

전이성 췌장암의 치료

국립암센터 췌담도암클리닉¹, 국제암대학원대학교²

이보영¹, 우상명^{1,2}

Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer

Bo Young Lee¹, Sang Myung Woo^{1,2}

¹Pancreatobiliary Cancer Clinic, ²Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang, Korea

Pancreatic ductal adenocarcinoma is a dismal prognosis and 5th leading cause of cancer related death in Korea. A large proportion of patients are diagnosed at advanced or metastatic stage. Therefore systemic chemotherapy has become the mainstay of treatment for pancreatic cancer. For most patients advanced or metastatic pancreatic cancer that has a good Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 0 or 1, we can recommend for FOLFIRINOX (leucovorin, 5-fluorouracil [5-FU], irinotecan and oxaliplatin) and gemcitabine plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel). Currently, steps towards improved therapeutic efficacy of palliative chemotherapy have been made by introducing these regimens. For patients with an ECOG PS of 2, gemcitabine monotherapy or S1 alone is recommended. The second-line therapy for patients initially treated with gemcitabine-based chemotherapy includes provide FOLFOX (leucovorin, 5-FU, and oxaliplatin), capecitabine plus oxaliplatin, and 5-FU plus liposomal irinotecan. The gemcitabine-based chemotherapy is a reasonable choice for patients treated with FOLFIRINOX. Currently, studies on selecting patients for biomarkers related to molecular biologic features of tumors are underway for the realization of precise medicine, and the development and verification of preclinical models for the development of new therapeutic agents are being carried out continuously.

Key Words: Pancreatic cancer, Chemotherapy, Outcomes

서론

현대 의학의 발전에 비해 췌장암의 5년 생존율은 5-6%에 불과하며,¹ 치사율 또한 모든 암 중에서 가장 높다.^{2,3} 위암, 대장암, 간암 등 소화기 종양의 생존율은 조기 검진으로 인한 조기 진단을 향상, 종양 발생의 감염성 원인에 대한 치료 및 백신 보급으로 눈부시게 향상되고 있다. 그러나 췌장암 환자들 중 80% 이상이 근치적 절제가 불가능한 상태로 진단되고, 전이성 질환의 경우 평균 여명이 3-6개월에

불과하다.³ 이러한 추세로 인해 2030년에는 미국 암 사망률에 있어 췌장암이 폐암에 이어 2위를 차지할 것으로 예상된다.⁴ 지난 수십 년간의 췌장암 연구를 통해 기초 연구 분야에서 비약적인 발전이 이루어졌으나, 연구 결과들이 실제 임상에서 획기적인 삶의 질 향상이나 생존기간의 연장 등으로 이어지지 않았다. 1974년과 2001년 사이에 7,043명의 근치적 절제가 불가능한 진행성 췌장암 환자에서 보존적 치료와 전신 항암치료를 비교한 Cochrane 메타 분석에 따르면, 전신 항암치료가 보존적 치료에 비해 1년 사망률을 유의하게 감소시켰다(odds ratio 0.37, 95% Confidence interval [CI] 0.25-0.57, p-value<0.001).⁵ 진행성 췌장암 항암치료의 근간을 이루는 gemcitabine의 단독 사용으로 삶의 질을 유지하는데 어느 정도 효과가 있었으나, 완전관해는 거의 이룰 수 없었고, 생존기간 연장 효과도 만족할 만한 수준에 이르지 못하였다. 최근 연구에서 nanoparticle albumin bound-paclitaxel (nab-

Received: Dec. 5, 2018 Accepted: Dec. 15, 2018
Corresponding author: Sang Myung Woo, MD, PhD
Pancreatobiliary Cancer Clinic, Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 10408, Korea
Tel: +82-31-920-1733, Fax: +82-31-920-2798
E-mail: wsm@ncc.re.kr

paclitaxel)과 gemcitabine 병용 요법이나 5-fluorouracil [5-FU], irinotecan, leucovorin, oxaliplatin 항암제로 구성된 FOLFIRINOX 항암요법이 보다 나은 성적을 발표하였으나, 높은 부작용 발생률 등이 한계로 나타났다. 표적 치료제들이 개발되어 gemcitabine과 병용하는 방식으로 췌장암 치료에 대한 임상 연구가 진행되었으나, 연구 결과들이 기대에 미치지 못하였다. 본 종설에서는 임상 상황에서 실제 사용할 수 있는 항암치료를 중심으로 전이성 췌장암 치료를 정리하였다.

본 론

1. 1차 항암요법

1) 활동도가 좋은(Eastern Cooperative Oncology Group performance status [ECOG PS] 0 또는 1) 환자 대상 항암요법

혈청 빌리루빈 수치가 거의 정상이고 활동도가 좋은 환자에서는 FOLFIRINOX 항암요법을 우선적으로 고려할 수 있다.^{6,7} FOLFIRINOX는 5-FU와 irinotecan, leucovorin, oxaliplatin 등 3가지 항암제로 구성되어 있다. 2011년 발표된 FOLFIRINOX 항암요법의 3상 연구(PRODIGE 4/ACCORD 11 trial)는 전이성 췌장암에서 중앙생존기간을 11개월까지 향상시키는 고무적인 치료성적을 보고하여, 5-FU를 기반으로 하는 항암치료가 주목을 받았다. FOLFIRINOX 항암요법은 gemcitabine 단독요법보다 우월한 결과를 보고하였는데, 중앙무진행생존기간과 중앙생존기간이 gemcitabine 단독 투여군에서 각각 3.3개월, 6.8개월, FOLFIRINOX 병합 투여군에서는 각각 6.4개월과 11.1개월로 나타났다. 또한 gemcitabine 단독 투여군에 비하여 FOLFIRINOX 병합 투여군에서 1년 생존율이 21%에서 48%로 증가되었고, 통증, 식이 부전, 체중 감소 같은 전신 증상이 호전되어 삶의 질이 유의하게 향상되었다.⁸ 그러나 FOLFIRINOX 투여군에서 매우 높은 빈도로 부작용이 나타났다. FOLFIRINOX 투여군의 환자 중에서 42%가 granulocyte-colony stimulating factor를 투여했으며, 46%가 3 등급 이상의 백혈구 감소증, 5.4%가 열성 호중구감소증(febrile neutropenia)이 나타났다.⁶

높은 빈도의 부작용을 동반하는 FOLFIRINOX 병합 투여군에 대한 대안으로 gemcitabine과 nab-paclitaxel 항암요법을 선택할 수 있다. Nab-paclitaxel은 paclitaxel과 albumin을 결합한 nanoparticle 제형으로 진행성 유방암이나 폐암에서 효과가 인정된 약제이다. 전이성 췌장암 환자 861명을 대상으로 gemcitabine 단독 요법군과 비교한 대규모 3상 연구⁹에

서 nab-paclitaxel과 gemcitabine 병용 요법군에서 반응률(각각 23%, 7%; $p < 0.001$), 중앙무진행생존기간(각각 5.5개월, 3.7개월; $p < 0.001$), 그리고 중앙생존기간(각각 8.5개월, 6.7개월; $p < 0.001$) 등 모든 지표에서 향상된 결과가 나타났다. Nab-paclitaxel은 알부민 수용체 결합 부위인 내피세포의 gp60에 결합해서 caveolin-1과 caveolae 형성을 활성화하여 약물이 미세환경내의 secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)에 결합할 수 있는 간질 공간으로 이동한다. 그러나 SPARC의 발현과 nab-paclitaxel 임상 효과의 연관성은 명확하지 않다.^{10,11}

현재까지 epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase 억제물질인 erlotinib만이 췌장암에서 승인된 표적치료제이다. EGFR 억제물질인 erlotinib을 이용한 3상 연구에서 gemcitabine과 erlotinib을 병용 투여한 환자군에서 gemcitabine 단독 투여군에 비해 23%의 무진행생존기간연장 증가와 18%의 사망 위험 감소를 보고하였다.¹² 그러나 연장된 중앙생존기간이 0.3개월에 불과하여 이러한 생존기간의 연장이 임상적으로 얼마나 의미 있는지에 대해 의문스럽다. Gemcitabine과 capecitabine의 병합요법은 gemcitabine 단독 요법과 비교한 3상 연구에서 생존기간 연장에 실패하였으나, 활동도가 좋은 환자군에서는 중앙생존기간이 연장되었다(각각 10.7개월, 7.4개월; $p = 0.014$).¹³ Gemcitabine과 platinum 제제 병합요법은 15개의 무작위 대조 연구를 포함한 메타분석에서 활동도가 좋은 환자군의 생존기간이 연장되었다(hazard ratio [HR], 0.85; $p = 0.01$).¹⁴

2) ECOG PS 2 혹은 기저질환 동반 환자 대상 항암요법

활동도가 떨어지거나 정상적인 장기 기능을 유지하는 환자의 경우 gemcitabine 혹은 S1 단독요법을 고려할 수 있다. 일부 환자에서는 gemcitabine과 병용하여 erlotinib이나 capecitabine을 사용할 수 있다.^{7,15} 5-FU는 gemcitabine이 나오기 전까지 췌장암 치료의 주된 약제로서 단독 혹은 다른 약제와의 병용요법으로 많이 사용되어 왔다. 그러나 관해율이 약 10% 미만이고 생존기간의 연장이 뚜렷하지 않아, gemcitabine이 췌장암 치료에 도입된 이후로 5-FU는 1차 치료제로 사용되지 않았다. S-1은 경구용 fluoropyrimidine 계열의 약제로서, 5-FU의 전구체인 tegafur와 dihydropyrimidine dehydrogenase 억제제인 gimeracil, orotate phosphoribosyltransferase 억제제인 oteracil potassium이 혼합된 약제이다. 최근 일본과 대만에서 834명의 환자를 대상으로 진행한 3상 연구에서 S-1 단독요법은 gemcitabine 단독요법

과 비교하여 열등하지 않은 것으로 나타났다(중양생존기간 각각 9.7개월, 8.8개월; HR, 0.96; 97.5% CI, 0.78 to 1.18; $p < 0.001$ for noninferiority).¹⁶ 반면에 gemcitabine과 S-1 병합요법은 우월성을 증명하지 못하였다.

2. 2차 항암요법

1차 항암치료 이후 좋은 활동도(ECOG 0-2)를 유지하는 환자들을 대상으로 2차 항암요법을 고려할 수 있다. Gemcitabine 제제를 사용한 환자에서는 leucovorin과 5-FU, oxaliplatin 병합요법(FOLFOX), capecitabine과 oxaliplatin 병용치료, 5-FU와 liposomal irinotecan 병합요법을 고려할 수 있다. Gemcitabine 단독요법에 실패한 160명의 환자들을 대상으로 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin 조합과 5-FU와 leucovorin 조합을 비교한 3상 연구에서 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin 병합요법이 중앙생존기간 5.9개월로 대조군 3.3개월에 비해 생존율을 향상시킴을 증명하였다.¹⁷ 그러나 단기간 5-FU와 leucovorin 정주요법과 oxaliplatin이 병합된 항암요법(modified FOLFOX6)을 5-FU와 leucovorin 정주요법과 비교한 3상 연구에서는 일차 목표인 무진행생존기간에서는 차이가 없었다. 오히려 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin 병합요법군에서 중앙생존기간이 단축되었다(각각 6.1 개월, 9.9 개월, $p=0.02$).¹⁸ Capecitabine과 oxaliplatin 병용치료의 2상 연구에서 gemcitabine 치료에 실패한 47명의 환자 중 1명의 환자가 부분 관해를 보였고, 질병 진행까지 걸린 시간은 10주, 중앙생존기간은 3주였다.¹⁹ 비록 2상 연구이지만, 5-FU와 oxaliplatin의 조합과 유사한 효과가 있을 것으로 추측되며, 경구투여가 가능하다는 장점이 있어 실제 임상에서 많이 사용되고 있다. 환자의 활동도가 매우 좋은 경우 FOLFIRINOX를 gemcitabine에 실패한 환자에서 고려할 수 있으나, 전향적 연구 결과는 없는 상태이다.

Liposomal irinotecan (MM-398)은 기존 irinotecan 제제보다 오랜 기간 혈중에 남아있게 만든 제제로서 약물 전달이 증가되고 활성형태인 SN38로 변환을 촉진시킨다. 5-FU와 병용 투여된 liposomal irinotecan의 효능은 gemcitabine 항암 치료에 실패한 진행성 췌장암 환자 417명을 대상으로 3상 연구에서 평가되었다.²⁰ 병합군의 중앙생존기간은 6.1개월로 대조군의 4.2개월과 비교하여 의미 있게 연장되었으며(HR 0.67, 95% CI 0.49-0.92), 중앙무진행생존기간도 연장되었다(각각 3.1개월, 1.5개월). Liposomal irinotecan 단독요법의 경우 우월성을 증명하지 못하였다. Irinotecan의 활성형

태인 SN38은 간에서 대사되어 담즙으로 배출되므로 담즙 배액이 원활하지 않은 경우 주의가 필요하다. 1차 항암요법으로 5-FU 기반 항암요법 혹은 FOLFIRINOX을 사용한 경우에는 gemcitabine 기반 항암치료를 추천하고 있으나 무작위 대조 연구는 없다. 췌장암의 10% 정도가 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이와 연관되어 있다.²¹ BRCA1/2 돌연변이와 관련된 유방암과 난소암환자에서 ADP-PARP 억제제의 효과에 관련된 보고가 늘어나고 있다.^{22,23} BRCA1/2 돌연변이와 관련된 진행성 췌장암 환자²⁴에서도 PARP 억제제의 효과를 기대하고 있으나, 현재 임상 연구 결과들이 부족한 상태이다.

3. 면역치료

종양치료를 위한 면역요법은 면역 체계가 악성 종양의 감시와 사멸에 핵심적인 역할을 하며, 종양이 이러한 면역 체계를 벗어나는 방법으로 진화한다는 전제하에서 이루어지고 있다. 최근 각광받고 있는 면역치료의 경우 ipilimumab, tremelimumab 등과 같은 CTLA-4의 단일클론항체이거나,²⁵ 종양 백신,²⁶ 종양 특이적 항체,²⁷ 세포독성 림프구,²⁸ cytokine 등이 있으며,^{29,30} 이를 이용한 연구들이 췌장암 환자에게 적용되고 있으나 아직 초기 연구 단계(1/2상 임상 연구)이다. 그러나 종양 자체와 주위 조직에 강한 결합조직형성(desmoplasia)이라는 조직학적 특징을 보이는 췌장암에서는 이러한 면역 치료의 효과가 제한적이다.³¹ 따라서 종양 내 effector T-cell 증가, 면역억제 세포 및 수용체 감소와 억제, 췌장암세포와 면역미세환경 간의 상호작용 연구 등이 과제로 제시되고 있다. Microsatellite instability high/deficient mismatch repair (MSI-H/dMMR)를 보이는 일부 종양에서 programmed cell death protein 1 (PD-1)를 표적으로 하는 면역 관문 억제제 (immune checkpoint inhibitor)는 뛰어난 반응을 보였다. 최근 발표된 임상 연구³²에서는 이를 좀 더 확대하여 12종의 종양 유형에 따른 고도의 MMR-결핍(dMMR)된 86명의 고형성 종양환자에게 PD-1 억제제의 효능을 평가하였다. 53%의 환자들에서 방사선학적 객관적 반응을 보였고, 완전 관해율은 21%였다. 중앙무진행생존기간과 중앙생존기간에 아직까지 도달하지 못하였다. 반응을 보인 환자들에게서 종양에서 발생하는 돌연변이성 신생펩티드(neopeptide)에 반응하는 신생항원특이성T-세포(neoantigen-specific T cell)의 신속한 생성을 발견하였다. 현재 췌장암을 포함하여 MSI-H 또는 dMMR인 다양한 진행성 고형 종양 환자들에게 2차 이상의 항암치료제로 pembrolizumab의 사용이 승인되었다.

결론

KRAS 신호 전달 경로 돌연변이는 췌장암의 90% 이상에서 발견되며, 췌장암의 발생 과정에서 KRAS signaling이 중요하다.^{33,34} 그러나 아직까지 KRAS 돌연변이가 있는 암에 대한 효과적인 표적 치료는 아직 개발되지 않았지만,³⁵ 최근 KRASC12C에 선택적인 공유 결합 억제제인 ARS-858³⁶이 보고되어 새로운 항 RAS 치료제 개발을 기대할 수 있을 것이다. 또한 전이성 췌장암 환자를 대상으로 췌장암 종양 기질 내 풍부한 hyaluronic acid를 분해시키는 PEGPH20를 사용하는 3상 임상 연구(ClinicalTrials.gov identifier: NCT 02715804)가 진행 중이다.³⁷ 임상 현장에서 전이성 췌장암에 대한 항암 치료제를 선택할 때 환자의 활동도, 나이, 동반 질환을 고려하여 신중히 선택하여야 한다. 최근 nab-paclitaxel과 gemcitabine 병용 요법이나 FOLFIRINOX 항암요법이 도입되어 치료 성적이 향상되고 있다. 그러나 중앙생존기간은 여전히 1년 미만이며 높은 부작용 발생과 관리 등이 한계로 나타나고 있다. 새로운 치료제 개발을 위한 전임상 모델의 개발과 검증이 필요하며, 3D organoid model은 췌장암의 발생과 진행을 이해하는 중요한 모델로 제시되고 있다.³⁸ 기존의 통상적인 항암제나 표적치료제, 면역치료 외에 새로운 개념의 치료 방법에 대한 탐색이 필요하다.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016;388:73-85.
3. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014;371:1039-1049.
4. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913-2921.
5. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd002093.
6. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.
7. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:2545-2556.
8. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:23-29.
9. 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.
10. Kim H, Samuel S, Lopez-Casas P, et al. SPARC-independent delivery of nab-paclitaxel without depleting tumor stroma in patient-derived pancreatic cancer xenografts. *Mol Cancer Ther* 2016;15:680-688.
11. Hidalgo M, Plaza C, Musteanu M, et al. SPARC expression did not predict efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone for metastatic pancreatic cancer in an exploratory analysis of the phase III MPACT trial. *Clin Cancer Res* 2015;21:4811-4818.
12. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the national cancer institute of canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.
13. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss group for clinical cancer research and the central European cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-2217.
14. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.
15. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:2784-2796.
16. 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.
17. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-2429.
18. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: A randomized phase III study of 5-fluorouracil/Leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016.
19. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008;113:2046-2052.
20. 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.
21. Fendrich V, Langer P, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer-status quo. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:139-145.
 22. Wang T, Wentz SC, Ausborn NL, et al. Pattern of breast cancer susceptibility gene 1 expression is a potential prognostic biomarker in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2013;42:977-982.
 23. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
 24. Fogelman DR, Wolff RA, Kopetz S, et al. Evidence for the efficacy of iniparib, a PARP-1 inhibitor, in BRCA2-associated pancreatic cancer. *Anticancer research* 2011;31:1417-1420.
 25. Bajor DL, Vonderheide RH. Cracking the stone: combination vaccination and CTLA-4 blockade in pancreatic cancer. *J Immunother* 2013;36:362-364.
 26. Zhang Y, Choi M. Immune therapy in pancreatic cancer: now and the future? *Rev Recent Clin Trials* 2015;10:317-325.
 27. Seifert M, Seifert G, Wolff-Vorbeck G, Langenmair E, Hopt UT, Wittel UA. Inducing a humoral immune response to pancreatic cancer antigen. *Cell Immunol* 2016;310:150-155.
 28. DeSelm CJ, Tano ZE, Varghese AM, Adusumilli PS. CAR T-cell therapy for pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2017;116:63-74.
 29. Roshani R, McCarthy F, Hagemann T. Inflammatory cytokines in human pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2014;345:157-163.
 30. Waghray M, Yalamanchili M, Dziubinski M, et al. GM-CSF mediates mesenchymal-epithelial cross-talk in pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2016;6:886-899.
 31. Melstrom LG, Salazar MD, Diamond DJ. The pancreatic cancer microenvironment: A true double agent. *J Surg Oncol* 2017;116:7-15.
 32. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
 33. Kamerkar S, LeBleu VS, Sugimoto H, et al. Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer. *Nature* 2017;546:498-503.
 34. Thompson H. US National Cancer Institute's new Ras project targets an old foe. *Nat Med* 2013;19:949-950.
 35. 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.
 36. Patricelli MP, Janes MR, Li LS, et al. Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state. *Cancer Discov* 2016;6:316-329.
 37. 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.
 38. Moreira L, Bakir B, Chatterji P, Dantes Z, Reichert M, Rustgi AK. Pancreas 3D Organoids: Current and future aspects as a research platform for personalized medicine in pancreatic cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018;5:289-298.