

胰臟癌 KRAS/RAS 標靶治療最新進展 (2024–2026)

Recent Advances in KRAS/RAS-Targeted Therapy for Pancreatic Cancer (2024–2026)

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期: 2026/05/10 · 最後更新: 2026/05/10 · 審稿: 林協霆 (2026/05/10) · 主題: 胰臟腺癌 (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC)

DOI: 10.5281/zenodo.20112140 · 此版本 10.5281/zenodo.20112141 · <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/ras-targeted-therapy-pancreatic-cancer/>

摘要 · ABSTRACT

2026 年 NEJM 公布 daraxonrasib 於 RAS 突變胰臟癌可達 35% 客觀反應率；本文整理 G12C/G12D/泛 KRAS 抑制劑、組合策略與台灣可及性，附審稿日期與參考文獻。

胰臟癌過去被視為「無法用藥」的 KRAS 驅動腫瘤；2024–2026 年間，泛 RAS 抑制劑 **daraxonrasib (RMC-6236)** 在第 1–2 期試驗中於 RAS 突變胰臟腺癌達到 35% 客觀反應率與 13.1 個月中位存活，並取得 FDA 突破性療法資格，是目前最受矚目的進展。本文整理 G12C/G12D/泛 KRAS 抑制劑現況、組合策略、以及台灣病人可能的取得途徑。

閱讀對象

本文設定讀者為已被告知 KRAS 突變、希望了解新藥進展的胰臟癌病友與家屬，以及對基因導向治療感興趣的同業。所有實際治療決策請與您的主治醫師討論。



為什麼 KRAS 在胰臟癌這麼關鍵？

胰臟腺癌 (PDAC) 是所有實體腫瘤中 KRAS 突變比例最高的：超過 90% 的病人帶有 KRAS 驅動突變。突變分布如下：

KRAS 變異	胰臟腺癌中比例	是否有臨床可用抑制劑
G12D	≈ 40%	第 1 期 (setidegrasib, RMC-9805) ; MRTX1133 已終止
G12V	≈ 30%	泛 RAS 抑制劑可涵蓋
G12R	≈ 15%	泛 RAS 抑制劑可涵蓋
G12C	1–2%	已有 sotorasib / adagrasib (仿單外)
其他 (Q61H 等)	少數	泛 KRAS 抑制劑 (BI-2493 等) 研發中

長期以來 KRAS 因蛋白表面缺乏可結合口袋而被視為 undruggable；G12C 在 2021 年被攻克後，研發重心快速轉向胰臟癌主流的 G12D 與多突變泛 RAS 平台。

目前有哪些 RAS 抑制劑？臨床數據看點

依照作用機轉與允許的突變範圍，可分為三大類：

1. KRAS G12C 抑制劑 (涵蓋胰臟癌 1–2%)

- **Sotorasib (CodeBreaK 100)**：38 名先前治療過的 G12C 胰臟癌病人，客觀反應率 (ORR) 21%，中位無惡化存活 (mPFS) 4.0 個月，中位整體存活 (mOS) 6.9 個月，第 3 級以上治療相關不良反應 16%。
- **Adagrasib (KRYSTAL-1)**：21 名 G12C 胰臟癌病人，ORR 33.3%，mPFS 5.4 個月，mOS 8.2 個月，疾病控制率 100%。
- **Garsorasib (D-1553)**：較新的中國研發 G12C 抑制劑，22 名可評估病人 ORR 45.5%、mPFS 7.6 個月。

NCCN v2.2026 立場

NCCN 胰臟腺癌指引將 sotorasib 或 adagrasib 列為「特定情況下可考慮 (Useful in Certain Circumstances)」的後線選項，僅限 KRAS G12C 突變病人。

2. KRAS G12D 抑制劑 (涵蓋胰臟癌約 40%)

- **MRTX1133**：第一個非共價 G12D 選擇性抑制劑，動物模式中 73% 的胰臟癌 PDX 模型出現腫瘤縮小；但**早期臨床試驗已終止**，主要受限於口服生體可用率與 ERK 重啟的適應性抗藥性。
- **Setidegrasib (ASP3082)**：首個 G12D 蛋白降解 (PROTAC)。第 1 期試驗 (NEJM, 2026/04) 21 名胰臟癌病人，ORR 24%，mPFS 3.0 個月，mOS 10.3 個月；腫瘤組織中 G12D 蛋白降解中位 95.5%。
- **RMC-9805**：共價型 G12D(ON) 三複合體抑制劑，胰臟癌臨床數據尚未公布。

3. 泛 KRAS／泛 RAS 抑制劑 (可涵蓋 > 90% 胰臟癌)

- **Daraxonrasib (RMC-6236)**：口服 RAS(ON) 多選擇性非共價三複合體抑制劑，可抑制 GTP 結合型突變與野生型 KRAS／HRAS／NRAS。第 1–2 期 (NEJM, 2026/05) 168 名 RAS 突變胰臟癌：第二線 G12 突變 300 mg 組 (n=26) **ORR 35%、mPFS 8.5 個月、mOS 13.1 個月**。第 3 級以上不良反應 30%，無因不良反應停藥案例。
- **Elironrasib (RMC-6291)**：共價 G12C(ON) 三複合體抑制劑，目標族群為 G12C-OFF 抑制劑 (sotorasib／adagrasib) 後抗藥性病人。
- **BI-2493**：突變不分型的泛 KRAS 抑制劑，動物模式中可同時抑制 G12D／G12C／G12R／Q61H。

Daraxonrasib vs. G12C 抑制劑：跨試驗比較表（僅供概念對照）

藥物	涵蓋 KRAS 變異	試驗	線數	n	ORR	mPFS	mOS
Sotorasib	G12C (~2%)	CodeBreaK 100	≥ 2L	38	21%	4.0 mo	6.9 mo
Adagrasib	G12C (~2%)	KRYSTAL-1	≥ 2L	21	33%	5.4 mo	8.2 mo
Setidegrasib	G12D (~40%)	NCT05382559	2L–3L	21	24%	3.0 mo	10.3 mo
Daraxonrasib	泛 RAS (~90%+)	NCT05379985	2L	26	35%	8.5 mo	13.1 mo

跨試驗比較的限制

不同試驗的病人族群、線數、評估基準、隨訪期皆不一致；上表僅作為概念性參考，不應用於臨床選藥。NCCN 與 ASCO 並未推薦單純依據 ORR 進行藥物排序。

沒被 FDA 核准能用嗎？台灣可能的取得途徑

目前法規現況（2026/05）

沒有任何 KRAS/RAS 抑制劑在 FDA 取得胰臟癌正式核准。Sotorasib 與 adagrasib 的核准適應症為非小細胞肺癌（KRAS G12C）與大腸直腸癌（KRAS G12C, sotorasib 合併 panitumumab）；用於胰臟癌屬仿單外使用 (off-label)，需自費且健保不給付。

對台灣胰臟癌病人而言，目前合法的取得途徑通常是：

1. **參加臨床試驗** — RASolute 302 (NCT06625320, 第三期 daraxonrasib vs. 化療) 與 setidegrasib 第 1 期擴充組正在多國收案。請主治醫師查詢試驗中心是否在台灣設點。
2. **恩慈療法 (Compassionate Use)** — 經主治醫師申請、衛福部核准的個案性提供，限無其他治療選項時。
3. **仿單外自費使用** — 若已知 KRAS G12C 突變、且其他標準治療失效，部分醫學中心可在病人充分知情同意下嘗試 sotorasib 或 adagrasib，惟費用、療效與風險均需個別評估。

副作用、適應症與禁忌症摘要

Daraxonrasib 第 1–2 期常見不良反應 (n = 168)

- 任何級別最常見：皮疹、腹瀉、噁心、口腔黏膜炎、疲倦
- 第 3 級以上治療相關不良反應：30%
- 因不良反應停藥：0 例（截至 NEJM 2026/05 報告）

適應症 (試驗中)

- 帶有 KRAS/RAS 突變且先前已接受過至少一線標準治療之轉移性胰臟腺癌 (線數依試驗設計而異)
- ECOG PS 0-1, 主要器官功能足以耐受口服標靶治療

一般禁忌症與謹慎使用

- 對藥物成分過敏者
- 重度肝腎功能異常者需劑量調整或排除
- 與強力 CYP3A 誘導/抑制劑併用需評估相互作用
- 妊娠與授乳期應避免使用
- 活動性間質性肺炎、未控制感染、嚴重心律不整為相對禁忌

Warning

個案是否符合上述條件，必須由主治醫師依完整病歷、影像、實驗室數據與基因報告綜合判斷。本文無法取代正式的醫療評估。

組合策略：為什麼單藥不夠？

胰臟癌的腫瘤微環境 (TME) 與適應性訊號重啟 (ERK、RTK 反饋活化) 是單藥療效有限的兩大主因。研究中的組合方向：

☑ Pros

- • KRAS + 化療：MRTX1133 + 5-FU 在細胞與動物模式有顯著協同作用
- • KRAS + 免疫治療：RAS 抑制可重塑 TME、增加 CD8+ T 細胞，與 PD-1 阻斷有協同
- • KRAS + SHP2 抑制：阻斷 RTK 反饋訊號、提升 G12C 抑制劑療效
- • KRAS + PARP 抑制：G12D 抑制下調 BRCA1/RAD51，與 olaparib 形成合成致死

⊗ Cons

- • 副作用相加 (皮疹、腹瀉、口腔黏膜炎) 需更嚴密處置
- • 組合用藥的劑量、療程與療效，目前多停留在第 1-2 期
- • 健保給付與費用負擔，臨床試驗以外幾乎都需自費

哪些臨床試驗正在進行？

RASolute 302 (NCT06625320)

第三期、daraxonrasib vs. 化療，第二線轉移性胰臟癌，全球多中心。

🔗 clinicaltrials.gov

Setidegrasib / ASP3082 (NCT05382559)

第一期擴充與組合試驗，KRAS G12D 突變實體腫瘤，含胰臟癌。

對病人與家屬的實務建議

確認自己的 KRAS 變異型

開始討論 RAS 標靶藥物之前，先確認腫瘤組織或液態活檢 (ctDNA) 已驗 KRAS 突變並有具體 codon (G12D／G12V／G12R／G12C 等)。沒有具體 codon，無法配對對應的試驗或仿單外用藥。

主動詢問臨床試驗

胰臟癌領域 2026 年最具突破潛力的藥物 (daraxonrasib、setidegrasib) 目前只能透過臨床試驗取得。請主治醫師查詢台灣試驗中心、或是否能轉介至有開試驗的醫學中心。

與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. 我的 KRAS 是哪一型？是否做過 NGS 全套基因檢測？
2. 目前有沒有適合我的臨床試驗（國內或國外）？
3. 若申請仿單外使用 sotorasib／adagrasib，可能的療效、副作用與費用？
4. 標靶治療失敗後還有哪些選項（化療、免疫治療、緩和照護）？
5. 我的營養、體能狀態、共病是否足以支撐口服標靶治療？



參考文獻

1. Wolpin BM, Park W, Garrido-Laguna I, et al. **Daraxonrasib in Previously Treated Advanced RAS-Mutated Pancreatic Cancer.** *N Engl J Med.* 2026;394(18):1790-1802. [doi:10.1056/NEJMoa2505783](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505783)
2. Park W, Kasi A, Spira AI, et al. **Setidegrasib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Pancreatic Cancer.** *N Engl J Med.* 2026;394(14):1409-1420. [doi:10.1056/NEJMoa2600752](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2600752)
3. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. **Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer.** *N Engl J Med.* 2023;388(1):33-43. [doi:10.1056/NEJMoa2208470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208470)
4. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. **Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRAS G12C Mutation.** *J Clin Oncol.* 2023;41(25):4097-4106. [doi:10.1200/JCO.23.00434](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00434)
5. Yamamoto N, Yan D, Ganju V, et al. **Efficacy and safety of garsorasib in patients with KRAS G12C-mutated advanced pancreatic cancer.** *Br J Cancer.* 2025. [doi:10.1038/s41416-025-03286-w](https://doi.org/10.1038/s41416-025-03286-w)
6. Tiede KOM, Teixeira MF, Moura M, et al. **Efficacy and safety signals from early-phase studies of KRAS inhibition in pancreatic cancer.** *Sci Rep.* 2026;16(1):13189. [doi:10.1038/s41598-026-40757-3](https://doi.org/10.1038/s41598-026-40757-3)
7. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Pancreatic Adenocarcinoma, v2.2026.** [nccn.org](https://www.nccn.org)

8. 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+ T cells.** *Cancer Cell*. 2023;41(9):1606-1620.e8. doi:10.1016/j.ccell.2023.07.002
9. Krupa K, Fudalej M, Włoszek E, et al. **Treatment of KRAS-Mutated Pancreatic Cancer: New Hope for the Patients?** *Cancers (Basel)*. 2025;17(15):2453. doi:10.3390/cancers17152453

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/10 查詢)；本文之 32 篇引用全文與 BibTeX 已存於本機 OpenEvidence MCP artifacts 目錄。

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/ras-targeted-therapy-pancreatic-cancer/>

CITATION 林協霆. 胰臟癌 KRAS/RAS 標靶治療最新進展 (2024–2026). 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/10. doi:10.5281/zenodo.20112140

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。