

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。

🔗 clinicaltrials.gov

Elironrasib / RMC-6291 (NCT05462717)

第一期 G12C(ON) 抑制劑，針對 sotorasib / adagrasib 失效後病人。

🔗 clinicaltrials.gov

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。