

# 大腸癌 KRAS G12C 標靶來了：sotorasib、adagrasib 與 anti-EGFR 雙重打擊

*KRAS G12C in metastatic colorectal cancer: combination targeting*

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：2026/05/11 · 最後更新：2026/05/11 · 審稿：林協霆 (2026/05/11) · 主題：KRAS G12C 突變轉移性大腸直腸癌 (KRAS G12C metastatic colorectal cancer)

DOI: 10.5281/zenodo.20115032 · 此版本 10.5281/zenodo.20115033 · <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/crc-kras-g12c-targeted-therapy/>

## 摘要 · ABSTRACT

KRAS G12C 突變占大腸癌 3–4%，CodeBreaK 300 (NEJM 2023) 證實 sotorasib 960 mg + panitumumab 第二／三線 mPFS 5.6 個月、ORR 26.4%，HR 0.49；KRYSTAL-1 adagrasib + cetuximab ORR 46%。本文整理單藥 vs. 合併、副作用與抗藥性機制。

KRAS 突變在大腸直腸癌中約占 40%，過去被視為「無藥可用」的標靶。2023 年 NEJM 的 CodeBreaK 300 試驗首度證明：在 KRAS G12C 突變的轉移性大腸癌第二／三線，sotorasib 960 mg + panitumumab 的 mPFS 5.6 個月 (vs. 標準治療 2.2 個月，HR 0.49, 95% CI 0.30–0.80)，ORR 26.4%；同年 KRYSTAL-1 公布 adagrasib + cetuximab ORR 46%。FDA 於 2024 年 1 月加速核准 sotorasib + panitumumab 為第二線用藥，NCCN 也已將兩個組合列入 2L+ 選項。本文整理大腸癌 KRAS G12C 的單藥 vs. 合併治療數據、副作用、抗藥性機制、以及次世代 RAS(ON) 抑制劑 (divarasib、RMC-6236) 的最新進展。

## 閱讀對象

本文設定讀者為被告知 KRAS G12C 突變大腸癌、想了解為什麼需要合併標靶的病友與家屬，以及對 RAS 標靶在大腸癌與肺癌差異感興趣的同業。所有實際治療決策請與您的主治醫師討論。



## 大腸癌 KRAS G12C 是什麼？為什麼到 2023 年才有藥？

KRAS 是一個位於細胞膜內側的小型 GTPase，正常情況下會在「GTP 結合 (活化)」與「GDP 結合 (休息)」兩種狀態之間切換，把上游受體 (如 EGFR) 的訊號往下傳到 MAPK 與 PI3K 通路，控制細胞增生與存活。G12C 是指 KRAS 第 12 位胺基酸由甘胺酸 (glycine) 被取代成半胱胺酸 (cysteine) ——這個突變會讓 KRAS 卡在活化狀態，下游訊號持續打開。

過去四十年 KRAS 被視為「undruggable」，原因有二：

1. KRAS 表面平滑、缺乏可供小分子結合的口袋
2. 細胞內 GTP 濃度非常高，傳統競爭性抑制劑根本搶不過

直到 2013 年 Shokat 實驗室發現 G12C 突變引入的 cysteine 含 SH 反應基，可被共價結合，並在 KRAS 處於 GDP 狀態時鎖死於非活化型——這個「allele-specific」策略開啟了一連串 G12C 抑制劑的開發。Sotorasib (AMG-510) first-in-human 結果於 2020 年 NEJM 公布，2021 年再以 CodeBreaK 100 在非小細胞肺癌 (NSCLC) 取得 ORR 37.1% 的成績獲 FDA 加速核准；adagrasib (MRTX849) 緊接著於 2022 年 NEJM 在 NSCLC 公布 ORR 42.9%。

Biomarker	比例 (mCRC)	怎麼影響治療
KRAS G12C	≈ 3–4%	第二線可用 sotorasib + panitumumab (CodeBreaK 300) 或 adagrasib + cetuximab (NCCN 2L+)
其他 RAS 突變 (KRAS G12D/V、NRAS)	≈ 36–40%	排除 anti-EGFR；目前 G12D 標靶 MRTX1133 臨床試驗中
BRAF V600E	≈ 7–10%	encorafenib + cetuximab (BEACON CRC, 2L+)
HER2 擴增 / MSI-H	各 ≈ 3–5%	trastuzumab + tucatinib / pembrolizumab

## 為什麼大腸癌反應比肺癌差？EGFR 反饋活化

Sotorasib 與 adagrasib 在 NSCLC 單藥都能拿到 30–43% 的 ORR，但在大腸癌單藥 ORR 只有 9–13%。這個落差來自 EGFR / 上游 RTK 反饋活化：

當 KRAS G12C 被共價鎖死於非活化狀態後，大腸癌細胞會在 24–48 小時內快速上調 EGFR、ERBB2、ERBB3、FGFR1 等受體型酪胺酸激酶 (RTK) 的表現量，把上游 RAS / MAPK 訊號重新打開——這條 adaptive resistance 路徑在大腸癌特別明顯，因為大腸癌本身的 EGFR 訊號依賴度比肺癌高。 \*\*前臨床模型顯示，KRAS G12C 抑制劑必須合併 anti-EGFR 抗體 (cetuximab 或 panitumumab) \*\*才能維持 MAPK 通路關閉，這也是所有大腸癌 KRAS G12C 第三期試驗都採用合併策略的原因。

### 基因檢測時機

所有轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 病人於確診時應同步檢測：(1) RAS (KRAS exon 2/3/4 + NRAS exon 2/3/4，含 KRAS G12C 次型)、(2) BRAF V600E、(3) HER2 擴增、(4) MSI / dMMR、(5) NTRK 融合。台灣健保自 2024 年起給付 NGS panel 涵蓋上述目標基因。

## CodeBreak 300 與 KRYSTAL-1 : 合併策略證據

### CodeBreak 300 (sotorasib + panitumumab, NEJM 2023)

第三期、開放標籤、隨機分配試驗，收 160 位先前接受過化療的 KRAS G12C 突變轉移性大腸癌：

- Sotorasib 960 mg QD + panitumumab (n = 53) : mPFS 5.6 個月，ORR 26.4%
- Sotorasib 240 mg QD + panitumumab (n = 53) : mPFS 3.9 個月，ORR 5.7%
- 標準治療 (trifluridine-tipiracil 或 regorafenib, n = 54) : mPFS 2.2 個月，ORR 0%
- 960 mg 組 vs. 標準治療 HR for PFS 0.49 (95% CI 0.30–0.80, P = 0.006)
- OS 數據尚未成熟 (資料截止 2023/07)

### KRYSTAL-1 大腸癌族群 (adagrasib ± cetuximab, NEJM 2023)

第一/二期、單臂試驗：

- Adagrasib 600 mg BID 單藥 (n = 44) : mPFS 5.6 個月，ORR 19%
- Adagrasib + cetuximab (n = 32) : mPFS 6.9 個月，ORR 46%、DCR 100%
- 第三期確認性試驗 KRYSTAL-10 (NCT04793958, adagrasib + cetuximab vs. 化療, n ≈ 420) 2024 年完成收案，主要終點 PFS / OS 預計 2026 年公布

### NCCN 與 FDA 監管狀態

- FDA 2024/01 : 加速核准 sotorasib 960 mg + panitumumab，適應症為先前接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 化療的 KRAS G12C 轉移性大腸癌
- NCCN v2.2026 : sotorasib + panitumumab、adagrasib + cetuximab 並列為 KRAS G12C mCRC 第二/三線「其他建議」(other recommended)
- 第一線仍以化療 ± bevacizumab 或 anti-EGFR (限 RAS / BRAF wild-type 左側腫瘤) 為主，KRAS G12C 第一線標靶尚未有第三期數據

## 單藥 vs. 合併治療效益對照

試驗	藥物	n	ORR	mPFS	mOS	線數
CodeBreak 100 (CRC)	Sotorasib 單藥	62	9.7%	4.0 mo	10.6 mo	≥ 2L
CodeBreak 300	Sotorasib 960 mg + panitumumab	53	26.4%	5.6 mo	NR	2L+
KRYSTAL-1 (CRC)	Adagrasib 單藥	44	19%	5.6 mo	19.8 mo	≥ 2L
KRYSTAL-1 (CRC)	Adagrasib + cetuximab	32	46%	6.9 mo	13.4 mo	≥ 2L
KRYSTAL-10	Adagrasib + cetuximab vs. 化療	≈ 420	—	—	—	2L, 進行中

### 跨試驗比較的限制

CodeBreaK 300 為隨機第三期、KRYSTAL-1 為單臂第一／二期，族群、評估基準、隨訪時間均不一致；上表 ORR / mPFS 不應用於跨藥比較選擇。實際選擇仍以個別病人共病、QT 風險、肝功能、藥物可及性綜合判斷。OS 數字在小樣本單臂試驗特別容易被中後線交叉治療稀釋，解讀需保守。

## 副作用、適應症與禁忌症

### Sotorasib + panitumumab 常見不良反應

- 任何級別：皮膚毒性（痤瘡樣皮疹 67%、甲溝炎、乾燥）、腹瀉（57%）、噁心、疲倦、低血鎂
- 第 3 級以上：皮膚毒性 9%、腹瀉 6%、低血鎂 5%
- Sotorasib 特有：肝指數（ALT/AST）上升 10–15%，多數可恢復；先前接受過免疫治療者風險升高
- Panitumumab 黑盒警告：嚴重輸注反應、皮膚毒性需主動 prophylaxis

### Adagrasib + cetuximab 常見不良反應

- 任何級別：噁心（62%）、腹瀉（54%）、嘔吐（44%）、疲倦、皮疹、口腔黏膜炎、低血鎂
- 第 3 級以上：噁心 5%、QT 延長 6%、貧血 6%
- Adagrasib 特有：QT 間期延長——治療前應評估 ECG、電解質（K、Mg），避免併用 CYP3A 強抑制劑與其他 QT 延長藥物
- Cetuximab 黑盒警告：嚴重輸注反應、肺毒性

### 適應症

- 組織或液態活檢確認 **KRAS p.G12C 突變**之轉移性大腸直腸癌
- 已接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin、irinotecan 化療（CodeBreaK 300 / KRYSTAL-1 收案條件）
- 體能狀態 ECOG PS 0–1，主要器官功能可耐受
- 已排除其他可治療之標的（如 BRAF V600E、HER2 擴增、MSI-H）

### 一般禁忌症與謹慎使用

- 對藥物成分過敏者
- 嚴重肝功能異常（sotorasib，Child-Pugh B/C 不建議）
- 基線 QTcF > 470 ms 或先天 QT 延長症候群（adagrasib）
- 活動性間質性肺病或非感染性肺炎史
- 妊娠與授乳期應避免使用

- 併用 CYP3A 強抑制劑 / 誘導劑、proton pump inhibitor 與多種抗凝血藥物時需藥物交互作用評估

## 抗藥性機制與第二代 RAS(ON) 抑制劑

KRAS G12C 抑制劑也會失效

Awad 等人於 NEJM 2021 對 38 位 sotorasib 或 adagrasib 失效的病人做循環腫瘤 DNA (ctDNA) 分析，發現 7 種重疊的抗藥機制：(1) KRAS G12C 二次突變 (Y96D、R68S)、(2) KRAS 擴增、(3) BRAF / MAP2K1 變異、(4) NRAS / HRAS 突變、(5) EGFR / FGFR / ALK 等 RTK 融合或擴增、(6) MET 擴增、(7) PIK3CA / PTEN 變異。單一病人常合併多個機制，意謂下一線單純加另一個酪胺酸激酶抑制劑很容易失敗。

第二代與 multi-RAS 抑制劑正在試圖突破上述限制：

- **Divarasib (GDC-6036, Genentech)**：第二代 KRAS G12C 共價抑制劑，前期數據顯示對 sotorasib 部分抗藥機制 (如 Y96D) 仍有活性；mCRC + cetuximab 第一期 ORR 約 30%。
- **RMC-6236 (Revolution Medicines)**：所謂「RAS(ON) multi-selective」抑制劑，可同時抑制 KRAS G12X / G13X / Q61X 多種突變，不限 G12C；在胰臟癌與大腸癌的第一期試驗顯示初步活性，但目前皆為單臂、初期報告，等待第三期數據。
- **MRTX1133 (KRAS G12D 抑制劑)**：G12D 是大腸癌與胰臟癌最常見的 KRAS 突變類型，目前進入第一／二期試驗。

### 確認 KRAS G12C 突變來源

KRAS G12C 必須由分子病理報告明確記錄為 **p.G12C (c.34G>T)**，而非泛指「KRAS 突變」。若報告僅寫「KRAS positive」，請主治醫師確認是否為 G12C 次型——其他 KRAS 突變 (G12D、G12V、G13D 等) 目前仍無核准標靶。

### 第二線之前先評估所有標靶

KRAS G12C 雖然「終於有藥」，但仍應同步檢查 BRAF V600E、HER2 擴增、MSI / dMMR、NTRK，以避免漏掉更有效的選項 (例如 MSI-H 對 pembrolizumab 反應率達 43.8%、mPFS 16.5 個月，遠優於 KRAS G12C 標靶)。

### 與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. 我的分子報告是 KRAS p.G12C 嗎？同時有沒有 BRAF / HER2 / MSI 結果？
2. 我屬於第二線還是第三線？sotorasib + panitumumab 或 adagrasib + cetuximab 哪一個比較適合我？
3. 我有沒有 QT 延長或心律問題？目前在用的藥物會不會與 adagrasib 衝突？
4. 健保給付與自費差距怎麼算？臨床試驗是否還有機會？
5. 副作用怎麼監測？(皮膚毒性、腹瀉、肝指數、ECG、電解質)
6. 若標靶失效，下一步有沒有 ctDNA 檢測可幫忙找抗藥機制？



## 參考文獻

---

1. Fakhri MG, Salvatore L, Esaki T, et al. **Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C** (CodeBreak 300). *N Engl J Med.* 2023;389(23):2125-2139. doi:10.1056/NEJMoa2308795
2. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. **Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C** (KRYSTAL-1). *N Engl J Med.* 2023;388(1):44-54. doi:10.1056/NEJMoa2212419
3. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. **Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation** (CodeBreak 100). *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371-2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
4. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. **Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS G12C Mutation** (KRYSTAL-1). *N Engl J Med.* 2022;387(2):120-131. doi:10.1056/NEJMoa2204619
5. Hong DS, Fakhri MG, Strickler JH, et al. **KRAS G12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors** (AMG-510 First-in-Human). *N Engl J Med.* 2020;383(13):1207-1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239
6. Awad MM, Liu S, Rybkin II, et al. **Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibition in Cancer.** *N Engl J Med.* 2021;384(25):2382-2393. doi:10.1056/NEJMoa2105281
7. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Colon Cancer, v2.2026.** [nccn.org](http://nccn.org)

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)；本文引用全文與 BibTeX 已存於本機 OpenEvidence MCP artifacts 目錄。

---

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/crc-kras-g12c-targeted-therapy/>

CITATION 林協霆. 大腸癌 KRAS G12C 標靶來了：sotorasib、adagrasib 與 anti-EGFR 雙重打擊. 林協霆·臨床筆記. 2026/05/11. doi:10.5281/zenodo.20115032

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。