

非小細胞肺癌之晚期治療：標靶療法的全方位解析

根據《台灣非小細胞肺癌治療指引 ver 1.2》第九至十一章節

作者：癌症資訊雜貨店 與 BCOP圖書會

日期：2025年十二月

治療典範轉移：從組織學到分子標記導向

晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 的治療已進入精準醫療時代。對於帶有驅動基因突變的患者，標靶治療的療效顯著優於傳統化療或免疫檢查點抑制劑。

1. **標靶優先**：對於帶有驅動基因的患者，標靶治療是首選。

2. **先檢測後治療**：除非臨床狀況危急，否則應等待分子檢測結果，以制定最佳第一線治療方案。避免因過早使用免疫治療，增加後續標靶藥物的毒性風險（如間質性肺炎）。

過去：化療為主

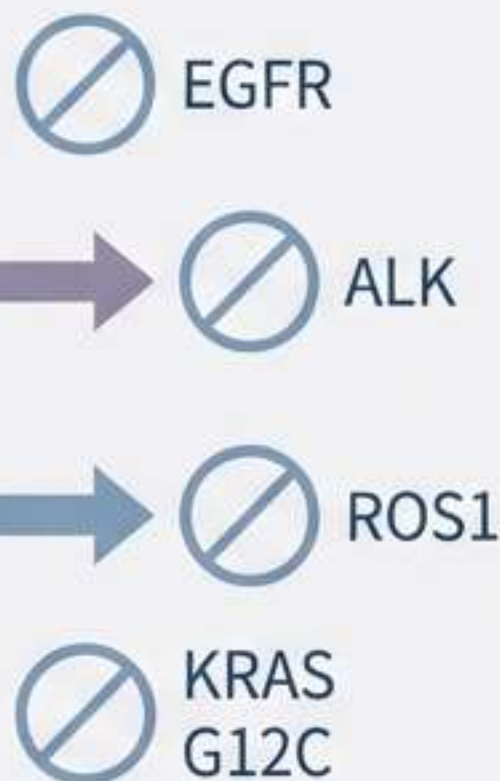
晚期NSCLC診斷



現今：個人化治療

晚期NSCLC診斷

分子檢測



晚期 NSCLC 治療路徑圖：關鍵驅動基因檢測

廣泛的分子檢測是精準治療的基石。建議所有非鱗狀 NSCLC 患者進行多基因檢測，次世代定序 (NGS) 為首選平台。

高頻率標靶 (台灣發生率)



EGFR (50-60%)

敏感性突變、Exon 20 插入、
罕見突變



ALK (4-8%)

基因重組

中/低頻率標靶 (台灣發生率)



KRAS G12C (5-10%) : G12C 突變



MET ex14 (3-4%) : Exon 14 跳讀突變



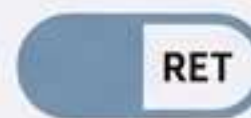
HER2 (ERBB2) (2-4%) : 基因突變



ROS1 (1-2%) : 基因重組



BRAF V600E (1-2%) : V600E 突變



RET (1-2%) : 基因重組



NTRK (<1%) : 基因融合

EGFR 突變 (一) | 典型突變之一線治療首選

典型突變 (Exon 19 del / L858R) - 台灣最常見標靶 (佔 50-60%)

首選推薦 (Category 1)



Osimertinib (第三代 TKI)

臨床優勢

- 同時抑制敏感性與 T790M 抗藥性突變。
- 優異的腦轉移控制效果。
- 對 Wild-type EGFR 抑制較弱，皮疹與腹瀉副作用較輕微。

關鍵臨床試驗: FLAURA (Phase III)

設計

Osimertinib vs. 第一代 TKI (Gefitinib/Erlotinib)

試驗結果

中位無惡化存活期 (mPFS):



中位總存活期 (mOS):



臨床意義

確立 Osimertinib 作為 EGFR 典型突變第一線治療的黃金標準，療效與安全性均優於第一代 TKI。

EGFR 突變 (二) | 一線強化策略與抗藥性管理

一線聯合治療選項: Osimertinib + 化療



證據: FLAURA2 試驗

mPFS: **25.5 個月** (vs. 16.7 個月 Osimertinib 單藥)
HR: 0.62; $p < 0.001$

臨床考量: 顯著延長 PFS, 但化療相關毒性增加 (Grade ≥ 3 AEs)。適用於腫瘤負荷大、預後較差的特定患者。

Osimertinib 治療失敗後 (二線治療)

關鍵步驟: 必須進行二次切片 (組織或液態) 以了解抗藥性機制 (如 MET 擴增、C797S 突變)。

首選療法: Amivantamab + 化療



藥物組合: Amivantamab (EGFR/MET 雙特異性抗體) + 化療

證據: MARIPOSA-2 試驗

mPFS: **6.3 個月** (vs. 4.2 個月 單純化療)
HR: 0.48; $p < 0.001$

臨床意義: 為 Osimertinib 抗藥後患者提供了新的標準治療方案。

EGFR 罕見突變 | 克服 Exon 20 插入 (Ex20ins) 的挑戰

歷史困境

Exon 20 插入突變因其特殊立體結構，導致藥物結合口袋變窄，使第一、二、三代 TKI 普遍療效極差。



第一線治療新標準 (Category 1): Amivantamab + 化療

證據: PAPILLON 試驗 (Phase III)



mPFS: **11.4 個月** vs. 6.7 個月
HR: 0.40; $p < 0.001$

客觀反應率 (ORR): **73%** vs. 47%

根本性地改變了 Ex20ins 患者的一線治療策略，從單純化療提升至高效率的標靶組合療法。

後線治療選項

- Amivantamab 單藥治療 (CHRYSLIS): ORR 40%, mPFS 8.3 個月
- Sunvozertinib (WU-KONG1B): ORR 45.9%

ALK 基因重排 | 邁向長期控制的標竿

第一線首選 (Category 1)：第二代或第三代 TKI

選項一：Alectinib (第二代)



證據：ALEX 試驗 vs. Crizotinib

mPFS: **34.8 個月** vs. 10.9 個月
(HR: 0.43)

5 年存活率：**62.5%**

臨床特點：長期數據驗證，安全性良好 (需注意 CPK 升高)。

選項二：Lorlatinib (第三代)



證據：CROWN 試驗 vs. Crizotinib

5 年無惡化存活率：**60%** (vs. 8%)
(HR: 0.19)

顱內反應率：**82%** vs. 23%

臨床特點：極佳的顱內控制效果，可克服多種抗藥突變 (含 G1202R)。需密切監測高血脂與中樞神經副作用 (認知/情緒改變)。

二線治療

若前線使用二代 TKI 失敗，**Lorlatinib** 是標準選擇 (B7461001 試驗：ORR 48.5%)。

ROS1 基因重排 | 應對抗藥性的新策略

第一線治療選項

傳統標準: Crizotinib / Entrectinib



Entrectinib 具較佳腦部穿透力。

新一代選擇: Repotrectinib



證據: TRIDENT-1 試驗 (一線患者)

客觀反應率 (ORR): **79%**

中位無惡化存活期 (mPFS): **35.7 個月**

二線/後線治療突破

藥物: Repotrectinib

證據: TRIDENT-1 試驗 (TKI 治療後患者)

客觀反應率 (ORR): **38%**

對 G2032R 抗藥突變反應率: **59%**

臨床意義:
Repotrectinib 不僅提供強效的一線選擇，其環型結構設計能克服 solvent front mutation，成為克服後天抗藥性的關鍵藥物。



KRAS G12C | 攻克歷史性的「不可成藥」標的

治療定位：適用於 含鉑化療與免疫治療失敗後的二線或後線治療。

Sotorasib



證據：CodeBreaK 100 (Phase II)

ORR: 37.1%

mPFS: 6.8 個月

mOS: 12.5 個月

Adagrasib



證據：KRYSTAL-1 (Phase I/II)

ORR: 42.9%

mPFS: 6.5 個月

mOS: 12.6 個月

臨床總結

兩種藥物為 KRAS G12C 突變患者在標準治療失敗後，提供了有效的標靶治療新希望。
一種藥物失效後不建議替換另一種，因抗藥性機制共通。

其他重要標靶速覽 (一)：BRAF V600E & MET ex14

BRAF V600E 突變 (1-2%)

療法

Dabrafenib (BRAFi) +
Trametinib (MEKi)



關鍵數據 (BRF113928，一線)

客觀反應率 (ORR): **64%**

中位無惡化存活期 (mPFS): **14.6 個月**

主要副作用

發燒、皮膚毒性。

MET Exon 14 跳讀突變 (3-4%)

療法

Capmatinib 或
Tepotinib (METi)



關鍵數據 (GEOMETRY mono-1，一線 - Capmatinib)

客觀反應率 (ORR): **68%**

中位無惡化存活期 (mPFS): **12.4 個月**

主要副作用

周邊水腫 (發生率 > 50%，為最常見副作用)。

其他重要標靶速覽 (二) : RET, HER2 & NTRK

RET 基因重組 (1-2%)

療法: Selpercatinib 或 Pralsetinib (高選擇性 RETi)



關鍵數據 (LIBRETTO-001, 一線 - Selpercatinib):

客觀反應率 (ORR): **85%**

顱內反應率 (CNS ORR): **91%**

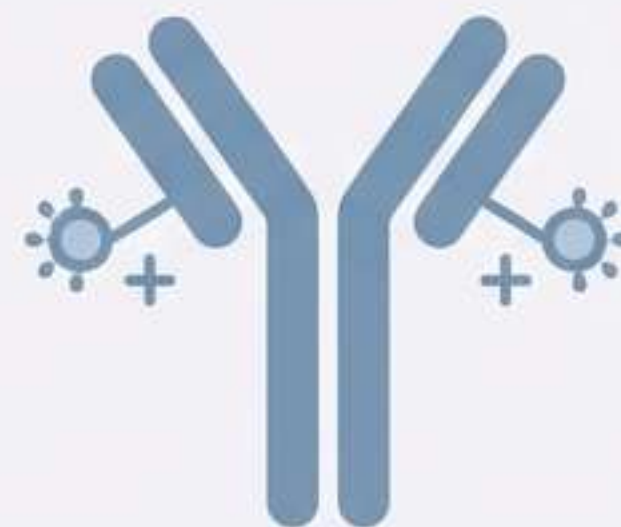
HER2 (ERBB2) 突變 (2-4%)

療法 (後線): Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) - 抗體藥物複合體 (ADC)

關鍵數據 (DESTINY-Lung02):

客觀反應率 (ORR): **49%** (於 5.4 mg/kg 劑量)

警示: 需密切監測 **間質性肺炎 (ILD)** 風險 (發生率 12.9%)。



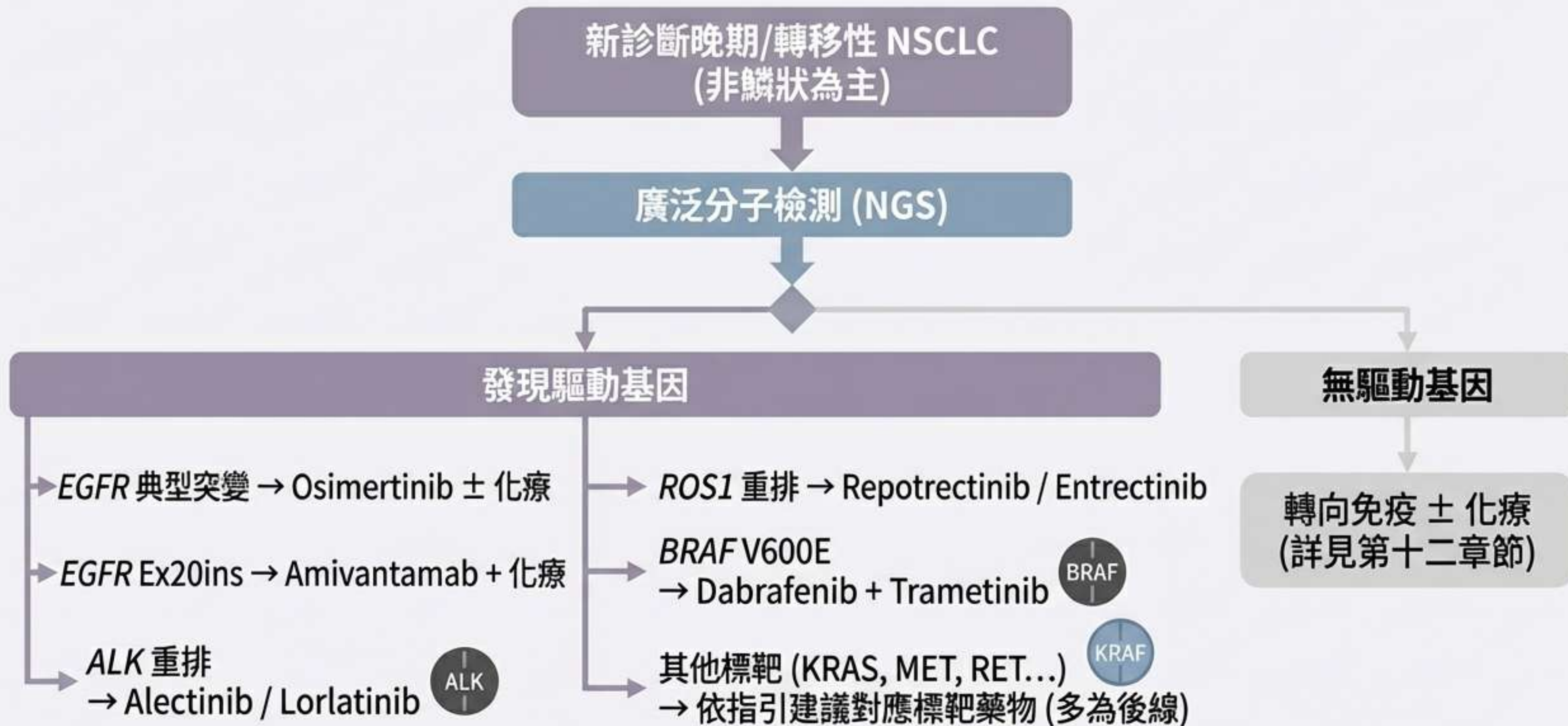
NTRK 基因融合 (<1%)

療法: Larotrectinib 或 Entrectinib (NTRKi)



特性: **不分癌種 (Tissue-agnostic)** 的標靶, 反應率極高 (NAVIGATE 試驗 ORR: **79%**)。

晚期 NSCLC 標靶治療決策路徑



結語：精準的分子診斷是實現個人化標靶治療、最大化患者獲益的絕對前提。

關鍵標靶藥物之副作用管理



EGFR-TKI

- **皮疹**：預防性保濕與防曬；依嚴重度使用外用類固醇/抗生素、口服 Doxycycline。
- **腹瀉**：備用 Loperamide，飲食調整。



ALK-TKI

- **Alectinib**：CPK 升高。
- **Lorlatinib**：高血脂 (常需 Statin 介入)、認知/情緒改變 (需主動詢問並考慮減量)。



ADC (T-DXd)

- **間質性肺炎 (ILD)**：高度警覺！任何新發呼吸道症狀 (咳嗽、喘) 應立即評估並停藥。



MET-TKI

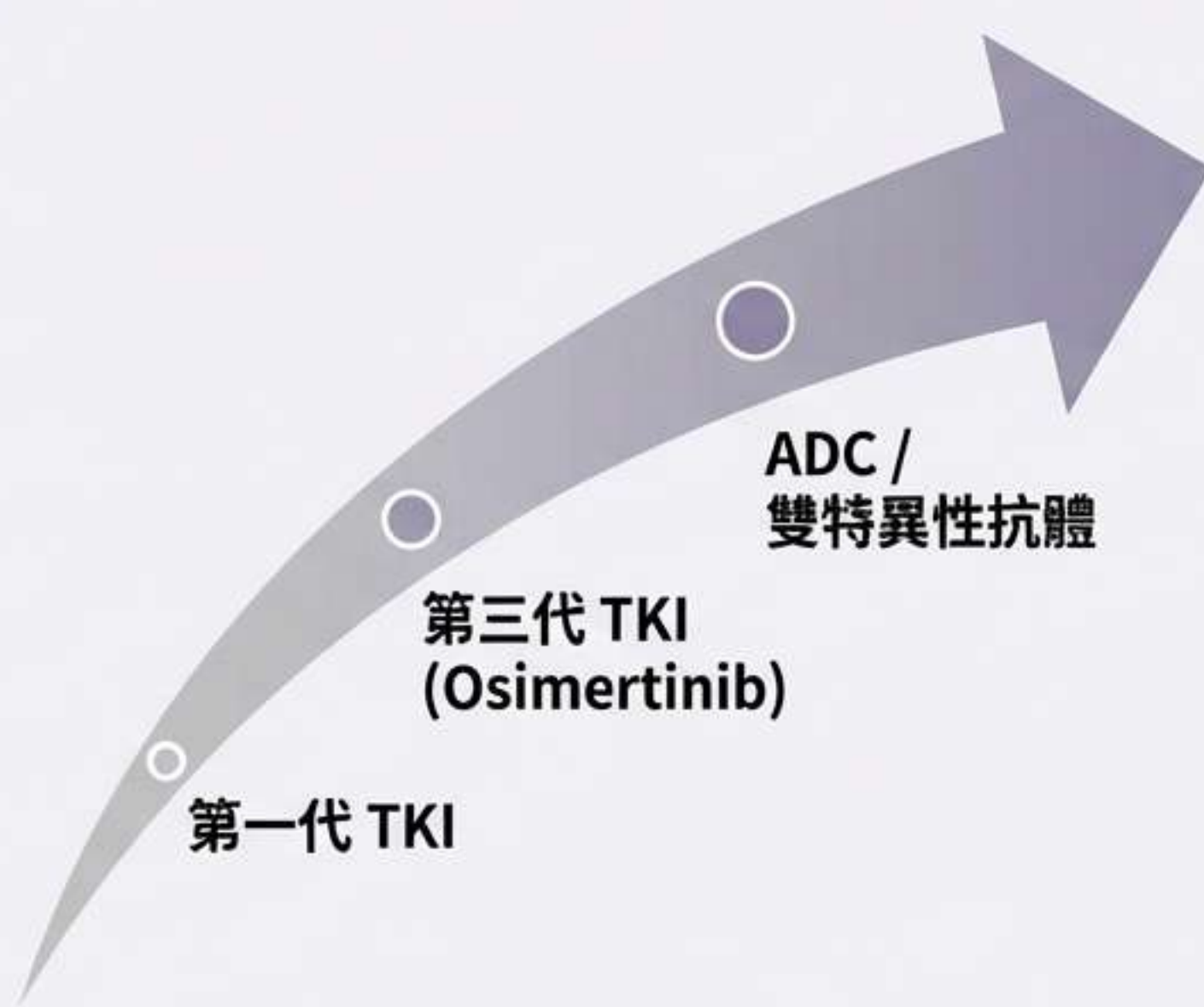
- **周邊水腫**：抬高患肢、彈性襪，必要時考慮利尿劑。

總結與展望：標靶治療的持續進化

今日總結

1. 標靶治療已是晚期 NSCLC 具驅動基因患者的標準治療，顯著改善存活。
2. 治療選擇高度個人化，依賴精準、廣泛的分子診斷。
3. 抗藥性管理是長期治療成功的關鍵，新一代藥物與聯合療法不斷突破困境。

未來趨勢



未來

- 更早期的應用：如 ADAURA 試驗將 Osimertinib 用於術後輔助治療，已證實顯著存活獲益。
- 克服抗藥性：開發針對新抗藥性機制的藥物（如第四代 EGFR-TKI）。
- 新興組合策略：探索標靶與其他療法（如 ADC、雙特異性抗體、免疫治療）的最佳組合。

感謝聆聽 & Q&A

癌症資訊雜貨店 與 BCOP圖書會

www.your-website.com