

 **Casebook**

# Post-3<sup>rd</sup> *EGFR-TKI* Resistance

---

Acquired resistance: non-targetable  
resistance mechanism

1



## 後 Osimertinib 時代的精準轉型： 從抗藥異質性看治療新契機

在台灣，肺癌長年位居十大癌症死因之首，其中非小細胞肺癌有相當高的比例屬於 *EGFR* 基因突變。隨著醫藥科技的進步，第三代 *EGFR*-TKI (Osimertinib) 已成為晚期非小細胞肺癌 *EGFR* 基因突變病人的標準一線治療，顯著延長了無惡化存活期並改善了腦轉移的控制，提升了整體的肺癌照護水準。然而，如同氣喘治療中仍有部分「嚴重氣喘」病人難以控制一般，在肺癌領域，當病人對 Osimertinib 產生抗藥性後，我們隨即面臨一群治療棘手且病情複雜的「後 Osimertinib 抗藥」族群。

這群病人在抗藥後的病情控制特別困難，更容易面臨疾病快速惡化與全身性轉移，不僅耗費相當比例的醫療資源，也給病人的身心健康與家庭帶來沉重的負擔。Osimertinib 抗藥後的治療是目前肺癌精準醫療的一大挑戰。這類抗藥機轉的異質性極高 (High Heterogeneity)，除了常見的 *EGFR* 依賴性突變，更多時候涉及了 *MET* 擴增、*HER2* 擴增、*PIK3CA* 變異等 bypass 活化，甚至發生組織學轉型。因此，臨床診斷和治療絕非單一模式可以解決，而是需要透過再次切片或液態切片進行次世代定序 (NGS)，進行全面的評估。

本 casebook 旨在透過實務案例的分享，深入探討臨床醫師在面對抗藥性後的策略轉型。從精確的診斷判讀到個人化治療方案的擬定，期許能帶給胸腔與重症醫學界的同仁實質的參考與啟發，共同提升肺癌照護的整體品質。

台灣胸腔暨重症加護醫學會  
理事長 陳育民 醫師

陳育民

# 肺腫瘤委員會召集人的話

近年來，雙特異性抗體、抗體藥物複合體 (ADC) 以及免疫檢查點抑制劑聯合抗血管新生療法等新興策略的出現，對這類抗藥病人治療的眾多目標 (如延長存活、症狀控制等)，帶來了明顯改善的契機。但在臨床實務上，針對不同抗藥機轉應如何精準選擇對應的後線策略，目前仍考驗著臨床醫師的判斷與經驗。

台灣胸腔暨重症加護醫學會一直致力於提升全國肺癌疾病的照護水準，參考並持續跟進世界最新的醫療進展。我們深知抗藥後治療的重要性，尤其是面對異質性極高的後 Osimertinib 時代，這更是胸腔專科醫師責無旁貸的承擔。

因此，我們匯集了臨床專家的真實世界案例與文獻回顧，參考國際與台灣的最新治療經驗，編撰了這本《**Post-3rd EGFR-TKI Resistance Casebook**》。我們希望這份案例集能為醫療團隊提供實用的參考。我們期望通過這份內容，能夠幫助晚期肺癌病人獲得更明確且可達成的後續治療成果，並為他們提供全方位的支持和關懷。

最後，特別感謝本案例集編輯團隊的辛勞。在繁瑣的資料蒐集與編撰過程中，以嚴謹的學術態度，將複雜的抗藥機制與臨床處置轉化為極具參考價值的專業內容，為精準醫療的推廣貢獻心力。

台灣胸腔暨重症加護醫學會  
肺腫瘤委員會召集人  
王金洲 醫師

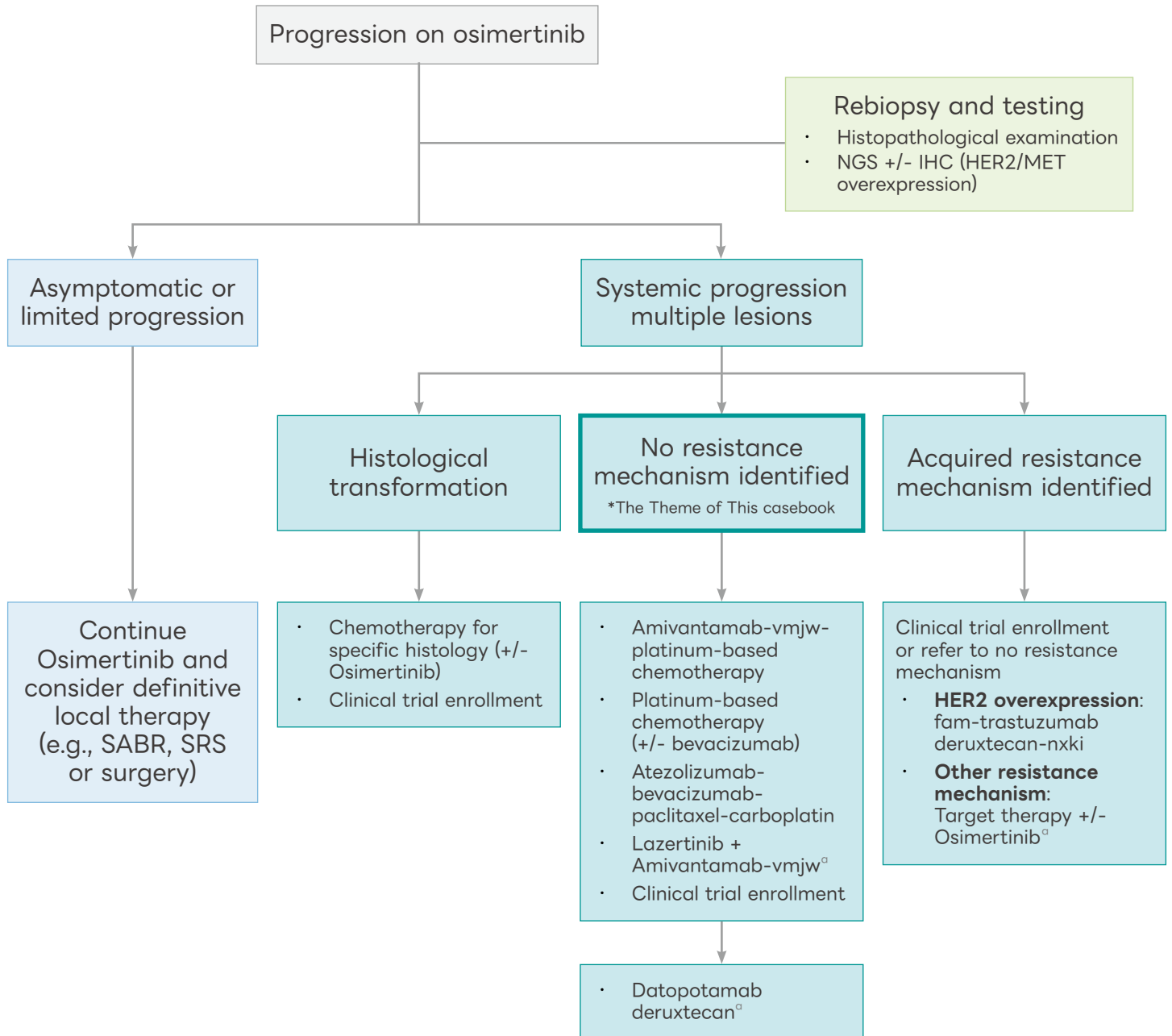


## 編輯團隊 (以姓氏筆畫排序)

高雄長庚紀念醫院 <b>王金洲</b> 醫師	高雄長庚紀念醫院 <b>李穗豪</b> 醫師	臺北榮民總醫院 <b>江起陸</b> 醫師	國立臺灣大學醫學院 附設醫院 <b>吳尚俊</b> 醫師	臺中榮民總醫院 <b>曾政森</b> 醫師
---------------------------	---------------------------	--------------------------	------------------------------------	--------------------------

# Post-3rd *EGFR*-TKI Resistance

## Management of Resistance Following 3<sup>rd</sup> Generation *EGFR* TKI Therapy



The figure presented is derived from a review of the NCCN, ASCO and ESMO guidelines, as well as selected literature focused on post-osimertinib management. It is provided for informational purposes only and is not intended to serve as a clinical guideline. All prescribing decisions should adhere to the applicable local product labeling and regulatory requirements.

<sup>a</sup> Not approved by Taiwan Food and Drug Administration.

Abbreviation: CT = chemotherapy; SABR = Stereotactic ablative radiotherapy; SRS = Stereotactic radiosurgery.

Reference: 1. NCCN guideline 2026 V1; 2. ESMO living guideline (2025 Jan); 3. Zhou, Qing et al. The Lancet Regional Health – Western Pacific, Volume 53, 101260.

# Case 1

## 41 y/o, Female

### 病人基本資料

BMI Normal

家族史 Nil

社會史 Never smoker

過去病史 Nil

既往/共病用藥 Nil

41 歲女性



### 現行病史 (History of Present Illness)

#### 2020/01/14

病人主訴：右胸痛、呼吸困難持續 4 週。

初步診斷：經 EBUS Biopsy 診斷為 carcinoma, poorly differentiated, TTF-1 (+), P40 (-), PD-L1 (SP263) TPS 20%, Stage IVA (19Del)  
ECOG PS : 1

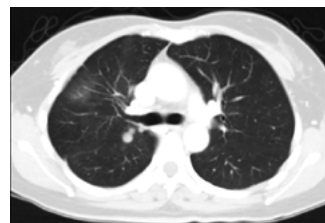


#### 2020/01/22 (1L: Afatinib)

第一線治療：Afatinib 40mg/day + SBRT to primary tumor (2020/08/13, 5Fr.)

#### 2021/08/04 (1L 疾病惡化 [VATS Biopsy 2021/08/06])

Biopsy : RLL wedge resection and pleural nodule biopsy  
Pathology : both adenocarcinoma, TTF-1 (+)  
Resistance to 1L : 19Del + T790M (Cobas v2)



#### 2021/09/01 (2L: Osimertinib)

Osimertinib 治療至 2022/11/02

最佳反應：PR  
PFS : 14.2 個月

#### 2022/11/02 (2L 疾病惡化 [Osimertinib PD])

PET scan (2022/11/11) 確認 PD

Osimertinib 惡化後進行二次切片 (Re-biopsy)，結果顯示仍為肺腺癌



#### 2022/12/08 (3L: Ami + Chemo)

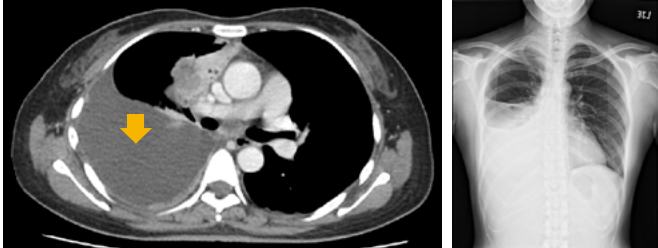
Carboplatin + Pemetrexed + Amivantamab (x4)，  
後接 Pemetrexed + Amivantamab 維持治療

#### 2023/12/09 (3L Follow-up)

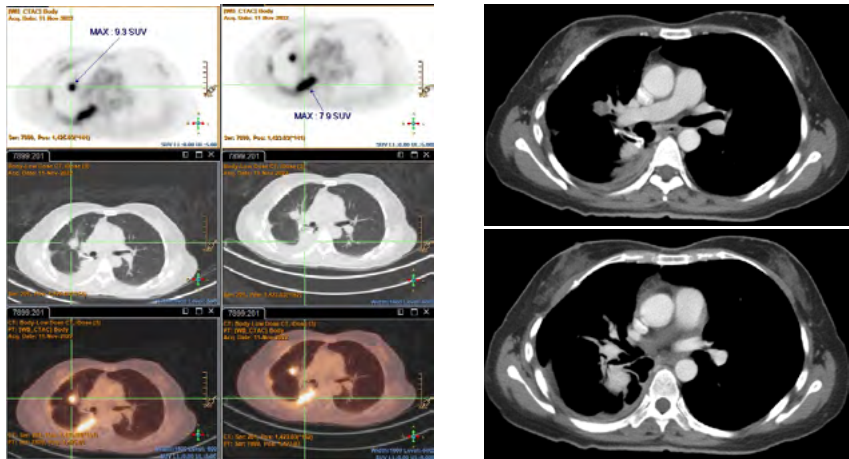
PFS : 12.2 個月 (ongoing)

OS : 69.5 個月 (ongoing) (as of 2025/10/29)

## 檢查與初診鑑別診斷 (Differential Diagnosis)

Symptoms	Genetics & Markers
<ul style="list-style-type: none"> <li>右胸痛</li> <li>呼吸困難</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>EGFR</i> (Cobas v2) : 19Del</li> <li>PD-L1 (SP263) : 20% TPS</li> </ul>
Pathology	Imaging
<ul style="list-style-type: none"> <li>EBUS Biopsy: Carcinoma, poorly differentiated</li> <li>Pleural Effusion (Exudate), N/L Ratio: 12/56</li> <li>TTF-1 (+), P40 (-)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CXR &amp; CT : RUL 腫瘤併惡性肋膜積液</li> </ul> 
Final Diagnosis & Staging	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lung adenocarcinoma, RUL, cT2aN2M1a, Stage IVA (2020/01/22)</li> </ul>	

## 疾病評估與治療計畫 (Assessment & Plan)

<ul style="list-style-type: none"> <li>Osimertinib 治療 14.2 個月後 PD。</li> <li>Osimertinib 惡化後進行二次切片，結果顯示仍為腺癌。</li> </ul>	<p>2022/11/11 → 2022/11/30</p> 
--	---

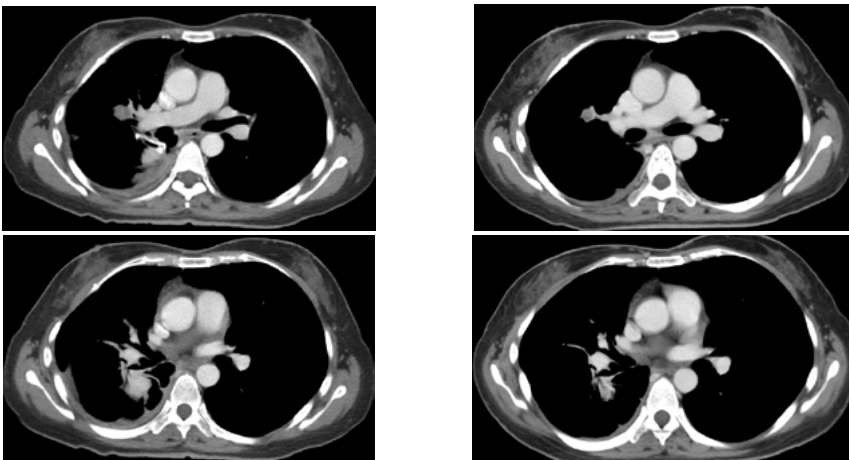
### Resistance Diagnosis

- 經 Foundation CDx 檢測，除了維持 *EGFR* 19Del 外，亦偵測到 T790M、*APC* G977fs\*3、*BRAF* L485W、RB1 剪接位點突變及 *TP53* I195T
- 臨床歸類：Non-targetable resistance

### Plan

- 當時 Non-targetable resistance 的標準治療雖為含鉑化療，但考量 MARIPOSA-2 臨床試驗正在進行，故建議病人優先加入試驗。隨著後續結果發表，證實 Amivantamab 聯合化療 (Ami+Chemo) 相比單純化療，能顯著改善此族群的 PFS (HR=0.48)。
- 治療決策 (2022/06/06)：Carboplatin + Pemetrexed + Amivantamab (x4 cycles)，接續 Pemetrexed + Amivantamab 維持治療。

## 治療反應與追蹤 (Follow-up)

治療方案	治療反應
<ul style="list-style-type: none"><li>Carboplatin + Pemetrexed + Amivantamab (MARIPOSA-2 臨床試驗，始於 2022/12/08)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>最佳反應：Partial Response (PR)</li><li>PFS：12.2 個月 (至 2023/12/09; ongoing)</li><li>OS：69.5 個月 (自 2020/01/14 ~ 2025/10/29; alive)</li></ul>
治療前後影像	
<ul style="list-style-type: none"><li>CT (2023/01/17) 顯示腫瘤縮小</li></ul>	<p>治療前 2022/11/30 → 治療後 2023/01/17</p> 
不良事件	
<ul style="list-style-type: none"><li>Chronic, Gr.1-2 skin/mucosa toxicities</li></ul>	

## 討論與總結 (Discussion/Summary)

- ▶ Osimertinib 抗藥後進行 re-biopsy/liquid biopsy 釐清抗藥機轉，是制定後續治療的關鍵。
- ▶ 本案例當時加入 MARIPOSA-2 臨床試驗，並分配到 Amivantamab + 化療的治療組合，PFS 截至目前為 12.2 個月，並持續追蹤中。

### Q1 Osimertinib 抗藥機轉為何？

Osimertinib 抗藥後，經 Foundation CDx 進行 NGS 檢測，結果並未發現如 *EGFR* C797S 或 *MET* 顯著擴增等已知的可標靶抗藥突變。此類抗藥機制不明確的病人，在臨床決策上即被歸類為「non-targetable」族群。

### Q2 基於此抗藥機轉，選擇 Amivantamab + 化療的臨床決策考量？

根據 2023 年 ESMO 發表的 MARIPOSA-2 臨床試驗結果<sup>1</sup>，對於 Osimertinib 治療失敗的病人，Amivantamab 聯合化療 (Ami+Chemo) 相比單純化療，能顯著延長疾病無惡化存活期 (mPFS 6.3 vs 4.2 個月, HR=0.48, p<0.001)。因此，對於「non-targetable」的病人，Ami+Chemo 是基於 Level 1 evidence 的標準治療新選擇。

Abbreviation: 19DEL = exon 19 deletion; AMI = amivantamab; CHEMO = chemotherapy; EBUS = endobronchial ultrasound; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR = epidermal growth factor receptor; NGS = next-generation sequencing; OS = overall survival; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SBRT = stereotactic body radiotherapy; T790M = threonine-790 to methionine mutation; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TPS = tumor proportion score; TTF-1 = thyroid transcription factor-1.

Reference: Passaro A et al. ESMO 2023. (LBA15).

## 病人基本資料

BMI Normal

家族史 Nil

社會史 Never smoker

過去病史 Nil

既往/共病用藥 Nil

## 女性



## 現行病史 (History of Present Illness)

**2021/01/11**

病人主訴：Nil

初步診斷：肺對肺轉移 Lung adenocarcinoma, Stage IVA (19Del)

ECOG PS：1

**2021/01/11 (1L: Osimertinib)**

第一線治療：Osimertinib

最佳反應：PR

**2022/05/24 (1L 疾病惡化 [Osimertinib PD])**

PFS：約 16.4 個月


病人在 Osimertinib 惡化後，拒絕進行二次切片

**2022/06/06 (2L: 加入 MARIPOSA-2 臨床試驗)**分配到 Amivantamab + Lazertinib + carboplatin + pemetrexed 的治療組別，  
治療至 2025/10/29**2025/10/29 (2L Follow-up)**

PFS：38.9 個月 (ongoing)

OS：57.5 個月 (ongoing) (as of 2025/10/29)

## 檢查與初診鑑別診斷 (Differential Diagnosis)

Symptoms	Genetics & Markers
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EGFR : 19Del</li> <li>PD-L1 : 0%</li> </ul>
Pathology	Imaging
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lung adenocarcinoma, LUL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>轉移 : Lung to lung metastasis, Pleural effusion</li> </ul> <p>2022/06/01</p> 
Final Diagnosis & Staging	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lung adenocarcinoma, LUL, cT4N0M1a, Stage IVA</li> </ul>	

## 疾病評估與治療計畫 (Assessment & Plan)

- Osimertinib 治療 16.4 個月後 PD。
- ECOG PS : 1

2022/06/01



2022/07/27



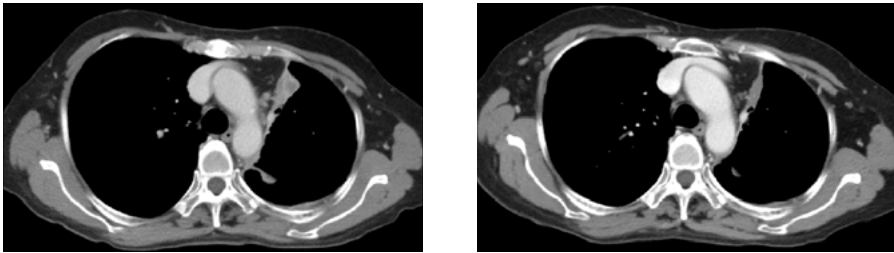
### Resistance Diagnosis

- 病人在 Osimertinib 惡化後拒絕進行二次切片，因此無 NGS 數據
- 臨床歸類 : Non-targetable resistance

### Plan

- 依據 MARIPOSA-2 入選標準，當時二次切片並非強制性，故臨床上將其歸類為 non-targetable 族群，並建議病人加入臨床試驗。後續試驗結果雖顯示 Ami + Laz + Chemo 的 mPFS 為 8.3 個月 (HR=0.41)，但最終此治療組合並未取得台灣適應症。
- 治療決策 (2022/06/06)** : Carboplatin + Pemetrexed + Amivantamab + Lazertinib。

## 治療反應與追蹤 (Follow-up)

治療方案	治療反應
<ul style="list-style-type: none"><li>Amivantamab + Lazertinib + Carboplatin + Pemetrexed (MARIPOSA-2 臨床試驗始於 2022/06/06)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>最佳反應：Partial Response (PR)</li><li>PFS：38.9 個月 (till 2025/10/29, ongoing)</li><li>OS：~57.5 個月 (自 2021/01/11 ~ 2025/10/29; alive)</li></ul>
治療前後影像	
<ul style="list-style-type: none"><li>CT (2022/07/27) 顯示腫瘤改善</li></ul>	<p>治療前 2022/06/01 → 治療後 2022/07/27</p> 
不良事件	
<ul style="list-style-type: none"><li>Chronic, Gr.1-2 skin/mucosa toxicities</li><li>Venous thromboembolism (VTE) (2022/09/26)</li></ul>	

## 討論與總結 (Discussion/Summary)

- ▶ Osimertinib 抗藥後釐清抗藥機轉是制定後續治療的關鍵。
- ▶ 國際治療指引普遍建議，當標準治療失敗後，應優先評估加入臨床試驗的可行性。本案例依此原則加入 MARIPOSA-2 臨床試驗，並分配到 Ami + Laz + Chemo 的治療組合，截至目前 PFS 為 38.9 個月，並持續追蹤中。

### Q1 Safety Profile: VTE Risk in MARIPOSA-2<sup>1</sup>

本案例在治療中發生 VTE。根據臨床試驗數據，Ami + Laz + Chemo 組別的 VTE 風險較高，需密切監測。而根據仿單建議，開始使用 Amivantamab 合併 Lazertinib 治療時，應於最初 4 個月治療期間施行預防性抗凝血治療，以防發生靜脈血栓栓塞 (VTE) 事件。

Medication	Osimertinib	Laz + Ami	Chemotherapy	CT + Ami	CT + Ami + Laz
All grade VTE	9%	37%	5%	10%	22%
Grade ≥ 3 VTE	4%	11%	3%	2%	6%

### Q2 基於此抗藥機轉，選擇 MARIPOSA-2 方案的考量？

主要是考量此抗藥機轉為 Non-targetable，標準治療選擇有限。而當時正好有 MARIPOSA-2 試驗正在進行，因此我們建議病人加入臨床試驗。

Abbreviation: 19DEL = exon 19 deletion; AMI = amivantamab; EGFR = epidermal growth factor receptor; LAZ = lazertinib; MPFS = median progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PEM = pemetrexed; PFS = progression-free survival; PR = partial response; TKI = tyrosine kinase inhibitor; VTE = venous thromboembolism.

Reference: Passaro A et al. ESMO 2023. (LBA15).

## 病人基本資料

BMI Normal

家族史 Nil

社會史 Never smoker

過去病史 Nil

既往/共病用藥 Nil

36 歲女性



## 現行病史 (History of Present Illness)

2022/12

病人主訴：右胸痛與乾咳約半年至一年

初步診斷：CXR 顯示右肺腫塊。診斷為肺腺癌 Stage IV (19Del)

ECOG PS : 1

2023/01/03 (1L: Osimertinib)

第一線治療：Osimertinib

開始使用 Osimertinib (至 2023/05)

2023/06 (1L PD &amp; 2L 處置)

接受 Pemetrexed/Carboplatin (VI) 治療。

期間曾加入 Bevacizumab 並短暫嘗試 Pemetrexed + Capmatinib (至 2023/09)。

2023/10/23 (3L: IMpower150)

轉換至 IMpower150 方案

Atezolizumab/Bevacizumab/  
Paclitaxel/Cisplatin (ABCP) 方案

(至 2024/02/21)

PFS : 約 4.0 個月

## IMPOWER 150

2023/10/23 → 2023/11/09 → 2024/02/20



2024/03/05 (4L: Amivantamab)

使用 Amivantamab 治療

(至 2025/01/15)

PFS : 約 10.3 個月

## Amivantamab

2024/03/05 2024/03/21 → 2024/04/03 2024/04/15



2025/01/08 (Re-biopsy tissue NGS)

ERBB2 amplification - equivocal (copy number = 6)

嘗試性使用 HER2 target therapy 治療 (至 2025/03/01)


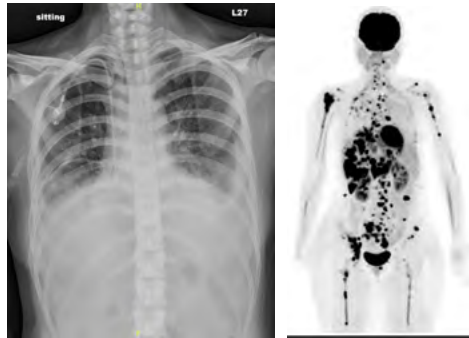
## 檢查與初診鑑別診斷 (Differential Diagnosis)

Symptoms	Genetics & Markers
<ul style="list-style-type: none"><li>右胸痛</li><li>乾咳</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>EGFR : 19Del</li></ul>
Pathology	
<ul style="list-style-type: none"><li>Lung adenocarcinoma, Stage IV</li></ul>	
Final Diagnosis & Staging	
<ul style="list-style-type: none"><li>Lung adenocarcinoma, Stage IV</li></ul>	

## 疾病評估與治療計畫 (Assessment & Plan)

<ul style="list-style-type: none"><li>採用 IMpower-150 方案，後續亦有嘗試雙特異性抗體 Amivantamab</li><li>病人在第一線 Osimertinib 僅維持 5 個月即惡化，顯示病情具有高度侵略性，且帶有預後不良指標 TP53 突變</li></ul>
Resistance Diagnosis
<ul style="list-style-type: none"><li>經手術二次切片，NGS 顯示帶有 19Del + TP53 (R273H) 突變，屬於 Non-targetable 族群</li></ul>
Plan
<ul style="list-style-type: none"><li>考量年輕病人且病程快，採用 IMpower150 方案及雙特異性抗體 Amivantamab</li></ul>

## 治療反應與追蹤 (Follow-up)

治療方案	治療反應
<ul style="list-style-type: none"><li>IMpower150 方案後接續 Amivantamab (始於 2023/10/23)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>2L chemo PFS : ~4.0 - 4.5 個月</li><li>3L IMpower150 PFS : ~4.0 個月</li></ul>
治療前後影像	
<p>治療前 2023/10/23</p> <p>惡性肋膜積液顯著消退</p> 	<p>治療後 2024/02/20</p> 
不良事件	
<ul style="list-style-type: none"><li>Nil</li></ul>	

## 討論與總結 (Discussion/Summary)

- TP53 突變與 EGFR-TKI 的原發性或早期獲得性抗藥密切相關。根據 IMpower150 研究，針對 EGFR 突變且先前 TKI 治療失敗的族群，ABCP 方案可顯著延長無惡化存活期 (mPFS 9.7 vs 6.1 個月)。**

### Q1 TP53 突變在 EGFR 治療中的臨床意義？

TP53 (R273H) 常與較短的 TKI 反應期相關，屬於 Non-targetable 的預後不良因子，且目前尚無標靶藥物可直接應對。

### Q2 IMpower150 方案在此類病人的優勢？

血管抑制劑 (Bevacizumab) 可調節免疫微環境，增加免疫細胞浸潤，與 Atezolizumab 產生協同作用，克服標靶藥物無法處理的旁路抗藥性。

Abbreviation: 19DEL = exon 19 deletion; AMI = amivantamab; CHEMO = chemotherapy; EBUS = endobronchial ultrasound; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR = epidermal growth factor receptor; NGS = next-generation sequencing; OS = overall survival; PD = progressive disease; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SBRT = stereotactic body radiotherapy; T790M = threonine-790 to methionine mutation; TKI = tyrosine kinase inhibitor; TPS = tumor proportion score; TTF-1 = thyroid transcription factor-1.

Reference: Passaro A et al. ESMO 2023. (LBA15).

# Case 4

## 74 y/o, Female

### 病人基本資料

BMI Normal

家族史 Nil

社會史 Never smoker

過去病史 Nil

既往/共病用藥 HTN, hyperlipidemia, CAD, 2-vessel-disease

74 歲女性



### 現行病史 (History of Present Illness)

2021/09

病人主訴：病人因冷汗就醫

初步診斷：CT 顯示 RLL 有 5 cm 腫塊併空洞化與淋巴結轉移，確診為 Stage IIIA (cT2bN2M0)  
ECOG PS : 1

2022/01/11 (1L: Osimertinib)

第一線治療：Osimertinib (至 2023/02)

PFS : 13.0 個月

2023/02/21 (2L 治療)

因 PD 轉換至 (Atezolizumab/Bevacizumab/  
Pemetrexed/Cisplatin) 共 6 個週期 (至 2023/08/02)

2023/09/15 (2L: Maintenance)

進行 Atezolizumab/Bevacizumab/Pemetrexed  
維持治療共 16 個週期 (至 2025/01/27)

2025/08/13 (2L PD)

CT 判定 PD，出現新發腦轉移 (0.72 cm) 與右腎上腺轉移  
PFS : 約 29.7 個月

2025/10/21 (後續處置)

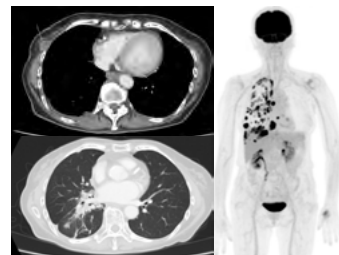
轉換為 Dacomitinib 治療

用藥考量：NGS (FoundationOne) : EGFR del-19, HER2 amplification 20x

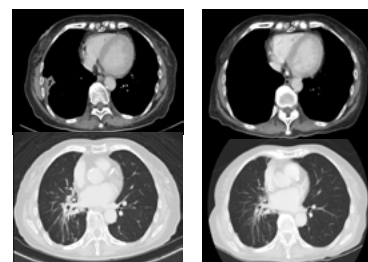
免疫染色：HER2 IHC (3+)

臨床決策：因目前無法使用 HER2 ADC 藥物，故先以 pan-HER TKI 作為嘗試性治療

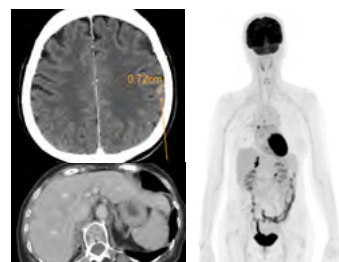
2022/12



2023/10 → 2025/02



2025/08




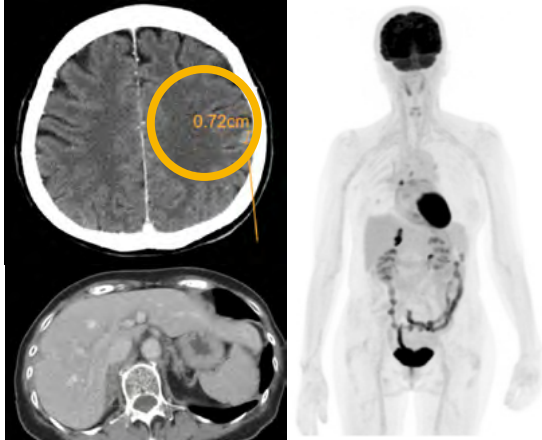
## 檢查與初診鑑別診斷 (Differential Diagnosis)

Symptoms	Genetics & Markers
<ul style="list-style-type: none"><li>冒冷汗</li><li>5 cm 肺部腫塊</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><i>EGFR</i> : 19Del</li></ul>
Pathology	
<ul style="list-style-type: none"><li>Lung adenocarcinoma</li></ul>	
Final Diagnosis & Staging	
<ul style="list-style-type: none"><li>Lung adenocarcinoma, cT2bN2M0, Stage IIIA</li></ul>	

## 疾病評估與治療計畫 (Assessment & Plan)

<ul style="list-style-type: none"><li>一線 Osimertinib 產生獲得抗藥性，且出現遠處新發轉移 (腦、腎上腺)</li></ul>
Resistance Diagnosis
<ul style="list-style-type: none"><li>經 CT 引導切片 (CT-guided biopsy) NGS 檢測，證實為 <i>EGFR</i> 19Del + <i>HER2</i> 擴增 (20x)，且 <i>HER2</i> IHC 為 3+。此為典型 Bypass 抗藥機轉</li></ul>
Plan
<ul style="list-style-type: none"><li>選擇 IMpower150 方案</li></ul>

## 治療反應與追蹤 (Follow-up)

治療方案	治療反應
<ul style="list-style-type: none"> <li>ABCP 後接續 Atezolizumab/Bevacizumab/Pemetrexed 維持治療 (始於 2023/02/21)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>最佳反應為 PR，疾病穩定控制長達兩年以上。</li> <li>PFS 統計自診斷至最後紀錄約 23.2 個月</li> </ul>
治療前後影像	
<p>治療前 2022/12</p> 	<p>Atez/Bev/Pem 維持治療 2025/08</p> 
不良事件	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nil</li> </ul>	

## 討論與總結 (Discussion/Summary)

- EGFR TKI 失敗後的治療策略：**呼應 IMpower150 次族群分析，對於曾接受 TKI 治療的 EGFR 突變病人，採用含抗血管生成的免疫化療 (類 ABCP 方案) 不僅能穩定腦轉移病灶，亦能帶來整體存活獲益。
- Non-targetable 抗藥機轉：**病人於再次惡化時測出 HER2 擴增，此為 Osimertinib 失敗後常見的非依賴型抗藥機轉，凸顯了基因重測 (Re-biopsy/NGS) 對於後續標靶轉換的重要性。

### Q1 為何選擇將 IMpower150 方案的 Paclitaxel 置換為 Pemetrexed<sup>1</sup> ?

- 優化耐受性：**原始 IMpower150 使用 Paclitaxel，但根據台大醫院 Wu et al. 的第二期臨床試驗，將其置換為 Pemetrexed 後能優化病人的藥物耐受性並降低毒性。此外，考量到亞洲族群特性與成本效益，該研究亦採用較低劑量的 Bevacizumab (7.5 mg/kg)。
- 臨床療效：**此改良方案 (Atezo + Bev + Pem + Platinum) 在 EGFR TKI 治療失敗的族群疾病控制：
  - ORR : 42.9%。
  - DCR : 100%。
  - mPFS : 6.3 個月。
- 生物標記：**對於 PD-L1 ≥ 1% 的病人，mPFS 可達 14.0 個月 (vs. PD-L1 < 1% 的 6.1 個月，p=0.022)。

Abbreviation: 19DEL = exon 19 deletion; ABCP = atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel; CAD = coronary artery disease; DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; HTN = hypertension; IHC = immunohistochemistry; MPFS = median progression-free survival; ORR = objective response rate; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PEM = pemetrexed; PFS = progression-free survival; PR = partial response; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Reference: 1. Wu SG, et al. Clin Transl Med. 2025;15(1):e70149;. 2. Socinski MA, et al. J Thorac Oncol. 2021;16(11):1909-1924.

# Case 5

## 66 y/o, Female

### 病人基本資料

BMI Normal

家族史 Nil

社會史 Never smoker

過去病史 Nil

既往/共病用藥 Nil

66 歲女性

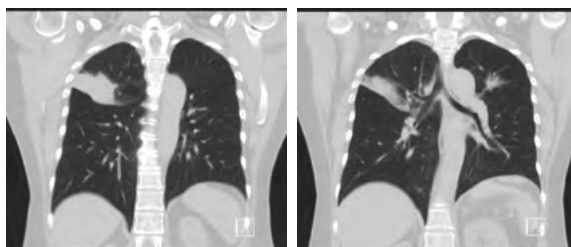


### 現行病史 (History of Present Illness)

2021/11/22

病人主訴：Nil  
初步診斷：右肺腺癌 Stage IVA (19Del, PD-L1 < 1%)  
ECOG PS : 1

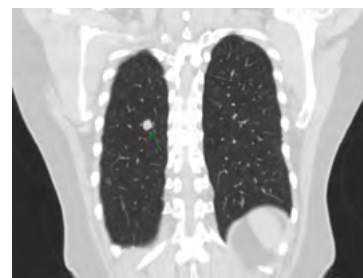
2021/11/10



2022/12/02 (2L: Osimertinib)

第一線治療：Afatinib，PFS 約 11 個月後 PD (至 2022/11/02)  
重切片偵測到 T790M (+)，開始第二線 Osimertinib (至 2024/04/01)  
2023/06 曾進行減積手術 (Debulking surgery)  
PFS : 16.0 個月

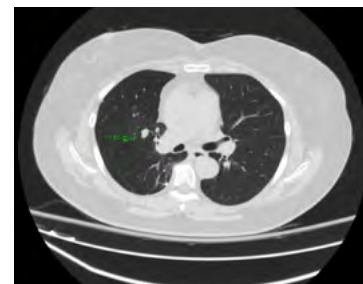
2024/04/01



2024/07/16 (2L PD & 後續處置)

接影像判定 PD，開始 Atezolizumab/Bevacizumab/  
Carboplatin/Pemetrexed 方案維持了 12 個月 (至 2025/07/04)  
PFS : 約 11.6 個月

2024/07/05



2025/10/09 (持續追蹤)

再次切除復發病灶送 NGS 廣泛型檢測

2025/11/07 (後續處置)

醫師建議轉換至 Amivantamab + Lazertinib

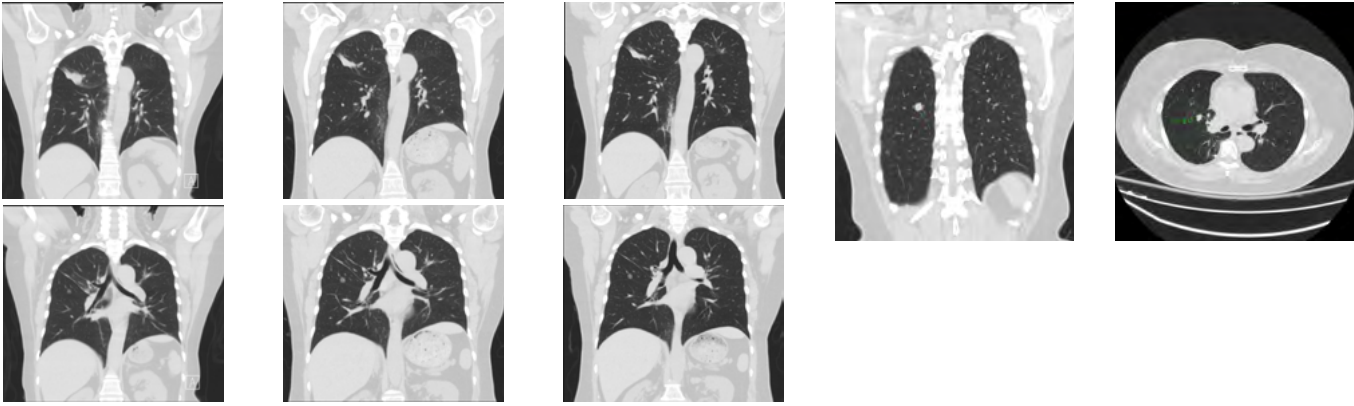
## 檢查與初診鑑別診斷 (Differential Diagnosis)

Symptoms	Genetics & Markers
<ul style="list-style-type: none"><li>肺部腫瘤增大</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><i>EGFR</i> : 19Del</li></ul>
Pathology	
<ul style="list-style-type: none"><li>侵犯性乳頭狀腺癌 (Invasive papillary adenocarcinoma)</li></ul>	
Final Diagnosis & Staging	
<ul style="list-style-type: none"><li>Invasive papillary adenocarcinoma, cT4N2M1a, Stage IVA</li></ul>	

## 疾病評估與治療計畫 (Assessment & Plan)

<ul style="list-style-type: none"><li>病人經歷兩代 TKI 與手術，抗藥後基因進化出包含細胞週期控制 (<i>CDK4</i>) 與信號通路 (<i>PIK3CA</i>) 的多重旁路變異</li></ul>
Resistance Diagnosis
<ul style="list-style-type: none"><li>2025/10 NGS 報告顯示高度異質性抗藥機轉：19Del、<i>PIK3CA</i> (p.Q546K)、<i>CTNNB1</i> (p.S33F)，以及 <i>CDK4</i> (34 copies)、<i>MDM2</i> (22 copies) 擴增</li></ul>
Plan
<ul style="list-style-type: none"><li>先考慮 Atezolizumab/Bevacizumab/Carboplatin/<b>Pemetrexed</b> 方案，在治療失敗後考慮轉換至 Amivantamab + Lazertinib</li></ul>

## 治療反應與追蹤 (Follow-up)

治療方案	治療反應
<ul style="list-style-type: none"><li>Afatinib -&gt; Osimertinib -&gt; IMpower150 -&gt; (Plan) Amivantamab + Lazertinib</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Atezolizumab/Bevacizumab/Carbo/Pemetrexed</b> : PFS 約 23.2 個月</li><li><b>Amivantamab + Lazertinib</b> : 目前使用 2.7 個月 (ongoing)</li></ul>
治療前後影像	
2022/11/12 PD → 2023/02/09 PR → 2023/04/20 SD → 2024/04/01 PD → 2024/07/05 PD	
	
不良事件	
<ul style="list-style-type: none"><li>Nil</li></ul>	

## 討論與總結 (Discussion/Summary)

- ▶ 面對多線標靶治療後，腫瘤常演化出複雜且異質的抗藥機制 (如 *PIK3CA* 或 *CDK4* 等 bypass 活化)。針對此類經 *EGFR* TKI 與含鉑化療治療失敗的族群，NCCN Guidelines (v3.2026) 已將 **Amivantamab + Lazertinib** 列為建議治療選項之一 (Other Recommended)。此建議主要基於 **CHRYSALIS-2** (及 **PALOMA-3**) 研究結果，證實該無化療的雙標靶組合在已經過多線治療失敗後的病人中，仍能展現具意義的臨床療效。

### Q1 CDK4 擴增對治療的影響為何？

*CDK4* 是細胞週期運行的關鍵，其擴增會繞過 *EGFR* 抑制直接驅動細胞分裂，造成標靶藥物失效。

### Q2 為何醫師最終建議 Amivantamab + Lazertinib 方案？

當病人對含鉑化療也產生抗藥性後，選擇 Amivantamab + Lazertinib 的原因如下：

- **臨床困境**：病人已歷經 *EGFR* TKI (Osimertinib) 與含鉑化療 兩大標準治療失敗，傳統剩下的選擇 (如單藥 Docetaxel) 療效有限且毒性高。
- **CHRYSALIS-2 Cohort A<sup>1</sup>**：針對 Osimertinib 與含鉑化療皆失敗的族群，使用 Amivantamab + Lazertinib 雙標靶組合：
  - 療效：ORR 為 35%，mPFS 為 4.5 個月，mOS 為 14.8 個月。
  - 廣泛覆蓋抗藥機轉：研究發現，無論病人的抗藥機制是否依賴 *EGFR/MET*，此組合皆展現了抗腫瘤活性。
- **NCCN Guidelines (v3.2026)<sup>2</sup>**：將 "Lazertinib + Amivantamab-vmjw" 列為此類病人 (Progression on Osimertinib and Platinum-based chemotherapy) 的 "Other Recommended" 治療選項。

Abbreviation: 19DEL = exon 19 deletion; *CDK4* = cyclin-dependent kinase 4; DCR = disease control rate; *EGFR* = epidermal growth factor receptor; LAZ = lazertinib; MOS = median overall survival; MPFS = median progression-free survival; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NGS = next-generation sequencing; ORR = objective response rate; *PIK3CA* = phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; TKI = tyrosine kinase inhibitor

Reference: 1. Besse B, et al. J Thorac Oncol. Published online January 2025.; 2. National Comprehensive Cancer Network. Version 3.2026.

# 三代 EGFR-TKI 抗藥後的精準治療策略回顧

綜合臨床實證與上述五個案例分析，針對第三代 EGFR-TKI (Osimertinib) 治療失敗後的處置，當前的治療典範已由經驗性用藥轉向以生物標記導向的精準治療模式。Osimertinib 的抗藥機轉呈現高度異質性，涵蓋 EGFR 依賴性突變 (如 C797S) 及非依賴性 bypass 活化 (如 MET/HER2 擴增、PIK3CA 突變、組織學轉型等)。

## 1 抗藥機轉之精準偵測<sup>1</sup>

- 再次切片結合次世代定序 (NGS) 為制定後續治療策略的基石。
- 透過廣泛型基因檢測釐清潛在的驅動變異，能有效避免無效用藥並指引標靶治療的介入時機。

## 2 Non-targetable 族群治療策略<sup>2</sup>

- 對於抗藥機轉不明或缺乏可標靶基因變異的族群，MARIPOSA-2 第三期臨床試驗確立了 Amivantamab 聯合化療的地位。
- 合併化療，相較於單純化療顯著延長了無惡化存活期 (mPFS) (HR=0.48)，並在真實世界應用中展現了長期的疾病控制潛力 (如 Case 2 PFS > 38.9 個月)。

## 3 免疫療法合併抗血管新生抑制劑的真實世界效益<sup>3-6</sup>

- 雖 IMpower150 (ABCP 方案) 研究證實了免疫檢查點抑制劑聯合抗血管新生藥物在 EGFR 突變族群中的臨床效益<sup>3-5</sup>。
- 但考量紫杉醇 (Paclitaxel) 之神經毒性，台大醫院 Wu et al. (2025) 發表的第二期研究提出了改良方案<sup>6</sup>。該研究將 Paclitaxel 置換為 Pemetrexed (Atezolizumab + Bevacizumab + Pemetrexed + Platinum)，在維持療效 (ORR 42.9%, DCR 100%) 的同時，優化了藥物耐受性與安全性。數據顯示，此策略對於 PD-L1 陽性或具有特定免疫微環境特徵 (如高 NK 細胞浸潤) 的病人，可能帶來更佳的臨床獲益。

## 4 後線去化療雙標靶策略<sup>7,8</sup>

- 針對經 Osimertinib 及含鉑化療治療失敗的後線病人，NCCN 指引 (v3.2026) 基於 CHRYSALIS-2 Cohort A 研究結果，建議可考慮使用 Amivantamab 聯合 Lazertinib 方案<sup>7,8</sup>。
- 該雙標靶組合在多線治療後的族群中展現了 35% 的 ORR 與 14.8 個月的中位整體存活期 (mOS)，為複雜抗藥或無法耐受化療的病人提供了另一個治療選擇<sup>8</sup>。

## 結語

Osimertinib 抗藥後的治療決策應基於抗藥機轉的釐清、腫瘤組織學特徵及病人的體能狀態。從標準鉑類化療、MARIPOSA-2 到合併免疫療法和抗血管新生製劑的治療策略，甚至另一個後線 Amivantamab 聯合 Lazertinib 雙標靶策略，臨床醫師應綜合考量各項實證數據，為病人制定最適化的個人化治療策略。

## Reference :

1. He J, et al.. Int J Oncol. 2021 Nov;59(5):90.
2. Passaro A, et al. Ann Oncol. 2024;35(1):77-90.
3. Socinski MA, et al. N Engl J Med. 2018;378:2288-2301.
4. Nogami N, et al. J Thorac Oncol. 2022;17(2):309-323.
5. Socinski MA, et al. J Thorac Oncol. 2021;16(11):1909-1924.
6. Wu SG, et al. Clin Transl Med. 2025;15(1):e70149.
7. National Comprehensive Cancer Network. Version 3.2026.
8. Besse B, et al. J Thorac Oncol. Published online January 2025.

## Abbreviation :

19DEL = exon 19 deletion; DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; MOS = median overall survival; MPFS = median progression-free survival; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NGS = next-generation sequencing; ORR = objective response rate; PD-L1 = programmed death-ligand 1; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

本案例集與相關論述僅供醫療專業人員學術交流與臨床參考。部分內容可能涉及藥品仿單核准適應症外之使用。臨床處方與治療決策，醫師仍須依據衛生福利部核准之藥物仿單、健保給付規範及個別病人之臨床狀況進行專業評估。

