



非小細胞肺癌 NSCLC 診療與 藥物治療完整臨床實務手冊

前言：

本指引彙整非小細胞肺癌之病理分類、流行病學、分期預後，以及從早期至轉移性肺癌的完整治療策略。內容涵蓋手術、化療、標靶治療、免疫治療的詳細建議，並特別收錄關鍵臨床試驗數據與副作用管理細節，旨在提供醫療專業人員最詳盡的決策輔助。

目錄：

第一章、肺癌病理學分類、分子基礎與病因學	2
第二章、非小細胞肺癌臨床表現、檢查與診斷	7
第三章、非小細胞肺癌期別與預後 (Staging & Prognosis)	11
第四章、非小細胞肺癌相關風險因子與篩檢建議	16
第五章、早期非小細胞肺癌治療：外科手術	19
第六章、手術後併發症之病理生理學與處置	24
第七章、可切除肺癌 (stages I, II, IIIA) 之輔助治療的整合	27
第八章、局部晚期第 III 期不可切除腫瘤之治療	32
第九章、晚期 NSCLC (Stage IV) 治療總覽與標靶治療	34
第十章、晚期 NSCLC 患者 EGFR 突變治療	38
第十一章、晚期 NSCLC 患者其他基因重排或突變之治療	45
第十二章、晚期無驅動基因 NSCLC 患者之治療	56
第十三章、晚期無驅動基因 NSCLC 患者後線治療策略	69
第十四章、非小細胞肺癌用藥副作用管理	72
第十五章、肺癌常見併發症與處置	81
References:	83

第一章、肺癌病理學分類、分子基礎與病因學

1.1 肺癌的病理組織學分類與定義

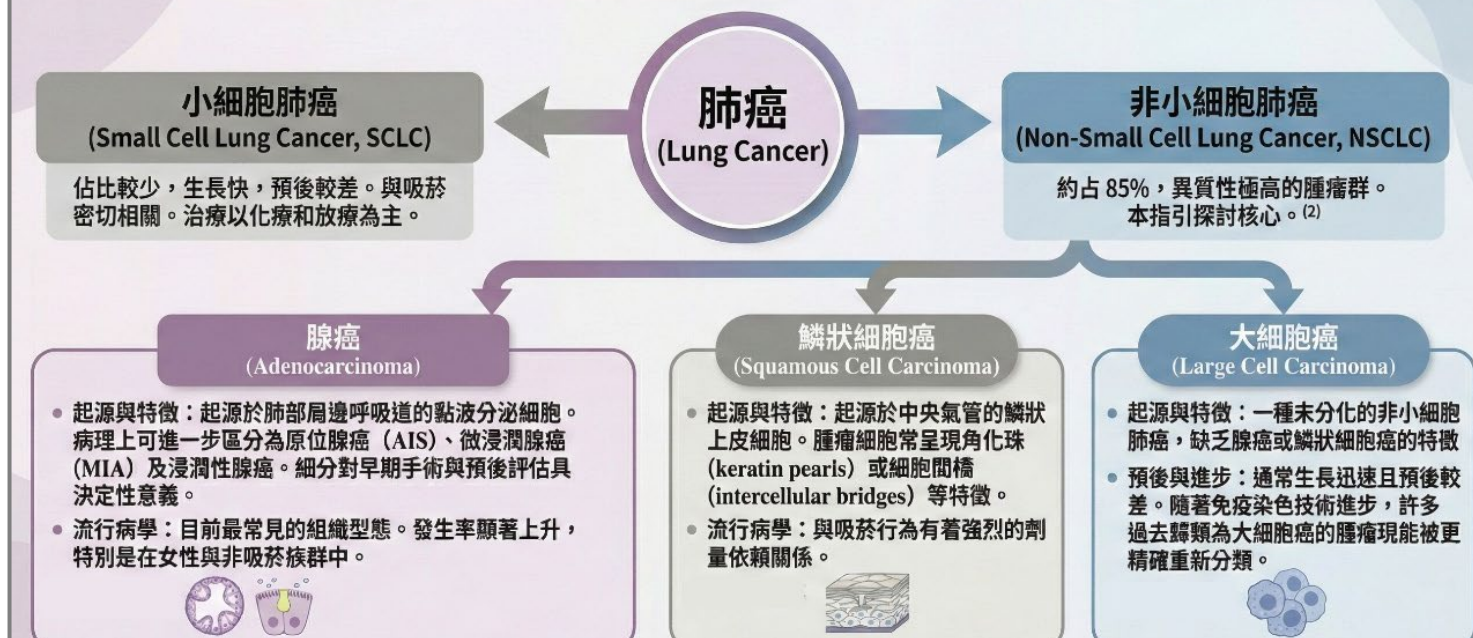
- 肺癌作為全球與臺灣癌症死因之首⁽¹⁾，其病理組織學的精確分類是指導臨床治療決策的基石。根據世界衛生組織 (WHO) 的分類系統，肺癌主要分為小細胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer, SCLC) 與非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 兩大類。其中，非小細胞肺癌約佔所有肺癌病例的 85%，是本指引探討的核心範疇。⁽²⁾

1.1.1 非小細胞肺癌的組織學分類 (Histological Classification)

- 非小細胞肺癌 (NSCLC) 並非單一疾病，而是異質性極高的腫瘤群。依據組織形態學與免疫組織化學染色 (IHC) 特徵，可細分為鱗狀細胞癌 (Squamous Cell Carcinoma)、腺癌 (Adenocarcinoma)、以及大細胞癌 (Large Cell Carcinoma)；後兩者又稱為非鱗狀癌 (Non-squamous)。鱗狀與非鱗狀 NSCLC 由於病因不同，在治療的選擇上有相當大的差異。⁽²⁾
- 鱗狀細胞癌 (Squamous Cell Carcinoma)。起源於中央氣管的鱗狀上皮細胞，與吸菸行為有著強烈的劑量依賴關係，其腫瘤細胞常呈現角化珠或細胞間橋等特徵。
- 腺癌 (Adenocarcinoma)。是目前最常見的組織型態，起源於肺部周邊呼吸道的黏液分泌細胞，其發生率在過去數十年間顯著上升，特別是在女性與非吸菸族群中。病理學上，腺癌可進一步區分為原位腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸潤腺癌 (Minimally invasive adenocarcinoma, MIA) 及浸潤性腺癌 (invasive adenocarcinoma)。
- 大細胞癌 (Large Cell Carcinoma)。一種未分化的非小細胞肺癌，缺乏腺癌或鱗狀細胞癌的特徵，通常生長迅速且預後較差。

肺癌病理學分類與定義 (Pathological Classification and Definition of Lung Cancer)

肺癌是全球與台灣癌症死因之首，其精確分類是臨床治療決策的基石。根據 WHO 分類，主要分為兩大類。(1)



1.2 全球及臺灣流行病學數據分析

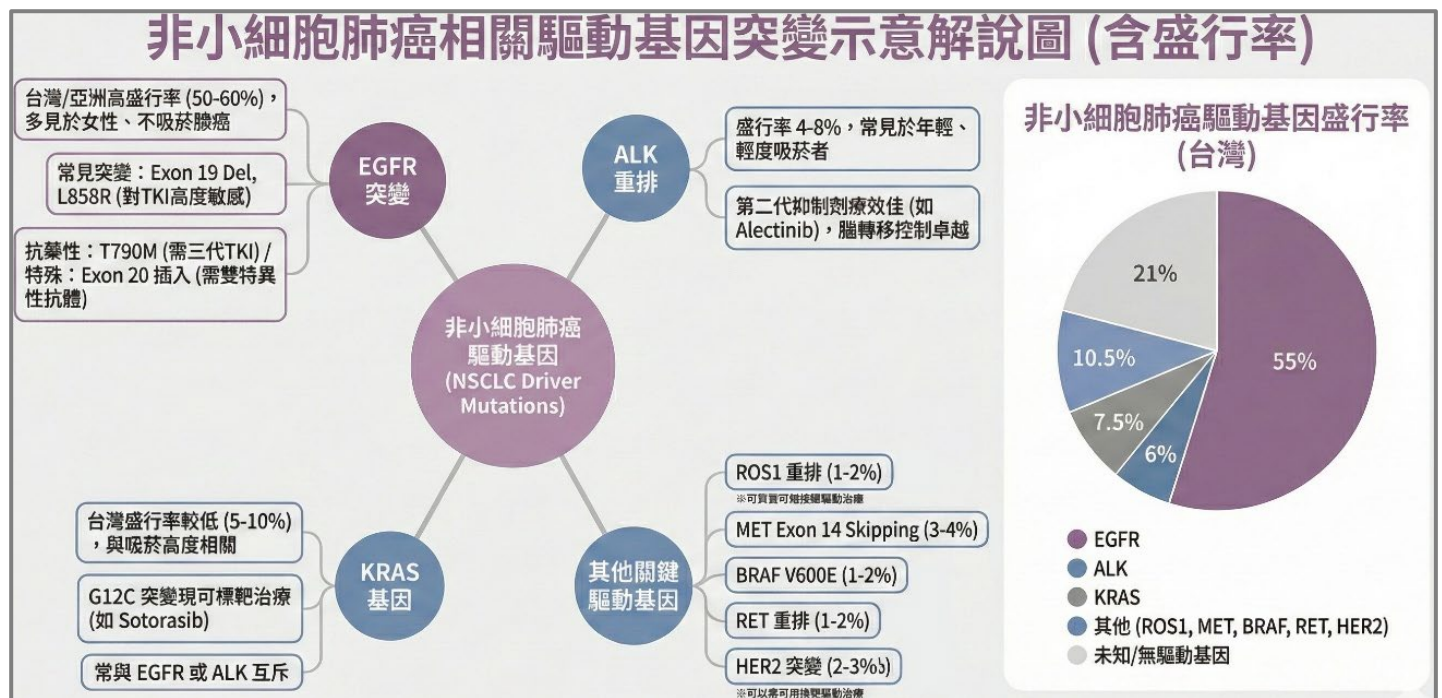
- 根據 GLOBOCAN 2022 的全球統計數據，肺癌是發生率與死亡率最高的惡性腫瘤，估計全球有近 250 萬例新發病例與 180 萬例死亡病例，顯示其對全球健康的巨大威脅。(3)
- 依據臺灣衛生福利部 2021 年及 2022 年的癌症登記報告，肺癌已連續兩年位居臺灣新發癌症人數的首位，且長期佔據癌症死因的第一名。(4) 特別值得注意的是，較高比例的肺腺癌以及非吸菸者罹癌。數據顯示，臺灣女性肺癌患者中，腺癌的比例極高，且其中超過九成患者終其一生未曾吸菸。這與西方國家肺癌多由吸菸引起的情況形成強烈對比。
- 此外臺灣男性肺癌中，雖然鱗狀細胞癌仍佔一定比例，但肺腺癌的比例亦呈現逐年上升的趨勢。這種流行病學的轉變，提示了在臺灣除了吸菸以外，尚有其他強大的致病因子，如基因遺傳易感性、環境暴露 (如空汙 PM2.5) 等，正在驅動肺癌的發生。

1.3 主要驅動基因突變：臨床意義與檢測建議

- **驅動基因**。隨著分子生物學的進展，NSCLC 的治療已進入精準醫療時代。特定的致癌驅動基因突變 (Oncogenic Driver Mutations) 被證實是腫瘤生長與存活的關鍵機制。對於

所有新診斷的晚期或轉移性非小細胞肺癌患者，特別是非鱗狀癌 (Non-squamous)，進行廣泛的分子檢測是目前的標準臨床建議。以下為常見的驅動基因及其臨床意義。(5) (6) (7)

- **RTKs (Receptor tyrosine kinase) 突變在 NSCLC 的意義。**細胞表面的 RTK 為重要的訊號受體，它們的活化會啟動下游的多個信號通路，並調節細胞的增殖、存活、凋亡與遷移。當 RTK 發生基因突變時，這些訊號會被過度放大，關鍵訊號通路包括 RAS-MET-ERK、PI3K-AKT、JAK-STAT 等，會造成細胞過度增殖，導致癌症的產生。



1.3.1 表皮生長因子受體突變 (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor Mutation)

EGFR 突變是臺灣非小細胞肺癌中最關鍵的驅動基因。EGFR 突變會活化下游的 MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) 路徑及其他致癌路徑，導致細胞增殖失控。

- **發生率與族群特徵：**在西方非鱗狀 NSCLC 患者中，EGFR 突變率約為 10-15%；然而在臺灣及亞洲地區，其發生率高達 50-60%。EGFR 突變具有顯著的族群特徵，主要發生於女性、不吸菸者及腺癌患者。(6)
- **常見突變型態：**最常見為 Exon 19 Deletion (19 號外顯子缺失) 與 Exon 21 L858R 點突變，這兩者合佔所有 EGFR 突變的 85-90%，且均對 EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) 高度

敏感。

- **罕見突變**：約佔 10%，包括 L861Q, G719X, S768I 等。臨床證據顯示，Afatinib 對於某些罕見突變 (如 G719X, S768I) 具有較佳的療效。⁽⁸⁾
- **Exon 20 插入突變 (Exon 20 Insertion)**：這是一群異質性高的突變，通常對第一代和第二代 TKI 具有抗藥性。而 Amivantamab (一種針對 EGFR 和 MET 的雙特異性抗體) 已被證實對此類突變有效。在 PAPILLON 三期試驗中，帶有 Exon 20 insertion 且未經治療的晚期 NSCLC 患者使用 Amivantamab 合併化學療法，相較於化療組能顯著延長 PFS。⁽⁸⁾⁽⁹⁾
- **抗藥性機制**：大多數患者在使用第一、二代 TKI 治療後會產生抗藥性，最常見的突變是 **T790M 突變**，約佔抗藥性的 50-60%。若產生 T790M 突變需轉換使用第三代 TKI (如 Osimertinib)。

1.3.2 KRAS 基因

KRAS 是一種具 GTPase 活性的 G 蛋白，其突變會導致 MAP/ERK 路徑持續活化。

- **發生率**：KRAS 突變在西方族群的肺腺癌中較常見 (20-30%)，與吸菸高度相關。但在臺灣，KRAS 突變率較低，約為 5-10%。⁽⁶⁾
- **臨床意義**：KRAS 突變通常伴隨著對 EGFR TKI 的原發性抗藥，且與 EGFR 或 ALK 突變互斥。這群患者建議使用 **KRAS G12C 突變抑制劑** (如 Sotorasib 和 Adagrasib)。Sotorasib 在 CodeBreak 100 試驗中顯示出 37.1% 的 ORR 與 12.5 個月的中位存活期 (mOS)。⁽¹⁰⁾

1.3.3 ALK 重排

- **發生率與特徵**：ALK 重排在非鱗狀 NSCLC 中的發生率約為 4-8%。典型患者特徵為年輕 (中位年齡約 52 歲)、不吸菸或輕度吸菸者。⁽⁶⁾
- **機制與治療**：最常見的是 EML4-ALK 融合基因。ALK 陽性患者對 ALK 抑制劑反應極佳。第二代 ALK 抑制劑 Alectinib 在 ALEX 第三期臨床試驗中，展現了顯著優於第一代 Crizotinib 的無惡化存活期 (Median PFS: 34.8 個月 vs 10.9 個月, HR 0.43)，且對腦轉移有卓越的控制效果。⁽¹¹⁾

1.3.4 其他關鍵驅動基因

- **ROS1 重排**：發生率約 1-2%，臨床特徵與 ALK 相似。Crizotinib 與 Entrectinib 為標準治療，近期 Repotrectinib 在 TRIDENT-1 試驗中對 ROS1 TKI 治療過患者顯示出 79% 的 ORR。(12)
- **MET Exon 14 Skipping**：發生率約 3-4%，常見於年長女性與不吸菸者。Capmatinib 與 Tepotinib 為核准用藥。(8)
- **BRAF V600E**：發生率約 1-2%，可使用 Dabrafenib 併用 Trametinib 雙標靶治療。(8)
- **RET 重排**：發生率約 1-2%，Selpercatinib 與 Pralsetinib 為針對性療法。(8)
- **HER2 (ERBB2) 突變**：約佔 2-3%，主要是 Exon 20 插入突變。Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 在 DESTINY-Lung 02 試驗中證實了其療效。(13)

1.4 分子檢測建議流程

為了不錯失任何治療機會，NCCN 指引建議對於所有轉移性非鱗狀 NSCLC 患者，應進行包含上述所有驅動基因的廣泛分子檢測。考慮到檢體量有限，次世代基因定序是首選的檢測平台，能同時檢測多種基因變異。對於 RNA 融合基因 (如 ROS1, RET, NTRK, MET ex14 skipping)，RNA-based NGS 較 DNA-based NGS 具有更高的敏感度。對於鱗狀細胞癌患者，若為不吸菸者或混合型組織學特徵，亦強烈建議進行分子檢測。(8)

第二章、非小細胞肺癌臨床表現、檢查與診斷

2.1 常見臨床症狀 (Signs & Symptoms)^{(2) (8)}

- 非小細胞肺癌的臨床表現多樣，早期往往無明顯症狀，這也是導致許多患者確診時已屬晚期的原因。當腫瘤生長、侵犯鄰近結構或發生遠處轉移時，可能出現以下症狀：

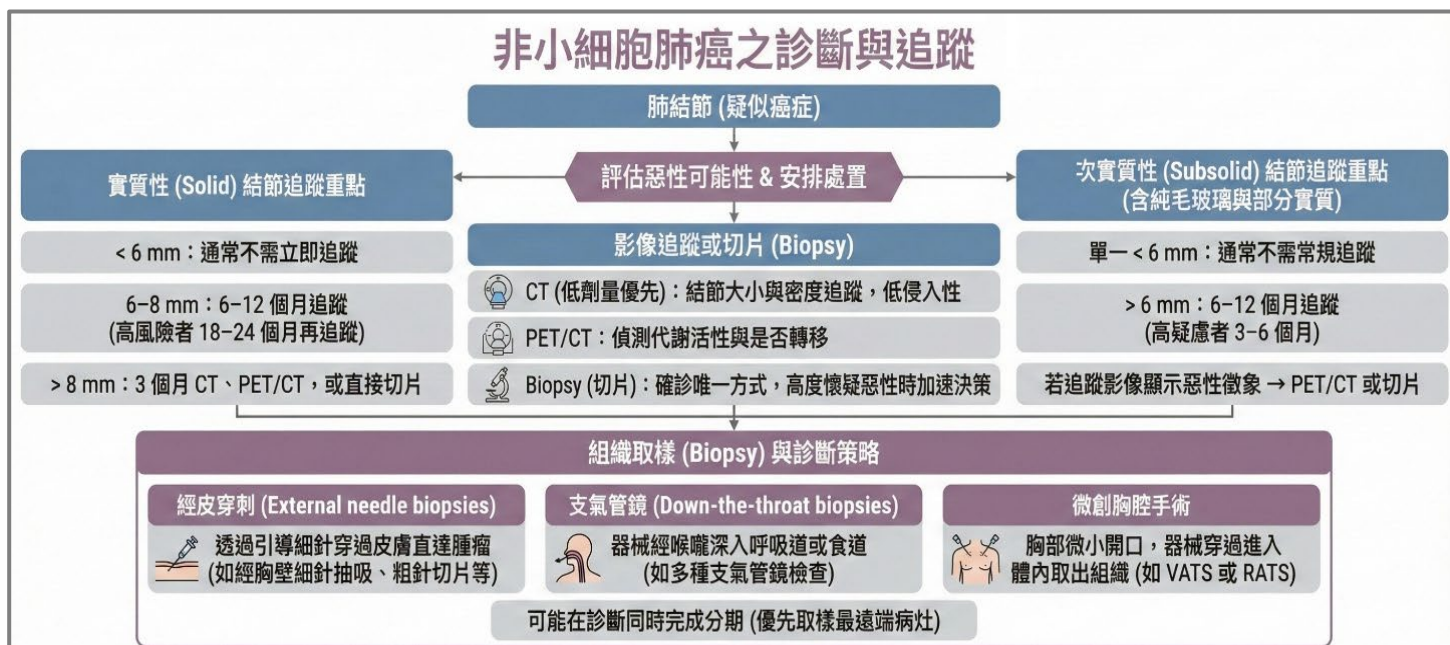
非小細胞肺癌：常見臨床症狀 (Signs & Symptoms)		
原發腫瘤引起的症狀	胸內侵犯引起的症狀	遠處轉移與副腫瘤症候群
 持續性咳嗽 最常見，源於刺激支氣管黏膜或阻塞氣道	 上腔靜脈症候群 (SVC Syndrome) 壓迫上腔靜脈致臉頸水腫、呼吸困難（腫瘤急症）	 骨痛、病理性骨折 骨轉移釋放細胞激素活化蝕骨細胞
 咳血 (Hemoptysis) 侵犯血管導致痰中帶血或鮮血	 聲音沙啞 侵犯喉返神經導致聲帶麻痺	 神經學症狀 頭痛、嘔吐、肢體無力（提示腦轉移）
 呼吸困難 (Dyspnea) 阻塞氣道、肺不張或惡性肋膜積液壓迫	 潘科斯特症候群 (Pancoast Syndrome) 壓迫臂神經叢致肩臂痛，或侵犯交感神經致霍納氏症候群	 高血鈣 (Hypercalcemia) 常見於鱗狀細胞癌，因分泌PTHrP所致
 喘鳴 (Wheezing) 氣道部分阻塞產生高頻音		 SIADH (抗利尿激素分泌不當) 導致低血鈉，部分 NSCLC 可見

- 原發腫瘤引起的症狀：
 - 持續性咳嗽：最常見的症狀，源於腫瘤刺激支氣管黏膜或阻塞氣道。
 - 咳血 (Hemoptysis)：腫瘤侵犯支氣管黏膜下的血管，導致痰中帶血或鮮血。
 - 呼吸困難 (Dyspnea)：腫瘤阻塞大氣道、導致肺不張、或引起惡性肋膜積液 (Malignant Pleural Effusion)壓迫肺組織。
 - 喘鳴 (Wheezing)：腫瘤導致氣道部分阻塞，氣流通過時產生高頻音。
- 胸內侵犯引起的症狀：
 - 上腔靜脈症候群 (SVC Syndrome)：右側上肺葉腫瘤或縱隔淋巴結腫大壓迫上腔靜脈，導致回流受阻。臨床表現為臉部、頸部及上肢水腫、頸靜脈怒張、呼吸困難。但除非有氣道阻塞或腦水腫，否則可先確診再治療。（詳見第十五章）

- **聲音沙啞**：腫瘤侵犯縱隔腔內的**喉返神經 (Recurrent laryngeal nerve)**，導致聲帶麻痺。
- **潘科斯特症候群 (Pancoast Syndrome)**：位於肺尖的腫瘤 (Pancoast tumor) 壓迫臂神經叢 (Brachial plexus)，引起肩膀及手臂劇烈疼痛、肌肉萎縮；若侵犯交感神經鏈，則導致霍納氏症候群 (Horner's syndrome：眼瞼下垂、瞳孔縮小、無汗)。
- **遠處轉移與副腫瘤症候群 (Paraneoplastic Syndromes)**：
 - **骨痛、病理性骨折**：骨轉移釋放細胞激素活化蝕骨細胞。
 - **神經學症狀**：頭痛、嘔吐、肢體無力，提示腦轉移。
 - **高血鈣 (Hypercalcemia)**：常見於鱗狀細胞癌，因腫瘤分泌 PTHrP (Parathyroid hormone-related protein) 所致。
 - **抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH)**：較常見於小細胞肺癌，但在部分 NSCLC 亦可見，導致低血鈉。

2.2 非小細胞肺癌之診斷與追蹤⁽²⁾

- **肺結節的基本概念**：肺結節多為胸部 X 光偶然發現，多數非惡性，可能為感染等原因。當影像顯示疑似癌症時，需由跨專科團隊 (胸腔內科、影像醫學科、胸腔外科) 共同評估。



2.2.1 評估是否為癌症的流程：

- 依據肺癌風險因子與影像特徵判斷惡性可能性。視需要安排影像追蹤，如電腦斷層 (CT)、正子斷層 (PET/CT)、或直接進行切片 (biopsy，唯一可確診方式)。
- CT (低劑量優先)：用於結節大小與密度追蹤，侵入性低。
- PET/CT：有助於偵測代謝活性與是否轉移。
- 組織切片 (Biopsy)：當高度懷疑惡性時，可加速治療決策。

2.2.2 實質性 (solid) 結節追蹤重點

- < 6 mm：通常不需立即追蹤。
- 6–8 mm：6–12 個月追蹤；高風險者 18–24 個月再追蹤一次。
- > 8 mm：3 個月 CT、PET/CT，或直接切片。

2.2.3 次實質性 (subsolid) 結節追蹤重點

- 包含純毛玻璃結節 (non-solid) 與部分實質結節 (part-solid)。
- 單一 < 6 mm：通常不需常規追蹤。
- > 6 mm：6–12 個月追蹤；高度可疑者 3–6 個月。
- 若追蹤影像顯示惡性徵象 → PET/CT 或切片。

2.2.4 組織切片 (Biopsy) 與診斷策略⁽²⁾

- 組織切片的取樣方式依腫瘤位置、大小、病人狀況與是否計畫手術而定：
- **經皮穿刺 (External needle biopsies)**：透過引導一根細針穿過皮膚直達腫瘤。此類處置包含經胸壁細針抽吸、粗針切片、心包膜穿刺術以及胸腔穿刺術。
- **支氣管鏡 (Down-the-throat biopsies)**：將細長的器械經由喉嚨深入患者呼吸道 (支氣管) 或食道。此類處置包含多種支氣管鏡檢查 (bronchoscopy)。
- **微創胸腔手術**：需要在患者胸部切開幾個微小的開口，細小的器械會穿過這些開口進入體內以取出組織。胸腔鏡檢查可透過影像輔助胸腔鏡手術 (VATS) 或機器人輔助胸腔鏡手術 (RATS) 來進行。(第五章將提及)

- 可能在診斷同時完成分期 (優先取樣最遠端病灶)。

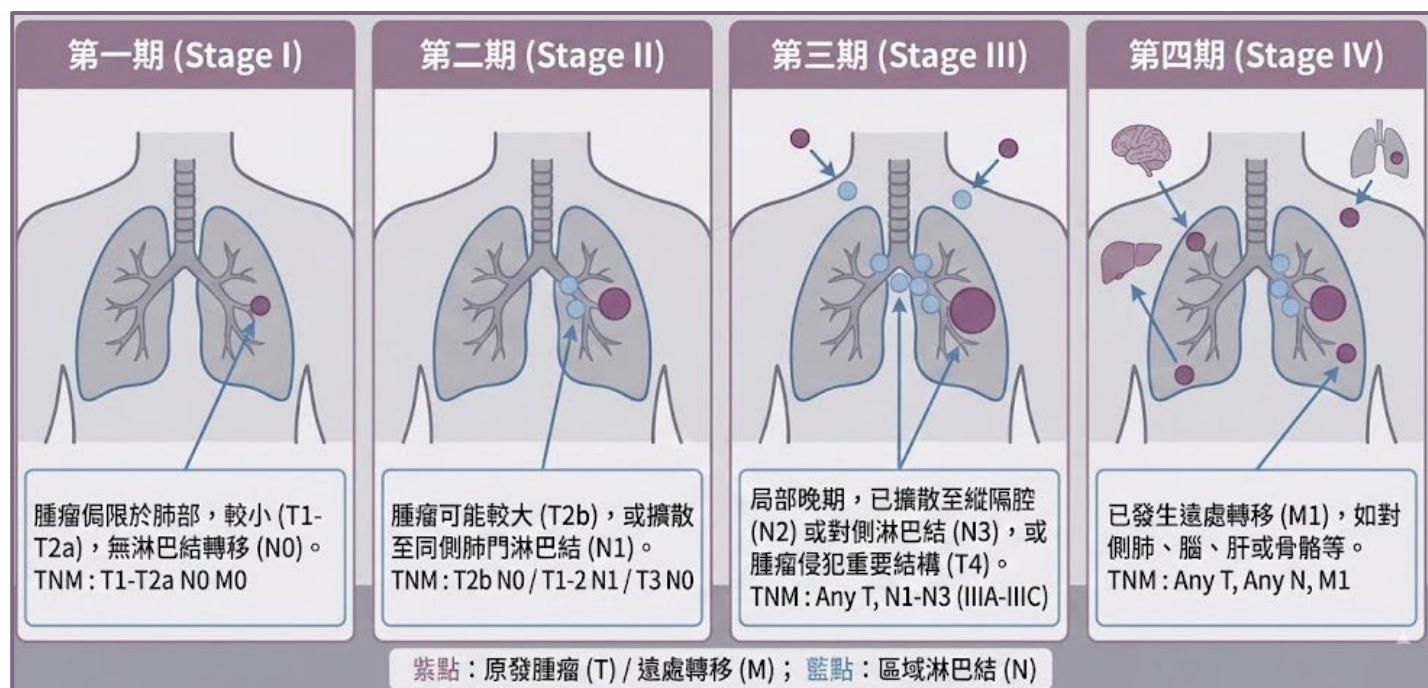
2.2.5 是否先做病理再手術

- 不可手術或晚期：需先確診再治療。
- 計畫手術者：可術前或手術當天確診；極小且高度疑似早期肺癌者可延後病理。
- 若考慮術前系統治療或立體定位放療 (SABR)，需先確診。

第三章、非小細胞肺癌期別與預後 (Staging & Prognosis)

3.1 TNM 分期系統 (AJCC 第八版)

非小細胞肺癌的分期是預測預後、選擇治療方案以及評估治療反應的關鍵依據。目前國際通用的分期系統為美國癌症聯合委員會 (AJCC) 制定的第八版 TNM 分期系統，該版本更加強調腫瘤大小與轉移範圍對存活率的影響。(14)



3.1.1 原發腫瘤 (Tumor, T)

第八版 T 分期對腫瘤大小的界定更加細緻，每增加 1 公分即可能改變 T 分期，這反映了腫瘤負荷量 (Tumor burden) 與預後呈現高度負相關。(14)

- **TX / T0 / Tis:** 分別代表原發腫瘤無法評估、無原發腫瘤證據及原位癌。
- **T1:** 腫瘤最大徑 ≤ 3 cm，周圍被肺組織包圍。
 - **T1mi:** 微浸潤腺癌 (MIA, Minimally invasive adenocarcinoma)，侵襲部分 ≤ 5 mm。
 - **T1a:** 腫瘤 ≤ 1 cm。
 - **T1b:** 腫瘤 > 1 cm 且 ≤ 2 cm。
 - **T1c:** 腫瘤 > 2 cm 且 ≤ 3 cm。
- **T2:** 腫瘤 > 3 cm 且 ≤ 5 cm，或侵犯主支氣管 (不論距離隆突遠近)、侵犯臟層胸膜、或伴有肺門區

肺不張/阻塞性肺炎。

- **T2a:** $> 3\text{ cm}$ 且 $\leq 4\text{ cm}$ 。
- **T2b:** $> 4\text{ cm}$ 且 $\leq 5\text{ cm}$ 。
- **T3:** 腫瘤 $> 5\text{ cm}$ 且 $\leq 7\text{ cm}$ ，或直接侵犯胸壁 (包括肺上溝瘤)、膈神經、心包膜；或同一肺葉內出現獨立的腫瘤結節。
- **T4:** 腫瘤 $> 7\text{ cm}$ ，或侵犯縱隔腔、心臟、大血管、氣管、喉返神經、食道、椎體、隆突；或同側不同肺葉內出現腫瘤結節。

3.1.2 區域淋巴結 (Node, N)

淋巴結轉移的範圍是決定是否可手術切除的關鍵因素。(14)

- **N0:** 無區域淋巴結轉移。
- **N1:** 轉移至同側支氣管周圍、同側肺門淋巴結或肺內淋巴結。
- **N2:** 轉移至同側縱隔及/或隆突下淋巴結。N2 意味著手術不足以控制疾病，需考慮整合治療。
- **N3:** 轉移至對側縱隔、對側肺門、同側或對側斜角肌或鎖骨上淋巴結。

3.1.3 遠處轉移 (Metastasis, M)

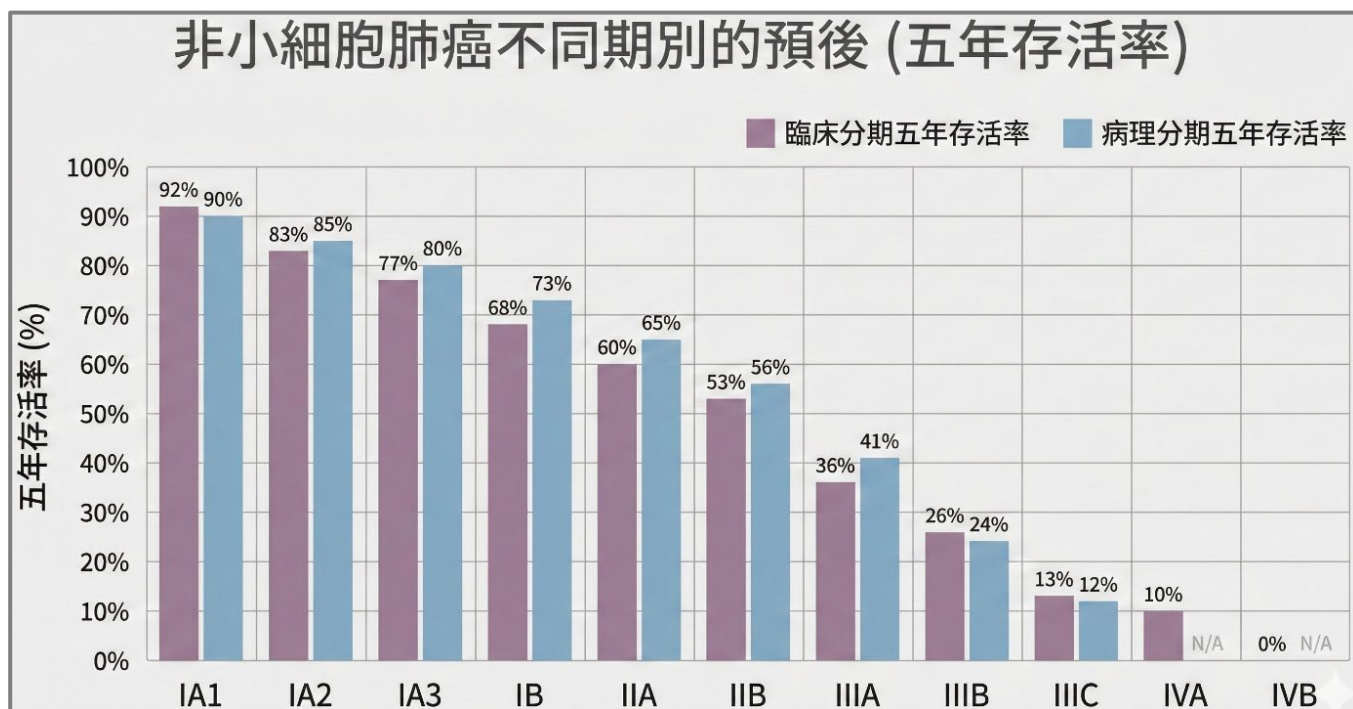
第八版將 M 分期進一步細分，強調了寡轉移 (Oligometastasis) 的概念。(14)

- **M0:** 無遠處轉移。
- **M1a:** 局限於胸腔內的轉移 (對側肺葉結節、惡性肋膜/心包膜積液)。
- **M1b:** 胸腔外單一器官的單一轉移灶 (Single extrathoracic metastasis)，這類患者預後優於多發轉移，可能適合局部積極治療。
- **M1c:** 胸腔外單一器官的多發轉移，或多個器官的轉移。

3.2 非小細胞肺癌不同分期的五年存活率 (Prognosis)

- 根據 AJCC 第八版的數據庫分析，肺癌的預後隨期別增加呈現顯著下降。臨床分期通常用於治療前的決策，而病理分期則是手術後基於病理報告的確診，通常能更準確地預測存活率。

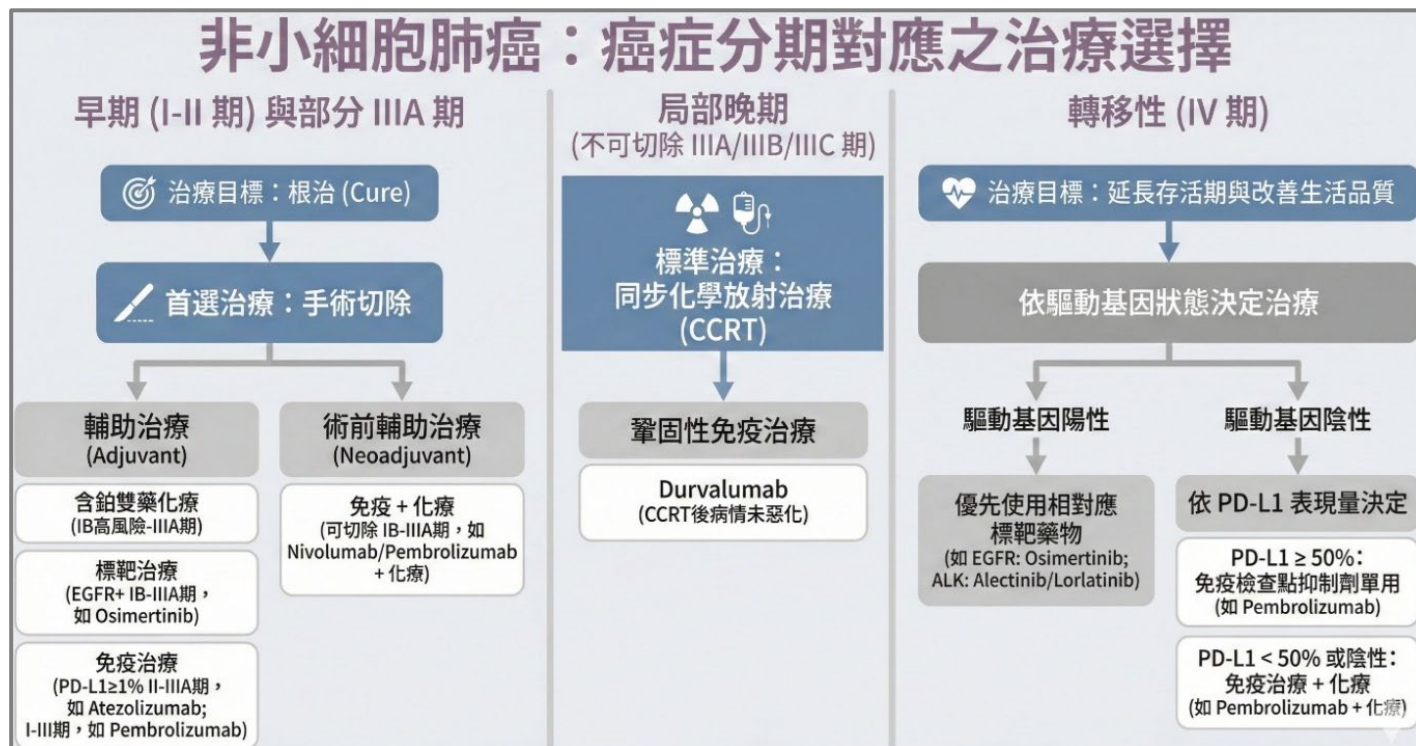
- 整體趨勢顯示，隨著癌症期別的增加，患者的五年存活率顯著下降，從極早期 (IA1) 超過 90% 的高存活率，不可切除的局部晚期 (IIIB) 約僅 25% 存活率，到單一病灶轉移 (IVA) 的 10%。



註：病理分期通常具有較佳的預後預測力，因其排除了臨床分期中潛在的低估或高估。

3.3 癌症分期對應之治療選擇

精確的分期直接決定了治療策略的選擇，避免過度治療帶來的毒性或治療不足導致的復發。



● 早期 (I-II 期) 與部分 IIIA 期之治療總覽：

- 手術切除是首選治療，治療目標為根治 (Cure)。(2)(8)
- 早期肺癌不建議術後輔助放射治療：對於術後 negative margin (R0) 的 I 或 II 期 NSCLC 患者，應避免進行常規術後輔助放射治療。**PORT 統合分析顯示這類病人接受術後放療後，相對死亡風險增加 21%。**但在第 IIIA 期患者中，輔助放射治療則可能帶來適度的效益。(15)
- 輔助化學治療 (Adjuvant Chemotherapy)：JCO 的統合分析顯示，對於 II 期至 IIIA 期切除後的患者，含鉑雙藥化療能顯著提升約 5% 的五年絕對存活率；而對於更早期的 Ia 與 Ib 期切除後的患者，接受輔助性化療則無顯著好處。(16)
- 輔助標靶治療：ADAURA 第三期臨床試驗顯示，對於 EGFR 突變陽性 (Exon 19 del/L858R) 的 II-III A 期患者，術後使用 **Osimertinib** 輔助治療 3 年，能顯著延長存活期 (5 年存活率：Osimertinib 組 88% vs 安慰劑組 78%, HR 0.49, p < 0.001)。(17)
- 輔助免疫治療：基於 IMpower010 試驗，Atezolizumab 可用於 PD-L1 ≥ 1% 的 II-III A 期患者 (18)；KEYNOTE-091 試驗則支持 Pembrolizumab 用於 I-III 期患者。(19)

- **術前輔助治療 (Neoadjuvant)**：對於可切除的 IB-III A 期患者，術前使用 **Nivolumab** 加上化療 (CheckMate 816 試驗) (20) 或 **Pembrolizumab** 加上化療 (KEYNOTE-671 試驗) (19)，能顯著提高術後病理完全緩解率 (pCR) 並延長無事件存活期。
- **局部晚期 (不可切除 IIIA/IIIB/IIIC 期) 之治療總覽：**
 - 標準治療為**同步化學放射治療(CCRT)**。⁽⁸⁾
 - **鞏固性免疫治療**：若 CCRT 後病情未惡化，**PACIFIC 第三期臨床試驗**確立了 **Durvalumab** 鞏固治療 1 年的標準地位。⁽²¹⁾
- **轉移性(IV 期) 之治療總覽：**
 - **治療目標**為延長存活期與改善生活品質。
 - **驅動基因陽性**：優先使用相對應的標靶藥物。例如 EGFR 突變首選 Osimertinib (FLAURA 試驗)；ALK 陽性首選 Alectinib (ALEX 試驗)⁽¹¹⁾或 Lorlatinib (CROWN 試驗)⁽²²⁾。
 - **驅動基因陰性**：依據 PD-L1 表現量決定。PD-L1 $\geq$ 50% 可單用免疫檢查點抑制劑 (如 Pembrolizumab, KEYNOTE-024 試驗) (23)；PD-L1 < 50% 或陰性，則多採用免疫加化療(如 Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinum, KEYNOTE-189 試驗)⁽²⁴⁾。

第四章、非小細胞肺癌相關風險因子與篩檢建議

4.1 主要風險因子 (Risk Factors)

- 肺癌是多因子疾病，基因與環境的交互作用扮演關鍵角色。

非小細胞肺癌相關風險因子與篩檢建議

主要風險因子 (Risk Factors)



吸菸 (Smoking)
無論全球或臺灣，吸菸仍是肺癌最重要的風險因子。二手菸亦增加罹癌風險。



家族病史 (Family History)
臺灣獨特且關鍵因子。若一等親罹患肺癌，不吸菸者罹癌風險顯著增加。



環境與職業暴露
室內外空氣汙染(如 PM2.5)、氧氣、石棉、砷等暴露。



基因遺傳易感性
特定基因多型性可能增加臺灣女性不吸菸者的罹癌風險。

高風險族群篩檢建議

低劑量電腦斷層掃描 (LDCT) 是目前證實能有效降低肺癌死亡率的篩檢工具。

篩檢對象類別	年齡限制	風險條件詳述
具肺癌家族史	女性：45-74 歲；男性：50-74 歲	父母、子女或兄弟姊妹 (一等親) 曾診斷為肺癌。
重度吸菸者	50-74 歲	吸菸史達 30 包-年以上，且有意願戒菸(若仍在吸菸)或戒菸未達 15 年者。

☑ 臺灣公費 LDCT 篩檢針對具家族史與重度吸菸者。篩檢不能取代戒菸。

- **吸菸 (Smoking)**：無論全球或臺灣，吸菸仍是肺癌最重要的風險因子，約 85% 的肺癌死亡與吸菸有關。風險與「包-年數」(Pack-years，每日吸菸包數 × 吸菸年數) 成正比。二手菸亦是確立的致癌因子，增加約 20-30% 的罹癌風險。⁽²⁾
- **家族病史 (Family History)**：這是臺灣肺癌流行病學中極為獨特且關鍵的因子。臺灣本土的大型研究 TALENT 試驗證實，對於不吸菸者而言，若有一等親(父母、子女、兄弟姊妹)罹患肺癌，其罹癌風險顯著增加。若一等親中有兩人以上罹癌，風險更可能高達 2-4 倍。⁽²⁵⁾
- **環境與職業暴露**：包括室內空氣汙染(燃煤、烹飪油煙)、室外空氣汙染(PM2.5)、氡氣(Radon)、石棉(Asbestos)、砷(地下水汙染)等。臺灣部分地區的高 PM2.5 濃度與南部地區較高的肺腺癌發生率呈現相關性。⁽²⁾
- **基因遺傳易感性**：除了家族群聚，特定的基因多型性 (Genetic polymorphisms) 可能增加

臺灣女性不吸菸者的罹癌風險，這解釋了為何臺灣女性肺腺癌發生率居高不下。

4.2 高風險族群篩檢建議

- 傳統肺癌篩檢主要針對重度吸菸者，但鑑於臺灣高比例的不吸菸肺癌患者，單純針對吸菸者的篩檢策略顯然不足。低劑量電腦斷層掃描 (Low-Dose Computed Tomography, LDCT) 是目前唯一經大規模臨床試驗證實能有效降低肺癌死亡率的篩檢工具。⁽²⁵⁾

4.2.1 國際關鍵臨床試驗證據

- **National Lung Screening Trial (NLST) (美國)：**⁽²⁶⁾
 - 設計：隨機分配 53,454 名高風險重度吸菸者 (55-74 歲，吸菸史 ≥ 30 包-年且戒菸 < 15 年) 接受每年一次 LDCT 或胸部 X 光，共 3 年。
 - 結果：與 CXR 組相比，LDCT 組的肺癌死亡率顯著降低了 **20%**，全因死亡率亦顯著降低了 6.7%。這項研究奠定了 LDCT 篩檢的黃金標準地位。
- **NELSON Trial (歐洲)：**⁽²⁷⁾
 - 設計：隨機分配 15,792 名高風險者接受 LDCT (第 1, 2, 4, 6.5 年) 或不篩檢。
 - 結果：追蹤 10 年後，LDCT 組男性肺癌死亡率降低 **24%**，女性肺癌死亡率降低幅度達 **33%**。此研究亦證實了 LDCT 的長期效益，且顯示女性從篩檢中獲益更多。

4.2.2 臺灣國家肺癌早期偵測計畫 (Taiwan National Lung Cancer Early Detection Program)

- 基於 TALENT 研究結果及國際證據，臺灣衛生福利部於 2022 年 7 月 1 日正式啟動「肺癌早期偵測計畫」，這是**全球第一個**將「具肺癌家族史」之不吸菸族群納入公費 LDCT 篩檢的國家型計畫，展現了臺灣在肺癌防治上的前瞻性。⁽²⁵⁾

表 4：臺灣公費 LDCT 肺癌篩檢補助對象與條件

篩檢對象類別	年齡限制	風險條件詳述	備註
具肺癌家族史	女性：45-74 歲	父母、子女或兄弟姊妹	若民眾有吸菸情形，建議接

	男性：50-74 歲	(一等親) 曾診斷為肺癌。	受戒菸衛教服務。
重度吸菸者	50-74 歲	吸菸史達 30 包-年以上， 且有意願戒菸(若仍在吸菸) 或戒菸未達 15 年者。	計算：平均每日吸菸包數 × 吸菸年數。例如每天 1 包吸 30 年 = 30 包-年。

篩檢成效與臨床意義：

- 根據計畫初步數據 (2022-2023)，在篩檢出的肺癌個案中，超過 85% 為早期 (0 期或 1 期) 肺癌，這意味著這些患者有極高的治癒機會 (5 年存活率 > 90%)，遠高於晚期肺癌 (< 10%)。
(28)

且具家族史族群的肺癌偵測率 (1.6%) 高於重度吸菸者 (0.7%)，顯示針對家族史篩檢的高效益。

- 對於吸菸者，須強調「篩檢不能取代戒菸」，因為 LDCT 雖能早期發現，但戒菸才是根本之道。

第五章、早期非小細胞肺癌治療：外科手術

5.1 早期非小細胞肺癌治療準則⁽²⁾

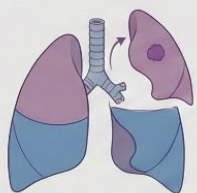
1. 對於早期 (第 I-III A 期) 非小細胞肺癌，外科切除雖為根治基石，但目前治療正經歷轉變，走向**整合先進手術與圍手術期系統性治療**的綜合模式。
2. **手術治療的進展**：策略已從過去高風險的「最大耐受切除」(全肺切除)，轉向保留肺實質的肺葉及解剖性肺段切除。此外，微創手術 (VATS 與 RATS) 的普及顯著改善了圍術期預後，在縮短住院時間、減輕疼痛與降低併發症方面效益顯著。
3. **輔助性治療的重新定義**：儘管手術技術進步，術後復發率仍高達 30-55%。CheckMate 816、KEYNOTE-671 與 ADAURA 等關鍵試驗數據重新定義了標準治療，將**免疫檢查點抑制劑與標靶藥物正式整合至術前新輔助與術後輔助治療的策略中**。⁽⁸⁾

早期非小細胞肺癌治療與外科手術

治療典範轉移：從單純手術轉向整合多學科綜合治療 (如結合免疫/標靶新輔助與輔助治療)，以降低復發率並改善預後。

肺葉切除術 (Lobectomy)：黃金標準

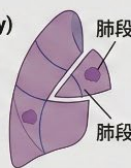
切除包含腫瘤的完整解剖學肺葉 (人體有五肺葉)。
適用於心肺功能足夠的 T1-T3 期患者。



亞肺葉切除 (Sub-lobar Resections)：保留肺實質

解剖性肺段切除術 (Anatomic Segmentectomy)

精確切除一個或多個肺段及其血管支氣管蒂。技術要求高。
適用於 ≤ 2cm、周邊型、GGO 為主結節或肺功能邊緣者。



楔形切除術 (Wedge Resection)

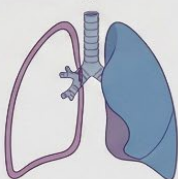
非解剖性，用自動縫合槍楔形切除病灶。保留最多肺功能，但腫瘤學效果較差。
僅用於診斷、轉移灶或心肺功能極差者。



複雜/高風險術式

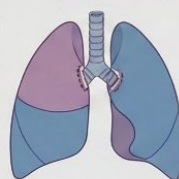
全肺切除術 (Pneumonectomy)

切除單側整個肺臟。
高風險，僅在腫瘤侵犯主支氣管或主肺動脈無法保留時考慮。
併發症率最高。



支氣管袖狀切除術 (Sleeve Resection)

保留肺實質的高階術式。
切除病變肺葉及受侵犯的一段主支氣管，再將剩餘支氣管吻合。
避免全肺切除。



微創手術 (MIS) 興起

影像輔助胸腔鏡 (VATS) 與機械手臂輔助 (RATS) 已徹底改變預後，顯著縮短住院時間、減輕疼痛並降低併發症。



5.2 肺葉切除術 (Lobectomy)：黃金標準

- **肺部解剖結構**：人體肺臟由五個獨立的肺葉組成 (右肺上、中、下葉；左肺上、下葉)，每個

肺葉皆由獨立的血管與支氣管結構供應。

- **技術考量與優勢：**肺葉切除術須解剖並結紮該肺葉的肺靜脈、肺動脈分支以及肺葉支氣管。優勢在於能確保移除該肺葉內的所有肺實質內淋巴系統，這在理論上降低了局部區域復發的風險。在手術過程中，必須小心保護鄰近的血管結構與支氣管，避免損傷保留的肺葉功能。
- **肺葉切除術的實證：**自 1995 年北美肺癌研究小組 (Lung Cancer Study Group, LCSG) 發表具有里程碑意義的隨機對照試驗結果以來，肺葉切除術：即切除包含腫瘤的整個解剖學肺葉，已被確立為心肺功能足夠的 T1-T3 期 NSCLC 患者的標準治療術式。⁽²⁹⁾
- **適應症：**
- **第 I 至 IIIA 期非小細胞肺癌：**對於大多數大於 2 公分的腫瘤，或是腫瘤位置較深、無法進行亞肺葉切除者，肺葉切除仍是首選。
- **單一肺葉內的中央型腫瘤：**當腫瘤侷限於單一肺葉但靠近肺門時，需進行肺葉切除以確保支氣管切緣淨空。

5.3 亞肺葉切除 (Sub-lobar Resections)：肺段切除與楔形切除⁽²⁾

- 亞肺葉切除術是指切除範圍小於一個完整肺葉的手術。歷史上，這類手術主要保留給因心肺功能不佳 (如嚴重慢性阻塞性肺病 COPD、肺氣腫) 而無法耐受肺葉切除的高風險患者。然而，隨著低劑量電腦斷層 (LDCT) 篩檢的普及，越來越多微小、毛玻璃狀 (GGO) 的早期肺癌被發現，使得亞肺葉切除在特定族群中的腫瘤學等效性受到重新評估與重視。

5.3.1 解剖性肺段切除術 (Anatomic Segmentectomy)⁽²⁾

- **定義：**肺段切除術涉及移除一個或多個支氣管肺段 (bronchopulmonary segments) 及其專屬的支氣管血管蒂 (bronchovascular pedicle)。這是一種技術要求極高的手術，必須嚴格遵循解剖邊界，與非解剖性的楔形切除截然不同。
- **技術細節：**肺段切除需要精確識別段間平面 (intersegmental plane)。現代外科醫師常利用術前 3D 電腦重組模型規劃手術路徑，並在術中利用螢光顯影技術 (如靜脈注射

Indocyanine Green, ICG) 來界定目標肺段與保留肺段的交界，確保切除範圍精確且邊緣足夠。

- **適應症與證據：**根據 NCCN 指引與近期研究，肺段切除術適用於周邊型、直徑 ≤ 2 公分的結節，特別是那些在電腦斷層上呈現大於 50% 磨玻璃樣成分 (GGO)、組織學上可能為原位腺癌(AIS) 或微浸潤腺癌 (MIA) 的病灶。此外，對於肺功能邊緣 (FEV1 或 DLCO $< 50\%$ 預測值) 的患者，肺段切除是保留肺功能的首選。最新的長期追蹤數據顯示，對於精心挑選的早期 NSCLC (≥ 2 cm)，肺段切除術的 5 年與 10 年整體存活率 (分別為 69.6% 與 44.2%) 與肺葉切除術 (71.9% 與 44.8%) 相當，且顯著優於楔形切除術。⁽⁸⁾

5.3.2 楔形切除術 (Wedge Resection)

- **楔形切除術**是一種非解剖性的切除方式，通常使用自動縫合槍 (stapler) 將包含腫瘤的肺組織以楔形方式切除，而不解剖肺門處的支氣管或血管。
- **楔形切除術的侷限性與風險：**雖然楔形切除術保留了最多的肺功能，但對於侵襲性肺癌而言，效果通常被認為劣於肺葉切除或肺段切除。研究指出，楔形切除術後的局部復發率較高，且無法有效清除肺實質內的淋巴結，可能導致分期不準確。⁽⁸⁾ 因此，楔形切除通常僅保留用於：
 - 肺結節的診斷性切片。
 - 轉移性肺腫瘤 (Metastastectomy) 的切除。
 - 心肺功能極差、無法承受任何更大範圍切除的極高風險患者。

5.4 全肺切除術 (Pneumonectomy)⁽²⁾

- **全肺切除術**是切除單側整個肺臟的手術。這是一種**高風險的術式**，通常僅在腫瘤侵犯主支氣管、主肺動脈，或跨越主要葉間裂導致無法進行保留肺功能手術時才考慮執行。
- **生理衝擊與風險：**移除全肺會導致肺血管床 (vascular bed) 急劇減少，肺血管阻力增加，可能引發右心衰竭。此外，全肺切除術的術後併發症率 (40-50%) 與死亡率 (5-7%) 在所有肺

切除術式中最高。右全肺切除術的風險尤高於左全肺切除，主要原因包括右側支氣管殘端較短容易發生瘻管，以及縱膈腔移位對血流動力學的影響較大。

5.5 支氣管袖狀切除術 (Sleeve Resection/Bronchoplasty) ⁽²⁾

- **袖狀切除術 (Sleeve Lobectomy)** 是一種保留肺實質的高階術式，涉及切除病變的肺葉及一段受腫瘤侵犯的主支氣管，然後將剩餘的遠端支氣管與近端氣管或主支氣管進行端對端吻合。
- **臨床優勢：**袖狀切除術的主要目的是為了避免全肺切除，從而保留未受侵犯的肺葉功能。與全肺切除相比，袖狀切除術具有較低的長期死亡率與較佳的生活品質。它是中央型腫瘤侵犯肺葉開口時的首選術式，但技術複雜度高，需承擔吻合口裂開 (anastomotic dehiscence) 的風險。

5.6 傳統開胸手術 (Thoracotomy)

- 傳統開胸手術通常採用後側開胸切口 (Posterolateral Thoracotomy)，切口長度可達 15-25 公分。手術過程中需切斷背闊肌 (latissimus dorsi) 與前鋸肌 (serratus anterior)，並使用撐開器強行撐開肋骨以進入胸腔。⁽²⁾
 - **優點：**提供外科醫師極佳的視野與觸覺回饋，便於處理複雜的血管沾黏或災難性出血，以及切除巨大的腫瘤。
 - **缺點：**術後疼痛劇烈且持久 (開胸術後疼痛症候群)，對呼吸力學影響大，導致術後肺部併發症風險增加，住院時間較長。

5.7 影像輔助胸腔鏡手術 (VATS)

- VATS 是一種微創技術，通常使用 1 到 3 個小切口 (ports)，不需撐開肋骨。外科醫師透過胸腔鏡將影像傳輸至螢幕上進行操作。⁽²⁾
- **臨床成效：**多項統合分析顯示，與傳統開胸相比，VATS 肺葉切除術能顯著減少術中出血、

縮短胸管留置時間、降低術後疼痛指數與發炎反應，並縮短住院天數。

5.8 機械手臂輔助胸腔鏡手術 (RATS)

- RATS 利用先進的機械人系統 (如達文西手術系統)，外科醫師在控制台操作機械手臂進行手術。
- **技術優勢：** RATS 提供 3D 高解析度放大視野，且器械具有類似人手的多關節靈活度 (7 個自由度)，並能濾除手部顫抖。這使得在狹窄的縱膈腔內進行精細的淋巴結廓清變得更為容易。
- **比較結果：** 研究顯示，RATS 與 VATS 在併發症發生率與疼痛控制上相當，但 RATS 可能在淋巴結廓清的數量上具有優勢，有助於更精確的病理分期。雖然 RATS 的手術時間與成本可能較高，但其學習曲線對於某些複雜術式可能較 VATS 更短。

第六章、手術後併發症之病理生理學與處置

儘管微創技術普及，肺癌切除術後併發症的發生率仍介於 30%至 50% 間，這與病患多為高齡且合併吸菸相關疾病(如 COPD、心血管疾病)有關。併發症可分為肺部、心血管及手術部位相關三大類。

肺切除術後併發症 (Post-Lung Resection Complications)		
發生率約 30-50%，多與高齡及共病有關。分為肺部、手術部位及心血管三大類。		
肺部併發症 (Pulmonary)	手術部位與肋膜併發症 (Surgical Site & Pleural)	心血管併發症 (Cardiovascular)
持續性漏氣 (Prolonged Air Leak, PAL) 發生率 8-15% (最常見) 機制：縫合不全或肺裂發育不良，肺氣腫風險高。 影響：延長胸管留置與住院。 處置：持續引流、海姆立克閥、肋膜沾黏術或手術修補。	支氣管肋膜瘻管 (BPF) 死亡率 25-70% (外科急症) 定義：支氣管殘端癒合不良通往肋膜腔。 導致吸入性肺炎、膿胸。 風險：右全肺切除、術前放化療、糖尿病、營養不良。	心房顫動 (Atrial Fibrillation, AF) 發生率 15-40% (最常見心律不整) 病因：右心房擴張、發炎、交感興奮。全肺切除後常見。 處置：心率控制藥物、抗凝血治療預防中風。
肺炎 (Pneumonia) & 肺塌陷 (Atelectasis) 肺炎發生率 2-20% (死亡獨立因子) 原因：疼痛致咳嗽差、痰液堆積、黏液栓塞。 處置：物理治療、支氣管鏡抽痰。	乳糜胸 (Chylothorax) 診斷：胸水三酸甘油酯 > 110 mg/dL 機制：術中損傷胸導管致淋巴液洩漏。 影響：嚴重營養不良與免疫下降。	心臟疝氣 (Cardiac Herniation) 極罕見但致命 機制：心包膜缺損致心臟疝出扭轉，循環崩潰。 處置：立即手術復位。
全肺切除後肺水腫 (PPPE) 死亡率 > 50% (災難性) 機制：非心因性肺水腫(類ARDS)，發生於剩餘肺。 預防：嚴格限制圍手術期輸液量。	血胸 (Hemothorax) 需緊急處理 機制：肋間血管或支氣管動脈出血。 處置：量大或不穩時需再次手術止血。	
長期後遺症 (Long-term Sequelae)		
開胸術後疼痛症候群 定義：切口持續 > 2 個月的慢性神經病變疼痛，源於肋間神經受損。		生活品質下降 影響：肺活量減少 (全肺切除約 50%)，活動性呼吸困難。

6.1 肺部併發症 (Pulmonary Complications)

肺部是手術的目標器官，術後功能受損最為直接，也是導致術後死亡的主要原因。

● 持續性漏氣 (Prolonged Air Leak, PAL)

- **定義**：肺實質漏氣超過 5 至 7 天。為肺切除術後最常見的併發症，發生率約 8-15%。
延長胸管留置時間，增加膿胸風險，顯著延長住院天數與醫療成本。
- **機制**：自動縫合槍未能完全密封肺組織，或肺裂發育不全導致剝離面漏氣。肺氣腫患者因肺組織脆弱，風險特別高。

- **處置：**保守治療包括持續引流、使用海姆立克閥 (Heimlich valve) 讓病患帶管出院；嚴重者需考慮肋膜沾黏術 (pleurodesis) 或再次手術修補。
- **肺炎 (Pneumonia)**
 - **發生率：**2-20%。術後肺炎是導致死亡的獨立危險因子。
 - **風險因子：**術後疼痛導致咳嗽能力下降、痰液堆積、高齡、吸菸史及術前肺功能不佳。
- **肺塌陷 (Atelectasis)**
 - 由於黏液栓塞 (mucous plugging) 或呼吸淺快導致肺泡塌陷。若未及時透過物理治療或支氣管鏡抽痰處理，常進展為肺炎。
- **全肺切除後肺水腫 (Post-Pneumonectomy Pulmonary Edema, PPPE)**
 - 一種災難性的非心因性肺水腫(類似 ARDS)，發生於剩餘的單側肺。
 - **死亡率：**高達 50% 以上。
 - **預防：**嚴格限制圍手術期輸液量是預防 PPPE 的關鍵策略。

6.2 肋膜與手術部位併發症

1. 支氣管肋膜瘻管 (Bronchopleural Fistula, BPF)

- **定義：**支氣管殘端癒合不良，導致支氣管與肋膜腔相通。這是一種外科急症，死亡率極高(25-70%)，因為會導致吸入性肺炎與嚴重膿胸。
- **風險因子：**右全肺切除(殘端血液供應較差)、術前接受過放化療、糖尿病、營養不良。

2. 乳糜胸 (Chylothorax)

- 術中損傷胸導管導致淋巴液(乳糜)洩漏至肋膜腔。診斷標準為胸水三酸甘油脂濃度 > 110 mg/dL。持續乳糜胸會導致嚴重的營養不良與免疫功能下降。

3. 血胸 (Hemothorax)

- 術後肋膜腔積血，通常源自肋間血管或支氣管動脈的出血。若引流量大或造成血流動力學不穩，需緊急再次手術止血。

6.3 心血管併發症

- **心房顫動 (Atrial Fibrillation, AF)**

- 這是胸腔手術後最常見的心律不整，發生率約 15-40%，在全肺切除術後尤為常見。
- **病因**：與右心房擴張、術後發炎反應、交感神經興奮有關。
- **處置**：應對策略包括心率控制藥物及必要時的抗凝血治療，以預防中風。

- **心臟疝氣 (Cardiac Herniation)**

- 極罕見但致命的併發症，發生於心包膜切開後未妥善修補，心臟經缺損處疝出 (Herniate) 並發生扭轉 (volvulus)，導致循環崩潰。需立即手術復位。

6.4 長期後遺症

- **開胸術後疼痛症候群 (Post-Thoracotomy Pain Syndrome)**。定義為沿切口處持續超過 2 個月的慢性疼痛，常帶有神經病變性質，源於肋間神經受損。
- **生活品質下降**：特別是全肺切除術後，患者肺活量減少約 50%，常伴隨活動性呼吸困難，嚴重影響日常生活。

表 6：不同術式之併發症發生率比較

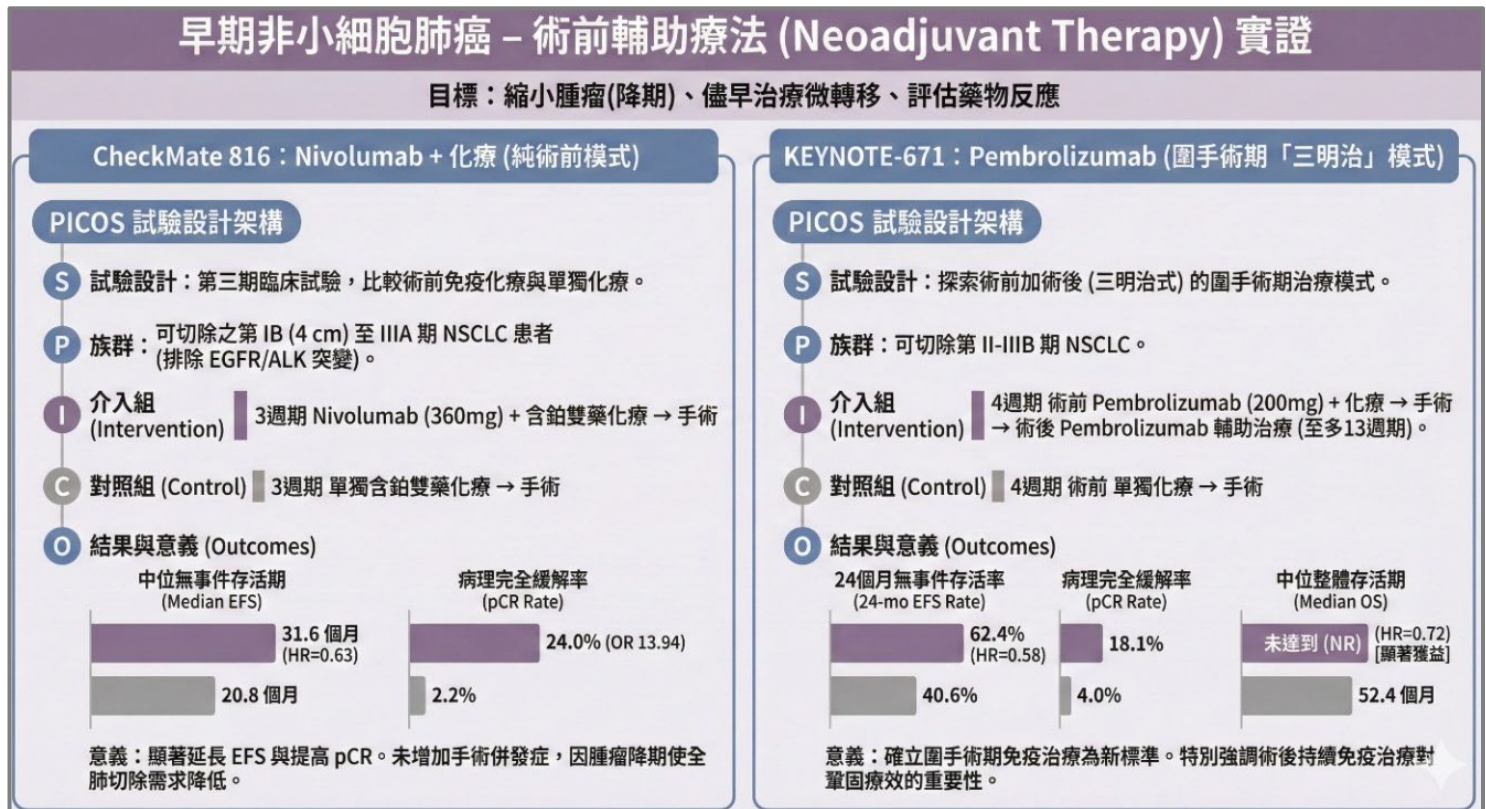
併發症類型	楔形切除術	肺葉切除術	全肺切除術
手術死亡率	< 1%	1~2.6%	5~7%
心房顫動	低	15~20%	30~40%
持續性漏氣	中等	8~15%	罕見 (除非發生 BPF)
肺炎	低	2~5%	5~10%
膿胸	罕見	1~2%	2~5%
支氣管肋膜瘻管	極罕見	< 1%	2~13%

第七章、可切除肺癌 (stages I, II, IIIA) 之輔助治療的整合

- 外科治療已非早期肺癌唯一的措施。術前與術後輔助系統性治療的整合，從根本上改變了可切除第 I-III A 期 NSCLC 的治療面貌，旨在清除微小轉移病灶，降低復發風險，並延長存活期。

7.1 術前輔助化學免疫治療 (Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy)

- 術前輔助治療的目標是縮小腫瘤 (腫瘤降期)，儘早治療微轉移，並評估體內對藥物的反應。



7.1.1 CheckMate 816 : Nivolumab + 化療⁽²⁰⁾

CheckMate 816 是具里程碑意義的第三期臨床試驗，探討早期非小細胞肺癌患者，於術前使用含鉑雙藥化療，再加上 Nivolumab 之療效。

- 試驗設計：試驗納入可切除之第 IB (腫瘤 ≤ 4 cm) 至 IIIA 期 NSCLC 患者 (排除 EGFR/ALK 突變者)，並隨機分配接受 3 個週期的 Nivolumab (360 mg IV Q3W) + 含鉑雙藥化療，或

僅接受 3 個週期的含鉑雙藥化療。兩組患者於完成療程進行手術。

- **關鍵結果：**

- **主要結果-無事件存活期 (EFS)：** Nivolumab + 化療組的中位 EFS 為 **31.6 個月**，顯著優於單獨化療組的 **20.8 個月** (HR: 0.63 ; p = 0.005)。
 - **病理完全緩解率 (pCR)：** Nivolumab + 化療組的 pCR 率顯著高於單獨化療組 (**24.0% vs. 2.2%**; OR: 13.94; p < 0.001)。這意味著近四分之一的患者在術後未發現殘存腫瘤細胞。
 - **整體存活期：** 在 3 年存活率為 73%對比 61% (HR: 0.73)，顯示出強烈的存活獲益趨勢。
- **外科意涵：** 加入 Nivolumab 並未增加手術併發症或導致手術延遲。事實上，免疫治療組因腫瘤縮小降期，需要全肺切除的患者比例反而較低。

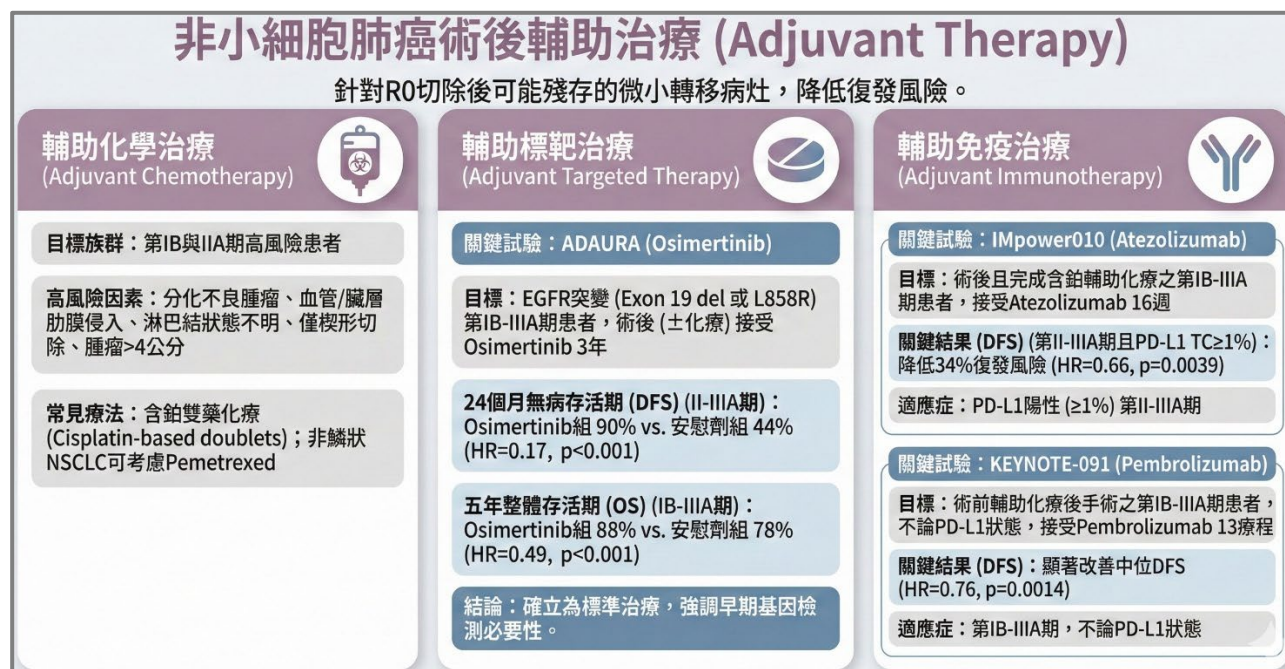
7.1.2 KEYNOTE-671：圍手術期 Pembrolizumab⁽¹⁹⁾

KEYNOTE-671 試驗探索了「三明治」式的圍手術期治療模式：**術前使用 Pembrolizumab 加化療，術後繼續使用 Pembrolizumab 進行輔助治療。**

- **試驗設計：** 試驗納入 797 位 II-III B 期 NSCLC 患者。實驗組接受術前 Pembrolizumab + Cisplatin 為基礎的化療共四個療程 → 手術 → 術後 Pembrolizumab 輔助治療共 13 個週期。對照組患者僅接受術前 Cisplatin 為基礎的化療共四個療程以及安慰劑作為對照組。
- **關鍵結果：**
 - **24 個月的無事件存活期 (EFS)：** 實驗組為 62.4%，而對照組為 40.6%。顯示 pembrolizumab 顯著降低疾病復發或死亡風險 (HR: 0.58; p < 0.0001)。
 - **整體存活期中位數：** 實驗組尚未達到，而對照組為 52.4 個月 (HR: 0.72; p = 0.0103)。
 - **病理完全緩解率 pCR 率分別為 18.1% vs. 4.0% (p < 0.0001)。**
- **臨床意義：** 此試驗確立了圍手術期免疫治療作為可切除第 II-III B 期 NSCLC 的新標準，特別強調了術後持續免疫治療對鞏固療效的重要性。

7.2 術後輔助治療 (Adjuvant Therapy)

- 術後輔助治療針對的是 R0 切除後可能殘存的微小轉移病灶。⁽⁸⁾
- 輔助治療選擇：按照病人有無 EGFR 突變以及 PD-L1 的表現量大小，決定選用輔助標靶療法、免疫療法或是化學治療。



7.2.1 術後輔助化學治療 (Adjuvant Chemotherapy)⁽⁸⁾

- 第 IB 與 IIA 期肺癌，對於高風險患者，可考慮將化學治療作為輔助治療。高風險因素包括：
 - 分化不良的腫瘤
 - 血管侵入、臟層肋膜侵入、淋巴結狀態不明
 - 僅接受楔形切除、腫瘤大於 4 公分。
- 對於無法耐受 Cisplatin 治療的患者，可考慮使用 Carboplatin 合併 Paclitaxel、Gemcitabine 或 Pemetrexed。Pemetrexed 僅限用於非鱗狀 NSCLC。

表 7-1：NCCN 指引建議之輔助化學療法 (Adjuvant chemotherapy) 與劑量⁽⁸⁾

期別	輔助化學療法	關鍵試驗	試驗人數	OS
NCCN 指引建議首選療法 (Preferred)				

IB, IIA, IIB, pT3pN1	Cisplatin 75 mg/m ² IV D1 Pemetrexed 500mg/m ² IV D1 (Q21D x 4 cycles, nonsquamous)	TREAT ⁽³⁰⁾	132	3-years OS: 75%
IIB/IV	Cisplatin 75 mg/m ² IV D1 Gemcitabine 1250 mg/m ² IV D1, 8 (Q21D x 4 cycles, squamous)	IFCT-GFPC 0502 ⁽³¹⁾	由晚期試驗數據外推資料	N/A
IIB/IV	Cisplatin 75 mg/m ² IV D1 Docetaxel 75 mg/m ² IV Day 1 (Q21D x 4 cycles, squamous)	TAX 326 ⁽³²⁾		N/A
NCCN 指引建議次要選擇療法 (Other Recommended)				
I, II, III	Cisplatin-based (vinblastine, etoposide, or vinorelbine partner)	IALT ⁽³³⁾	1867	5-years OS: 44.5%
IB, II, IIIA	Cisplatin 100 mg/m ² IV D1 Vinorelbine 30 mg/m ² IV QW (Q28D x 4 cycles)	ANITA ⁽³⁴⁾	840	5-years OS: 51%
IB, II	Cisplatin 50 mg/m ² IV D1, 8 Vinorelbine 25 mg/m ² IV QW (Q28D x 4 cycles)	NCIC ⁽³⁵⁾	482	5-years OS: 69%

7.2.2 輔助標靶治療：ADAURA (Osimertinib)⁽¹⁷⁾

對於手術切除後的 **EGFR 突變** (Exon 19 del 或 L858R) NSCLC 患者，**ADAURA** 試驗確立了早期 NSCLC 患者使用術後 Osimertinib 為標準治療。

- **試驗設計：** 第 IB-III A 期 EGFR 突變患者，術後 (可選擇接受或不接受輔助化療) 隨機接受

Osimertinib (80 mg QD) 或安慰劑治療 3 年。

- **24 個月無病存活期 (DFS)：** 在第 II-III A 期患者中，無論有無接受輔助性化療，Osimertinib 組的 24 個月 DFS 為 90%，顯著長於安慰劑組的 44% (HR: 0.17, $p < 0.001$)。而在整體 IB-III A 期人群中，DFS 仍然有顯著差異 (HR: 0.20, $p < 0.001$)。
- **五年整體存活期：** 在整體 IB-III A 期人群中，Osimertinib 組為 88% 顯著優於安慰劑組為 78%，HR: 0.49; $p < 0.001$ 。
- **重要性：** 這是首個在輔助性標靶治療顯示出強大 OS 獲益的試驗，從根本上改變了 EGFR 突變肺癌的治療指引，並強調了早期肺癌進行基因檢測的必要性。

7.2.3 輔助免疫治療：IMpower010 (Atezolizumab) ⁽¹⁸⁾

IMpower010 評估了在含鉑輔助化療後，接續使用 Atezolizumab 的療效。

- **試驗設計：** 收納族群為手術切除後的第 IB-III A 期 NSCLC 患者 (視情況接受術後化療)，並隨機分派到實驗組接受 atezolizumab 1200 mg IV Q3W 持續 16 週期，或是對照組接受安慰劑。
- **關鍵結果 (DFS)：**
 - **第 II-III A 期且 PD-L1 TC $\geq 1\%$ ：** 這是主要療效分析群體。實驗組 DFS 中位數 68.5 相對於對照組的 37.3 個月，Atezolizumab 降低了 30% 的復發風險。
 - **所有第 II-III A 期：** HR: 0.79， $p = 0.0205$ 。
- **整體存活率：** 目前存活率數據尚未完全成熟，僅在 PD-L1 高表達 ($\geq 50\%$) 的亞組中觀察到了統計上顯著的獲益趨勢 (HR: 0.43)。
- **適應症：** 基於此試驗，Atezolizumab 被核准用於 PD-L1 陽性 ($\geq 1\%$) 的第 II-III A 期 NSCLC 術後輔助治療。

7.2.4 輔助免疫治療：KEYNOTE-091 (Pembrolizumab) ⁽³⁶⁾

KEYNOTE-091 試驗評估了術後使用 Pembrolizumab，且不論 PD-L1 表達狀態。

- **試驗設計：** 納入 IB-III A 期患者，術後 (可選擇接受或不接受輔助化療) 隨機接受 Pembrolizumab 200 mg IV Q3W 或安慰劑治療各 13 個療程。
- **關鍵結果 (DFS)：** 術後 Pembrolizumab 顯著改善了中位 DFS (53.6 個月 vs. 42.0 個月；HR: 0.76;

$p = 0.0014$)。

- **PD-L1 亞組：**與 IMpower010 試驗不同的是，此試驗在 PD-L1 < 1% 的族群中也觀察到了療效趨勢，顯示其獲益可能不完全依賴 PD-L1 表達。
- **適應症：**Pembrolizumab 獲准用於第 IB-III A 期 NSCLC 的輔助治療，不論 PD-L1 狀態為何。

第八章、局部晚期第 III 期不可切除腫瘤之治療

8.1 第 III 期不可切除腫瘤之同步化學放射治療

- 對於經評估為不可切除的第 III 期 NSCLC 患者，**標準治療為合併化學放射治療 (CRT)**。^{(8) (37)}
- **治療的持續時間**通常為 2~4 個週期。相較於序列式 (sequential) 治療，同步 (concurrent) 化學放射治療能改善存活率，但其毒性也較高。⁽⁸⁾

局部晚期不可切除腫瘤之治療



標準治療：同步化學放射治療 (CCRT)

對於經評估為不可切除的第 III 期 NSCLC 患者，標準治療為合併化學放射治療。治療持續時間通常為 2~4 個週期。同步治療能改善存活率，但毒性較高。



放射治療建議

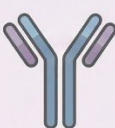
- 根治性劑量：60 至 70 Gy (常用 60 Gy)
- 分次劑量：2 Gy / 次
- 療程：持續 6 至 7 週



化療藥物選用原則

- 非鱗狀 (Non-squamous) NSCLC：Pemetrexed + Carboplatin 或 Cisplatin
- 替代選項：每週 Paclitaxel + Carboplatin
- 有共病症或無法耐受 Cisplatin 者：建議使用 Carboplatin 處方

NCCN 指引建議：Pemetrexed + Carboplatin/Cisplatin ± 放射治療；Paclitaxel + Carboplatin + 放射治療；Cisplatin + Etoposide + 放射治療



鞏固治療 (Consolidation Therapy) - PACIFIC 試驗

PACIFIC 試驗確立了第 III 期患者接受 CCRT 後接續 Durvalumab 鞏固治療的標準地位。

試驗設計

第 III 期 NSCLC 患者完成 CCRT 後未出現疾病惡化者，隨機接受 Durvalumab (10 mg/kg IV Q2W) 或安慰劑治療至多 12 個月。

關鍵結果

- 無惡化存活期 (PFS)：Durvalumab 組中位數 16.8 個月 vs. 對照組 5.6 個月 (HR = 0.52; $p < 0.0001$)。
- 長期數據 (5 年存活率)：Durvalumab 組 42.9% vs. 安慰劑組 33.4% (HR = 0.68; $p = 0.00251$)。顯示長期生存甚至治癒機會。

PD-L1 表現量之分群分析：試驗未限制 PD-L1 表現量，但 PD-L1 高表達獲益更大。

- **放射治療建議劑量與次數：**對於根治性放射治療，常見的處方劑量為 60 至 70 Gy (60 Gy 為最常用總劑量)，以 2 Gy 每次分次，持續 6 至 7 週。⁽⁸⁾
- **化療合併放射療法之化療藥物選用原則：**
 - 對於非鱗狀 (nonsquamous) NSCLC，建議的同步化學放射治療處方包括 pemetrexed 加上

carboplatin 或 cisplatin。而每週施打 paclitaxel 加上 carboplatin 也是另一種化學放射治療的選項。

- 針對有共病症或無法耐受 cisplatin 的患者，建議使用 carboplatin 處方

表 8-1：NCCN 指引建議之化療合併放射療法 (Chemoradiation, concurrent or sequential)

針對非鱗狀 NSCLC (Non-squamous) 之療法	針對所有 NSCLC 之療法
Pemetrexed 500 mg/m ² IV D1 Carboplatin AUC 5 IV D1 x 4 cycles Radiation 70 Gy ⁽³⁸⁾	Paclitaxel 45-50 mg/m ² IV QW Carboplatin AUC 2 IV QW Radiation ± Paclitaxel 200 mg/m ² IV D1 and Carboplatin AUC 6 IV D1 Q21D x 2 cycles ⁽⁴⁰⁾
Pemetrexed 500 mg/m ² IV D1 Cisplatin 75 mg/m ² IV D1 Q21D x 3 cycles Radiation +/- additional Pemetrexed 500 mg/m ² IV D1 Q21D x 4 cycles ⁽³⁹⁾	Cisplatin 50 mg/m ² IV D1, 8, 29, 36 Etoposide 50 mg/m ² IV D1-5, D29-33 Radiation – total 61 Gy ⁽⁴¹⁾

8.2 不可切除第 III 期之鞏固治療 (Consolidation Therapy)

- **PACIFIC** 試驗確立了 第 III 期患者接受 CCRT 後接續 Durvalumab 鞏固治療的標準地位。

8.2.1 PACIFIC 試驗 (Durvalumab)⁽²¹⁾

- **試驗設計**：收納第 III 期 NSCLC 患者在完成 CCRT 後未出現疾病惡化者，隨機接受 Durvalumab (10 mg/kg IV Q2W) 或安慰劑治療至多 12 個月。
- **關鍵結果 (PFS)**：Durvalumab 組 PFS 中位數為 16.8 個月，顯著長於對照組的 5.6 個月 (HR: 0.52; p < 0.0001)。
- **長期數據**：5 年存活率在 Durvalumab 組為 42.9%，而安慰劑組為 33.4% (HR: 0.68; p = 0.00251)，顯示約有三分之一以上的患者透過此治療模式獲得了長期生存甚至治癒的機會。
- **PD-L1 表現量之分群分析**。此試驗未限制 PD-L1 表現量，但 PD-L1 高表達獲益更大。

表 8-2：早期與局部晚期 NSCLC 關鍵臨床試驗數據

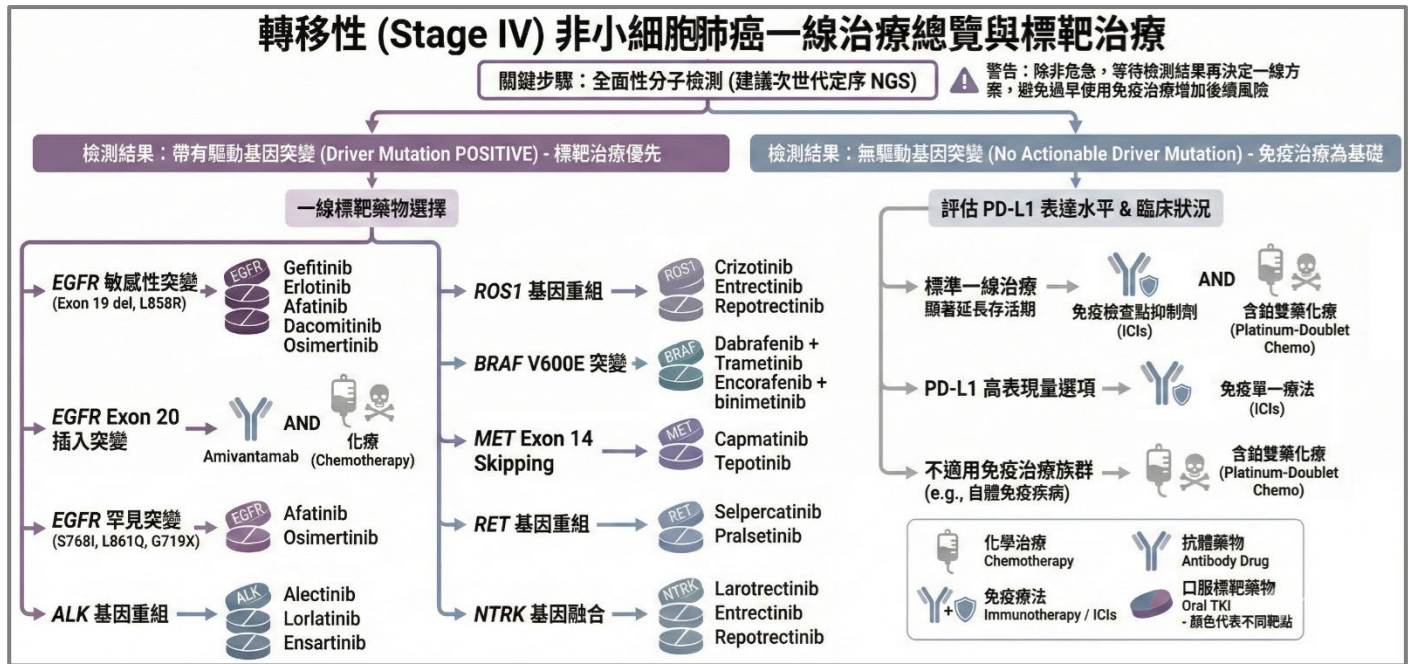
試驗名稱	目標族群	治療情境	實驗組/對照組	主要終點結果
CheckMate 816 ⁽²⁰⁾	可切除 IB-III A 期 (無 EGFR/ALK 突變)	術前輔助	Nivolumab + 含鉑化療 或 含鉑化療 三週期	mEFS: 31.6 vs. 20.8 個月 (HR: 0.63; p = 0.005)
KEYNOTE -671 ⁽¹⁹⁾	可切除 II-III B 期	術前輔助 + 術後輔助	Pembrolizumab + 含鉑化療 或 含鉑化療	24-months DFS: 62.4% vs. 40.6% (HR: 0.58; p < 0.0001)
ADAURA ⁽¹⁷⁾	已切除 IB-III A 期 (EGFR 突變)	術後輔助	Osimertinib 或安慰劑三年	24-months DFS: 90% vs. 44% (HR: 0.17; p < 0.001)
IMpower 010 ⁽¹⁸⁾	已切除 II-III A 期 (PD-L1 ≥ 1%)	術後輔助	Atezolizumab 或安慰劑 16 個週期	mDFS: 68.5 vs 37.3 個月 (HR: 0.70; p=0.0039)
KEYNOTE -091 ⁽³⁶⁾	已切除 IB-III A 期 (不分 PD-L1)	術後輔助	Pembrolizumab 或安慰劑 13 個療程	mDFS: 53.6 vs. 42.0 個月 (HR: 0.76; p=0.0014)
PACIFIC ⁽²¹⁾	不可切除 III 期 (CCRT 後)	鞏固治療	Durvalumab 或安慰劑 一年	mPFS: 16.8 vs 5.6 個月 (HR: 0.52; p < 0.0001)

第九章、晚期 NSCLC (Stage IV) 治療總覽與標靶治療

9.1. 晚期非小細胞肺癌 (Stage IV NSCLC) 治療指導原則

- 晚期 NSCLC 的治療領域在過去十年間經歷了前所未有的變革。從早期的化學療法，演進至今日以生物標記為導向或是免疫療法的精準醫療。對於第四期 (轉移性) NSCLC 患者，治療的首要目標在於延

長整體存活期、緩解腫瘤相關症狀，並維持或改善患者的生活品質。(8)



項目及其臨床意義：

表 9：晚期 NSCLC 建議檢測之分子生物標記與建議藥物⁽⁸⁾

基因/指標	檢測變異類型	臨床意義與對應藥物	NCCN 建議等級
EGFR	Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R	敏感性突變：EGFR TKI (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib)	Category 1
	Exon 20 Insertion	抗藥性突變：Amivantamab 合併化療	Category 1
	S768I, L861Q, G719X	罕見突變：Afatinib 或 Osimertinib	Category 2A
ERBB2 (HER2)	Exon 20 突變	後線使用 Anti-HER2 ADC: T-DXd 或 Zongertinib	Category 1
BRAF	V600E 突變	BRAF/MEK 抑制劑 (Dabrafenib + Trametinib 或 Encorafenib + binimetinib)	Category 2A
MET	Exon 14 Skipping 突變	MET 抑制劑 (Capmatinib, Tepotinib)	Category 2A
KRAS	KRAS G12C 突變	最常見的驅動突變。後線使用 G12C 抑制劑 (Sotorasib (2B), Adagrasib)。	Category 2B/2A
ALK	ALK 基因重組 (融合)	ALK TKI (Alectinib, Lorlatinib, Ensartinib, Brigatinib)	Category 1
ROS1	ROS1 基因重組	ROS1 TKI (Crizotinib, Entrectinib,	Category 2A

		Repotrectinib, Taletrectinib)	
RET	RET 基因重組	RET 抑制劑 (Selpercatinib, Pralsetinib)	Category 1
NTRK	NTRK1/2/3 基因融合	NTRK 抑制劑 (Larotrectinib, Entrectinib, Repotrectinib)	Category 2A
NRG1	NRG1 基因重組	後線使用 Zenocutuzumab	Category 2A
PD-L1	表達水平 (TPS/TC)	免疫單藥或免疫聯合化療使用 (針對無驅動基因者)。	Category 1

9.1.3 無驅動基因突變之治療 (No actionable driver gene mutation)

- **流行病學概況：**數據顯示在西方族群中約有 50-60% 的肺腺癌患者，及絕大多數的鱗狀細胞癌患者，其腫瘤中未能檢測出可使用標靶藥物治療的驅動基因。臨床上將此類患者歸類為「無驅動基因變異 (No Actionable Driver Mutation)」或「驅動基因野生型 (Wild-type)」族群。
- **治療典範轉移：**目前的標準一線治療包括「免疫檢查點抑制劑聯合化學治療」，而對於 PD-L1 高表現量的患者，亦可考慮「免疫單一療法」。多項大型臨床試驗已證實，相較於傳統單純化療，含免疫治療的組合能顯著延長患者的存活期。針對此類患者，第一線治療策略已由過去單純的化學治療，轉變為以免疫治療為基礎的精準醫療模式。
- **不適用免疫治療之族群：**傳統的「含鉑雙藥化學治療」仍是標準的治療選擇。儘管免疫治療為主流，臨床上仍有一部分患者因特定因素 (如患有活動性自體免疫疾病、需長期使用高劑量類固醇等) 而不適合接受免疫治療。(詳細內容會於第十二章討論)

第十章、晚期 NSCLC 患者 EGFR 突變治療

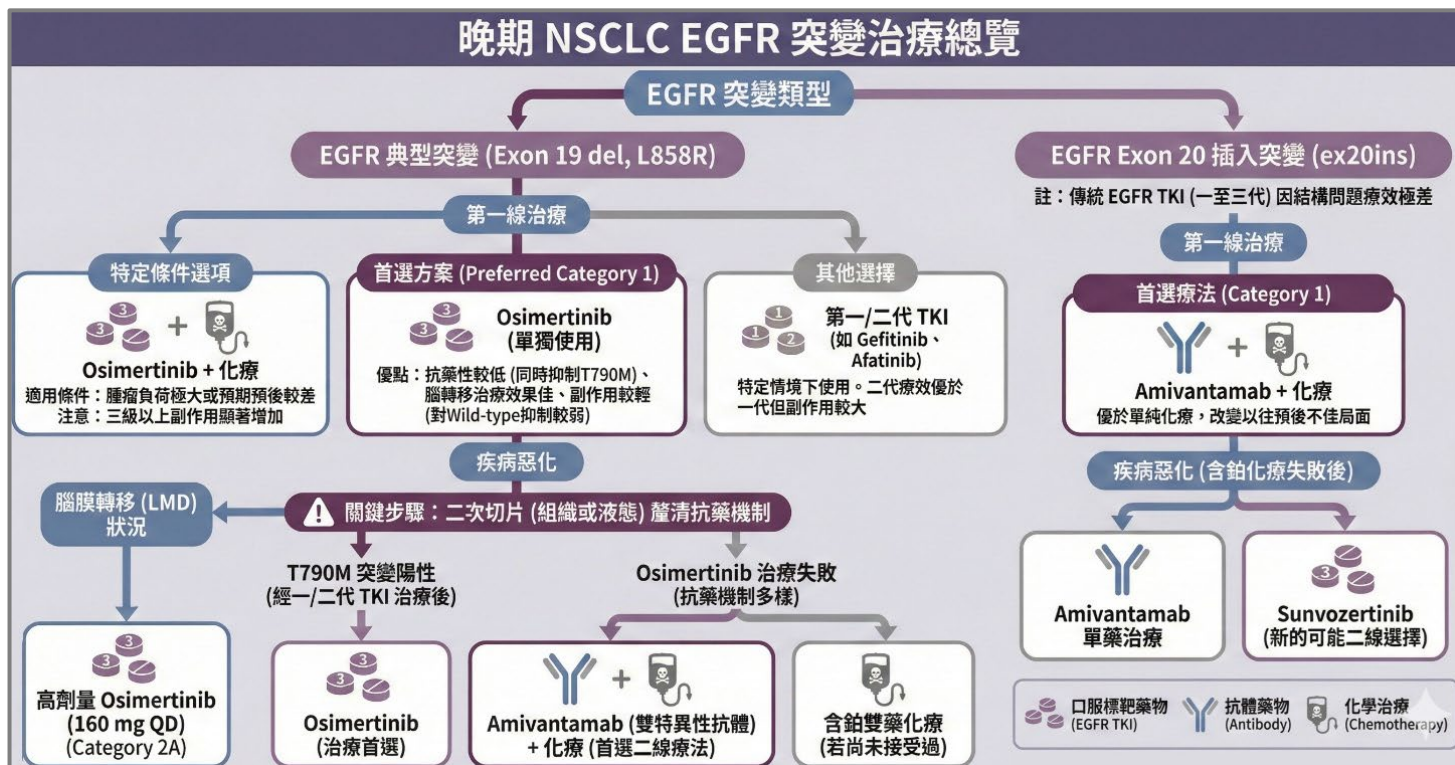
10.1 EGFR 突變於晚期 NSCLC 之意義與對應之標靶藥品

- 表皮生長因子受體 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 突變是台灣非鱗狀 NSCLC 患者中最常見的驅動基因變異，約佔 50-60%。最常見的兩類突變為外顯子 19 缺失 (Exon 19 deletion) 和外顯子 21 點突變 (L858R)，統稱為典型突變 (Common Mutations)。這些突變導致 tyrosine kinase 區域的持續活化，進而驅動腫瘤細胞增生。歷代 TKI 對於典型突變都具有治療效果，但其臨床試驗結果仍有差異。⁽⁸⁾

表 10.1：EGFR 歷代 TKI 總論：

TKI 世代	EGFR TKIs	藥理特色與臨床價值
第一代	Gefitinib, Erlotinib	作用機轉為與 ATP 競爭 EGFR kinase 中的結合口袋。然而使用第一代 EGFR TKI 的患者，治療期間約一半可能得到後天性 T790M 的突變。且大型臨床試驗顯示其治療效果不如二代。
第二代	Afatinib Dacomitinib	其結構設計上與第一代相近，不過與 EGFR 產生不可逆共價鍵。然而這也讓二代 TKI 有較多的 off-target，副作用如腹瀉與甲溝炎較第一代為多，且無法克服 T790M 之抗藥性。
第三代	Osimertinib Lazertinib	兩藥特地為 T790M 等抗藥性基因進行設計改良。且對於 BBB 的穿透度良好，在腦部轉移的肺癌病人仍能達到部分腦轉移控制率。目前 osimertinib 為適應症最廣的 TKI，Lazertinib 則因為 VTE 等特殊副作用列為後線特殊情況使用。
第四代	異位調解抑制劑	目前尚未有 FDA 核准之此類藥品上市

- 以下是晚期 NSCLC 患者 EGFR 突變治療的總覽圖：



10.2 EGFR 典型突變治療 (Exon 19 deletion, L858R) 第一線治療

10.2.1 單獨使用 Osimertinib 為第一線首選。(Category 1)

- 針對典型 EGFR 突變的晚期 NSCLC 患者，第三代 EGFR TKI **Osimertinib** 為 NCCN 指引建議之首選 (category 1)。FLAURA 試驗顯示其優於一代 TKI 的療效、以及較佳的安全性，已確立為第一線治療的首選標準。(8) (42)
- **Osimertinib 優點：**
 - **抗藥性較低：**同時抑制 EGFR 敏感性突變與 T790M 抗藥突變
 - **腦轉移治療效果：**於腦轉移的患者中，Osimertinib 亦顯著降低了疾病惡化風險。
 - **藥物選擇性：**機轉上對 Wild-type EGFR 的抑制較弱，因此皮疹與腹瀉副作用較輕。

10.2.2 Osimertinib 聯合化療之使用條件。

- 雖然 FLAURA2 試驗證實，第一線治療使用 Osimertinib 聯合化療，相較於單獨使用 Osimertinib 更能降低新診斷 EGFR 突變患者的復發風險，但代價是 Grade 3 以上副作用顯

著增加，主要是化療相關的血液毒性與噁心嘔吐，需謹慎評估患者耐受性。(43) (44)

- **適用條件：**針對腫瘤負荷極大、預期預後較差患者。

10.2.3 其他一線治療選擇

- 雖第一、二代 TKI (如 Gefitinib、Erlotinib、Afatinib、Dacomitinib) 非首選，但在特定臨床情境下仍具價值。然就治療效果而言一代 TKI 兩者相近；而第二代 TKI 在療效上優於第一代 TKI，但代價是副作用較大。

表 10.2：EGFR 典型突變第一線治療的關鍵試驗數據

第一線關鍵試驗設計	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
FLAURA Phase III RCT ⁽⁴²⁾	556 位未經治療的 EGFR 突變 (Ex19del 或 L858R) 晚期 NSCLC 患者	Osimertinib 80 mg QD vs Gefitinib 250 mg QD or Erlotinib 150 mg QD	mPFS: 18.9 vs 10.2 個月 (HR:0.46; p<0.001)* mOS: 38.6 vs 31.8 個月 (HR: 0.80; p = 0.046)* Gr. 3/4 AEs: 34% vs 45%	Osimertinib 於第一線使用治療效果優於一代 TKI，且副作用較少
FLAURA2 Phase III RCT ^{(43) (44)}	557 位未經治療的 EGFR 突變 (Ex19del 或 L858R) 晚期 NSCLC 患者	Osimertinib (80 mg QD) + 含鉑雙藥化療四療程 vs Osimertinib (80 mg QD)	mPFS: 25.5 vs 16.7 個月 (HR: 0.62, p < 0.001)* mOS: 47.5 vs 37.6 個月	Osimertinib 聯合化療能顯著延長 PFS 與 OS，但代價是聯合化療中會有較多三級以上副作用
NCT01203917 Phase IV single-arm ⁽⁴⁵⁾	1060 位未治療第 IIIA/B/IV 期, EGFR 突變型晚期 NSCLC 患者	Gefitinib 250 mg QD	ORR 69.8% mPFS: 9.7 個月 median OS 19.2 個月 Gr. 3/4 AEs: 15%	第一代 Gefitinib 在一線治療上為有效且耐受性高的治療選擇

OPTIMAL Phase III RCT ⁽⁴⁶⁾	164 位未治療 IIIB/IV EGFR 突變型非小細胞晚期 NSCLC 患者	Erlotinib 150 mg QD vs 標準化療	mPFS: 13.1 vs 4.6 個月* 嚴重治療相關不良反應: 14% vs 2%	第一代 Erlotinib 在一線治療上相較於傳統化療為有效且安全之選擇
LUX-Lung 3 Phase III RCT ⁽⁴⁷⁾	1269 位未治療 IIIB/IV EGFR 突變型非小細胞晚期 NSCLC 患者	Afatinib 40 mg QD vs pemetrexed + cisplatin 6 療程	mPFS: 11.1 vs 6.9 個月 (HR: 0.58; p=0.001)* mPFS (Ex19del 或 L858R): 13.8 vs 6.9 個月 (HR: 0.47; p=0.001)* mOS: 28.2 vs 28.2 個月	第二代 Erlotinib 在一線治療上相較於傳統化療更有效然長期效益 mOS 沒有顯著優勢
ARCHER 1050 Phase III RCT ⁽⁴⁸⁾	452 位新診斷 EGFR 突變 (Ex19del 或 L858R) 晚期 NSCLC 患者	Dacomitinib 45 mg QD vs gefitinib 250 mg	mPFS: 14.7 vs 9.2 個月 (HR: 0.59, p<0.0001)* mOS 34.1 vs 26.8 個月 (HR: 0.76, p=0.044)* 嚴重治療相關不良反應: 9% vs 4%	Dacomitinib 在第一線治療上相較於第一代 TKI 能顯著延長 PFS 與 OS 但副作用較多

10.3 EGFR 突變二線治療 (Second-line Therapy)

- 復發後二次切片之重要性。當患者在接受第一代或第二代 EGFR TKI (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib) 治療後發生疾病惡化，必須進行二次組織切片或液態切片 (Liquid Biopsy) 以釐清抗藥機制。最常見的抗藥機制為 **Exon 20 T790M** 突變 (約佔 50-60%)。

10.3.1 T790M 突變之治療首選：Osimertinib。

- AURA3 試驗證實這類病人在一線 TKI 失效後，接受 osimertinib 相較於化學治療能顯著延長 PFS 中位數 (10.1 個月對比 4.4 個月)，雖然 OS 中位數未達顯著差異，但有優於化療組之趨勢。(詳見下方表格)

10.3.2 Osimertinib 失敗之二線療法

- 當患者對 Osimertinib 產生抗藥性，治療選擇變得有限且極具挑戰性。抗藥機制多樣，包括 MET 擴增、C797S 突變、HER2 過度表現、或組織型態轉化 (如轉為小細胞肺癌)。

首選二線療法：Amivantamab + 化療 (針對 EGFR 突變惡化後)

- **藥物機轉：**Amivantamab 是一種全人源化 EGFR/MET 雙特異性抗體，能同時標靶 EGFR 與 MET 路徑，並透過免疫細胞介導的細胞毒殺作用 (ADCC) 清除腫瘤細胞。
- **關鍵試驗：**MARIPOSA-2 試驗納入在 Osimertinib 失效後的患者，使用 Amivantamab 與 TKI-lazertinib 聯合化療三合一療法、或 Amivantamab 聯合化療二合一療法對比單純化療組，都能顯著延長疾病控制時間。基於三合一療法的安全性考量，NCCN 指引建議二合一為 Osimertinib 失效後的首選療法。
- **加入第三代 TKI-Lazertinib 之安全性疑慮：**聯合 Lazertinib 組雖然 PFS 更長 (8.3 個月)，但靜脈血栓栓塞 (VTE) 風險大幅增加，臨床使用需謹慎監測並考慮預防性抗凝血劑。

含鉑雙藥化療 (Platinum-based Chemotherapy)

- 若患者尚未接受過化療，Pemetrexed + 鉑金類化療仍是以往的標準後線治療。⁽⁸⁾

表 10.3：EGFR 典型突變二線治療的關鍵試驗數據

第二線關鍵試驗設計	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
AURA3 Phase III RCT ⁽⁴⁹⁾	419 位第一線 TKI 治療失敗且帶有 T790M 突變的 NSCLC 患者	Osimertinib (80 mg QD) 含鉑雙藥化療	mPFS: 10.1 vs 4.4 個月 (HR: 0.30; p < 0.001)* mOS: 26.8 vs 22.5 個月 (HR: 0.80; p=0.227) ORR: 71% vs 31%*	T790M 突變病人二線使用 osimertinib 能有 71%客觀反映率，且相對於化療能顯著延長 PFS
MARIPOS	657 位	Amivantamab	mPFS: 8.3 vs 6.3 vs 4.2	Osimertinib 失效

A-2 Phase III RCT ⁽⁵⁰⁾	Osimertinib 治療失敗的 EGFR 突變 NSCLC 患者	+ Lazertinib + 化療 vs Amivantamab + 化療 vs 含鉑雙藥化療	個月 (前兩組相對於化療 HR: 0.44, p < 0.001; HR: 0.48, p < 0.001) CNS PFS: 12.8 vs. 12.5 vs. 8.3 個月	後，使用 Amivantamab 聯合化療能顯著延長 PFS，成為新的標準後線治療
-----------------------------------	------------------------------------	---	--	---

10.4 EGFR Exon 20 Insertion (ex20ins) 突變 NSCLC 治療

- EGFR Exon 20 Insertion 佔所有 EGFR 突變的 4-10%。這類突變導致立體結構改變，使藥物與 EGFR 結合口變窄，導致傳統 EGFR TKI (第一、二、三代) 難以結合，療效極差 (除了少數如 A763_Y764insFQEA 突變 (非亂碼，屬於讀框內插入型突變) 對 Osimertinib 可能敏感)。

10.4.1 Exon 20 Insertion (ex20ins) 治療第一線首選

- Amivantamab 聯合化療為此類病人之首選療法，目前 NCCN 之指引建議列為 category 1。PAPILLON 試驗證實了 Amivantamab 聯合化療效果顯著優於單純化療。
- 過去這類患者只能接受傳統化療，預後不佳。雙特異性抗體的出現改變了這一局面。
- Mobocertinib 已非治療選項。曾獲 FDA 加速核准，但因其確認性第三期試驗 EXCLAIM-2 未能達到 PFS 的主要終點 (與化療相比無顯著差異)，藥廠已於全球市場自願撤回該藥物⁽⁵³⁾。因此，本指引不再推薦 Mobocertinib 作為治療選項。

10.4.1 Exon 20 Insertion (ex20ins) 二線療法-

- Amivantamab 單藥治療。在 CHRYSALIS 試驗納入 Exon 20 insertion 化學治療失效的病人，試驗顯示 Amivantamab 單藥治療仍有 40%客觀反應率，且 PFS 長達 8 個月。
- Sunvozertinib 為新的可能二線選擇。根據 WU-KONG1B 試驗，其收納 Exon 20 insertion 化學治療失效的病人，證實二線使用 Sunvozertinib 單藥療法能達到 45%左右的客觀反應率。並於 2025 年獲得 FDA 加速核准。

表 10.4 : EGFR Exon 20 Insertion 突變一、二線治療的關鍵試驗數據

Ex20ins 關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
PAPILLON Phase III RCT ⁽⁵⁰⁾	308 位未經治療的 EGFR Exon 20 ins NSCLC 患者	Amivantamab + 化療 vs 含鉑雙藥化療 (Carboplatin-Pemetrexed)	mPFS: 11.4 vs 6.7 個月 (HR: 0.40; p<0.001)* ORR: 73% vs 47% mOS: NR vs 24.4 個月	Amivantamab 聯合化療相較於化療能顯著延長 ex20ins 病人 PFS
EXCLAIM-2 Phase III RCT ⁽⁵³⁾ (Failed)	354 位局部晚期或轉移之新診斷 Exon 20 ins NSCLC 患者	Mobocertinib 160 mg QD vs 含鉑雙藥化療	mPFS: 9.6 vs 9.6 個月 (HR: 1.04; P=0.803) ORR: 32% vs 30% G≥3 diarrhea: 20% vs 1%	Mobocertinib 療效於新診斷 ex20ins 患者中並未優於傳統化療
CHRYSLIS Phase I Cohort D ⁽⁵²⁾	81 位已接受過含鉑化療失敗後的 Exon 20 ins NSCLC 患者	Amivantamab	ORR: 40%; mDOR: 11.1 個月; mPFS: 8.3 個月; mOS: 22.8 個月	Amivantamab 療法在 ex20ins 化療失效後的病人仍有四成反應率
WU-KONG1B Phase II ⁽⁸¹⁾	85 位局部晚期或轉移之 Exon 20 ins NSCLC 化療復發患者	Sunvozertinib 200 mg QD	ORR: 45.9%, mDOR: 11.1 個月 G≥3 diarrhea: 2.2%	Sunvozertinib 療法在 ex20ins 化療失效後的病人仍有 45% 反應率

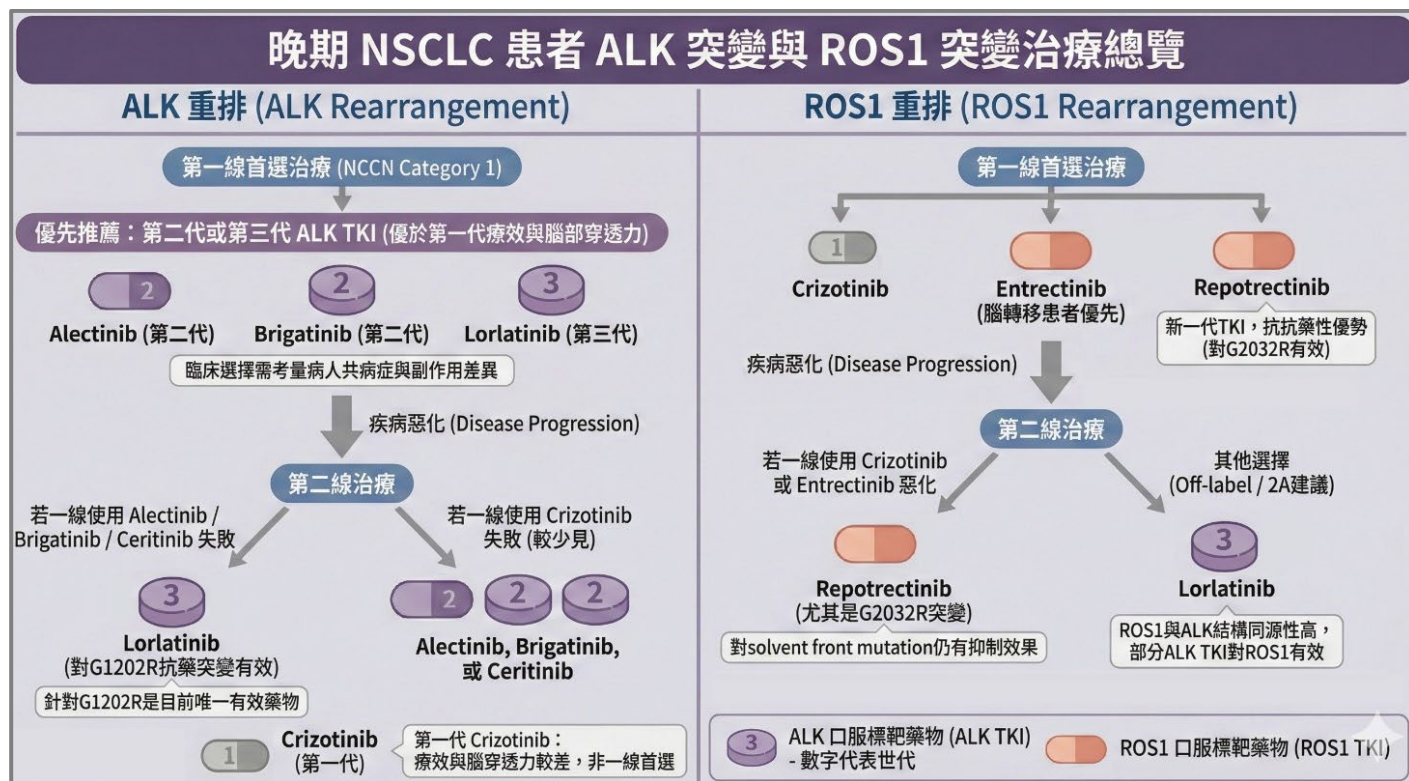
10.5. 腦膜轉移 (Leptomeningeal Disease, LMD) 的處理

- Osimertinib 高劑量 (160 mg QD) :
- 關鍵試驗 : BLOOM (Phase I) ⁽⁵¹⁾ :

本試驗納入 41 位已發生腦膜轉移之非小細胞肺癌患者，使用高劑量 Osimertinib 160 mg 顯示出 62% 的神經系統反應率；客觀反映率 41%；整體存活期中位數達 11 個月。目前被 NCCN 指引列為 Category 2A 建議之療法。

第十一章、晚期 NSCLC 患者其他基因重排或突變之治療

- 以下為 ALK 與 ROS1 重排 NSCLC 患者之治療總覽圖：



11.1 ALK 重排 (ALK Rearrangement) 之非小細胞肺癌治療

- ALK 基因重排發生於約 4-8% 的非鱗狀 NSCLC 患者，臨床特徵為年輕、不吸菸或輕度吸菸者，且常伴隨腺癌組織型態。ALK TKI 的發展極為成功，患者的中位存活期現已超過 5 年。⁽⁸⁾
- 目前有多種 ALK TKI 可供選擇。由於第二代 (Alectinib, Brigatinib, Ceritinib) 與第三代 (Lorlatinib) 藥物在療效與腦部穿透力上均優於第一代 Crizotinib，故指引優先推薦使用第二或第三代藥物。而這些藥品之中副作用各有不同，臨床上需綜合考量病人共病症來選擇。

表 11.1.1：ALK 歷代 TKI 總論

TKI 世代	ALK TKIs	藥理特色與臨床價值
第一代	Crizotinib	作用標的較廣，包括 ALK, ROS1, MET。然而對於 ALK 陽性肺癌治療效果有限，且 BBB 穿透力不足。目前被列為較低之選擇建議。
第二代	Alectinib, Brigatinib, Ceritinib	二代 TKI 之治療效果，在其三期試驗都顯示出優於第一代 TKI Crizotinib，且 BBB 穿透力足夠，能治療腦轉移病患。可用於第一線治療。
第三代	Lorlatinib	第三代 TKI 能克服 G1202R 抗藥突變，且三期試驗都顯示其療效大幅優於第一代 TKI-Crizotinib。目前為第一線治療選擇之一。

11.1.1 ALK 重排第一線首選 (NCCN Category 1)

● 第二、三代 ALK TKI 並列為一線治療首選。⁽⁸⁾

1. **Alectinib** : ALEX 試驗顯示 Alectinib 對比第一代 crizotinib，顯著延長了 PFS 與 OS 的中位數。安全性方面須注意 CPK (肌酸激酶) 升高與心搏過緩。⁽¹¹⁾
2. **Brigatinib** : ALTA-1L 試驗顯示 brigatinib 對比第一代 crizotinib，顯著延長了 PFS。而腦轉移的病人，brigatinib 組別亦有顯著高的 78% 腦內客觀緩解率。然而本藥有可能發生獨特的早發性間質性肺炎 (EOPE) 風險，必須採用循序劑量 (前 7 天 90 mg QD，無礙後升至 180 mg QD)。⁽⁵⁴⁾
3. **Ceritinib** : ASCEND-4 試驗僅比較 certinib 與傳統含鉑化療的療效，並沒有與第一代 TKI crizotinib 進行頭對頭比較。其與 crizotinib 之相對療效未知，故非一線首選。⁽⁵⁵⁾
4. **Lorlatinib** : 在 CROWN 試驗中，lorlatinib 對比第一代 crizotinib，顯示極佳之治療效果。追蹤五年之 PFS 仍有 60%，表示這六成病人成功達到長期控制。另一方面在腦轉移的病人，Lorlatinib 展現極佳的 CNS 穿透力。而安全性方面需特別注意高血脂、認知功能障礙 及情緒變化等副作用。⁽²²⁾

表 11.1.2 ALK 重組 NSCLC 第一線治療之關鍵試驗數據

ALK 重組 關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
ALEX, phase III RCT ⁽¹¹⁾	303 位未經治療的 ALK 陽性 NSCLC 患者	Alectinib 600 mg BID vs Crizotinib	mPFS: 34.8 vs 10.9 個月 (HR: 0.43; p < 0.001)* 5-year OS: 62.5% vs 45.5%*	Alectinib 在 ALK 新診斷病人相較於 crizotinib 能顯著延長 PFS, OS
ALTA-1L, phase III RCT ⁽⁵⁴⁾	275 位未經治療的 ALK 陽性 NSCLC 患者	Brigatinib 90 mg QD *7d, then 180 mg QD vs Crizotinib	mPFS: 24.0 vs 11.0 個月 (HR: 0.49; p < 0.001)* intracranial ORR: 78% vs. 29%*	Brigatinib 在 ALK 新診斷病人相較於 crizotinib 能顯著延長 PFS 與腦轉移顱內控制率
ASCEND-4, phase III RCT ⁽⁵⁵⁾	376 位未經治療的 ALK 陽性 NSCLC 患者	Ceritinib (因腸胃毒性建議 450 mg 隨餐) vs 化療	mPFS: 16.6 vs 8.1 個月 (HR: 0.55; p < 0.001)* ORR: 73% vs 27%* mDOR: 23.9 vs 11.1 個月	Ceritinib 在 ALK 新診斷病人相較於化療能顯著延長 PFS
CROWN, phase III RCT (22)	296 位未經治療的 ALK 陽性 NSCLC 患者	Lorlatinib 100 mg QD vs Crizotinib	mPFS: NR vs 9.3 個月 (HR: 0.19; p < 0.001)* 5-ys PFS: 60% vs 8% intracranial ORR: 82% vs. 23%*	Lorlatinib 於 ALK 新診斷病人相較於 crizotinib 能顯著延長 PFS 與腦轉移顱內控制率

11.1.2 ALK 重排第二線療法

- 若第一線治療失敗，後續選擇取決於前線用藥：

1. 若一線使用 Alectinib / Brigatinib / Ceritinib 失敗，建議使用 Lorlatinib。

B7461001 研究顯示對於接受過一種以上 ALK TKI 治療的患者，lorlatinib 有接近五成

的客觀反應率，且療效持續時間中位數長達一年。且針對 G1202R 這一常見的抗藥突變，Lorlatinib 是目前唯一有效的核准藥物。⁽⁵⁶⁾

2. 若一線使用 Crizotinib 失敗，可轉換為 Alectinib, Brigatinib, 或 Ceritinib。⁽⁸⁾

Ceritinib 基於 ASCEND-5 試驗，在接受過 crizotinib 後復發之病人，相較於化療能顯著延長 mPFS。⁽⁵⁷⁾

表 11.1.3 ALK 重組 NSCLC 第二線 (復發) 治療之關鍵試驗數據

ALK 重組 關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
Study B7461001 phase II ⁽⁵⁶⁾	215 位已經受過 ALK TKI 治療之 ALK 陽性轉移性 NSCLC 患者	Lorlatinib	ORR: 48.5% mDOR: 12.5 個月	Lorlatinib 於至少一種 ALK TKI 失效後仍有接近 5 成之反應率。
ASCEND-5, phase III RCT ⁽⁵⁷⁾	231 位已接受過 crizotinib 與至少一線化療後復發之病人	Ceritinib 450 mg QD vs 化療 (pemetrexed + docetaxel)	mPFS: 5.4 vs 1.6 個月 (HR: 0.49) 嚴重不良反應: 43% vs 32%	Ceritinib 於 crizotinib 與化療失效後仍有顯著優於化療之療效

11.2. ROS1 重排之非小細胞肺癌治療

- ROS1 重排約佔 NSCLC 的 1-2%。由於 ROS1 與 ALK 在激酶結構域上有高度同源性，部分 ALK TKI 亦對 ROS1 有效。

11.2.1 ROS1 重排第一線首選

- **Crizotinib**。原設計為 ALK 抑制劑，但對於 ROS1 亦有抑制活性。在 PROFILE 1001 試驗中顯示對於 ROS1 重排且未經治療之患者，crizotinib 能有約七成的客觀反應率。
- **Entrectinib**。專為具有 CNS 轉移潛力的患者設計，腦部穿透力優於 Crizotinib，NCCN 建

議對於有腦轉移患者優先考慮。

● Repotrectinib

1. **關鍵試驗結果**：TRIDENT-1 顯示 repotrectinib 於第一線與二線使用皆能有良好的反應率與 PFS 中位數。對於帶有 G2032R 抗藥突變的患者亦有 59% 的反應率。
2. **抗抗藥性優勢**：新一代 TKI，由於結構上的環型設計，對於 solvent front mutation 的 ROS1 仍有抑制效果。Repotrectinib 為抗藥性患者提供了重要的新選擇。

11.2.2 ROS1 重排第二線療法

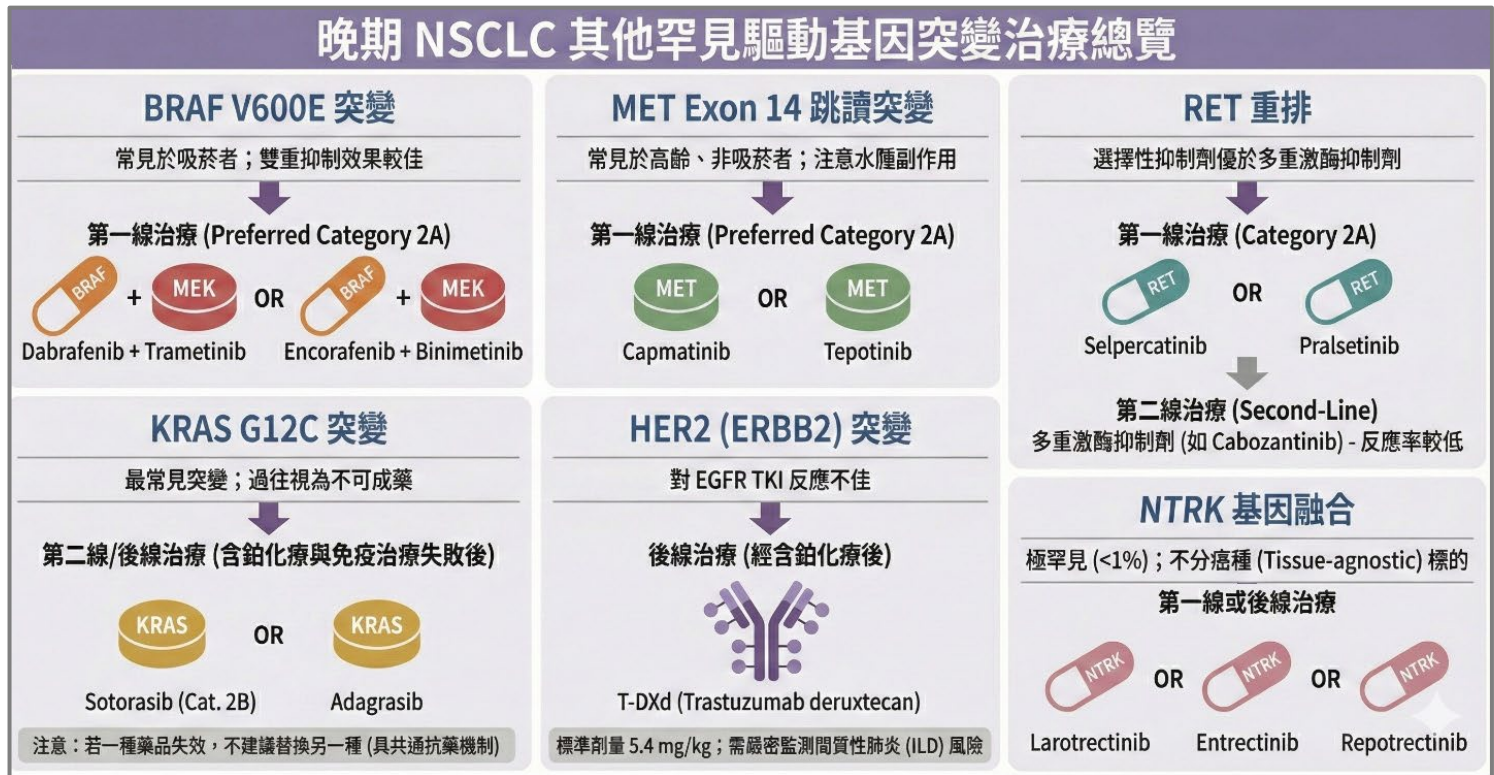
- 若一線使用 Crizotinib 或 Entrectinib 惡化，可考慮使用 **Repotrectinib** (尤其是針對 G2032R 突變) 或 **Lorlatinib** (雖屬 Off-label 或 2A 建議，但在 ROS1 也有活性)。

表 11.2 ROS1 重排 NSCLC 一、二線治療之關鍵試驗數據

ALK 重組 關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
PROFILE 1001 phase I ⁽⁵⁸⁾	51 位 ROS1 突變的 NSCLC 患者	Crizotinib 250 mg QD	ORR: 72%; mDOR: 17.6 個月; mPFS: 19.2 個月; mOS: 51.4 個月	客觀反應率高達 7 成但腦部穿透力差，腦轉移是常見的惡化模式
ALKA, STARTRK-1 & 2, phase I/II ⁽⁵⁹⁾	53 位未經治療之 ROS1 突變 NSCLC 病患	entrectinib 600 mg QD	ORR: 77% mDOR: 24.6 個月 intracranial ORR: 55%	客觀反應率高達 7 成且對於腦轉移病患之顱內控制效果佳
TRIDENT-1, phase I/II ⁽¹²⁾	71 位未經治療之 ROS1 突變 NSCLC 病患	Repotrectinib (160 mg QD x 14 days, then 160 mg BID)	mPFS: 35.7 個月; ORR: 79%; mDOR: 34.1 個月	一線治療有 79% 反應率與長達 34 個月疾病控制期
	56 位經 ROS1		mPFS: 14.8 個月; ORR:	經 ROS1 TKI 治療

	TKI 治療之 ROS1 突變 NSCLC 病患		38%; mDOR:14.8 個月 G2032R 突變患者反應 率: 59%	後仍有近四成反 應率，且對於 G2032R 有療效
--	--------------------------------	--	--	---------------------------------

- 以下為其他類型突變之 NSCLC 治療總覽圖：



11.3 BRAF V600E 突變非小細胞肺癌治療

- BRAF V600E 突變約佔 NSCLC 的 1-2%，與黑色素瘤不同，肺癌的 BRAF 突變常發生在吸菸者身上。單獨使用 BRAF 抑制劑效果不如雙重抑制劑 (BRAF + MEK)。
- 第一線治療有兩種組合選擇。分別為 **Dabrafenib + Trametinib** 以及 **Encorafenib + Binimetinib**。由於是較小眾的族群，兩種治療皆由第二期臨床試驗證實期治療效果。目前 NCCN 指引將兩種組合列為 Category 2A 建議 (preferred)。

表 11.3 BRAF V600E 突變 NSCLC 治療之關鍵試驗數據

關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
------	------	---------	--------	------

BRF11392 8 , phase II (60)	36 位未經治療 BRAF V600E 晚期 NSCLC 患者	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD	ORR: 64%; mPFS: 14.6 個月; mDOR: 10.4 個月	兩藥組合能達到 64%反應率與超過一年的 PFS。
PHAROS , phase II (61)	59 位未經治療與 39 位已接受過一線治療 BRAF V600E 晚期 NSCLC 患者	Encorafenib 450 mg QD + Binimetinib 45 mg BID	ORR (一線): 75%; ORR (二線): 46%; mDOR (二線): 16.7 月 治療相關副作用導致停藥: 15%	兩藥組合在一線治療能達到 75%客觀反映率，且二線仍有 46%反應率

11.4 KRAS G12C 非小細胞肺癌突變治療

- KRAS 突變在西方人種的 NSCLC 盛行率高，約 25%，其中 G12C 亞型約佔 13%；然而在台灣僅 5~10% NSCLC 病人帶有 KRAS 突變。長期以來 KRAS 被視為「不可成藥 (Undruggable)」的標的，直到 KRAS G12C 專一性抑制劑的問世。
- 目前 KRAS G12C 抑制劑主要核准於第二線或後線治療 (即含鉑化療與免疫治療失敗後)。可選用的二線藥物有 sotorasib 與 adagrasib。兩者在第二期試驗上的數據，於經標準治療 (包括化療與免疫療法) 後的 ORR 與 PFS 及 OS 數值均相近。代表其相近之治療效果與臨床地位。
- Sotorasib 第三期 CodeBreak 200 試驗：雖然 mPFS 顯著優於 docetaxel 組別，但長期追蹤之 OS 中位數結果卻無顯著差異。目前 NCCN 指引之建議已降階為 category 2B。
- 若 KRAS G12C 抑制劑失效。NCCN 指引建議，基於兩藥品之相同藥理機轉與試驗結果，其中一種藥品失效不應替換另外一種，兩藥的抗藥性機制被認為是共通的。

表 11.4 KRAS G12C 突變 NSCLC 治療之關鍵試驗數據

關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
------	------	---------	--------	------

CodeBrea K 100, phase II ⁽⁶²⁾	126 位經標準 治療之 KRAS G12C NSCLC 患者	Sotorasib 960 mg QD	ORR: 37.1% mPFS: 6.8 個月 mOS: 12.5 個月	Sotorasib 於經標 準治療後有 37.1%客觀反映率
CodeBrea K 200, phase III RCT ⁽⁶³⁾	345 位經含鉑 化療與免疫療 法後復發之 KRAS G12C NSCLC 患者	Sotorasib 960 mg QD vs docetaxel	mPFS: 5.6 vs 4.5 個月 (HR: 0.66; p=0.0017)* mOS: 10.6 vs 12.5 個月 嚴重治療相關不良反應: 11% vs 23%	Sotorasib 單方在 一線化療失效後 相較於二線化療 更有效且安全
KRYSTAL-1, phase I/II RCT ⁽⁶⁴⁾	112 位經含鉑 化療與免疫療 法後復發之 KRAS G12C NSCLC 患者	Adagrasib 600 mg BID	ORR: 42.9%; intracranial ORR: 33% mDOR: 8.5 個月 mPFS: 6.5 個月 mOS: 12.6 個月	Adagrasib 於前 線化療與免疫失 效後仍拒不分效 果且對腦轉移病 患具有顱內療效

11.5. MET Exon 14 Skipping (跳讀突變) 非小細胞肺癌治療

- **MET 的生理意義。** MET 為上皮細胞上的穿膜蛋白，其受質為 HGF，而訊息傳遞路徑稱為 HGF/c-Met 路徑。與胚胎發育、傷口復原、以及癌症發育有關。**MET 外顯子第十四段跳讀 (ex14 skipping)** 為一種基因突變，會使得 MET 蛋白上的 E3 ligase binding site 無法被 ubiquitin 辨認，導致 MET 過度累積，進而造成促進細胞增生之結果。
- **MET ex14 skipping 突變**約佔 3-4%，常見於高齡女性、非吸菸者，且可能表現為肺肉瘤樣癌 (Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma)。
- **一線治療選擇。**兩種 MET 抑制劑 capmatinib 與 tepotinib 皆可選用。基於其第二期試驗之結果，NCCN 將兩者列為 category 2A 之建議 (preferred)。
- **常見副作用。**兩藥副作用相近，最常見之副作用為水腫。較嚴重者為肝毒性、胰澱粉酶或胰

脂肪酶上升、與 CPK 上升。

表 11.5 MET Exon 14 Skipping 突變 NSCLC 治療之關鍵試驗數據

關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
GEOMETR Y mono- 1. phase II (65)	60 位未經治療 與 100 位已經 治療 MET Exon14 突變 NSCLC 患者	Capmatinib 400 mg BID	未經治療: ORR: 68%; mPFS: 12.4 個月; 經治療: ORR: 41%; mPFS: 5.4 個月 治療相關副作用導致停 藥: 12%	Capmatinib 於未 經治療患者有近 七成客觀反應率 而在復發後則還 有四成反應率
VISION, phase II (66)	164 位未經治療 與 149 位已經 治療 MET Exon14 突變 NSCLC 患者	Tepotinib 450 mg QD	未經治療: ORR: 57.3% mPFS: 12.6 個月 經治療: ORR: 45.0%; mPFS: 11.0 個月 治療相關副作用導致停 藥: 14%	Tepotinib 於未經 治療患者有近六 成客觀反應率 而 在復發後則還有 四成五反應率

11.6. RET 重排 (RET Rearrangement) 治療

- **RET 的生理機制：**RET 為細胞膜上的跨膜蛋白，亦具有 tyrosine kinase，其正常受質為鈣離子。當 RET 基因發生重排時，會造成 RET 下游相關的訊息傳遞呈現常態性的活化，導致細胞持續複製與增生。
- **RET 抑制劑的歷史發展：**以往多重激酶抑制劑 (MKIs) 只能達到約兩至四成反應率，還因過多的 off-target 效果而引發諸多副作用。為改善此問題，第一代選擇性 RET 抑制劑隨而被發展出來，包含 selpercatinib 與 pralsetinib，兩者皆可競爭性抑制位於 RET 膜內側的 ATP 結合位。
- **RET 重排 NSCLC 的第一線治療- RET 抑制劑單一療法 Selpercatinib 或 Pralsetinib：**基於兩藥之二期樞紐性試驗，無論是新診斷或復發後之 RET 重組病人，試驗均顯示高治療反應

率。NCCN 指引基於這項結果給予 category 2A 之建議。

- 第二線治療則可以選擇 cabozantinib 等多重激酶抑制劑，然其反應率較低。⁽⁸⁾

表 11.6 RET 重排 NSCLC 治療之關鍵試驗數據

關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
LIBRETTO-001, phase I/II (67)	39 位未經治療與 105 位已經治療 RET 重排 NSCLC 患者	Selpercatinib 160 mg BID	未經治療: ORR: 85% 6-months RR: 90% 經治療: ORR: 63%; mDOR: 17.5 個月 CNS ORR: 91%	Selpercatinib 於未經治療病人能達到高達 85%客觀反應率，二線治療則仍有 6 成
ARROW, phase I/II (68)	75 位未經治療與 136 位已經治療 RET 重排 NSCLC 患者	Pralsetinib 400 mg QD	未經治療: ORR: 72% mPFS: 16.5 個月 經治療: ORR: 59%; mPFS: 13.0 個月 CNS ORR: 91%	Selpercatinib 於未經治療病人能達到 72%客觀反應率，二線治療則仍有近 6 成

11.7. HER2 (ERBB2) 突變治療

- HER2 突變約佔 2-4%。這類患者對具有 HER2 活性之 EGFR TKI (如 Afatinib, Dacomitinib) 反應不佳。
- 建議之後線治療- T-DXd (Trastuzumab deruxtecan)。
 - 試驗設計與族群：第二期 DESTINY-Lung02 試驗納入 152 位 HER2 過度表現且經含鉑化療之 NSCLC 患者，使其接受 T-DXd 5.4 mg/kg 與 6.4 mg/kg 兩種劑量。⁽⁶⁹⁾
 - 試驗結果：ORR: 49% vs 56%。mDOR: 16.8 個月 vs NE。
 - 安全性疑慮-間質性肺炎：第三級以上(含)不良反應: 38.6% vs 58.0%，間質性肺炎發生率：12.9% vs 28.0%。5.4 mg/kg 劑量的間質性肺炎風險較低，因此被確立為標準推薦劑量。使用時須監測肺部相關症狀。

11.8 NTRK 基因融合 (Gene Fusion) 治療

極為罕見 (<1%)，但對 NTRK 抑制劑反應極佳，屬於不分癌種 (Tissue-agnostic) 的治療標的。

- 第一線或後線治療可選用 NTRK 抑制劑，包括 Larotrectinib 或 Entrectinib 或 Repotrectinib。
- 療效：根據三種藥品的二期臨床試驗，於一線治療 ORR 為 60~80%，且緩解持續時間長。

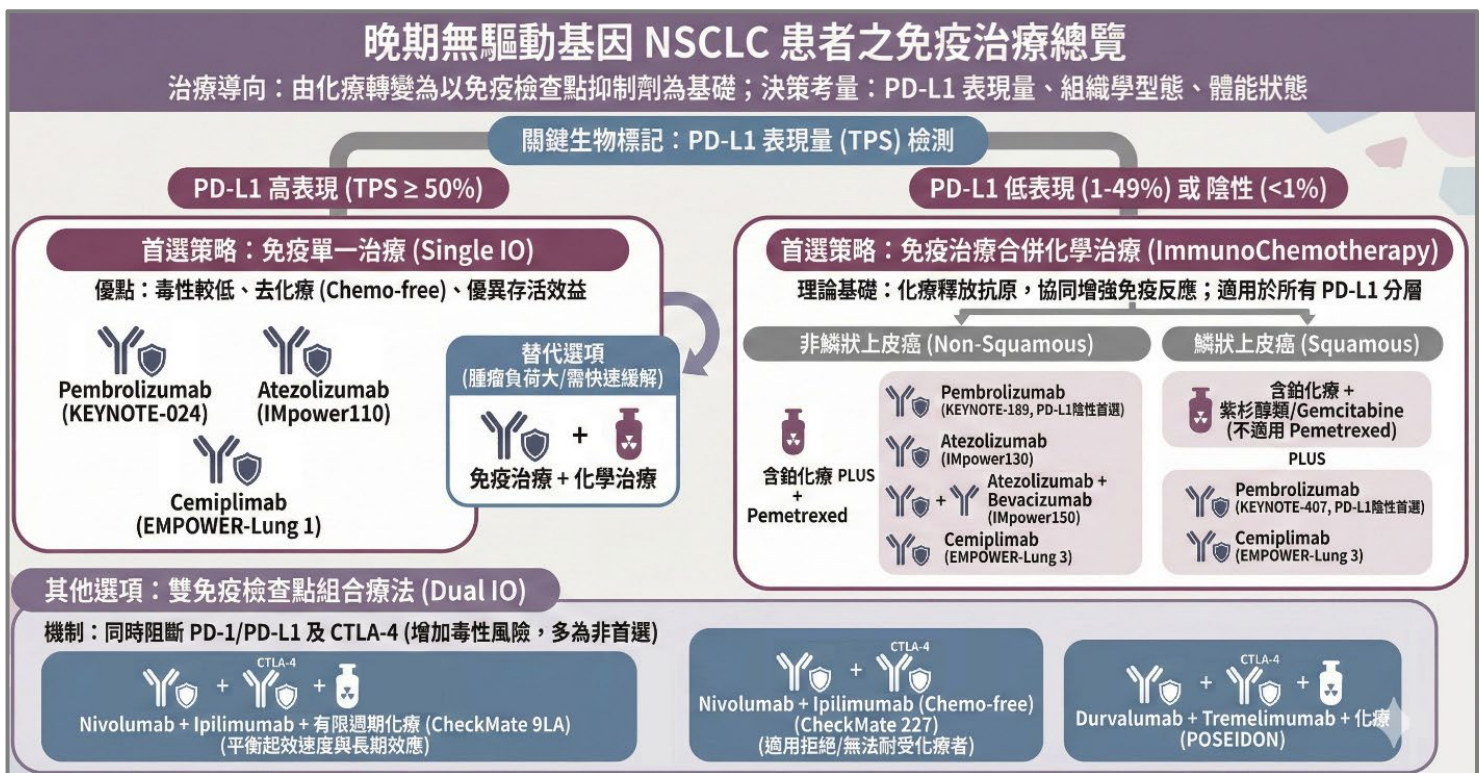
表 11.8 NTRK 基因融合 NSCLC 治療之關鍵試驗數據

關鍵試驗	收納族群	實驗組	主要終點結果	試驗解讀
NAVIGAT E, phase I/II ⁽⁷⁰⁾	159 位已接受標準治療的 NTRK 融合陽性晚期固體腫瘤患者	Larotrectinib 100 mg QD	ORR: 79% 第三級(含)以上副作用: 13%	經治療之 NTRK 陽性患者能達到進 8 成客觀反映率，效果良好
ALKA, STARTRK-1 & 2 ⁽⁷¹⁾	54 位 NTRK 融合陽性晚期固體腫瘤患者	Entrectinib 600 mg PO QD	ORR: 57% Intracranial mPFS: 14 months	於 NTRK 陽性患者能達到將近 6 成客觀反映率且對於腦轉移患者 PFS 超過一年
TRIDENT-1 trial phase II ⁽⁷²⁾	88 位未經或已經治療的 NTRK 融合陽性晚期固體腫瘤患者	Repotrectinib 160 mg QD * 14D, then 160 mg BID	未經治療: ORR: 62% 12 個月 PFS: 64%; 經治療: ORR: 42% 12 個月 PFS: 23% CNS ORR: 91%	Repotrectinib 於未經治療之 NTRK 陽性患者能達到 6 成客觀反映率，復發則還有四成

第十二章、晚期無驅動基因 NSCLC 患者之治療

12.1 晚期無驅動基因之治療總體原則

- 免疫療法為導向之策略。晚期無驅動基因之 NSCLC 的第一線療法已由過去的化學治療，轉變為以免疫檢查點抑制劑為基礎的療法。至於免疫療法是否合併化療以及合併哪種化療，則須綜合考量三點：PD-L1 表現量、腫瘤組織學型態以及病患體能狀態。⁽⁸⁾
- 若病人無法接受免疫療法-化學治療為主。對於這些患者，含鉑雙藥化學治療仍是標準治療。並須按照組織學型態是選擇適合的藥物組合。
- 反之若病人帶有驅動基因。即使患者 PD-L1 表現量很高，若同時帶有 EGFR 突變或 ALK 重組，標靶治療仍應優於免疫治療，因為這類驅動基因突變腫瘤對免疫治療的反應率通常較低，且先使用免疫治療可能增加後續使用 TKI 的毒性風險 (如間質性肺炎)。



12.1.1 免疫治療生物標記：PD-L1 表現量 (TPS) 檢測

- 對於無驅動基因患者，PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) 的表現量是決定第一線治療

策略的最關鍵生物標記。免疫檢查點抑制劑 (如 Anti-PD-1 或 Anti-PD-L1 抗體) 即是透過阻斷此路徑，重新活化 T 細胞對腫瘤的毒殺能力。

- **檢測建議：** NCCN 指引強烈建議 (Category 1) 所有晚期 NSCLC 患者在第一線治療前進行 PD-L1 免疫組織化學染色檢測。⁽⁸⁾
- **分層標準-TPS：** 雖然不同藥物使用不同的抗體平台 (如 Pembrolizumab 使用 22C3, Atezolizumab 使用 SP142)，但臨床上通常依據腫瘤細胞比例分數 (Tumor Proportion Score, TPS) 將患者分為三類：
 1. PD-L1 高表現 (High Expression) : TPS $\geq$ 50%。此族群對免疫單一治療反應最佳。
 2. PD-L1 低表現 (Low Expression) : TPS 1-49%。
 3. PD-L1 陰性 (Negative) : TPS < 1%。

12.1.2 按照表現量決定之免疫治療策略：

- **PD-L1 $\geq$ 50%：** 單藥 Pembrolizumab 是標準且毒性較低的選擇。若腫瘤負荷大或需快速緩解，可考慮聯合化療。
- **PD-L1 1-49% 或 <1%：** 免疫聯合化療是標準，因為單藥在低表現族群效果不穩且效益較低。而在 PD-L1 <1% (陰性) 患者，使用 pembrolizumab 合併化療依然有生存優勢。⁽⁷⁶⁾
- **雙免疫療法 (Dual IO)：** Nivolumab + Ipilimumab 在 CheckMate 227 顯示長尾效應，但早期惡化風險較高，故 CheckMate 9LA (加入兩次化療) 提供了更好的早期控制。

表 12-1：無驅動基因晚期 NSCLC 第一線免疫治療首選總覽

PD-L1 TPS/建議療法	首選藥物組合	關鍵試驗數據 (vs. 化療)
High ($\geq$ 50%) 建議單一免疫治療 (Single IO)	Pembrolizumab ⁽⁷³⁾	KEYNOTE-024: mOS 30.0 vs 14.2 個月 (HR: 0.63, p=0.002)。標準首選，毒性較低。*
	Atezolizumab ⁽⁷⁴⁾	IMpower110: mOS 20.2 vs 13.1 個月 (HR 0.59, p=0.01)。*

	Cemiplimab ⁽⁷⁵⁾	EMPOWER-Lung 1: mOS NR vs 14.2 個月 (HR 0.57, p=0.0002) 。 *
All Levels (≥ 1% or Negative) 建議免疫聯合化療 (Chemo-IO)	Pembrolizumab + Chemo ^{(76) (80)}	KEYNOTE-189 (Non-sq): mOS 22.0 vs 10.6 個月 (HR 0.56) 。 非鱗狀癌標準治療 。 * KEYNOTE-407 (Sq): mOS 15.9 vs 11.3 個月 (HR 0.64) 。 鱗狀癌標準治療 。 *
	Cemiplimab + Chemo ⁽⁷⁹⁾	EMPOWER-Lung 3: mOS 21.9 vs 13.0 個月 (HR 0.71) 。 * (兩種解剖學類型皆有收納)

12.2 PD-L1 高表現第一線治療策略：免疫單一治療 (Immunotherapy Alone)

- 適用對象：對於 PD-L1 高表現 (TPS ≥ 50%) 且無免疫治療禁忌症 (如活動性自體免疫疾病、需使用高劑量類固醇等) 的患者，免疫單一治療是目前的標準首選方案。此策略能讓患者免於化學治療的副作用 (如骨髓抑制、噁心嘔吐、掉髮)，同時獲得優異的存活效益。

12.2.1 Pembrolizumab (Keytruda)

- KEYNOTE-024 試驗納入 305 位未經治療且 EGFR/ALK 陰性、PD-L1 高表現族群，顯示相較於標準含鉑化療，Pembrolizumab 能顯著延長整體存活期中位數。其意義在於證明了在高度篩選的族群中，單純的免疫治療不僅副作用較低，其療效更顯著優於傳統化療，實現了「免化療 (Chemo-free)」的治療願景。⁽⁷³⁾

12.2.2 Atezolizumab (Tecentriq)

- Atezolizumab 的第三期 IMpower110 試驗評估了單藥在不同 PD-L1 表現量族群中的療效。結果顯示於未經治療 EGFR/ALK 陰性之 NSCLC，僅在腫瘤細胞表現比率 (TC) ≥ 50% 或腫瘤浸潤免疫細胞 (IC) ≥ 10% 族群，相較於化療組的整體存活期中位數才有顯著差異。若為低表現量則未達到顯著差異。⁽⁷⁴⁾

12.2.3 Cemiplimab (Libtayo)

- Cemiplimab 的三期 EMPOWER-Lung 1 試驗納入 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的晚期 NSCLC 患者，結果顯示 Cemiplimab 單獨療法相對於含鉑雙藥化療，於整體存活期中位數有顯著優勢。惡化後交叉 (Crossover) 至免疫治療組，亦不影響結果。(75)

表 12-2：PD-L1 $\geq 50\%$ 患者第一線免疫單一治療關鍵試驗比較

關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
KEYNOTE-024, phase III RCT ⁽⁷³⁾	305 位未經治療 EGFR/ALK 陰性且 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ NSCLC 患者	Pembrolizumab / 含鉑化學治療	mOS: 30.0 vs 14.2 個月 (HR: 0.63, P: 0.002)* 三級以上(含)副作用：26.6% vs. 53.3%	Pembrolizumab 於 TPS 高表現族群顯示 OS 之顯著優勢且副作用較低
IMpower 110, phase III RCT ⁽⁷⁴⁾	205 位未經治療 EGFR/ALK 陰性且 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$ NSCLC 患者	Atezolizumab / 含鉑化學治療	mOS: 20.2 vs 13.1 個月 (HR: 0.59, P: 0.0106)* [572 位 TPS $\geq 1\%$] mOS: 17.5 vs 14.1 個月 (HR: 0.83)	於 TC3/IC3 高表現族群有 OS 顯著差異，然而對於低表現量族群則無
EMPOWER-Lung 1 phase III RCT ⁽⁷⁵⁾	712 位未經治療 EGFR/ALK 陰性且 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$ NSCLC 患者	Cemiplimab / 含鉑化學治療	mOS: 26.1 vs 13.3 個月 (HR: 0.59; P < 0.0001) * mPFS: 8.1 vs 5.3 個月*	Cemiplimab 於 TPS 高表現族群亦顯示 OS 之顯著優勢

12.3. 第一線治療策略二：免疫治療合併化學治療 (ImmunoChemotherapy)

- 適用病患：對於 PD-L1 表現量較低 (TPS < 50%) 的患者，或者雖然 PD-L1 高表現但腫

瘤負擔極大 (High Tumor Burden)、病情惡化迅速需快速緩解症狀的患者，免疫檢查點抑制劑合併化學治療是標準的治療選擇。

- **理論基礎：**化學治療可透過殺死腫瘤細胞釋放腫瘤抗原，改變腫瘤微環境，使其更利於免疫細胞浸潤，進而與免疫檢查點抑制劑產生協同作用。

12.3.1 非鱗狀細胞癌 (Non-Squamous NSCLC) 之組合方案

- **化療選擇：**通常使用 Pemetrexed 與含鉑化療合併。針對非鱗狀細胞癌 (主要是肺腺癌)，因 Pemetrexed 機轉為抑制葉酸代謝路徑，對鱗狀細胞效果較差及較低的毒性。
- **免疫檢查點藥物之選擇：**可以選擇 Pembrolizumab、Atezolizumab、Cemiplimab 三種再與化學治療合併。
- **對於 PD-L1 表現量 < 1% (陰性) 的病患，首選療法為 Pembrolizumab 聯合化療。** KEYNOTE-189 試驗分群分析中顯示，PD-L1 表現量陰性病患仍有整體存活率優勢。**相對而言 Cemiplimab 的 EMPOWER-Lung 3 試驗則未顯示出陰性病患的優勢。**

12.3.2 鱗狀細胞癌 (Squamous NSCLC) 之組合療法

- **鱗狀細胞癌化療選擇：**通常使用 Taxanes (紫杉醇類) 或 Gemcitabine 與含鉑合併療法。不適用 Pemetrexed，因其缺乏特定的酵素 TS，導致 Pemetrexed 效果差且毒性高。
- **免疫檢查點藥物之選擇：**可以選擇 Pembrolizumab、Cemiplimab 兩種，再與化療合併。
- **與非鱗狀細胞癌相同，對於 PD-L1 表現量 < 1% (陰性) 的病患，首選療法為 Pembrolizumab 聯合化療。**因為 KEYNOTE-407 試驗分群分析中，PD-L1 陰性病患亦有整體存活率優勢。相對而言 Cemiplimab 的 EMPOWER-Lung 3 試驗則未顯示出陰性病患的優勢。

關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
------	------	---------	--------	------

非鱗狀細胞癌 (Non-Squamous NSCLC)				
KEYNOT E-189, phase III RCT ⁽⁷⁶⁾	616 位未經治療 EGFR/ALK 陰性 第 IV 期 非鱗狀 NSCLC 病人	Pembrolizumab + 四週期含鉑化 療 vs 四週期含鉑 化療 (含 Pemetrexed 維持 治療)	mOS: 22.0 vs 10.6 個 月 (HR 0.49, p < 0.001)* [次族群 PD-L1 TPS] ≥50%: HR: 0.42* 1-49%: HR 0.55* <1% (陰性): HR 0.59*	無論 PD-L1 表 現量，合併治 療皆優於化療
IMpower 130, phase III RCT ⁽⁷⁷⁾	723 位未經治療 EGFR/ALK 陰性 第 IV 期 非鱗狀 NSCLC 病人	Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel vs 化療四週期	mOS: 18.6 vs 13.9 月 (HR 0.79, p = 0.033)	免疫聯合化療 在 OS 中位數 顯著優於化療
IMpower 150, phase III RCT ⁽⁷⁸⁾	691 位未經治療 EGFR/ALK 陰性 第 IV 期 非鱗狀 NSCLC 病人	Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel vs Bevacizumab + 化療	mOS: 19.2 vs 14.7 個 月 (HR: 0.78, p=0.02)*	亦納入 TKI 治 療失敗的 EGFR 突變患者且肝 轉移病人存活 率亦有改善
EMPOWER-Lung 3, phase III RCT (79)	450 位未經治療 EGFR/ALK 陰性 IIIB/C IV 期 NSCLC 患者	Cemiplimab + 按解剖分類之化 療 vs 化療	mOS: 21.9 vs 13.0 個 月 (HR: 0.71; p=0.014)* [次族群 PD-L1 TPS] ≥ 50%: HR: 0.48* 1~50%: HR: 0.48* <1%: HR: 0.73.	Cemiplimab 合併化療顯著 延長 OS，但在 PD-L1 陰性次 族群無此優勢

鱗狀細胞癌 (Squamous NSCLC)				
KEYNOTE E-407, phase III RCT ⁽⁸⁰⁾	559 位未經治療 EGFR/ALK 陰性 第 IV 期鱗狀細胞 NSCLC 病人	Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel vs 化療	mOS: 15.9 vs 11.3 個月 (HR: 0.64, $p < 0.001$)* [次族群 PD-L1 TPS] ≥ 50%: HR: 0.64* 1~50%: HR: 0.57* <1%: HR: 0.61.*	所有 PD-L1 分層 (<1%, 1-49%, ≥50%) 皆顯示合併療法顯著延長 OS
EMPOWER-Lung 3 ⁽⁷⁹⁾	(同非鱗狀細胞癌之結果)			

12.4. 第一線治療策略三：雙免疫檢查點組合療法

- 雙免疫治療策略旨在同時阻斷兩個不同的免疫檢查點路徑：PD-1/PD-L1 與 CTLA-4。
- PD-1/PD-L1 抑制劑 (如 Nivolumab, Durvalumab)：主要作用於腫瘤微環境，恢復效應 T 細胞的毒殺功能 (Effector Phase)。
- CTLA-4 抑制劑 (如 Ipilimumab, Tremelimumab)：主要作用於淋巴結，促進 T 細胞的啟動與增生 (Priming Phase)。
- 療效與免疫相關不良反應之取捨。兩者結合理論上具有互補加成效果，特別是可能有助於建立長期的免疫記憶，**但並用時會大幅增加免疫相關毒性，特別是與 CTLA-4 抑制劑的施打劑量與次數有關**。因此在臨床上的使用會大幅受限。因此多數時候並非首選。

12.4.1 Nivolumab + Ipilimumab + 有限週期化療 (CheckMate 9LA) ⁽⁸²⁾

- 此策略的設計理念是減少化療次數，但又希望能避免純免疫治療起效較慢的缺點。
- 臨床定位：NCCN Category 1 建議但非首選 (other recommended)。適合因腫瘤負擔

大或症狀明顯，需要在治療初期利用化療快速控制病情的患者。僅 2 週期的化療可提供早期的疾病控制，隨後由雙免疫治療接手維持長期效應。

12.4.2 Nivolumab + Ipilimumab (CheckMate 227) ⁽⁸³⁾

- 這是一個完全不含化療 (Chemo-free) 的純免疫治療方案。
- 臨床定位：**雖然 NCCN 列為 Category 1 推薦但非首選 (other recommended)，ASCO 指引對此持保留態度，因為在存活曲線上可看到交叉，治療前期疾病惡化比率較高，因免疫療法起效較慢。**臨床上，此方案通常保留給強烈拒絕化療、或因共病無法耐受化療的患者。**

12.4.3 Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapy (POSEIDON) ⁽⁸⁴⁾

- 臨床定位：**提供了另一種雙重免疫合併化療的選擇，且 Tremelimumab 採取有限劑量給藥 (75 mg IV Q3W*4 療程)，試圖在療效與副作用間取得平衡。根據 POSEIDON 試驗結果，NCCN 列為 Category 1 推薦，但基於副作用考量，目前非首選建議 (other recommended)。
- 單免疫合併化療。**試驗中的 durvalumab 合併化療的組別，同樣相對於化療組，能顯著延長整體存活率中位數。因此也是可以選用的療法之一，其免疫相關副作用較低。

表 12.4 雙免疫檢查點組合療法之關鍵試驗結果

關鍵試驗	收納族群	實驗組/對照組	主要終點結果	試驗解讀
CheckMate 9LA, phase III RCT ⁽⁸²⁾	719 位未經治療或復發之 NSCLC 患者	Nivolumab 360 mg Q3W + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W + 2 含鉑雙藥化療 vs 4 週期雙藥化療	mOS: 15.6 vs 10.9 個月 (HR: 0.66; p=0.0006) [次族群 PD-L1 TPS] ≥ 50%: HR: 0.65* 1~50%: HR: 0.61* <1%: HR: 0.62* 嚴重治療相關不良反應:	雙免疫合併化療相對於純化療，無論在 PD-L1 < 1% 或 ≥ 1% 皆有一致的顯著獲益。但嚴重副

			30% vs 18%	作用比率更高
CheckMate 227 , phase III RCT (1:1:1) ⁽⁸³⁾	1189 位未經治療或復發且 PD-L1 TPS $\geq$ 1% 之 NSCLC 患者	Nivolumab + ipilimumab vs 單獨 nivolumab vs 4 週期雙藥化療	mDOR: 23.2 vs 6.2 個月 [PD-L1 $\geq$ 1%] mOS: 17.1 vs 14.9 個月 (HR: 0.79; p=0.007)* [PD-L1 < 1%] mOS: 17.2 vs 12.2 個月 (HR: 0.62)* 嚴重治療相關不良反應: 32.8% vs 36.0%	雙免疫療法相對於純化療，無論在 PD-L1 < 1% 或 $\geq$ 1% 皆有一致的顯著獲益。但可觀察到免疫組起效較慢。
POSEIDON , phase III RCT (1:1:1) ⁽⁸⁴⁾	1013 位未經治療 EGFR/ALK 陰性第 IV 期 NSCLC 病人	Tremelimumab 75 mg Q3W 4 療程 + Durvalumab + 4 週期化療 vs Durvalumab + 4 週期化療 vs 4 週期化療	mOS: 14.0 vs 13.3 vs 11.7 個月.* (HR: 0.77; p=0.003) 5 年 OS: 15.7% vs 13.0% vs 6.8%* (PD-L1 $\geq$ 1%: HR: 0.71; PD-L1 < 1%: HR: 0.81) 3 級以上副作用: 51.8 % vs 44.6% vs 44.4%	長期追蹤五年結果顯示，雙免疫合併化療組別能維持長期存活率。

12.5. 無法接受免疫療法的第一線治療策略：組織學導向的化學治療

儘管免疫治療是主流，但仍有一部分患者不適合接受免疫治療，包括：⁽⁸⁾

1. 患有自體免疫疾病 (如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎)。
2. 需要長期使用高劑量類固醇 (Prednisone > 10 mg/day)。
3. 曾接受器官移植。

4. 嚴重感染狀態。

對於這些患者，含鉑雙藥化學治療仍是標準治療。此時，組織學型態是選擇藥物的唯一依據，因為某些化療藥物在特定組織型態中效果較好或毒性較低。



12.5.1 非鱗狀細胞癌 (Non-Squamous NSCLC)

- 非鱗狀細胞癌標準處方：Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed。
 - 含鉑組合化療的兩大選擇-Platinum + Pemetrexed vs Platinum + Gemcitabine。
根據 Scagliotti 等人的 2008 年發表的第三期試驗結果，在非鱗狀癌患者中 Pemetrexed 組的整體存活期顯著優於 Gemcitabine 組 (12.6 vs 10.9 個月, $p=0.03$)。⁽⁸⁵⁾
 - 然而在鱗狀細胞癌患者中，Pemetrexed 組的整體存活期反而較 Gemcitabine 組為差 (9.4 vs 10.8 個月, $p=0.05$)。因 Pemetrexed 的機轉為抑制葉酸代謝路徑，而鱗狀細胞癌通常表現較高濃度的 Thymidylate Synthase (TS)，導致藥物敏感性較差，故不適用於鱗狀癌。

- **Pemetrexed 維持治療 (Maintenance Therapy-PARAMOUNT 試驗)。**
 - 根據 PARAMOUNT 試驗，939 位晚期非鱗狀 NSCLC 的患者接受了四個週期的 Pemetrexed-Cisplatin 誘導治療後，隨機分派到給予 Pemetrexed 500 mg/m² Q3W 或是安慰劑。結果顯示 Pemetrexed 組整體存活率中位數為 13.9 個月；安慰劑組為 11.0 個月 (HR: 0.78; P=0.0195)。⁽⁸⁶⁾
 - **結論：**在 4-6 週期誘導化療後病情穩定或緩解，應持續使用 Pemetrexed 單藥維持治療。
- **含 Bevacizumab 處方：Carboplatin + Paclitaxel/Pemetrexed + Bevacizumab。**
 - **關鍵試驗：**ECOG 4599 試驗納入 878 位非鱗狀 NSCLC 晚期患者，結果顯示 Carboplatin + Paclitaxel 基礎上加入 Bevacizumab，可將整體存活率中位數從 10.3 個月顯著延長至 12.3 個月 (HR: 0.79, p=0.003)。⁽⁸⁷⁾
 - **出血風險：**然而加入 Bevacizumab 會顯著增加嚴重出血風險 (4.4% vs 0.7%)
 - **禁忌症：**由於 Bevacizumab 會增加出血風險，**鱗狀細胞癌患者絕對禁用** (其腫瘤常位於中央氣管且易咳血)。此外有腦轉移未治療、控制不良高血壓或近期有咳血病史者亦不適用。
 - **第二化療選擇 Pemetrexed vs Paclitaxel：**PointBreak 試驗比較了 bevacizumab 加上 Pemetrexed 或 Paclitaxel，結果顯示兩者 OS 無顯著差異 (12.6 vs 13.4 個月)，但前者的毒性 (如血液毒性、掉髮、神經病變) 較低，因此臨床上使用 Pemetrexed 較為普遍。⁽⁸⁸⁾

12.5.2 鱗狀細胞癌 (Squamous NSCLC)

- **標準處方：Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabine 或 Docetaxel 或 Paclitaxel。**
 - 基於 Scagliotti 等人之第三期試驗結果，Pemetrexed 於鱗狀細胞癌次族群的療效劣於 Gemcitabine。因此鱗狀癌的化療選擇主要依賴 Gemcitabine 或紫杉醇類藥物。⁽⁸⁵⁾
- **nab-Paclitaxel (Abraxane) 相對於 Paclitaxel 的優勢：**
 - **關鍵試驗：**Socinski 等人於 2012 年發表的第三期試驗比較了 nab-Paclitaxel +

Carboplatin 與傳統 Paclitaxel + Carboplatin 於晚期 NSCLC 的患者的療效。⁽⁸⁹⁾

- **結果：**在鱗狀細胞癌次族群中，nab-Paclitaxel 組的客觀緩解率顯著較高 (41% vs 24%)。
- **安全性：**nab-Paclitaxel 不需使用溶劑 (Cremophor EL)，因此過敏反應風險低，不需預防性類固醇，且周邊神經毒性較低。
- **老年族群：**在 > 70 歲的患者中，nab-Paclitaxel 組顯示出顯著的存活獲益 (19.9 vs 10.4 個月)，使其成為老年鱗狀癌患者的優選。

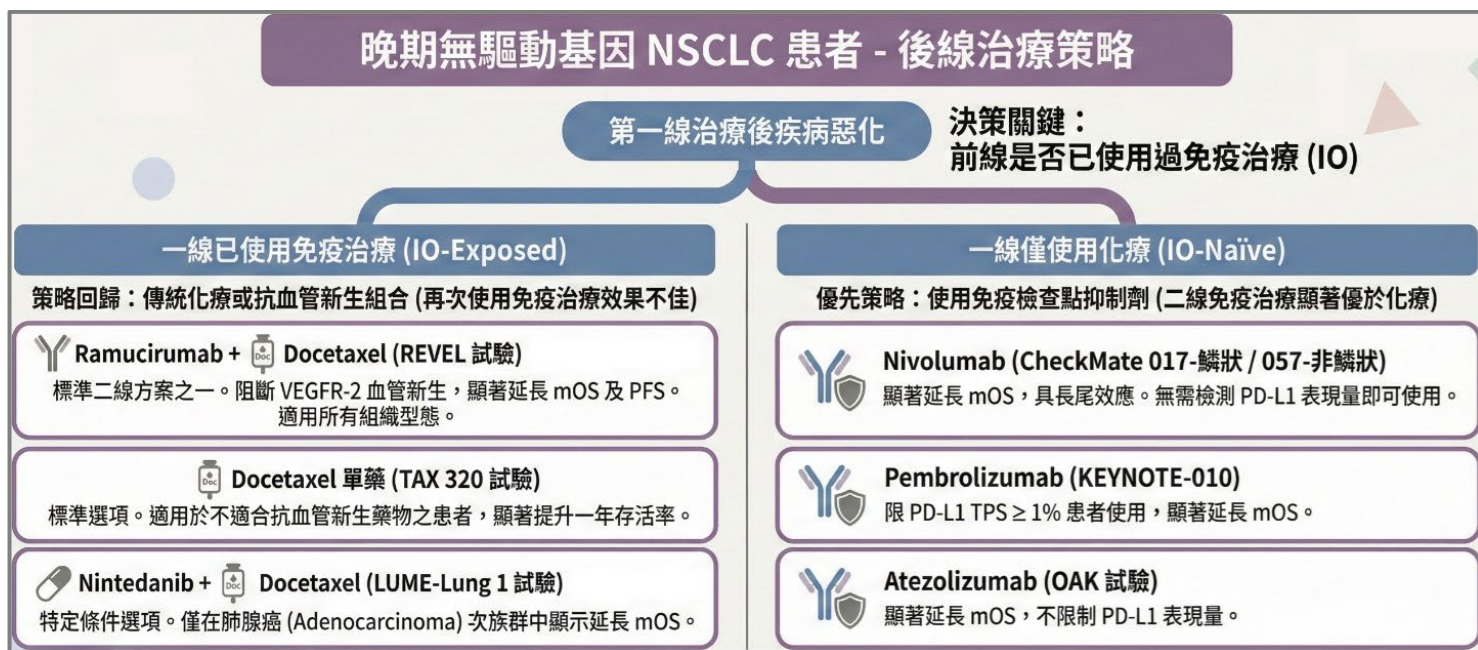
表 12-5：常見晚期 NSCLC 化學組療法劑量與關鍵試驗結果

化學組合療法與劑量	關鍵試驗	試驗族群	OS 中位數
非鱗狀細胞癌 (Non-Squamous NSCLC)			
Cisplatin 75 mg/m ² IV D1 + Pemetrexed 500 mg/m ² IV D1 Q3W 6 療程	Scagliotti 等人試驗 (85)	1000 位 非鱗狀癌	12.6 vs 10.9 個月
Carboplatin AUC 6 IV D1 + Paclitaxel 200 mg/m ² IV D1 + Bevacizumab 15 mg/kg IV D1 Q3W 4 療程 (+維持療法)	ECOG 4599 ⁽⁸⁷⁾	878 位 非鱗狀癌	12.3 vs 10.3 個月 (PCb 組)
Carboplatin AUC 6 IV D1 + Pemetrexed 500 mg/m ² IV D1 + Bevacizumab 15 mg/kg D1 IV Q3W 4 療程 (+維持療法)	PointBrea k ⁽⁸⁸⁾	939 位 非鱗狀癌	12.6 vs 13.4 個月
(維持治療) Pemetrexed 500 mg/m ² IV D1 Q3W	PARAMO UNT ⁽⁸⁶⁾	539 位 非鱗狀癌	13.9 vs 10.0 個月 (安慰劑)
(維持治療) Bevacizumab 15 mg/kg D1 IV Q3W +	PointBrea	939 位	12.3 vs

Pemetrexed 500 mg/m ² IV D1 Q3W	k ⁽⁸⁸⁾	非鱗狀癌	10.3 個月
鱗狀細胞癌 (Squamous NSCLC)			
Cisplatin 75 mg/m ² IV + Gemcitabine 1,250 mg/m ² D1&8 Q3W 6 療程	Scagliotti 等人試驗 (85)	473 位 鱗狀細胞 癌	9.4 vs 10.8 個月
Carboplatin AUC 6 IV D1 Paclitaxel 200~225 mg/m ² IV D1 Q3W 6 療程	Socinski 等 人 ⁽⁸⁹⁾	1052 位 (未分組織 型態)	11.2 vs 12.1 個月
Carboplatin AUC 6 IV D1 Nab-paclitaxel 100 mg/m(2) IV D1, 8, 15 Q3W 6 療程	Socinski 等 人 ⁽⁸⁹⁾		

第十三章、晚期無驅動基因 NSCLC 患者後線治療策略

- 若第一線治療後疾病惡化，後續治療的選擇取決於前線是否已經使用過免疫治療。



13.1 一線已使用免疫治療 (IO-Exposed)

- 若第一線療法是免疫合併化療或免疫單藥治療並惡化，二線治療通常回歸傳統化療或抗血管新生組合。此時再次使用免疫治療的效果通常不佳。

13.1.1 Docetaxel + Ramucirumab (REVEL 試驗)：

- **機制：**Ramucirumab 是一種針對 VEGFR-2 的單株抗體，阻斷血管新生。
- **療效：**REVEL 試驗顯示，相較於 Docetaxel 單藥，合併 Ramucirumab 可顯著延長中位數整體存活期 (10.5 vs 9.1 個月, HR: 0.86, p=0.023) 與 PFS，雖然延長的絕對數字僅 1.4 個月。此方案適用於所有組織型態 (鱗狀與非鱗狀)，是目前的標準二線方案之一。⁽⁹⁰⁾

13.1.2 Docetaxel 單獨療法 (TAX 320 試驗)：

- 若患者不適合使用抗血管新生藥物，Docetaxel 單藥仍是標準選項。
- **試驗證據：**TAX 320 第三期試驗納入 373 已接受含鉑化療後復發之晚期 NSCLC 患者，

比較 docetaxel 75 mg/m² IV Q3W 至少六療程與對照組 Vinorelbine 或 Ifosfamide。結果顯示 docetaxel 組別之一年存活率有顯著差異 (32% vs 19%, p=0.025)。(91)

13.1.3 Nintedanib + Docetaxel (LUME-Lung 1) :

- LUME-Lung 1 試驗納入 1314 位晚期 NSCLC 於一線化療復發後的病人。比較 Nintedanib + Docetaxel 組合相對於 Docetaxel 單藥治療的效果。然而兩組之整體存活率未達顯著差異。
- 次族群分析顯示，肺腺癌患者中實驗組可延長中位數整體存活期 (12.6 vs 10.3 個月)。(92)

13.2 一線僅使用化療 (IO-Naïve)

若患者因故在一線僅接受化療(例如當時無法取得免疫藥物，或臨床判斷先用化療)，二線應優先使用免疫檢查點抑制劑。多項試驗證實，在二線設定下，免疫治療顯著優於化療 (Docetaxel)。

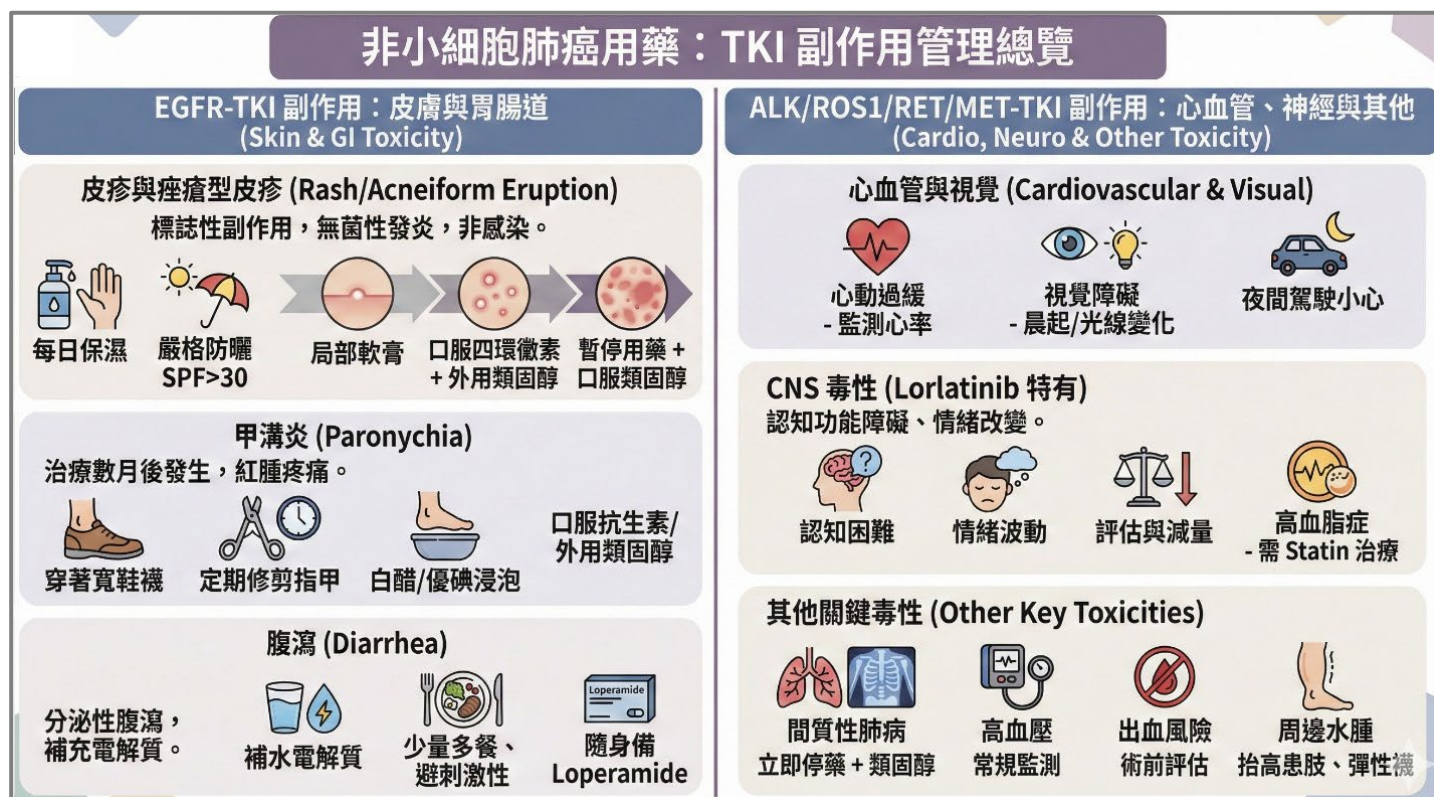
- Nivolumab (CheckMate 017-鱗狀 / CheckMate 057-非鱗狀) :
 - 長尾效應。相較於二線使用 Docetaxel，Nivolumab 顯著延長了中位數整體存活期 (於鱗狀細胞癌的試驗：9.2 個月對比 6.0 個月 (HR: 0.59, P<0.001)；於非鱗狀癌的試驗：12.2 個月對比 9.4 個月 (HR: 0.73, P=0.002))，且展現了長期存活的長尾效應。(93) (94)
 - 使用無須測量 PD-L1 表現量：Nivolumab 在二線使用時，次族群分析顯示無論 PD-L1 高低，其療效均顯著優於 docetaxel 組別，因此不需要檢測 PD-L1 即可使用。
- Pembrolizumab (KEYNOTE-010) :
 - KEYNOTE-010 試驗納入 PD-L1 TPS ≥ 1% 且一線療法後復發之 NSCLC 患者 1034 位。隨機分派結果顯示 pembrolizumab 單獨療法相較於 Docetaxel 組別，能顯著延長中位數整體存活期 (14.9 個月對比 8.2 個月 (HR: 0.54, P=0.0002))。(95)
- Atezolizumab (OAK) :
 - OAK 試驗納入一線療法後復發之 NSCLC 患者。隨機分派結果顯示 Atezolizumab，單獨療法相較於 Docetaxel 組別，能顯著延長中位數整體存活期 (13.8 個月對比 9.6 個月 (HR: 0.73, P=0.0004))，且不限制 PD-L1 表現量。(96)

表 13-1：復發晚期 NSCLC 後線療法之劑量與關鍵試驗結果

化學組合療法與劑量	關鍵試驗	試驗族群	OS 中位數
已使用過免疫療法-化療與抗血管新生療法優先			
Docetaxel 75 mg/m ² IV D1 Ramucirumab 10 mg/kg IV D1 Q3W 直到復發	REVEL ⁽⁹⁰⁾	1253 位已接受含 鉑化療患者	10.5 vs 9.1 個月
Docetaxel 75 mg/m ² IV D1 Q3W 直到復發 (至少 6 療程)	TAX 320 ⁽⁹¹⁾	373 位已接受含 鉑化療患者	1 年存活率 32% vs 19%
Docetaxel 75 mg/m ² IV D1 Q3W 直到復發 Nintedanib 200 mg PO BID D2~21 Q3W	LUME- Lung 1 ⁽⁹²⁾	658 位一線療法 復發腺癌患者	10.9 vs 7.9 個月
未使用過免疫療法-免疫療法優先			
Nivolumab 2 mg/kg IV Q2W 直到復發	CheckMat e-017 ⁽⁹³⁾	272 位一線療法 復發鱗狀癌患者	9.2 vs 6.0 個月
	CheckMat e-059 ⁽⁹⁴⁾	582 位一線療法 復發非鱗狀患者	12.2 vs 9.4 個月
Pembrolizumab 2 mg/kg IV Q2W 直到復發	KEYNOTE- 010 ⁽⁹⁵⁾	1034 位未經治療 PD -L1>1%患者	14.9 vs 8.2 個月
Atezolizumab 1000 mg IV Q3W 直到復發	OAK ⁽⁹⁶⁾	850 位至少一線 療法復發患者	13.8 vs 9.6 個月

第十四章、非小細胞肺癌用藥副作用管理

- TKI 的副作用通常源於其對特定激酶路徑的抑制 (On-target effect) 或對非目標激酶的干擾 (Off-target effect)。(97)



14.1 EGFR-TKI：皮膚與胃腸道毒性管理

- 表皮生長因子受體 (EGFR) 抑制劑是臺灣肺腺癌病患最常使用的標靶藥物。由於 EGFR 廣泛分佈於皮膚角質細胞與腸道上皮細胞，抑制此路徑的標靶要會破壞皮膚屏障與黏膜完整性。

14.1.1 皮疹與痤瘡型皮疹 (Rash/Acneiform Eruption)

皮疹是 EGFR-TKI 最具標誌性的副作用，發生率在第一代藥物 (Erlotinib, Gefitinib) 與第二代藥物 (Afatinib, Dacomitinib) 中尤為顯著。(98)

- 臨床表現：通常在治療開始後 1-2 週出現，表現為伴有搔癢感的丘疹或膿疱，好發於皮脂

腺豐富區域 (臉部、頭皮、胸背部)。這並非細菌感染引起的痤瘡，而是無菌性的發炎反應。

- **預防策略建議-每日保濕與防曬：**建議病患在開始治療時即使用不含酒精的保濕乳液每日兩次，並嚴格執行防曬措施 (使用 SPF > 30 的防曬乳每日兩次)，因紫外線會加劇發炎反應。
- **藥物治療：**
 - **輕度 (Grade 1)：**維持保濕，可局部使用 Hydrocortisone 軟膏或 Clindamycin 凝膠。
 - **中度 (Grade 2)：**加入口服四環黴素類抗生素 (如 Doxycycline 100mg BID 或 Minocycline)，這類藥物主要利用其抗發炎特性而非殺菌效果。以及中強效類固醇 (如：Betamethasone 軟膏、Fluocinonide 軟膏)
 - **重度 (Grade 3)：**暫時停用 EGFR TKI，並考慮加入短期口服類固醇 (0.5 mg/kg/day 5 至 7 天)，待症狀緩解後減量重新給藥。

14.1.2 甲溝炎 (Paronychia)

- **機制與表現：**通常發生於治療數月後。指甲周圍組織紅腫、疼痛，甚至化膿，嚴重影響病患行走或手部功能。(98)
- **預防策略建議：**
 - 保持手足乾燥清潔，穿著寬楦頭鞋襪。
 - 定期修剪指甲但不做過度修飾。
 - 每日使用稀釋的白醋或優碘浸泡患部。
 - 嚴重肉芽組織增生時，需照會皮膚科進行硝酸銀燒灼或部分指甲拔除術。
- **治療策略：**
 - 使用局部類固醇或口服四環黴素類抗生素。

14.1.3 腹瀉 (Diarrhea)

- **發生率：**第二代藥物 Afatinib 與 Dacomitinib 的腹瀉發生率最高，Osimertinib 相對較低。
- **病理機制：**EGFR 抑制導致腸道氯離子分泌增加，引起分泌性腹瀉。(98)

- **管理策略：**

- **飲食衛教：**少量多餐，補充電解質水分。避免高纖維、乳製品、辛辣或油膩食物。
- **藥物介入：**病患應隨身攜帶 Loperamide。一旦發生不成形便，立即服用 4 mg，隨後每 2-4 小時服用 2 mg，直至腹瀉停止 12 小時。若 24 小時後仍無效，需就醫排除感染性腹瀉或脫水風險，並考慮暫停 TKI。

14.2 ALK/ROS1-TKI：心血管、視覺與神經毒性

- ALK 與 ROS1 抑制劑雖然療效顯著，但其副作用譜系與 EGFR-TKI 截然不同，臨床監測重點需轉向心臟與神經系統。

14.2.1 心搏過緩 (Bradycardia)

- **關聯藥物：**Crizotinib, Alectinib, Brigatinib, Ceritinib。
- **機制：**ALK 抑制劑可能影響心臟傳導系統。
- **監測重點：**定期監測心率與血壓。若出現症狀性心搏過緩 (暈眩、昏厥)，應審視是否合併使用 β -blockers 或鈣離子通道阻斷劑 (Non-DHP CCB)，並考慮調整劑量。

14.2.2 視覺障礙 (Visual Disturbances)

- **關聯藥物：**Crizotinib (發生率極高，約 60%)。
- **表現：**視覺殘影、畏光、光適應障礙。通常發生在晨起或光線變化時。
- **衛教：**這屬於視網膜效應而非視神經毒性，通常不需停藥，症狀會隨適應而減輕。需提醒病患夜間駕駛或操作機械時需格外小心。

14.2.3 中樞神經系統 (CNS) 毒性：Lorlatinib 的特殊挑戰

第三代 ALK 抑制劑 Lorlatinib 為了克服抗藥性突變並穿透血腦障壁，其分子設計使其在腦中濃度極高，導致獨特的 CNS 副作用。

- **症狀表現：**
 - **認知功能障礙：**記憶力減退、注意力不集中、語言組織困難。

- **情緒改變**：易怒、焦慮、憂鬱，甚至出現自殺意念。
- **管理策略**：治療前應評估病患的基礎精神狀態。一旦出現 Grade 2 以上的 CNS 毒性，應立即暫停用藥。臨床經驗顯示，減量 (如從 100 mg 減至 75 mg 或 50 mg) 通常能有效改善 CNS 副作用且維持對腫瘤的抑制效果。
- **高血脂症**：Lorlatinib 極易引起高膽固醇血症與高三酸甘油酯血症。約 80% 以上病患需合併使用 Statin 類藥物 (如 Rosuvastatin) 或 Fibrates 進行管理，以預防心血管事件或胰臟炎。

14.2.4 間質性肺病 (ILD/Pneumonitis)

- 雖然發生率較低 (1-3%)，但在所有 ALK/ROS1 TKI (特別是 Brigatinib) 與 EGFR TKI (Osimertinib) 中均可能發生，且可能致命。
- **可能症狀**：乾咳、進行性呼吸困難、發燒。
- **診斷**：高解析度電腦斷層顯示毛玻璃狀病變 (Ground-glass opacities)。
- **處置與預防**：立即永久停藥，並給予高劑量類固醇治療。Brigatinib 在初始治療時需採 "Run-in" 劑量 (前 7 天 90mg，之後升至 180mg) 以降低早發性肺毒性風險。

14.3 RET-TKI 與其他標靶藥物毒性

1. RET 抑制劑 (Selpercatinib, Pralsetinib)：

- **高血壓**：需常規監測血壓。
- **出血風險**：術前需評估停藥時間。
- **Selpercatinib 特有毒性**：過敏反應，表現為發燒、皮疹與肝功能指數上升；QT 間期延長。

2. MET 抑制劑 (Capmatinib, Tepotinib)：

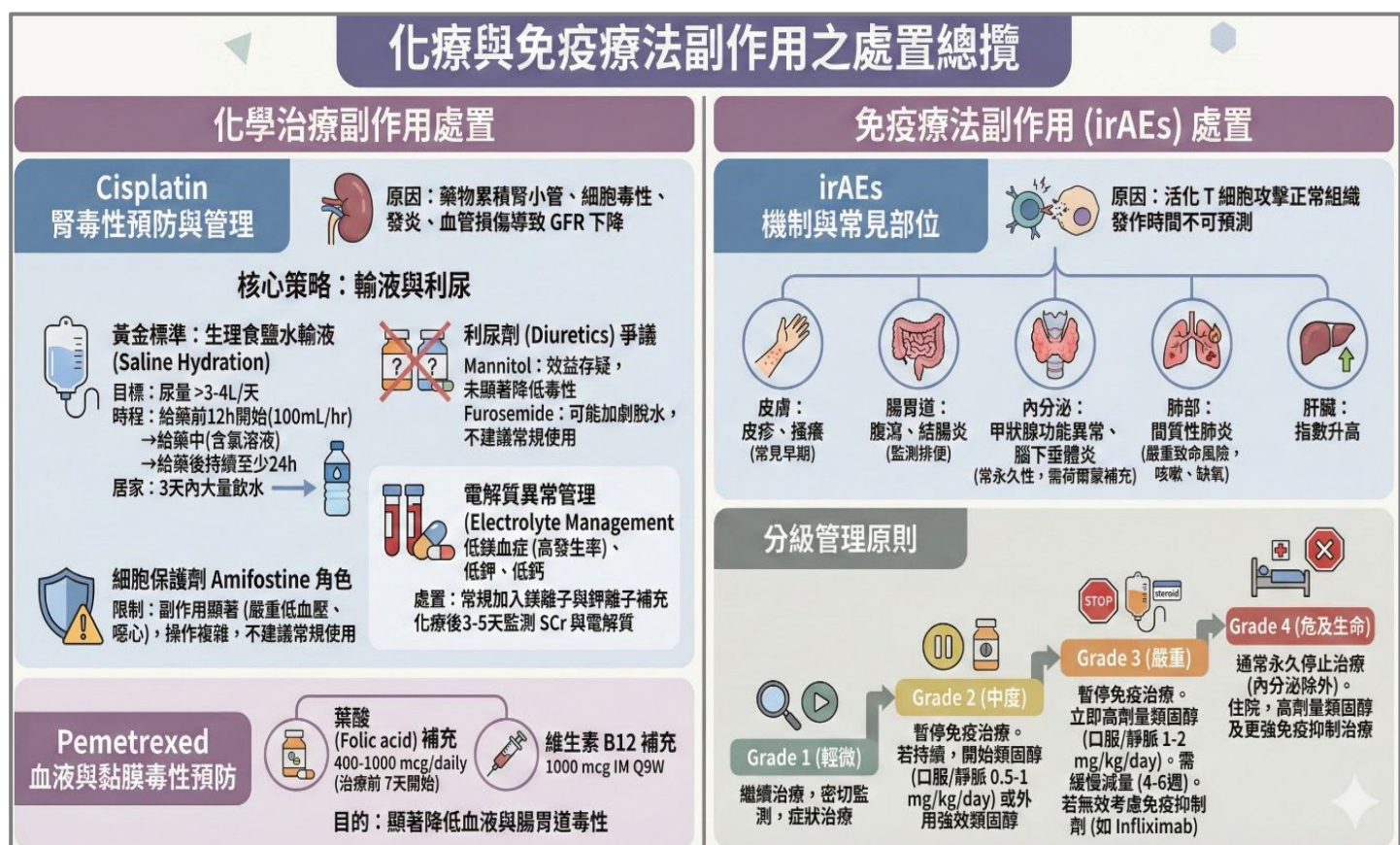
- **周邊水腫**：發生率極高 (可達 50% 以上)。這往往導致病患行走困難與生活品質下降。建議抬高患肢、穿著彈性襪，必要時使用利尿劑。
- **光敏感**：需嚴格防曬。

表 14：非小細胞肺癌酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 毒性總整理⁽⁹⁷⁾

標的	藥物名稱	標靶毒性 (On-Target)	特殊/脫靶毒性	管理與監測重點
EGFR	Erlotinib, Gefitinib Afatinib, Dacomitinib Osimertinib	皮疹、甲溝炎、 腹瀉 (Afatinib 腹瀉最嚴重， Osimertinib 較 輕微)	間質性肺病 黏膜炎 QT 間期延長 (Osimertinib)	預防性保濕、防曬 Loperamide 備用 監測心電圖與呼吸症 狀
ALK	1st Gen: Crizotinib 2nd Gen: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib 3rd Gen: Lorlatinib	心動過緩 周邊水腫	視覺障礙 (Crizotinib) CPK 升高 (Alectinib, Brigatinib) CNS 毒性、 高血脂 (Lorlatinib) 胃腸道不適 (Ceritinib)	心率監測 血脂監測 精神狀態評估 Ceritinib 建議隨餐 服用減輕 GI 毒性
ROS1	Crizotinib, Entrectinib Repotrectinib	心動過緩 周邊水腫	體重增加 味覺改變 暈眩	監測體重 防跌倒衛教
MET	Capmatinib Tepotinib	周邊水腫 (極常 見)	肝毒性 光敏感 澱粉酶/解脂酶升高	抬高下肢、彈性襪 監測肝腎功能
RET	Selpercatinib Pralsetinib	高血壓 出血事件	過敏反應 (Selpercatinib) 甲狀腺功能低下	監測血壓、甲狀腺功 能 術前停藥

			傷口癒合不良	
BRAF	Dabrafenib + Trametinib Encorafenib + Binimetinib	皮膚毒性 (手足 不良反應) 高血壓	發燒 心肌病變 葡萄膜炎	發燒衛教 (退燒藥、 多喝水) 眼科檢查 心臟超音波
KRAS G12C	Sotorasib Adagrasib	腹瀉、噁心	肝毒性 間質性肺病	密切監測肝功能指數
HER2	Trastuzumab deruxtecan	噁心、嘔吐、疲 倦	間質性肺病 左心室功能下降	嚴格監測任何呼吸道 症狀 定期心臟超音波

- 下圖為化療與免疫相關副作用之預防與處置方式：



14.4 Cisplatin 腎毒性之預防與管理

- Cisplatin 作為化療組合療法的基石，在 NSCLC 術後輔助治療及晚期一線治療中仍佔不可或缺的地位。然而，腎毒性若未妥善預防，將導致急性腎損傷甚至慢性腎衰竭。

14.4.1 腎毒性病理機制與風險因子

順鉑進入體內後，會在腎臟近端腎小管細胞內累積。

- **直接細胞毒性：**順鉑活化細胞內的凋亡與壞死路徑，導致腎小管細胞死亡。
- **發炎反應：**引發強烈的局部發炎反應，招募發炎細胞進一步破壞組織。
- **血管損傷：**導致腎血管收縮，造成缺血性傷害。

這些機制共同導致腎絲球過濾率下降、血清肌酸酐上升及電解質流失。

高風險族群包括：高齡、脫水、低白蛋白血症、高尿酸血症及合併使用其他腎毒性藥物的病患。

14.4.2 輸液與利尿策略：實證與爭議

預防順鉑腎毒性的核心原則是「稀釋尿中藥物濃度」與「縮短藥物與腎小管接觸時間」。

- **輸液治療 (Hydration) - 黃金標準**

生理食鹽水 (Saline) 輸液是預防腎毒性最有效的手段。氯離子 (Cl⁻) 的高濃度有助於維持順鉑在尿液中的穩定狀態，減少其轉化為更具毒性的水合型態。

- **建議方案 (參考 ESCP SIG 建議)：** ⁽⁹⁹⁾

- **總量：**目標維持尿量 > 3-4 公升/天，持續 2-3 天。
- **預防性輸液 (Pre-hydration)：**給藥前 12 小時開始，以 100 mL/hr 給予生理食鹽水。
- **給藥期間與之後：**順鉑須泡製於含氯溶液中，給藥後持續輸液至少 24 小時。
- **居家照護：**鼓勵病患在化療後 3 天內大量飲水。

- **3.2.2 利尿劑 (Diuretics) 之使用**

過去常規使用 Mannitol 或 Furosemide 來強迫利尿，但現代證據顯示其效益存疑。

- **Mannitol**：雖然早期理論認為 Mannitol 可減少細胞腫脹，但臨床研究 (如 Santoso et al., 2003) 指出，與單純輸液相比，加入 Mannitol 並未顯著降低腎毒性，甚至在某些重複給藥的週期中，使用 Mannitol 組別的腎功能惡化更明顯。⁽¹⁰⁰⁾
- **Furosemide**：可能加劇脫水，進一步惡化腎灌注，**不建議**常規用於預防腎毒性。
- **結論**：除非病患有 Fluid Overload 的風險，否則單純且充足的生理食鹽水輸液優於合併使用利尿劑。

14.4.3 電解質異常與補充

順鉑造成的腎小管損傷會導致電解質的重吸收障礙，最常見的是**低鎂血症** (Hypomagnesemia)。

- **低鎂血症**：發生率極高，且可能在單次給藥後就出現。低鎂往往伴隨難以矯正的低鉀血症與低鈣血症。
- **處置建議**：所有的順鉑輸液計畫中，**必須**常規加入鎂離子 (Magnesium Sulfate) 與鉀離子 (KCL)，而非等到發生異常才補充。建議在化療後 3-5 天監測 SCr 與電解質濃度。

14.4.4 細胞保護劑：Amifostine 的角色

Amifostine 是一種有機硫磷酸化合物，能清除自由基並保護正常細胞。⁽¹⁰¹⁾

- **臨床限制**：雖然有效，但 Amifostine 本身副作用顯著，包括嚴重的**低血壓** (Hypotension)、噁心嘔吐、打噴嚏與潮紅。
- **給藥注意事項**：
 - 若必須使用，需在給藥前 **24 小時暫停所有降血壓藥物**。
 - 給藥期間每 5 分鐘監測血壓。若 SBP 大幅下降(如下降 > 20-50 mmHg)，立即停止輸注。
 - 由於其副作用與操作複雜性，臨床實務上**不建議**常規使用。

14.5 Pemetrexed 血液毒性與黏膜毒性之預防：

- 必須補充 **葉酸 (Folic acid)** 400-1000 mcg/daily (治療前 7 天開始) 與 **維生素 B12** 1000 mcg IM Q9W，以顯著降低血液與腸胃道毒性。⁽¹⁰²⁾

14.6 免疫相關副作用 (Immune-Related Adverse Events, irAEs)

免疫治療透過活化 T 細胞攻擊腫瘤，但也可能導致免疫系統攻擊正常組織。irAEs 可發生在任何器官，發作時間不可預測。⁽¹⁰³⁾

14.6.1 irAEs 常見部位：

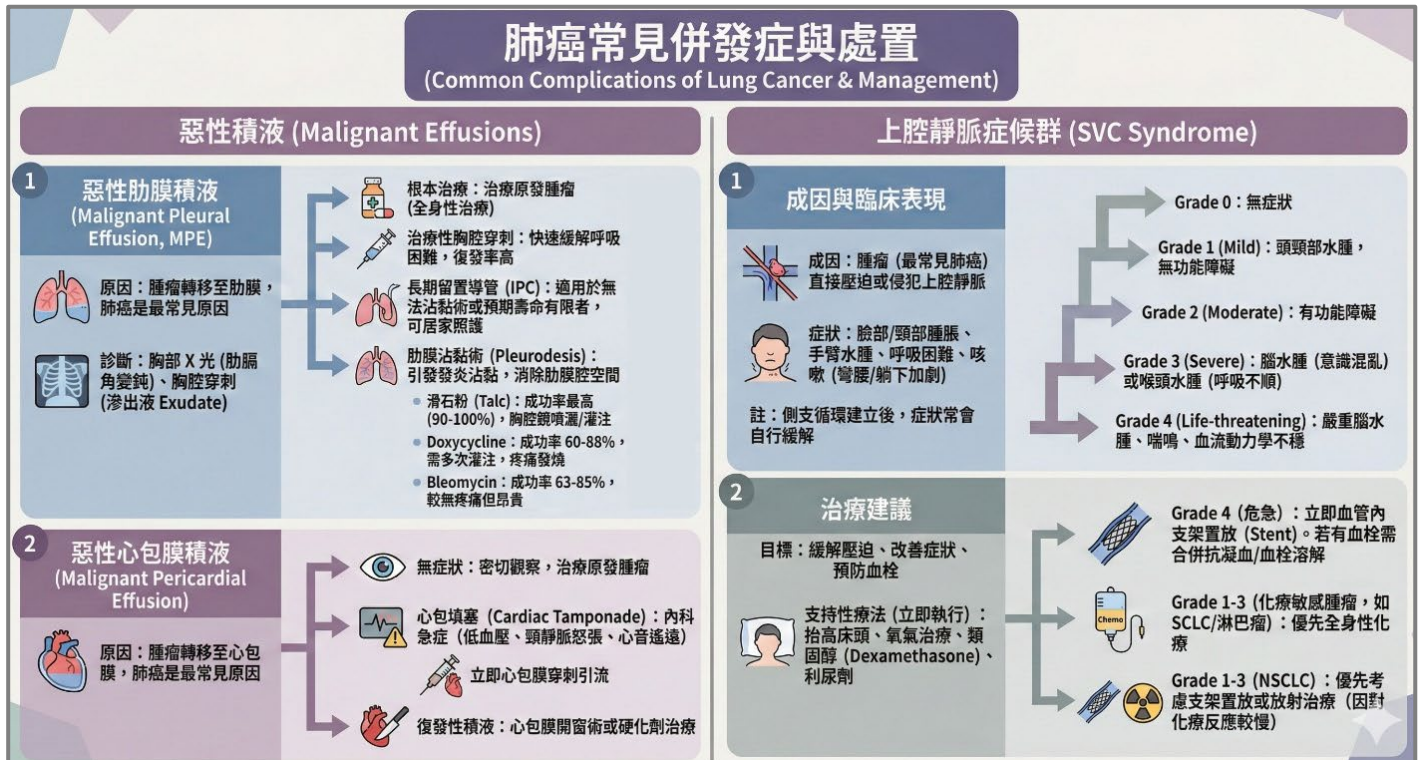
- **皮膚**：皮疹、搔癢(最常見，通常早期出現)。
- **腸胃道**：腹瀉、結腸炎 (Colitis)。需監測排便次數，排除感染。
- **內分泌**：甲狀腺功能低下/亢進 (需定期監測 TSH, fT4)、腦下垂體炎、第一型糖尿病。內分泌副作用通常是永久性的，需長期荷爾蒙補充。
- **肺部**：間質性肺炎 (Pneumonitis)。這是最嚴重且可能致死的副作用。症狀包括咳嗽、呼吸困難、血氧下降。
- **肝臟**：肝指數 (AST/ALT) 升高。

14.6.2 分級管理原則 (Grading & Management)：

- **Grade 1 (輕微)**：通常可繼續治療，密切監測，給予症狀治療。
- **Grade 2 (中度)**：暫停免疫治療，直到副作用緩解至 Grade 1 或消失。若持續不退，考慮開始使用類固醇 (Prednisone 或 Methylprednisolone IV 0.5-1 mg/kg/day)。若為皮膚毒性則可使用強效外用類固醇。
- **Grade 3 (嚴重)**：暫停免疫治療。立即開始高劑量皮質類固醇 (口服 Prednisone 1-2 mg/kg/day 或靜脈 Methylprednisolone)。類固醇需在 4-6 週內緩慢減量 (Taper)。若 48-72 小時無效，需考慮免疫抑制劑 (如 Infliximab)。
- **Grade 4 (危及生命)**：通常永久停止 ICPI 治療 (內分泌副作用除外)。需住院並給予高劑量類固醇及更強的免疫抑制治療 (如 Infliximab)。

第十五章、肺癌常見併發症與處置

- 晚期肺癌病患常因腫瘤轉移或局部侵犯，導致嚴重的生理併發症。及時且正確的處置不僅能緩解症狀，更是防止病情急劇惡化的關鍵。



15.1 惡性積液 (Malignant Effusions)

- 約 15% 的癌症病患會發生惡性積液，其中肺癌是導致惡性肋膜積液 (Malignant Pleural Effusion, MPE) 最常見的原因 (佔 35%)。(7)(104)

15.1.1 惡性肋膜積液

- **診斷**：胸部 X 光通常可見肋膈角變鈍。確診需依賴**胸腔穿刺 (Thoracentesis)** 進行液體分析。若液體 Cholesterol > 0.45 mg/dL 或 LDH > 血清正常上限的 0.45 倍，則定義為滲出液 (Exudate)，多數惡性積液且常帶血色。
- **治療策略**：
 1. **治療原發腫瘤**：全身性治療是控制積液的根本。

2. **治療性胸腔穿刺 (Therapeutic Thoracentesis)**：用於快速緩解呼吸困難，但復發率高。
3. **肋膜沾黏術 (Pleurodesis/Sclerotherapy)**：適用於肺部擴張良好但積液反覆復發的病患。目的是引發肋膜發炎沾黏，消除肋膜腔空間。
 - **滑石粉 (Talc)**：成功率最高 (90-100%)，可透過胸腔鏡噴灑 (Poudrage) 或胸管灌注 (Slurry)。副作用包括疼痛與發燒。
 - **Doxycycline**：成功率 60-88%，需多次灌注，伴隨疼痛與發燒。
 - **Bleomycin**：成功率 63-85%，較無疼痛但價格昂貴。
4. **長期留置導管 (Indwelling Pleural Catheter, IPC)**：TIME2 試驗顯示，對於無法進行沾黏術或預期壽命有限的病患，IPC 在改善呼吸困難與生活品質方面不亞於滑石粉沾黏術，且可居家照護。

15.1.2 惡性心包膜積液 (Malignant Pericardial Effusion)

- 肺癌是造成惡性心包膜積液最常見的原因。
- **處置**：
 - **無症狀**：密切觀察，治療原發腫瘤。
 - **心包填塞 (Cardiac Tamponade)**：屬內科急症 (低血壓、頸靜脈怒張、心音遙遠)。需立即進行**心包膜穿刺引流 (Pericardiocentesis)**。
 - **復發性積液**：考慮心包膜開窗術 (Pericardial Window) 或硬化劑治療。

15.2 上腔靜脈症候群 (SVC Syndrome)

- **成因**。上腔靜脈症候群是由於**腫瘤 (最常見為肺癌，佔 75-80%)** 直接壓迫或侵犯上腔靜脈，導致頭頸部與上肢血液回流受阻。⁽¹⁰⁵⁾

15.2.1 上腔靜脈症候群的臨床表現與分級

- **症狀**：因上腔靜脈回流受阻導致，**臉部或頸部腫脹、手臂水腫、呼吸困難、咳嗽** (特別是彎腰或躺下時加劇)。但側支循環會在數週內擴張，使上身靜脈壓隨時間下降，症狀常會自行

緩解。

- **嚴重度分級 (Grading System) :**

- **Grade 0 :** 無症狀，僅影像學發現。
- **Grade 1 (Mild) :** 頭頸部水腫，無功能障礙。
- **Grade 2 (Moderate) :** 有功能障礙 (如轉頭受限)。
- **Grade 3 (Severe) :** 腦水腫 (意識混亂) 或喉頭水腫 (呼吸不順)。
- **Grade 4 (Life-threatening) :** 嚴重腦水腫、喘鳴 (Stridor)、血流動力學不穩。

15.2.2 上腔靜脈症候群的治療建議：

- **治療目標為緩解壓迫、改善症狀並預防血栓**

- **支持性療法。建議立即執行：**

- **抬高床頭：**利用重力幫助血液回流，減輕顏面與腦部水腫。
- **氧氣治療：**緩解呼吸困難。
- **類固醇療法：**如 Dexamethasone，用於減輕腫瘤周邊的發炎水腫。雖臨床效益未完全證實，但對於淋巴瘤或接受放療者特別有效。
- **利尿劑：**減輕全身性體液負荷，然臨床效益未完全證實。

- **針對性治療：**

- **Grade 4 (危急)：**需立即進行**血管內支架置放 (Stent)**，這是緩解症狀最快的方法。若有血栓，需合併抗凝血或血栓溶解治療。
- **Grade 1-3 (化療敏感腫瘤，如 SCLC、淋巴瘤)：**優先給予全身性化療，腫瘤縮小後壓迫自然緩解。
- **Grade 1-3 (NSCLC)：**由於 NSCLC 對化療反應較慢，若症狀明顯，可優先考慮**支架置放**或**放射治療**。

References:

1. 衛生福利部國民健康署。111 年癌症登記報告。衛生福利部；2023。Accessed December 13, 2025.

<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>.

2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients: Early and Locally Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. Version 2025. NCCN; 2025. Accessed December 13, 2025. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung-early-stage-patient.pdf>.
3. Global burden of lung cancer in 2022 and projected burden in 2050 - PubMed Central. Accessed December 13, 2025 . <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11557091/>
4. Liu HI, Chiang CJ, Su SY, et al. Incidence trends and spatial distributions of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in Taiwan. *Sci Rep*. 2023;13(1):1655. Published 2023 Jan 30.
5. Zhu QG, Zhang SM, Ding XX, He B, Zhang HQ. Driver genes in non-small cell lung cancer: Characteristics, detection methods, and targeted therapies. *Oncotarget*. 2017;8(34):57680-57692. Published 2017 Apr 10.
6. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):362-387.
7. Mann J. Lung Cancer. In: *Oncology Pharmacy Preparatory Review and Recertification Course*. American Society of Health-System Pharmacists; American College of Clinical Pharmacy; 2024:1-116.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2025. Accessed December 14, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
9. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2039-2051.
10. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with *KRAS* p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2371-2381.
11. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-1064.
12. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in *ROS1* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(2):118-131.
13. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With *HER2*-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(31):4852-4863.
14. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.
15. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group.
16. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-3559.
17. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137-147.
18. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMPpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357.
19. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):491-503.
20. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-1985.
21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.
22. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018-2029.
23. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
24. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092.
25. Chang GC, Chiu CH, Yu CJ, et al. Low-dose CT screening among never-smokers with or without a family history of lung cancer in Taiwan: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(2):141-152.
26. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513.
27. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011;11 Spec



No A(1A):S79-S84. Published 2011 Oct 3.

28. Taiwan National Lung Cancer Early Detection Screening Program Targets Smokers and Nonsmokers With Family History - The ASCO Post. Accessed December 13, 2025. <https://ascopost.com/issues/november-25-2023-supplement-iaslc-highlights/taiwan-national-lung-cancer-early-detection-screening-program-targets-smokers-and-nonsmokers-with-family-history/>.
29. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615-623.
30. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):85-93.
31. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3516-3524.
32. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3016-3024.
33. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-360.
34. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):695-701.
35. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):29-34.
36. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274-1286.
37. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(6):CD002140. Published 2010 Jun 16.
38. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3120-3125.
39. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*. 2015;87(3):232-240.
40. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5883-5891.
41. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3454-3460.
42. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125.
43. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-1948.
44. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. Published online October 17, 2025.
45. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer*. 2014;110(1):55-62. doi:10.1038/bjc.2013.721
46. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735-742.
47. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-151.
48. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell

- lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-1466.
49. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1536-1544.
 50. Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol.* 2024;35(1):77-90.
 51. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):538-547.
 52. Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(30):3391-3402.
 53. Jänne PA, Wang BC, Cho BC, et al. First-Line Mobocertinib Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With *EGFR* Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase III EXCLAIM-2 Trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(13):1553-1563.
 54. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2027-2039.
 55. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654-1667.
 56. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917-929.
 57. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):874-886.
 58. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1121-1126.
 59. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, 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;21(2):271-282.
 60. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol.* 2022;17(1):103-115.
 61. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With *BRAF*^{V600}-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(21):3700-3711.
 62. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with *KRAS* p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371-2381.
 63. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*G12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10378):733-746.
 64. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a *KRAS*G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2022;387(2):120-131.
 65. Wolf J, Hochmair M, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated non-small-cell lung cancer: final results from the open-label, phase 2 GEOMETRY mono-1 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(10):1357-1370.
 66. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(9):1260-1266.
 67. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-824. doi:10.1056/NEJMoa2005653.
 68. Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. *Ann Oncol.* 2022;33(11):1168-1178.
 69. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With *HER2*-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(31):4852-4863.
 70. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-540.
 71. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, 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;21(2):271-282.
 72. Solomon, B.J. et al. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial *Annals of Oncology*, Volume 34, S787 - S788 1372P.

73. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
74. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-1339.
75. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
76. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992-1998.
77. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-2301.
78. Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1999-2006.
79. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol*. 2023;18(6):755-768.
80. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.
81. Yang JC, Wang M, Doucet L, et al. Phase II Dose-Randomized Study of Sunvozertinib in Platinum-Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations (WU-KONG1B). *J Clin Oncol*. 2025;43(29):3198-3208.
82. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211.
83. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-2031.
84. Peters S, Cho BC, Luft AV, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol*. 2025;20(1):76-93.
85. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-3551.
86. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2895-2902.
87. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-2550.
88. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(34):4349-4357.
89. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2055-2062.
90. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-673.
91. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2354-2362.
92. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143-155.
93. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135.
94. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*.

- 2015;373(17):1627-1639.
95. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
 96. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
 97. Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):262. Published 2023 Jul 7.
 98. Aw DC, Tan EH, Chin TM, Lim HL, Lee HY, Soo RA. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(1):23-31.
 99. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M; European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61(6):903-909.
 100. Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(1):13-18.
 101. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):127-145.
 102. U.S. Food and Drug Administration. *Pemetrexed for Injection Prescribing Information*. Revised April 2023. Accessed December 10, 2025. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bd0ada98-3237-4465-8ba2-3a12c33116fb>.
 103. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126.
 104. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):839-849.
 105. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome--a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol*. 2008;3(8):811-814.