 현재의 상황을 고려하면 이는 주목할 만한 연구 성과이다. 두 번째로 주목받는 세포독성 약물은 nitrogen mustard 전구체 약물인 evofosfamide (TH-302)이다. 이는 특히 종양세포가 저산소증(hypoxia) 상태일 때 활성 대사를 통해 dibromoisophosphamide mustard (Br-IDM)가 생성되어 DNA의 알킬화를 유도하여 세포독성을 나타낸다.¹⁸ 진행성 췌장암 환자의 초치료 2상 임상연구는 gemcitabine과 evofosfamide를 병

합한 시험군의 progression free survival이 6개월로 gemcitabine 단독 치료군의 3.6개월에 비해 우월한 효과를 보였다.¹⁹ 이를 기반으로 현재 3상 임상연구가 진행 중이다.

2. 종양세포 관련 표적 치료제 (cancer cell related target agents)

차세대 시퀀싱 기법이 보편화됨에 따라 췌장암의 유전적 변이에 대한 연구들도 활발하게 진행 중이다.²¹ 그러나 K-Ras, P53, P16, Smad4 등의 대표적인 췌장암 관련 유전적 이상 소견 외에는 대부분의 돌연변이 또는 기타 유전적 이상은 환자마다 매우 다양하여, 보편적인 표적 변이로 사용되기 어렵다.²² 그러나 현재 Table 1과 같이 다양한 종양세포 관련 표적 치료제의 진행성 췌장암 치료 효과를 검증하기 위한 임상연구가 활발하게 진행 중이다. 이 중 현재 가장 활발하게 개발 중인 K-Ras, Janus kinase 신호전달체계를 표적으로 하는 약물들에 대해 소개하겠다.

1) K-Ras signaling pathway 표적 약물들

K-Ras 유전자 돌연변이는 췌장암의 90%에 발견되는 가장 흔한 췌장암 관련 유전자 이상으로 지난 30년간 이를 표적으로 하는 약물개발이 활발하게 시도되었으나, 현재까지 그 성과는 아직 뚜렷하지는 못하다. 그럼에도 불구하고 많은 연구 개발비가 현재도 투자되고 있어 주목할 필요가 있다.²³ K-Ras 유전자 관련 표적 치료제 개발은 1) K-Ras 유전자의 활성화를 위해서는 farnesylation 등을 포함한 posttranslational modification, 2) 세포막으로의 Ras 단백질의 이송, 3) oncogenic RAS 활성의 직접 억제, 4) RAS 유전자 하위 신호 전달 체계 등을 표적으로 시도되고 있다. 우선 tipifarnib (R115777)를 포함한 다양한 farnesyl transferase 억제제는 현재까지 췌장암에 대한 임상 효과를 입증하는데 모두 실패하였다.^{24,25} 두 번째로 del-

tarasin은 RAS 단백질의 세포막으로 이동 과정에 중요한 PDE6에 대한 억제제이다. 현재까지는 *in vitro* 연구에서 K-Ras 단백질의 이동을 억제하여 하위 신호인 Erk 단백질의 억제를 확인하였고, xenograft 동물모델에서 이식된 췌장암의 증식이 억제되는 것을 확인하였다.²⁶ 세 번째로 oncogenic RAS 활성화를 직접 억제하기 위한 약물개발은 최근 췌장암에서 흔한 K-RAS G12D 활성을 직접 억제하는 약물개발이 진행되고 있으며, siRNA 기술을 기반으로 하는 약물이 개발되어 동물실험에서 그 효과를 입증하였다.²⁷ 네 번째로 RAS의 하위 신호 전달체계를 차단하는 약물들도 췌장암에서 그 효과를 검증하고 있다. 이 중 trametinib (GSK112012), pimasertib과 같은 MEK 억제제가 가장 활발하게 연구되었으나, 모두 2, 3상 임상연구에서 그 효과를 입증하는데 실패하였다.^{28,29}

2) Janus kinase 표적 약물

Janus kinase (JAK)는 JAK1, 2, 3 및 TYK2의 4가지 tyrosine kinase의 집합체로 특히 JAK2가 활성화되면 signal transducer and activator of transcription (STAT) factor 및 Src, PI3K 등의 하위 신호체계가 활성화되어 세포 증식을 포함한 다양한 세포 항상성 관련 기전의 활성화를 유발한다.³⁰ 최근 JAK2 V617F 돌연변이가 myelofibrosis 환자의 50%에서 동반됨이 밝혀지고, 이에 대한 억제제인 ruxolitinib (JAK1/2 억제제)의 임상적 효과가 입증되었다.^{31,32} 그러나 췌장암 유전체 연구에서는 해당 유전자의 돌연변이는 매우 드문 것으로 보고되었고, 일부 실험 연구는 JAK-STAT의 활성화가 췌장암의 면역체계 교란과 관련 있음을 규명하였다.^{33,34} 2014년 ASCO meeting에서 발표된 RECAP연구는 전이성 췌장암에서 capecitabine/ruxolitinib 병합 치료군이 capecitabine/placebo 치료군에 비해 우월한 생존 연장 효과는 보이지 못했으나, 혈청 C-reactive protein이 증가된 특정 치료군에서 의미 있는 6개월 생존율(42% versus 11%; HR 0.47; $p = 0.01$)과 중앙 생존 기간 연장 효과를 보였다

Table 1. Various clinical trials with cancer cell related target agents for advanced pancreatic cancer

Drug	Mode of action	Treatment condition	Phase
BYL719	PI3Ka inhibitor	First line	Phase I
Dovitinib (TKI258)	FGFR/VEGFR TKI	First line	Phase Ib
Momelotinib (GS-0387, CYT387)	JAK inhibitor	First line	Phase II
Ensituximab (NPC-1C, NEO-101)	Anti-MUC5AC mAb (targeting cancer-specific variant)	Second-line	Phase II
LCL161	Pan-IAP inhibitor	Any	Phase I
ADI-PEG 20	PEGylated arginine deiminase; arginine degradation	Any	Phase Ib
Hydroxychloroquine	Autophagy inhibitor	Any	Phase I/II

(2.8 months versus 1.9 months; $p = 0.04$).³⁵ 이를 바탕으로 2개의 3상 임상연구가 진행 중이다(NCT02117479, NCT02119663).^{36,37}

3) 종양 기질(cancer stroma) 표적 약물

췌장암은 종양조직내 myelofibroblast, cancer associated fibroblast 및 심한 섬유화를 동반한 기질 조직의 증식이 매우 심한 대표적인 종양이다. 이러한 종양 주변 기질 조직의 발달은 단순한 물리적 장벽 역할뿐 아니라 기질세포들과 종양세포 간의 활발한 상호 교류를 통해 종양세포의 증식과 전이 및 치료에 대한 저항성 획득에 기여한다. 특히 췌장암 세포에서 분비하는 sonic hedgehog (SHH) 등은 종양 기질세포의 증식에 역할을 하는 것이 실험적으로 증명되었다.^{38,39} 이러한 실험적 증거를 기반으로 SHH 억제제, matrix metalloproteinase 억제제, hyaluronidase 등이 개발되었다. 우선 SHH 신호체계는 췌장암 조직내 기질세포에서 활성화되어 있음이 확인되었고, 이를 토대로 유전자 조작 백서 모델에서 SHH 억제가 종양의 증식과 전이를 억제하는데 효과적임을 보고하였다.³⁸ 그러나 실제 임상연구에서는 다양한 종류의 SHH 억제제의 항종양 효과를 입증하는데 실패하였다.⁴⁰ 또한 marimastat을 포함한 matrix metalloproteinase 억제제들도 췌장암에 대한 효과를 입증하는데 실패하였다.^{41,42} 현재 임상연구를 통해 효과를 검증받고 있는 약물은 recombinant hyaluronidase의 pegylation 제제인 PEGPH20으로, 이는 췌장암 종양 기질내 풍부한 hyaluronic acid를 분해시켜 췌장암세포내로 약물 전달을 개선할 수 있다.⁴³ 현재 2상 임상연구가 진행 중이다.^{44,45}

4) 면역 치료제

최근 T세포의 면역 기능을 억제하는 보조 수용체인 PD-1 과 리간드인 PD-L1, 2 및 CTLA-4 등 소위 “immune check point pathway”를 방해할 수 있는 anti-PD1, anti-PD-L1/2 및 anti-CTLA-4 단일클론 항체 약물들의 임상 효과가 비소세포성 폐암 등에서 입증되면서 암 치료에 새로운 전환점이 마련되고 있다.^{46,47} 그러나 초기 단계 임상연구들은 이러한 immune check point 억제제들의 췌장암에 대한 효과를 입증하는데 실패하였다.⁴⁸ 이는 췌장암의 경우 췌장암 조직내 CXCR4를 발현하는 cancer associated fibroblast (CAF)의 약물 간섭이 가능한 기전임이 동물 실험을 통해 입증되었다.⁴⁹ 최근 동물실험에서는 CXCR4 억제제인 plerixafor (AMD3100)와 anti-PD-L1 단일 클론 항체제의 병용 투여를 통해 T cell의 종양조직내 침윤 증가와 항종양 효과를 유도하

였다.⁵⁰ 이를 바탕으로 현재 1상 임상연구가 진행 중이므로 그 결과를 기다려볼 필요가 있다.⁵⁰

결론

진행성 췌장암은 여전히 그 예후가 매우 불량한 악성 종양으로 치료를 받는 환자와 치료를 하는 의료진 모두 힘든 질환이다. 그러나 최근 소개된 FOLFIRINOX, albumin-bound paclitaxel 및 S-1의 연구 결과를 보면 이전과는 달리 진행성 췌장암도 효과적으로 치료할 수 있는 약물의 개발 가능성을 확인할 수 있다. 이와 더불어 다수의 분자 생물학적 표적을 대상으로 표적 치료제들이 개발되고 있고, 또 이를 이용한 다수의 임상연구들이 진행성 췌장암에서도 진행 중이다. 따라서 불량한 예후로 인해 절망만 할 것이 아니라 기존의 항암 치료에 좋은 효과를 보이는 환자군의 선별하기 위한 표지자 발굴과 개발 및 췌장암 발생의 분자생물학적 연구를 통해 진단과 치료의 새로운 표적들을 발굴하는 것이 현재의 어려움을 극복하는 가장 중요한 방법이라 하겠다.

요약

췌장암은 비약적인 현대 의학의 발전에도 불구하고 5년 생존율이 여전히 5% 미만인 인류 최악의 악성 종양이다. 특히 효과적인 조기 진단검사와 백신을 이용한 일차 예방을 통해 위암, 대장암 및 간암의 생존율이 눈부시게 향상되고 있음에 비해 췌장암은 여전히 조기 진단을 위한 생물학적 표지자나 영상학적 검사가 없는 실정이다. 이러한 임상적 한계는 췌장암의 80% 이상이 근치적 절제수술이 어려운 진행성 상태로 진단되어 그 예후를 더욱 불량하게 만들고 있다. 또한 췌장암은 발생 초기부터 전신 질환으로의 특성을 보이는 것으로 간주되고 있다. 이는 근치적 수술이 가능한 췌장암의 경우 수술 후 간을 포함한 전이가 매우 빈번하다는 점과 췌장암 발생 초기에 이미 전신 전이가 진행된다는 실험적 연구 결과들을 통해 추정 가능하다. 즉, 대부분의 췌장암 환자는 전신 항암 치료가 필요함에도 불구하고 1990년대부터 표준적 전신 항암 치료제로 사용되고 있는 gemcitabine이 여전히 표준 치료제라는 사실은 췌장암의 치료가 얼마나 어려운지를 시사하는 바가 크다 하겠다. 최근 FOLFIRINOX 및 albumin bounded paclitaxel/gemcitabine 병용요법이 전신상태가 상대적으로 양호한 진행성 췌장암 환자에서 괄목할 만한 효과를 보이고

있어, 진행성 췌장암의 치료에 새로운 희망을 불러오고 있다. 이와 더불어 immune check point inhibitor, CAR-T cell 등을 기반으로 하는 면역 치료, 암세포 특이 표적을 이용한 새로운 표적 치료제 및 췌장암 조직의 특징을 이용한 새로운 치료법들이 시도되고 있다. 이에 본고에서는 최근 진행성 췌장암의 항암 치료의 연구 동향에 대해 알아보하고자 한다.

국문 색인: 췌장암, 표적 치료, 항암 치료

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013;24:792-800.
- Bang S. Metastatic pancreatic cancer: Where are we heading? 2014 대한소화기연관학회 춘계학술대회; 2014 Apr 20; Grand Hilton Seoul Convention Hall. Seoul: The Korean Society of Gastroenterology; 2014 Apr p209-212.
- Burriss HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413.
- Bang S, Jeon TJ, Kim MH, et al. Phase II study of cisplatin combined with weekly gemcitabine in the treatment of patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2006;6:635-641.
- Chung HW, Bang SM, Park SW, et al. A prospective randomized study of gemcitabine with doxifluridine versus paclitaxel with doxifluridine in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1494-1501.
- Chung JW, Jang HW, Chung MJ, et al. Folfox4 as a rescue chemotherapy for gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013;60:363-367.
- Hong SP, Park JY, Jeon TJ, et al. Weekly full-dose gemcitabine and single-dose cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2008;98:881-887.
- Kim H, Park JH, Shin SJ, et al. Fixed dose rate infusion of gemcitabine with oral doxifluridine and leucovorin for advanced unresectable pancreatic cancer: a phase II study. *Chemotherapy* 2008;54:54-62.
- Kim HM, Bang S, Park JY, et al. Phase II trial of S-1 and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:535-541.
- Kim YJ, Bang S, Park JY, Park SW, Chung JB, Song SY. Phase II study of 5-fluorouracil and paclitaxel in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:529-533.
- Park S, Chung MJ, Park JY, et al. Phase II trial of erlotinib plus gemcitabine chemotherapy in Korean patients with advanced pancreatic cancer and prognostic factors for chemotherapeutic response. *Gut Liver* 2013;7:611-615.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-1703.
- Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013;31:1640-1648.
- Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. *Cancer Res* 2006;66:3271-3277.
- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545-557.
- Sun JD, Liu Q, Wang J, et al. Selective tumor hypoxia targeting by hypoxia-activated prodrug TH-302 inhibits tumor growth in preclinical models of cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:758-770.
- Ryan DP, Reddy SG, Bahary N, et al. TH-302 plus gemcitabine (G+T) versus gemcitabine (G) in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer (PAC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 4):325.
- O'Reilly EM, Lowery MA, Segal MF, et al. Phase IB trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and veliparib (V) in patients with known or potential BRCA or PALB2-mutated pancreas adenocarcinoma (PC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15):4023.
- Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008;321:1801-1806.
- Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:319-334.
- Thompson H. US National Cancer Institute's new Ras project targets an old foe. *Nat Med* 2013;19:949-950.
- Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1430-1438.
- LaHeru D, Shah P, Rajeshkumar NV, et al. Integrated preclinical and clinical development of S-trans, trans-farnesylthiosalicylic acid (FTS, salirasib) in pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 2012;30:2391-2399.
- Zimmermann G, Papke B, Ismail S, et al. Small molecule inhibition of

- the KRAS–PDE δ interaction impairs oncogenic KRAS signalling. *Nature* 2013;497:638–642.
27. Zordev Khvalevsky E, Gabai R, Rachmut IH, et al. Mutant KRAS is a druggable target for pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:20723–20728.
 28. Infante JR, Somer BG, Park JO, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, a MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 4):291.
 29. Van Cutsem E, Hidalgo M, Bazin I, et al. Phase II randomized trial of MEK inhibitor pimasertib or placebo combined with gemcitabine in the first-line treatment of metastatic pancreatic cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl 3):344.
 30. Rane SG, Reddy EP. Janus kinases: components of multiple signaling pathways. *Oncogene* 2000;19:5662–5679.
 31. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054–1061.
 32. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799–807.
 33. Lili LN, Matyunina LV, Walker LD, Daneker GW, McDonald JF. Evidence for the importance of personalized molecular profiling in pancreatic cancer. *Pancreas* 2014;43:198–211.
 34. Corcoran RB, Contino G, Deshpande V, et al. STAT3 plays a critical role in KRAS-induced pancreatic tumorigenesis. *Cancer Res* 2011;71:5020–5029.
 35. Hurwitz H, Uppal N, Wagner SA, et al. A randomized double-blind phase 2 study of ruxolitinib (RUX) or placebo (PBO) with capecitabine (CAPE) as second-line therapy in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15):4000.
 36. US National Library of Medicine. Study of ruxolitinib in pancreatic cancer patients (Janus 1) [Internet]. US National Library of Medicine; 2014 April 16 [updated 2016 October 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117479>.
 37. US National Library of Medicine. A study of ruxolitinib in pancreatic cancer patients [Internet]. US National Library of Medicine; 2014 April 17 [updated 2016 October 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02119663>.
 38. Yauch RL, Gould SE, Scales SJ, et al. A paracrine requirement for Hedgehog signalling in cancer. *Nature* 2008;455:406–410.
 39. Ijichi H, Chytil A, Gorska AE, et al. Inhibiting Cxcr2 disrupts tumor-stromal interactions and improves survival in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2011;121:4106–4117.
 40. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009;324:1457–1461.
 41. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002;87:161–167.
 42. Moore MJ, Hamm J, Dancey J, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3296–3302.
 43. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Von Hoff DD, Hingorani SR. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2012;21:418–429.
 44. US National Library of Medicine. PEGPH20 plus nab-paclitaxel plus gemcitabine compared with nab-paclitaxel plus gemcitabine in subjects with stage IV untreated pancreatic cancer (HALO-109-202) [Internet]. US National Library of Medicine; 2013 April 22 [updated 2016 February 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01839487>.
 45. US National Library of Medicine. PS1313, combination chemotherapy with or without PEGPH20 in treating patients with newly diagnosed metastatic pancreatic cancer [Internet]. US National Library of Medicine; 2013 September 30 [updated 2016 April 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959139>.
 46. Melero I, Grimaldi AM, Perez-Gracia JL, Ascierto PA. Clinical development of immunostimulatory monoclonal antibodies and opportunities for combination. *Clin Cancer Res* 2013;19:997–1008.
 47. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–2454.
 48. Nomi T, Sho M, Akahori T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2151–2157.
 49. Feig C, Jones JO, Kraman M, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:20212–20217.
 50. US National Library of Medicine. Study of mogamulizumab + MEDI4736 and mogamulizumab + tremelimumab in subjects w/ advanced solid tumors [Internet]. US National Library of Medicine; 2014 November 21 [updated 2016 June 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02301130>.