

標靶治療與個人化精準醫療： BRAF、HER2、NTRK、G12C

台北榮民總醫院 腫瘤醫學部腫瘤內科 唐振育醫師

前言

這幾年大腸直腸癌的標靶藥物治療有很大的進展，透過基因檢測，根據每個大腸直腸癌病患不同的基因突變，選擇適合的標靶藥物治療，幫每位病患量身打造治療方案，就是目前「精準醫療」的核心概念。

你可以把腫瘤想像成一把鎖，而不同的基因變化就像鎖裡面不同的溝槽設計。傳統化療像是一把萬用鑰匙，對很多鎖都有一定效果，但不一定是最合適的。精準醫療則是先看清楚這把鎖的構造，再去找那把真正對得上的鑰匙，也就是「標靶藥物」。

這篇文章會帶你認識目前大腸直腸癌治療中重要的四個基因突變：BRAF、HER2、NTRK、KRAS。我們會說明它們是什麼、有多少機率會驗到、目前有哪些治療選擇與證據，以及可能出現的副作用。希望這些資訊能幫助你在回診時，更有信心地跟醫療團隊討論屬於你的治療計畫。

一、為什麼醫師會建議做「基因檢測」？

在確診轉移性或是復發性大腸直腸癌之後，健保會給付基本的基因檢測，找出 BRAF 和 KRAS 這兩類基因突變，然而，有四到五成的腫瘤並沒有 BRAF 或 KRAS 突變，這時，醫師會建議進一步進行詳細的基因檢測，也就是「次世代基因定序」，與傳統基因檢測相比，可以同時檢測出多達數百個基因突變，而不是一個一個分開驗，可以節省時間，也能更完整地了解腫瘤的全貌，其中幾個罕見但特別重要的基因突變包括：HER2 基因擴增、NTRK 基因融合，目前都有專門的標靶藥物可以對症下藥。

需要特別提醒的是，不是每個人都會測到這四種基因突變，也不是每個人都會驗到有專門標靶用藥的基因突變，但就算沒有測到，也不代表這項基因檢測就浪費了，檢測結果仍能提供後續治療很好的指引。

二、BRAF 突變

BRAF 是細胞內一條訊息傳遞路徑上的重要角色，負責告訴細胞「該生長、該分裂了」。當 BRAF 基因出現「V600E」這種特定突變時，這條訊息傳遞路徑會像卡住的油門一樣，持續向細胞發送「生長」的訊號，即使身體並不需要，細胞仍然不斷增生，進而形成腫瘤。

根據統計，大約每 10 位轉移性大腸直腸癌病人中，就有 1 位帶有 BRAF V600E 突變，尤其常見於右側大腸腫瘤。過去，帶有這種突變的病人往往預後較差，傳統化療效果也比較有限。

所幸，這幾年有標靶藥物的成功讓局面有了關鍵性的轉變。BEACON 是第三期臨床試驗，收錄了 665 位曾接受過 1 到 2 線治療、疾病持續惡化的 BRAF V600E 突變病人，測試「encorafenib(一種 BRAF 抑制劑)合併 cetuximab(一種抗 EGFR 標靶藥物)」的效果。結果顯示，使用這個合併治療的病人，整體存活時間從傳統治療組的 5.9 個月延長到 9.3 個月，幾乎延長了將近一倍，腫瘤穩定的時間也從 1.5 個月延長到 4.3 個月。這項結果讓「encorafenib+cetuximab」成為 BRAF V600E 突變病人的標準治療選項之一，也在今年五月得到健保的給付。

更令人振奮的是，2025 年公布的 BREAKWATER 試驗進一步將這個治療組合提前到「第一線治療」(也就是確診後的第一次治療，而非等到病情惡化後才使用)。研究顯示，在 encorafenib、cetuximab 合併化療藥物(mFOLFOX6)的治療下，腫瘤明顯縮小的病人比例(客觀反應率)達到 60.9%，遠高於傳統標準治療組的 40.0%，有效的時間也維持更久，從 11.1 個月延長到 13.9 個月，存活時間從 15.1 個月延長到 30.3 個月。這項成果也讓國際治療指引在 2026 年更新時，將這個合併治療方案正式納入第一線建議，然而目前該項組合還未得到健保給付，標靶藥物仍須自費。

需要特別注意的是，encorafenib 合併 cetuximab 療法常見的副作用，包括：疲倦、噁心、腹瀉、痤瘡樣皮膚炎、皮疹、皮膚乾燥、腹痛、關節痛、食慾下降。這些副作用大多在治療開始後 1 到 2 個月內出現，輕微副作用通常在 1 到 2 週內緩解，或視情況給予藥物改善症狀，嚴重副作用的發生率整體約 20%，每一種嚴重副作用發生的比例通常都低於 5%，通常透過調整劑量或給予支持性藥物來緩解不適，症狀緩解後絕大多數病人都能夠持續治療，少數情況下副作用反覆發生，才會需要永久停藥。

三、HER2 基因擴增或染色陽性

HER2(全名為人類表皮生長因子受體 2)是細胞表面的一種蛋白質接受器，正常情況下協助調控細胞生長。當 HER2 基因「擴增」(也就是基因複製數量異常增加)時，細胞表面會出現過多的 HER2 接受器，持續刺激細胞不正常增生。使用藥物去阻斷 HER2 的功能在乳癌治療中相當重要，現在被發現也可以應用在大腸直腸癌。

一般是透過免疫染色篩選出這類 HER2 陽性腫瘤，或是使用次世代基因定序找出 HER2 基因擴增。在所有轉移性大腸直腸癌病人中，HER2 陽性或擴增的比例約為 3 到 5%。不過如果進一步篩選出 RAS 和 BRAF 基因都是正常型(沒有突變)的病人，陽性的比例可以提高到 8 到 10%左右。

目前治療有兩種選擇：一種是使用雙標靶治療「tucatinib(一種口服 HER2 標靶藥物)合併 trastuzumab(抗 HER2 單株抗體)」，第二期試驗(MOUNTAINEER)收錄了 84 位已經歷過標準化療、疾病持續進展的 HER2 陽性、RAS 基因正常型病人，測試 tucatinib 合併 trastuzumab 的療效，有效率達 39.3%，療效可以持續 15.2 個月，整體存活期則達到 23.9 個月。這樣的成果讓這個治療組合成為美國 FDA 加速核准的第一個大腸直腸癌 HER2 標靶療法，主要用於曾接受過化療、且疾病持續惡化的病人。

另外一個重要選擇是 trastuzumab deruxtecan(簡稱 T-DXd)，這是一種「抗體藥物複合體」，透過標靶把化療藥物精準送到帶有 HER2 的癌細胞內，可以增強殺腫瘤的能力，減少全身的副作用。臨床試驗(DESTINY-CRC01 及 02)顯示，在 HER2 高度表現的病人中，有效率約 37 到 45%左右，療效可持續約 5 到 7 個月，是另一個具有實證支持的治療選項。

Tucatinib 合併 trastuzumab 治療的最常見副作用是腹瀉，大多數為輕度，其次是肝功能變化，需要透過定期抽血監測肝功能指數。而 T-DXd 的部分，因為帶有化療藥物，所以會有常見的白血球下降、貧血、疲倦、胃口差、落髮等副作用，但有一項需要特別留意的副作用是間質性肺病，或稱之為肺炎，發生機率約 9.3%，一旦發生通常會需要給予類固醇或住院治療，若肺炎持續惡化有可能進展到需要使用氧氣或是插管進加護病房的程度，所以使用 T-DXd 治療期間，醫師會特別注意呼吸道症狀(如新出現的咳嗽、喘)並安排定期追蹤，若能早期發現，妥善處理後，通常症狀都能控制穩定下來，不需要因此過度恐慌。

四、NTRK 基因融合

NTRK 基因融合是指 NTRK 基因與另一個基因發生「錯誤接合」，產生一種異常的融合蛋白，持續且不受控制地促進細胞生長訊號。該類基因突變需要使用次世代基因定序進行檢測，這種基因變化在大部分癌症中都極為罕見，但是只要驗到 NTRK 基因融合，不論原發部位是大腸癌、肺癌或其他癌症，都可以使用同一類藥物治療。

目前有兩種核准用於 NTRK 基因融合陽性實體腫瘤的口服標靶藥物：larotrectinib 與 entrectinib。有效率約 57%到 79%，療效可以持續 10 到 35 個月，顯示治療效果相當顯著且持久，所以應該及早檢測 NTRK 基因融合狀態，以掌握使用這類標靶藥物的機會。

整體而言，副作用大多屬於輕微，常見頭暈、疲倦感、體重變化、噁心、便秘等，因副作用需要調整劑量或是中止的機率不高。

五、KRAS 基因突變(G12C 亞型)

KRAS 是 MAPK 訊息傳遞路徑上的重要角色，功能類似前面提到的 BRAF 基因，同樣負責調控細胞生長訊號。KRAS 基因突變是大腸直腸癌中最常見的致癌基因突變，而其中有一種特定的突變型態稱為「G12C」。

會特別提 G12C 亞型，主要是因為大部分的 KRAS 亞型目前仍無專一性的有效標靶藥物可以使用，唯有 G12C 亞型的專一性標靶藥物在近年出現突破，才讓這類病患的治療得到進展。

KRAS 基因突變，約占有大腸直腸癌的 40 到 50%，而其中特定的 G12C 亞型，則約占有大腸直腸癌病例的 3%左右。目前使用基本的基因檢測即可檢測出 G12C 亞型，但針對少數個案仍有賴次世代基因定序才能檢測出來。

第三期臨床試驗(CodeBreak 300)收錄 160 位已經歷過標準化療、疾病持續惡化的 KRAS G12C 突變病人，結果顯示，sotorasib 合併 panitumumab，有效率達到 26.4%，且有效時間持續 10.1 個月，明顯優於傳統治療。這項研究成果讓美國 FDA 於 2025 年 1 月正式核准這個治療處方作為曾接受標準化療後疾病惡化的 KRAS G12C 突變病人的治療選項。

最常見的副作用是低血鎂、皮疹及痤瘡樣皮膚炎，雖然嚴重副作用的發生率約 35 到 45%，但大多是能透過補充鎂離子、皮膚照護等方式改善，因副作用而須完全中止治療僅 3%。

六、臨床建議

1. 主動詢問醫師是否已安排基因檢測

你可以直接問：「我的腫瘤有做過基因檢測嗎？結果如何？我有什麼標靶藥物可以用？」多數醫院在確診轉移性大腸直腸癌後，會主動進行基本的基因檢測，但主動詢問能幫助你更清楚自己的腫瘤狀況和治療方案。

2. 了解檢測需要的時間與檢體

基因檢測通常使用開刀或是切片的組織檢體，部分情況下也可透過抽血進行「液態切片」檢測。結果通常需要一到四週不等，這段等待期間如果感到焦慮是很正常的，可以與醫療團隊確認預計檢測完成時程，減少不確定感。

3. 就算沒有測到這幾種基因突變，也不代表沒有希望

這幾種基因突變是目前證據最充分、藥物選擇最明確的標記，但大腸直腸癌的治療選項並不僅限於此。標準化療、其他標靶藥物、免疫治療，以及持續進行中的臨床試驗，都是可能的治療方式，也都有不錯的療效。

4. 主動記錄並回報副作用

治療期間如果出現前面提到的任何不適症狀，建議簡單記錄下發生的時間、嚴重程度與持續多久，回診時跟醫師反應，或是跟癌症個案管理師反應。多數副作用可以透過調整劑量、短暫休息、給予支持性藥物或照護技巧來改善，及早溝通能幫助你更順利地完成治療，而不會對於治療感到害怕。

七、總結

目前化療和傳統的標靶藥物仍是目前大腸直腸癌的重要治療，透過詳細的基因檢測，可以更了解你的腫瘤，有機會找到更適合你的標靶藥物，目前主要是 BRAF、HER2、NTRK、KRAS 這四個標記，其他基因突變的標靶藥物仍每年持續研發中，可以預期將來勢必會進入到每個大腸直腸癌患者皆有專屬的標靶藥物治療的年代。願這篇文章能幫助你在就診時，更有信心地與醫師討論屬於你的治療計畫。

參考文獻

1. Kopetz S, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019.
2. Kopetz S, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2025.
3. Strickler JH, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2 + , RAS wild-type metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): final analysis. *Nat Commun*. 2026.
4. Yoshino T, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. 2023.
5. Hong DS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020.
6. Doebele RC, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020.
7. Pietrantonio F, et al. Overall Survival Analysis of the Phase III CodeBreak 300 Study of Sotorasib Plus Panitumumab Versus Investigator's Choice in Chemorefractory KRAS G12C Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2025.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, 2026 version.