

·述评·

## 胰腺癌 2025 年研究进展盘点——从年度热词看胰腺癌治疗的突破与反思

陈健聪, 赖佳明\*

中山大学附属第一医院 胆胰外科, 广东 广州 510080

**【摘要】** 胰腺癌作为“癌中之王”,其诊疗一直面临巨大挑战。2025年胰腺癌领域涌现出诸多研究热点,既有令人鼓舞的突破性进展,也有发人深省的阴性结果。本文通过解析2025年度胰腺癌三大临床热词——Claudin18.2抗体联合化学治疗的挫折、肿瘤电场治疗的突破以及KRAS抑制剂的曙光,系统回顾了当前晚期胰腺癌治疗的研究现状。文章深入剖析了阳性与阴性研究结果背后的科学内涵,总结了临床实践中容易被忽视的关键细节,并展望了未来研究方向。综合分析提示,胰腺癌治疗需要构建多学科协作的精准诊疗体系,在基础研究突破与现有治疗手段优化之间实现双轮驱动,从而为患者带来真正的临床获益。

**【关键词】** 胰腺癌; Claudin18.2; 肿瘤电场治疗; KRAS抑制剂; 精准治疗; 多学科协作

### Pancreatic cancer research progress in 2025: breakthroughs and reflections from annual keywords

Chen Jiancong, Lai Jiaming\*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

\*Corresponding author: Lai Jiaming, E-mail: laijm@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Pancreatic cancer, known as the "king of cancers", continues to pose tremendous challenges in diagnosis and treatment. The year 2025 has witnessed numerous research hotspots in the field of pancreatic cancer, including both encouraging breakthroughs and thought-provoking negative results. This article systematically examines the current research status of advanced pancreatic cancer treatment by analyzing three major clinical keywords of 2025: the setback of Claudin18.2 antibody combined with chemotherapy, the breakthrough of tumor treating fields (TTFields), and the promise of KRAS inhibitors. The article provides in-depth analysis of the scientific implications behind both positive and negative research findings, summarizes key clinical details that are often overlooked in practice, and outlines future research directions. Comprehensive analysis suggests that pancreatic cancer treatment requires the establishment of a multidisciplinary precision therapy system, achieving dual-wheel drive between breakthroughs in basic research and optimization of existing therapeutic approaches, in order to bring genuine clinical benefits to patients.

**【Key words】** Pancreatic cancer; Claudin18.2; Tumor treating fields; KRAS inhibitors; Precision therapy; Multidisciplinary collaboration

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤之一,素有“癌中之王”之称。由于其解剖位置深在、早期症状隐匿、恶性程度高、侵袭转移能力强,大多数患者确诊时已处于局部晚期或转移期,失去了根治性手术机会。尽管近年来医学研究取得了长足进步,但胰腺癌患者的5年生存率仍然不足

10%,预后极差<sup>[1-2]</sup>。

2025年,胰腺癌领域发生了许多重要的事件。在广泛征求业界意见并经过专业评选后,三大年度临床热词脱颖而出: Claudin18.2 (CLDN18.2)抗体联合化学治疗(简称化疗)未达预期、肿瘤电场治疗(tumor treating fields, TTFields)取得突破、KRAS抑制剂治疗胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)指日可待。这些热词不仅代

\*通信作者:赖佳明, E-mail: laijm@mail.sysu.edu.cn

表了当前研究的前沿动态,更折射出胰腺癌治疗领域的机遇与挑战。本文将从这三大热词出发,系统梳理晚期胰腺癌治疗的研究进展,深入分析成功与失败的经验教训,为未来研究方向提供思考与启示。

## 1 Claudin18.2 靶向治疗:从预期到现实的反思

### 1.1 GLEAM 研究的阴性结果解读

CLDN18.2 作为一个新兴的肿瘤靶点,在胃癌等消化道肿瘤中已显示出一定的治疗潜力。GLEAM 试验是一项国际多中心的大型 II 期临床研究,旨在评估佐妥昔单抗(靶向 CLDN18.2 的单克隆抗体)联合吉西他滨与白蛋白结合型紫杉醇(AG 方案)作为 CLDN18.2 阳性( $\geq 75\%$  肿瘤细胞显示中至强度 CLDN18 膜染色)转移性 PDAC 患者一线治疗的安全性和有效性<sup>[3]</sup>。该研究纳入了来自欧美、亚洲,以及澳大利亚 136 家研究中心的 393 例成年患者,研究设计严谨,质量控制严格。

然而,令人遗憾的是,该研究在最终分析时未能达到其主要终点——总生存(overall survival, OS)期,且不良反应有所增加。这一结果令业界失望。但作为一项国际多中心的高质量研究,其价值不应被简单否定。单一研究的失败并不必然反映该靶点本身或药物的无效性,研究设计、患者选择、生物标志物筛选标准、联合用药方案、质量控制等诸多因素都可能影响最终结果。

### 1.2 临床实践中的个案观察

值得注意的是,在 GLEAM 研究公布阴性结果后,临床实践中仍观察到令人鼓舞的个案。有报道显示,2 例经多线治疗失败、CLDN18.2 高表达的晚期胰腺癌患者,在接受佐妥昔单抗联合不同化疗方案治疗后,临床症状显著改善,其中 1 例达到部分缓解(partial response, PR),另 1 例接近 PR,且糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9 等肿瘤标志物均明显降低<sup>[4]</sup>。

由此可见,临床研究的阴性结果并不等同于临床实践的完全无效。个体化治疗策略、患者分层、联合用药方案的优化、用药时机的选择等因素,都可能影响治疗效果。因此,对于 CLDN18.2 这一靶点,我们不应轻易放弃,而应该更加精细化地探索其在特定患者群体中的应用价值。

### 1.3 阴性研究的警示意义

GLEAM 研究入选年度热词,其重要意义在于为胰腺癌领域的临床研究提供了深刻警示:对于这类难治性肿瘤,临床研究既要勇于探索,更要精于设计。简单的“1+1=2”思维模式往往难以在复杂的肿瘤微环境中取得预期效果。未来的研究需要更加注重以下几个方面:首先,生物标志物的精准筛选至关重要。CLDN18.2 表达的异质性可能影响疗效,需要更加严格和标准化的检测方法。其次,联合治疗方案的设计需要充分考虑药物间的协同作用机制,而非简单的叠加。再次,患者分层和个体化治疗策略应得到更多重视。最后,研究的质量控制和多中心协调对于大型临床试验的成功至关重要。

## 2 肿瘤电场治疗:物理与药物治疗的完美结合

### 2.1 PANOVA-3 研究的突破性成果

与 CLDN18.2 研究的挫折形成鲜明对比的是,TTFields 在 2025 年取得了突破性进展。PANOVA-3 是一项针对局部晚期胰腺癌患者的随机、开放标签、全球多中心关键性 III 期临床试验,旨在评估 TTFields 联合 AG 方案对比单用 AG 方案化疗作为局部晚期胰腺癌一线治疗的疗效和安全性<sup>[5]</sup>。

研究结果令人振奋:TTFields 联合治疗组的中位 OS 期达到 16.2 个月,较单纯化疗组的 14.2 个月延长了 2 个月,死亡风险降低 18%。这一生存获益在胰腺癌领域具有重要的临床意义。更为重要的是,TTFields 联合治疗在局部和远处无进展生存(progression-free survival, PFS)期、生活质量改善以及疼痛控制等多个次要终点上均显示出显著优势。

### 2.2 多模态治疗理念的实践

PANOVA-3 研究的成功为胰腺癌综合治疗开辟了新路径,体现了跨学科、多模态治疗策略的深刻内涵。TTFields 作为一种新型的物理治疗手段,其作用机制与传统药物治疗完全不同。它通过低强度、中频交变电场干扰肿瘤细胞有丝分裂,阻止肿瘤细胞分裂增殖,同时对正常细胞影响较小。这一研究的成功证明,胰腺癌治疗不应仅仅局限于传统的手术、放射治疗(简称放疗)以及化疗、靶向治疗、免疫治疗等药物治疗手段,而应该积极整合包括物理治疗在内的多种治疗模式。将不同作用机制的治疗手段有机结合,可能产生协同增效作

用,为患者带来更大的生存获益。

### 2.3 对未来研究的启示

TTFields的成功给我们带来重要启示:在胰腺癌这一难治性疾病的攻坚战中,创新思维和多学科交叉融合至关重要。未来的研究应该更加关注:第一,探索更多物理治疗手段与药物治疗的联合应用,如质子重离子放疗、立体定向放疗等精准局部治疗技术与系统治疗的整合<sup>[6]</sup>。第二,深入研究不同治疗模式之间的协同作用机制,优化联合治疗方案。第三,构建真正意义上的多学科诊疗(multidisciplinary treatment, MDT)体系,整合外科、内科、放疗科、介入科等多学科力量,为患者制定个体化的综合治疗方案。

## 3 KRAS 抑制剂:胰腺癌精准治疗的新希望

### 3.1 KRAS 突变:胰腺癌的核心驱动因素

KRAS 基因突变是胰腺癌最常见的驱动基因改变,90%以上的PDAC患者存在KRAS突变。长期以来,KRAS被认为是“不可成药”的靶点,这一困境严重限制了胰腺癌精准治疗的发展。然而,近年来随着分子生物学和药物化学技术的进步,针对KRAS G12C等特定突变亚型的小分子抑制剂相继问世,为胰腺癌治疗带来了新的曙光<sup>[7-8]</sup>。

### 3.2 KRAS 抑制剂的临床研究进展

目前,多款KRAS抑制剂正在胰腺癌患者中开展临床研究,部分产品已进入关键性试验阶段。这些研究涵盖了不同的KRAS突变亚型,包括G12C、G12D、G12V等常见突变位点。早期临床数据显示,KRAS抑制剂在携带相应突变的胰腺癌患者中展现出一定的抗肿瘤活性,部分患者获得了客观缓解<sup>[9]</sup>。

更为重要的是,研究者们正在积极探索KRAS抑制剂与化疗、靶向治疗、免疫治疗等手段的联合应用策略。基础研究提示,抑制KRAS可能改变肿瘤微环境,增强免疫治疗的敏感性<sup>[10]</sup>。此外,KRAS抑制剂与化疗药物联合可能产生协同作用。这些发现为优化KRAS抑制剂的临床应用提供了理论依据。

### 3.3 面临的挑战与应对策略

尽管KRAS抑制剂展现出良好前景,但在胰腺癌治疗中仍面临诸多挑战。首先,耐药问题不容忽视。部分患者在初始治疗有效后很快出现疾病进展,提示存在继发耐药机制。其次,不同KRAS

突变亚型的临床特征和预后可能存在差异,需要更加精细的患者分层<sup>[11]</sup>。最后,生物标志物的开发对于筛选获益人群、预测疗效、监测耐药至关重要。应对这些挑战,需要在以下几个方面持续努力:深入研究KRAS抑制剂的耐药机制,开发克服耐药的新策略;优化联合治疗方案,寻找最佳的药物组合和用药时序;建立标准化的KRAS突变检测平台,提高检测的准确性和可及性;加强转化医学研究,推动基础研究成果快速转化为临床应用。

## 4 晚期胰腺癌治疗的现状与策略优化

### 4.1 一线治疗方案的选择与考量

当前,晚期胰腺癌的一线治疗仍然以化疗为基石,呈现多元化格局。主要治疗方案包括吉西他滨单药、吉西他滨联合方案(如AG方案、吉西他滨联合卡培他滨等)、FOLFIRINOX方案(伊立替康+奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)、NALIRIFOX方案(伊立替康脂质体+奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)等<sup>[12-15]</sup>。近期的NAPOLI 3研究显示,NALIRIFOX方案作为转移性PDAC的一线治疗,其中位OS期达11.1个月,优于AG方案的9.2个月( $HR=0.83, 95\% CI 0.70 \sim 0.99, P=0.036$ ),为患者提供了新的治疗选择<sup>[15]</sup>。

尽管治疗选择较为丰富,但胰腺癌一线治疗的有效率仍然不高,生存获益有限。因此,治疗决策需要在规范化的基础上遵循个体化原则,综合考量以下5个维度:有效性、安全性、耐受性、可及性以及经济性。同时,临床选择应充分尊重患者意愿,结合患者的临床表现、体质状况、治疗目标以及个人偏好,进行共同决策。

### 4.2 二线及后线治疗的困境与探索

二线及后线治疗是晚期胰腺癌管理中的另一大挑战。目前,国内外临床指南推荐的二线标准治疗主要是伊立替康脂质体联合亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶方案<sup>[16]</sup>。值得注意的是,一线治疗时尚未使用的化疗方案也可作为二线治疗选择,如一线使用吉西他滨为基础方案的患者,二线可考虑FOLFOX(奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)等含奥沙利铂的方案。然而,三线治疗目前全球均无公认的标准方案或药物,这代表了巨大且未满足的临床需求。在这一治疗阶段,患者往往体质较差,耐受性下降,治疗选择更加有限。因此,积极探索新的治疗手段,包括新型分子靶向药物、免疫治

疗、细胞治疗等,对于改善这部分患者的预后至关重要。

### 4.3 精准治疗与分子分型

随着对胰腺癌分子生物学特征认识的深入,精准治疗理念逐渐深入人心。基于分子分型的个体化治疗策略正成为研究热点。对于具有特定分子特征的患者亚群,可以采用相应的靶向治疗策略;对于高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)患者,尽管其在胰腺癌中占比较低(1%~2%),但免疫检查点抑制剂可为这部分患者带来显著且持久的疗效,部分患者甚至可达到完全缓解<sup>[17]</sup>。对于KRAS野生型患者,尼妥珠单抗联合化疗的精准治疗方案已显示出令人鼓舞的临床获益<sup>[18]</sup>。对于携带BRCA1/2、PALB2等同源重组修复基因突变的患者,以聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂为基础的治疗方案可能带来生存获益<sup>[19]</sup>。对于罕见的NTRK基因融合阳性患者,原肌球蛋白受体激酶抑制剂显示出优异的疗效<sup>[20]</sup>。

### 4.4 容易被忽视的关键治疗细节

在胰腺癌临床诊疗中,存在诸多容易被忽视却显著影响患者结局的关键细节。强化“三个结合”理念对于改善患者预后具有重要意义。

第一,抗肿瘤治疗与支持对症治疗相结合。胰腺癌患者常常体质虚弱、进食困难,伴有显著的癌性疼痛和消化功能障碍。在积极抗肿瘤的同时,必须强化营养支持、疼痛管理、调节消化功能等最佳支持治疗。过度追求抗肿瘤疗效而忽视机体功能维护,往往适得其反。良好的营养状态和症状控制是患者耐受抗肿瘤治疗的基础,也是改善生活质量的关键。

第二,局部治疗与全身治疗相结合。胰腺癌易发生肝转移,且肝转移常为影响生存预后的关键因素。应高度重视局部病灶的控制,积极探索肝转移灶消融治疗、立体定向放疗、质子重离子治疗等局部干预手段。对于寡转移患者,局部治疗联合全身治疗可能延长PFS期,甚至改善OS期。未来的临床研究设计应更加注重局部与全身治疗的有机整合。

第三,中西医结合。中医药在改善临床症状、增强体质、提高生活质量以及减轻抗肿瘤药物不良反应等方面具有独特优势。现代中药制剂,如通关藤注射液及其口服制剂等,在晚期胰腺癌治

疗中发挥了重要作用,可与化疗、靶向治疗及免疫治疗等手段联合应用,协同增效。中西医结合治疗不仅能够提高患者的耐受性,还可能在一定程度上改善疗效。综上所述,一位优秀的肿瘤专科医师,不仅要精通手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等抗肿瘤手段,更要善于结合中医药,妥善处理症状,关注患者的生活质量。唯有在“活得好”的基础上实现“活得长”,患者生存期的延长才具有真正的临床价值和意义。

## 5 未来研究方向与展望

### 5.1 新型靶向治疗的持续探索

除KRAS抑制剂外,多个新兴靶点正在积极研究中。滋养层细胞表面抗原2、CLDN18.2等靶点的抗体药物偶联物、双特异性抗体以及新型抗体联合化疗方案相关的临床研究都在紧锣密鼓地开展。这些新型药物有望为胰腺癌患者提供更多的治疗选择。值得关注的是,由天津医科大学郝继辉教授与秦叔逵教授共同牵头的索凡替尼联合AG方案及卡瑞利珠单抗的“靶免疫”多模态联合治疗研究,其II期临床试验已取得积极结果,III期临床研究正在稳步推进中。这一研究代表了“抗血管生成+免疫治疗+化疗”的三联模式,为胰腺癌综合治疗提供了新思路。

### 5.2 免疫治疗的优化策略

目前,除少数MSI-H/dMMR型患者外,胰腺癌是典型的“冷肿瘤”,对单用免疫检查点抑制剂的总体反应不佳<sup>[21]</sup>。然而,这并非意味着免疫治疗在胰腺癌中完全失败,而是反映出当前对如何调节其免疫微环境、有效激活抗肿瘤免疫的认识尚不够深入。简单地将免疫检查点抑制剂联合化疗或靶向治疗,作用强度往往不足。未来需要更深入地解析胰腺癌免疫微环境的特点,探索如何将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”。可能的策略包括联合抗血管生成药物改善肿瘤微环境,使用免疫激活剂增强免疫应答,采用溶瘤病毒或癌症疫苗激活肿瘤特异性免疫,以及探索嵌合抗原受体T细胞等细胞免疫治疗在实体瘤中的应用。相关机制探索与新靶点药物研发正在积极推进中。

### 5.3 mRNA疫苗治疗的新机遇

mRNA疫苗技术的出现为癌症治疗带来了新的启示。个体化新抗原疫苗根据患者肿瘤的基因突变谱设计,理论上可以激发针对肿瘤特异性抗

原的免疫应答。早期临床研究显示,mRNA疫苗在胰腺癌辅助治疗中展现出一定潜力,其“清扫战场”作用明显,有望在术后辅助治疗领域率先取得突破<sup>[22]</sup>。将mRNA疫苗与免疫检查点抑制剂联合使用,可能进一步增强抗肿瘤免疫效应。这一领域值得投入更多研究资源。

#### 5.4 早期诊断技术的突破

胰腺癌因位置深在、早期症状不典型,多数患者确诊时已达中晚期,丧失了手术根治机会。因此,早期筛查至关重要,直接关系到胰腺癌防治的成败。针对高危人群,应积极主动地开展定期监测。高危人群包括有胰腺癌家族史者、慢性胰腺炎患者、新发糖尿病(特别是老年发病)患者、携带胰腺癌易感基因突变者等。借助液体活检技术(如循环肿瘤DNA检测)、人工智能辅助影像诊断、新型肿瘤标志物等创新诊断技术,有望提升胰腺癌的早期诊断率。液体活检技术通过检测血液中的循环肿瘤DNA、循环肿瘤细胞、外泌体等,可实现肿瘤的早期发现和动态监测。人工智能在医学影像分析中的应用,可以提高影像诊断的准确性和效率,帮助识别早期病变。如果能够显著提高早期诊断率,将大幅提升手术切除率与整体治疗效果,从根本上改善胰腺癌患者的预后。

#### 5.5 基础研究与临床转化的双向奔赴

胰腺癌的防治需要双轮驱动。一方面,要与基础研究、转化研究专家深度融合、科技协作,在新型靶点、创新机制和治疗路径上寻求突破性进展。另一方面,要系统梳理现有治疗策略与药物,通过科学、合理的“排兵布阵”,形成有效的治疗“组合拳”,构建多学科协作下的精准诊疗体系。基础研究层面,对胰腺癌发病机制的研究正在不断深入。除KRAS突变外,其他信号通路的异常,如PI3K/AKT/mTOR通路、Wnt/ $\beta$ -catenin通路、Notch通路等,也在胰腺癌发生发展中扮演重要角色。深入理解这些分子机制,有助于发现新的治疗靶点。同时,肿瘤微环境、肿瘤代谢、表观遗传学改变等方面的研究,也为胰腺癌治疗提供了新的视角。转化医学研究是连接基础研究与临床应用的桥梁。建立患者来源的类器官模型、患者来源的异种移植模型等临床前研究平台,可以更好地预测药物疗效,指导临床用药选择。推动生物标志物研究,建立预测疗效和监测耐药的分子标记体系,对于实现真正的精准治疗至关重要。

## 6 结论

2025年胰腺癌领域的研究进展充分体现了“机遇与挑战并存”的特点。CLDN18.2靶向治疗的挫折提醒我们,不应仅基于单一研究的阴性结果而轻易否定新靶点的价值,而应深入剖析失败原因,优化研究设计和患者选择策略。TTFields的成功则为我们展示了多模态治疗的巨大潜力,证明了跨学科融合创新的重要性。KRAS抑制剂的进展更是让我们看到了精准治疗在胰腺癌领域的曙光。尽管胰腺癌素有“癌中之王”之称,治疗上仍然面临重重挑战,但正如英国诗人雪莱在《西风颂》中所言:“如果冬天来了,春天还会远吗?”,困境之后必有希望,光明总在风雨后。当前的困难只是黎明前的黑暗,突破性进展可能就在不远的将来。

展望未来,胰腺癌治疗需要坚持“既要仰望星空,又要脚踏实地”的理念。在基础研究层面,深入探索肿瘤发生发展的分子机制,发掘新的治疗靶点;在临床实践层面,优化现有治疗策略,强化“三个结合”(抗肿瘤治疗与支持治疗相结合、局部治疗与全身治疗相结合、中西医药相结合),构建多学科协作的精准诊疗体系;在转化研究层面,加速基础研究成果向临床应用的转化,推动生物标志物和早期诊断技术的发展。在这一难治性疾病的攻坚征途上,任何微小的进步都弥足珍贵,都值得我们为之一欢欣鼓舞。通过基础研究与临床实践的双向奔赴、协同创新,我们坚信必将在胰腺癌治疗领域开辟出新的天地,为患者带来新的生命希望。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

## 参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73 (1): 17-48.
- [2] MIZRAHI JD, SURANA R, VALLE JW, et al. Pancreatic cancer [J]. Lancet, 2020, 395 (10242): 2008-2020.
- [3] PARK W, O'REILLY EM, LI C, et al. 1532TiP Zolbetuximab with gemcitabine+nab-paclitaxel (GN) in first-line treatment of Claudin 18.2-positive metastatic

- pancreatic cancer (mPC): Phase II, open-label, randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35 (Suppl 2): S934.
- [4] XU Q, JIA C, OU Y, et al. Dark horse target Claudin18.2 opens new battlefield for pancreatic cancer [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1371421.
- [5] BABIKER HM, PICOZZI V, CHANDANA SR, et al. Tumor Treating Fields With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Randomized, Open-Label, Pivotal Phase III PANOVA-3 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43 (21): 2350-2360.
- [6] GILLEN S, SCHUSTER T, MEYER ZUM BÜSCHENFELDE C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages [J]. *PLoS Med*, 2010, 7(4): e1000267.
- [7] STRICKLER JH, SATAKE H, GEORGE TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 33-43.
- [8] HALLIN J, ENGSTROM LD, HARGIS L, et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10 (1): 54-71.
- [9] HALLIN J, BOWCUT V, CALINISAN A, et al. Anti-tumor efficacy of a potent and selective non-covalent KRAS inhibitor [J]. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2171-2182.
- [10] MAHADEVAN KK, MCANDREWS KM, LEBLEU VS, et al. KRASG12D inhibition reprograms the microenvironment of early and advanced pancreatic cancer to promote FAS-mediated killing by CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1606-1620.
- [11] SINGHI AD, GEORGE B, GREENBOWE JR, et al. Real-time targeted genome profile analysis of pancreatic ductal adenocarcinomas identifies genetic alterations that might be targeted with existing drugs or used as biomarkers [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2242-2253.
- [12] VON HOFF DD, ERVIN T, ARENA FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1691-1703.
- [13] NEOPTOLEMOS JP, PALMER DH, GHANEH P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10073): 1011-1024.
- [14] CONROY T, HAMMEL P, HEBBAR M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2395-2406.
- [15] WAINBERG ZA, MELISI D, MACARULLA T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10232): 1272-1281.
- [16] WANG-GILLAM A, LI C, 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 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10018): 545-557.
- [17] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413.
- [18] QIN S, BAI Y, YE J, et al. Nimotuzumab Plus Gemcitabine for K-Ras Wild-Type Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (33): 5163-5173.
- [19] GOLAN T, HAMMEL P, RENI M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 317-327.
- [20] DRILON A, LAETSCH TW, KUMMAR S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739.
- [21] ROYAL RE, LEVY C, TURNER K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Immunother*, 2010, 33(8): 828-833.
- [22] ROJAS LA, SETHNA Z, SOARES KC, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2023, 618(7963): 144-150.