



胃癌之診查治療 臨床實務手冊

前言：

本《胃癌手冊》提供從預防、診斷、全期治療至術後照護的臨床指引。內容重點涵蓋三大面向：首先是理解病理生理學機制，並確立精準診斷基準，詳解分子分型與關鍵生物標記的判讀標準；其次為各分期的治療選擇考量，系統性剖析手術與放療原則，並深度彙整晚期胃癌標靶與免疫療法的用藥邏輯及試驗數據；最後則聚焦胃切除術後遺症與放化療併發症，提供具體的副作用管理與處置建議。

目錄：

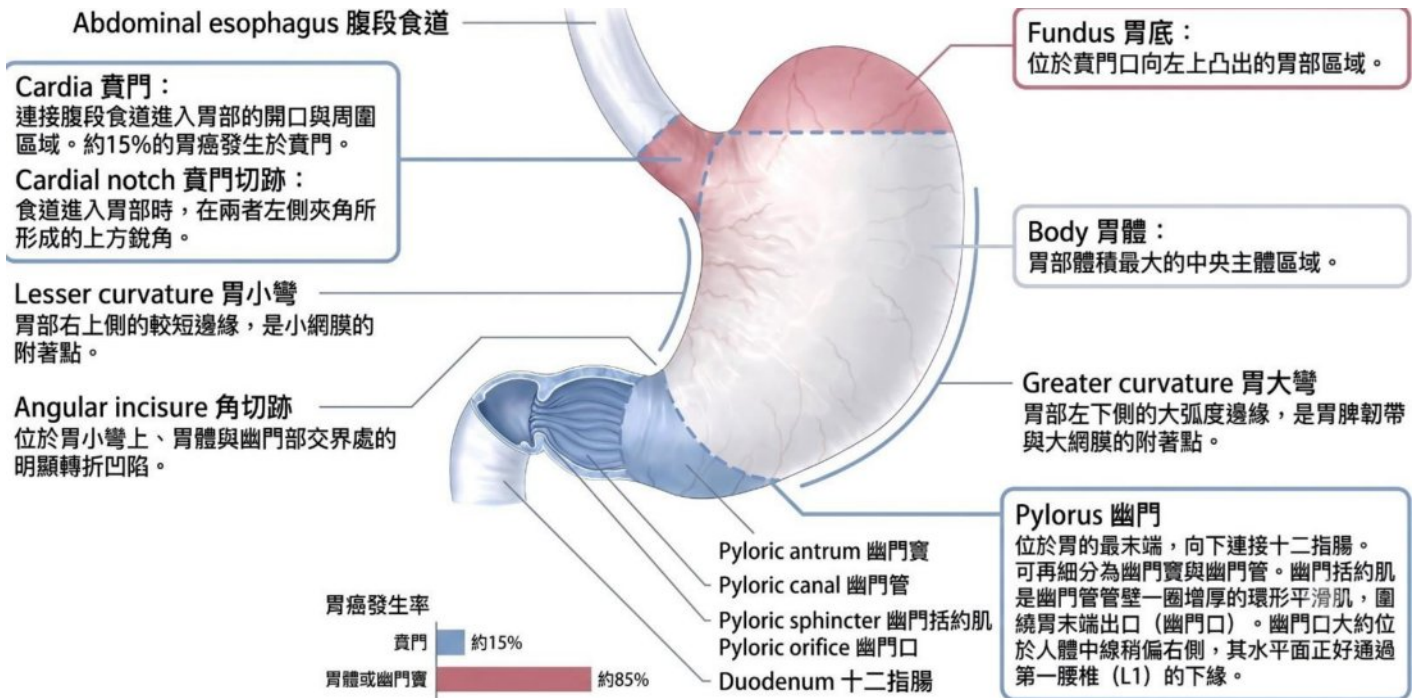
第一章、胃部與胃癌總覽	2
第二章、胃癌之臨床表現、診斷與分期評估	11
第三章、區域性胃癌之局部療法	22
第四章、區域性胃癌之全身性療法	33
第五章、轉移性胃癌之治療	45
第六章、胃癌之追蹤與支持性療法	65

第一章、胃部與胃癌總覽

1.1 胃部 (Stomach) 之解剖構造^{[1][2]}

胃是消化道中最膨大的部分，向上連接腹段食道 (Abdominal esophagus)，向下則連接十二指腸 (Duodenum)，並在外觀上呈現J形。解剖位置上橫跨了上腹區、臍區以及左季肋區。

胃部共分為以下四個區域：



- **賁門 (Cardia)**：連接腹段食道進入胃部的開口與周圍區域。約15%的胃癌發生於賁門。
- **胃底 (Fundus)**：位於賁門口向左上凸出的胃部區域。
- **胃體 (Body)**：胃部體積最大的中央主體區域。約85%胃癌發生於胃體或幽門竇。
- **幽門 (Pylorus)**：位於胃的最末端，向下連接十二指腸。可再細分為幽門竇 (Pyloric antrum) 與幽門管 (Pyloric canal)。
 - **幽門括約肌 (Pyloric sphincter)**：幽門管壁一圈增厚的環形平滑肌，圍繞胃末端出口（幽門口 Pyloric orifice）。幽門口大約位於人體中線稍偏右側，其水平面正好通過第一腰椎 (L1) 的下緣。

胃的其他重要結構特徵：

- **胃大彎 (Greater curvature)**：胃部左下側的大弧度邊緣，是胃脾韌帶 (Gastrosplenic ligament) 與大網膜 (Greater omentum) 的附著點。
- **胃小彎 (Lesser curvature)**：胃部右上側的較短邊緣，是小網膜 (Lesser Omentum) 的附著點。

- 賁門切跡 (Cardial notch)：食道進入胃部時，在兩者左側夾角所形成的上方銳角。
- 角切跡 (Angular incisure)：位於胃小彎上、胃體與幽門部交界處的明顯轉折凹陷。

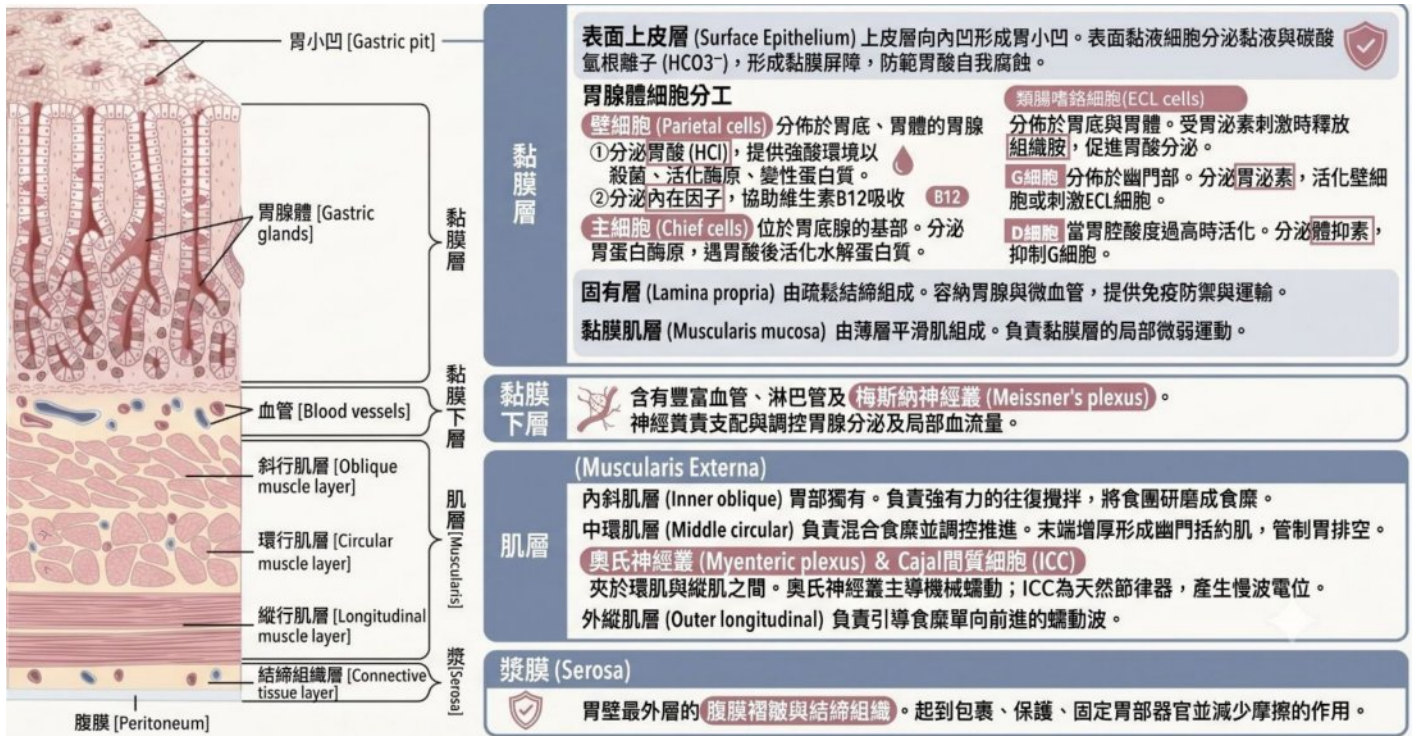


表1.1 胃部各組織層級的生理分工

組織分層	解剖結構	細胞分布類型	核心生理功能
表面上皮層 (Surface epithelium)	上皮層向內凹形成胃小凹	表面黏液細胞	分泌黏液與碳酸氫根離子 (HCO ₃ ⁻)，形成黏膜屏障，防範胃酸自我腐蝕
	分佈於胃底、胃體的胃腺深處	壁細胞 (Parietal cells)	①分泌胃酸：經由H ⁺ /K ⁺ ATPase分泌鹽酸 (HCl)，提供強酸環境以達殺菌、活化酶原、變性蛋白質之作用。②分泌內在因子：協助小腸末端吸收維生素B12
	位於胃底腺的基部	主細胞 (Chief cells)	分泌胃蛋白酶原 (Pepsinogen)。此酶原接觸胃酸後活化，進而將蛋白質水解為多肽
	分佈於胃底與胃體之胃腺	類腸嗜鉻細胞 (Enterochromaffin-like cells)	受胃泌素刺激時釋放組織胺，並作用於壁細胞，進而促進胃酸分泌
	分佈於幽門部之胃腺	G細胞	分泌胃泌素 (Gastrin)，可直接活化壁細胞，或刺激ECL細胞釋放組織胺

		D細胞	當胃腔酸度過高時活化，分泌體抑素 (Somatostatin)，抑制G細胞釋放胃泌素
固有層(Lamina propria)	由疏鬆的結締組織組成		容納胃腺與微血管供應提供免疫防禦與局部物質運輸
黏膜肌層(Muscularis mucosa)	由薄層平滑肌組成		負責黏膜層的局部微弱運動，促進胃腺分泌物的排出
黏膜下層	含有豐富血管、淋巴管及梅斯納神經叢 (Meissner's plexus)		神經叢負責支配與調控胃腺的腺體分泌以及局部血管擴張與血流量
內斜肌層(Inner oblique layer)	胃部獨有的肌肉層		負責進行強而有力的往復攪拌，將食團物理性研磨成食糜
中環肌層(Middle circular layer)	律動性收縮構成節段運動		負責混合食糜並調控推進速度；於末端增厚形成幽門括約肌，管制胃排空
肌肉夾層	夾於環肌與縱肌層之間	奧氏神經叢 (Myenteric plexus)	主導整個胃腸道的機械蠕動
		Cajal間質細胞 (ICC)	胃腸道的天然節律器，產生慢波電位
外縱肌層(Outer longitudinal layer)	律動性收縮構成蠕動波		負責引導食糜單向前進
-	胃壁最外層的腹膜褶皺與結締組織		起到包裹、保護、固定胃部器官並減少與周圍臟器摩擦的作用

1.2 胃癌的致癌機制與危險因子

1.2.1 胃黏膜病變進程^[3]

- 腸型胃癌 (Intestinal type gastric cancer) 病變機制的發展歷史：1930至1960年代的多項流行病學研究顯示，高胃癌發病率地區的居民，其胃黏膜切片具有腸道細胞型態轉變 (i

ntestinal metaplasia 或稱為腸化生) 的盛行率越高，顯示兩者的相關性。再經過20多年的病理與臨床研究，最終科學家們將此胃黏膜進展整理為Correa cascade。

- **Correa cascade模型**：正常胃黏膜發展為胃癌會經歷多個階段的組織學變化。先經由慢性發炎造成之腺體組織萎縮，進而引發腸道細胞型態轉變 (intestinal metaplasia)，最終導致異常增生與癌變之過程。其進展依序為如表1.2.1。
- **模型侷限性**：然而此類病變過程僅適用於腸型 (Intestinal type) 胃癌；而瀰漫型 (Diffuse type) 胃癌則與細胞黏合蛋白 (Cadherin) 相關基因之突變 (如*CDH1*突變)高度相關，其致病過程與慢性發炎則無直接相關性。

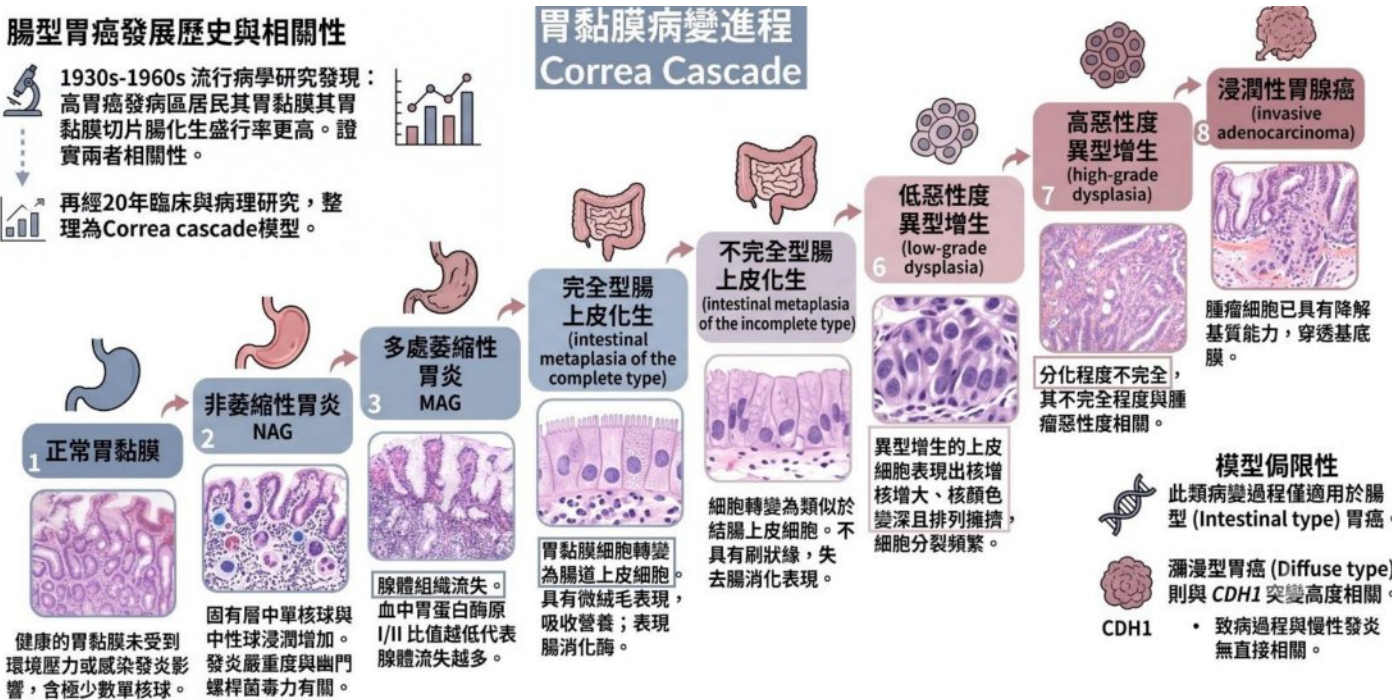


表1.2.1 Correa cascade胃黏膜病變之各階段

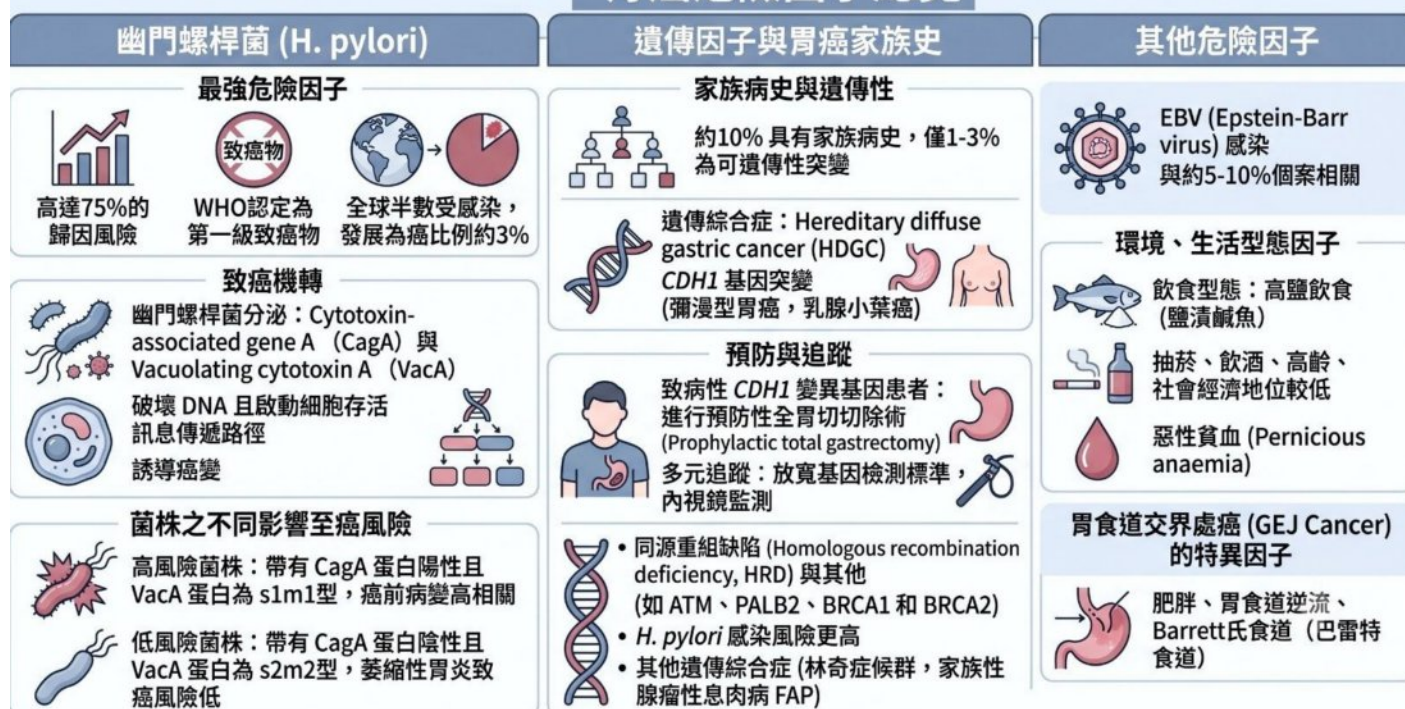
胃黏膜病變進程階段	該階段的微環境與病理表現
正常胃黏膜 (Normal gastric mucosa)	健康的胃黏膜尚未受到環境壓力或是感染造成之發炎反應影響，通常僅含有極少數的單核球
非萎縮性胃炎 (Non-atrophic gastritis, NAG)	胃黏膜固有層中與慢性發炎相關的單核球、以及與急性發炎相關之中性球的浸潤增加。而發炎的嚴重程度與幽門螺旋桿菌之菌株毒力高低密切相關
多處萎縮性胃炎 (Multi-focal atrophic gastritis, M	黏膜若發生腺體組織流失，則稱為萎縮性變化 (atrophy)。其萎縮程度可透過血中胃蛋白酶原 (pepsinogen) I與II濃度的比

AG)	值來評估，比值越低代表腺體流失越多
完全型腸上皮化生 (intestinal metaplasia of the complete type)	腸上皮化生代表胃黏膜上皮細胞轉變為腸道上皮細胞，病理上可發現具有微絨毛表現，有利於吸收營養物質；另一方面則會表現腸消化酶。
不完全型腸上皮化生 (intestinal metaplasia of the incomplete type)	細胞轉變為類似於結腸上皮細胞，不具有刷狀緣，且失去腸消化的表現。
低惡性度異型增生 (low-grade dysplasia)	異型增生的上皮細胞會表現出核增大、細胞核顏色變深且排列擁擠的現象，且細胞分裂頻繁。
高惡性度異型增生 (high-grade dysplasia)	此階段分化程度不完全，其不完全程度與腫瘤惡性度相關。
浸潤性胃腺癌 (invasive adenocarcinoma)	此階段的腫瘤細胞已具有降解基質的能力，並足以穿透基底膜

1.2.2 幽門螺旋桿菌 (H. pylori) 與胃癌之關聯^[4]

- **最強危險因子：**幽門螺旋桿菌感染是胃癌最強烈的危險因子 (高達75%的歸因風險)，已被WHO認定為第一級致癌物。雖然全球有半數人口受其感染，但受感染者中最終發展為胃癌的比例約為3%。
- **致癌機轉：**幽門螺旋桿菌分泌的脂細胞毒素相關蛋白A (Cytotoxin-associated gene A, CagA) 與空泡毒素A (Vacuolating cytotoxin A, VacA)，會破壞宿主細胞的DNA並啟動細胞存活訊息傳遞路徑，進而誘導癌變。
- **幽門螺旋桿菌菌株之不同將影響致癌風險：**
 - **高風險菌株：**帶有CagA蛋白陽性且VacA蛋白為s1m1型的菌株，與癌前病變的進展及胃癌的發生具有高度相關。
 - **低風險菌株：**帶有CagA蛋白陰性且VacA蛋白為s2m2型的菌株，其造成之萎縮性胃炎致癌風險較低。

胃癌危險因子總覽



1.2.3 遺傳因子與胃癌之關聯^[4]

胃癌家族病史與遺傳性

- 約10%的胃癌個案具有家族病史，但已知的可遺傳性突變僅佔胃癌整體的1-3%。
- 遺傳性瀰漫型胃癌 (Hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)**：由CDH1基因突變造成之遺傳性疾病。其特徵為病理上常有瀰漫型胃癌與乳腺小葉癌 (Lobular breast cancer) 之表現。
- 預防與追蹤**：帶有致病性CDH1變異基因的患者應進行預防性全胃切除術 (Prophylactic total gastrectomy)。但不同家族間胃癌風險的差異性、臨床監測技術的進步，並放寬了基因檢測標準，提供了更多元的內視鏡監測追蹤選項。

同源重組缺陷 (Homologous recombination deficiency, HRD) 與其他遺傳綜合症：

- HRD基因突變**：帶有HRD相關基因 (如ATM、PALB2、BRCA1和BRCA2) 的患者中，其胃癌的發生率顯著較高，若合併有幽門螺旋桿菌感染時，其胃癌風險會更高。
- 其他遺傳症候群也與較高的胃癌發病率密切相關，包括林奇症候群 (Lynch syndrome) 以及家族性腺瘤性息肉病 (Familial Adenomatous Polyposis, FAP)。

1.2.4 其他危險因子^[4]

EBV (Epstein-Barr virus) 感染

- EBV感染與胃癌的關聯性：約有5-10%的胃癌個案被證實與EBV感染具有相關性。

環境、生活型態之危險因子

- 飲食型態：高鹽飲食 (如：鹽漬鹹魚) 已被證實參與了胃癌的致病機轉。
- 生活型態因子：抽菸、飲酒、高齡、社會經濟地位較低
- 其他因子：惡性貧血 (Pernicious anaemia)。
- 胃食道交界處癌 (GEJ Cancer) 的特異因子：肥胖、胃食道逆流以及Barrett氏食道 (巴雷特食道)，這些因子與胃食道交界處癌的發生具有高度特異相關性。

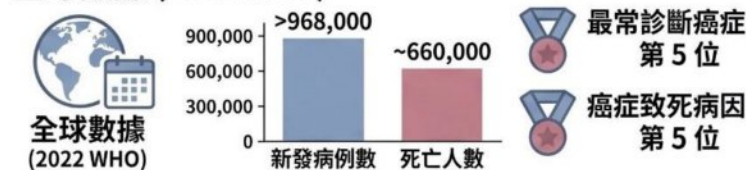
1.3 胃癌之流行病學與危險因子

1.3.1 世界胃癌之流行病學資料^[4]

根據2022年WHO的統計數據，每年全球胃癌新發病例超過968,000例，並導致約660,000人死亡，位列全球最常診斷癌症及癌症致死病因的第五位。

世界胃癌流行病學資料

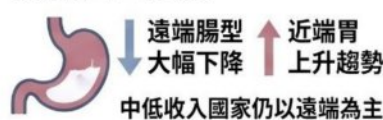
全球數據 (2022 WHO)



病理佔比



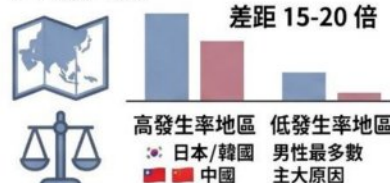
發病位置變化



早期胃癌變化



區域差異

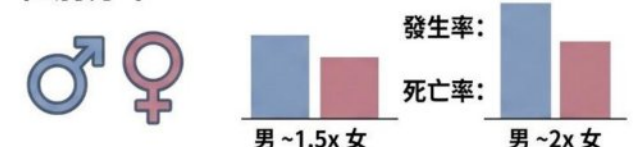


台灣胃癌流行病學統計

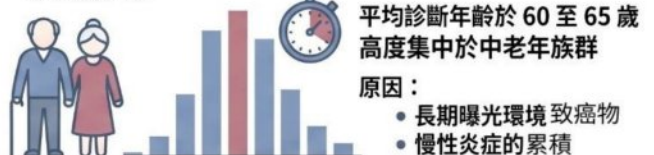
年度數據 (2023 統計)



性別分布



年齡分布



- 早期胃癌變化：近期數據顯示西方國家的年輕族群中，早發性胃癌的發病率有上升趨勢，可能與家族病史、幽門螺旋桿菌感染及現代飲食習慣有關。
- 病理分類佔比：超過95%的胃癌屬於胃腺癌。
- 發病位置變化：遠端胃的腸型胃癌發病率大幅下降。然而近端胃的胃癌發病率卻呈上升趨勢，其確切機轉仍不明。而中低收入國家的胃癌發病仍以遠端胃腫瘤為主。
- 區域差異：儘管胃癌的全球發病率已出現顯著下降，胃癌在東亞國家的仍屬重大威脅。高發生率地區 (如東北亞、東歐、南美及中美洲) 與低發生率地區 (如西歐、北美、澳洲及

撒哈拉以南非洲) 之間的發病率差距可達15至20倍。在日本與韓國，胃癌是男性最常被確診的癌症；而在中國，胃癌則是癌症相關死亡的主要死因之一。

1.3.2 台灣胃癌之流行病學統計^[5]

- 根據國民健康署2023年的台灣癌症登記報告，當年度胃癌新診斷人數為4518人，呈現持平趨勢，於新發癌症中位居第9位。
- 性別分布：胃癌以男性為主，男性發生率約為女性1.5倍，死亡率則為女性的2倍。
- 年齡分布：台灣胃癌患者的平均診斷年齡於60至65歲之間，高度集中於中老年族群。這與胃黏膜長期暴露於環境致癌物及慢性發炎의累積效應相關。

1.3.3 胃癌的預防與篩檢^[4]

幽門螺旋桿菌 (H. pylori) 之根治性治療

- 核心結論：篩檢並治療幽門螺旋桿菌 (H. pylori) 能有效降低罹患胃癌的風險。
- 實證研究：一項納入10項隨機臨床試驗的統合分析顯示，在感染幽門螺旋桿菌的患者中，接受根除治療者的胃癌發病率為1.6%，而未接受治療者則為3.0% (RR: 0.54 ; 95% CI: 0.40-0.72)。



其餘的胃癌預防策略：

- 包括減少鹽分攝取、維持健康體重、戒菸、減少飲酒以及規律運動；然而，目前仍缺乏足夠的前瞻性醫學證據來支持這些生活習慣調整的直接效益。

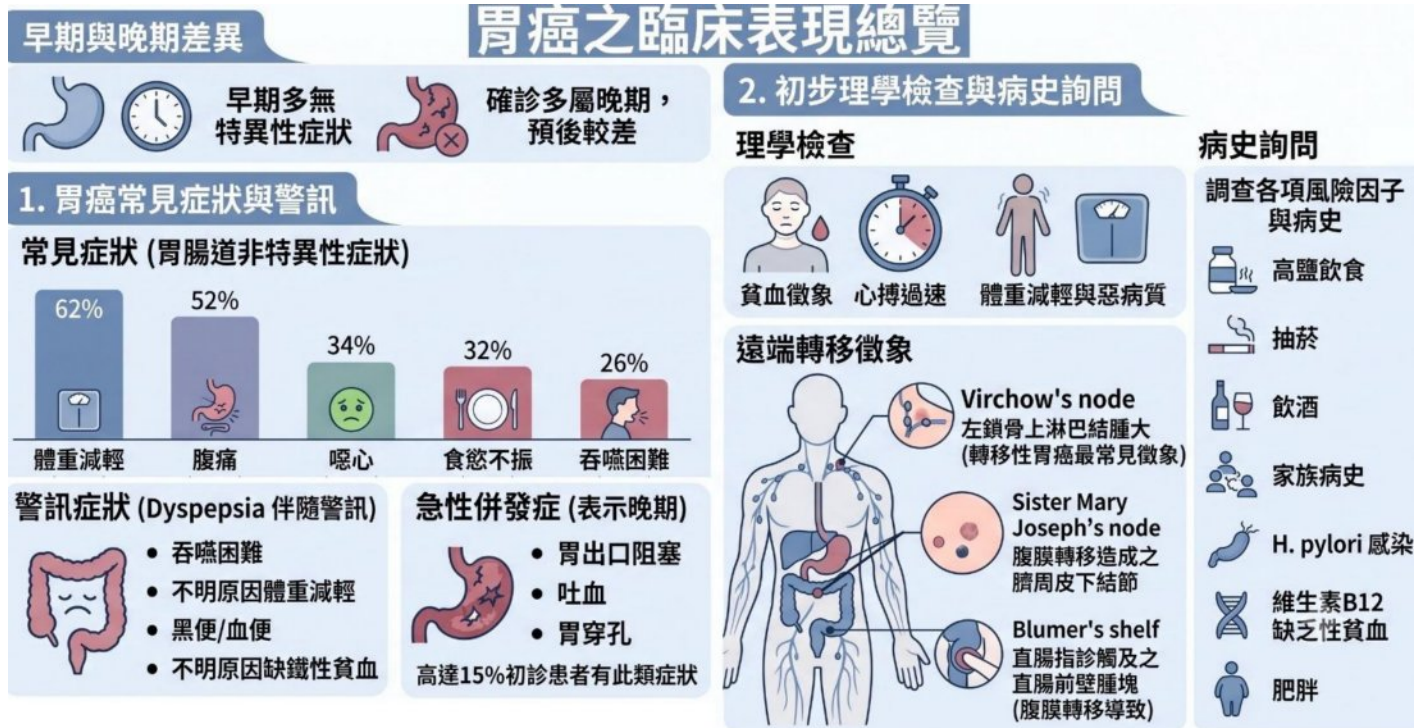
胃鏡篩檢：對於低發病率國家，定期胃鏡篩檢缺乏效益；但在高發病率國家，實施大眾篩檢能顯著降低胃癌相關死亡率。

- 在高胃癌發病率的國家，政府會針對一般大眾實施定期篩檢。
 - 南韓：40歲以上成人，每2年接受一次胃鏡篩檢。
 - 日本：50歲以上成人，接受一次胃鏡篩檢。
- **日本篩檢實證研究：**一項納入80272名健康成人之世代研究顯示，在中位數13年的追蹤下，接受胃鏡篩檢群體的年死亡率降至每十萬人45例；而未接受篩檢群體組則為每十萬人99例 (HR: 0.39 ; 95%CI: 0.30-0.51)。證實篩檢對於胃癌死亡率降低之重大貢獻。

第二章、胃癌之臨床表現、診斷與分期評估

2.1 胃癌之臨床表現^[4]

- 早期胃癌患者多無特異性症狀，而當確診時多屬晚期，預後較差。



2.1.1 胃癌常見之症狀表現

常見胃癌症狀：

- 腸胃道非特異性症狀為主。最常見為體重減輕 (62%) 與腹痛 (52%)，其餘包括噁心 (34%)、食慾不振 (32%) 及吞嚥困難 (26%)。

應當懷疑是胃癌之警訊症狀：

- 消化不良 (Dyspepsia) 若伴隨以下任一警訊症狀，建議接受上消化道內視鏡檢查：
- 吞嚥困難
- 不明原因的體重減輕、黑便、血便或不明原因的缺鐵性貧血。

急性併發症表現：

- 胃出口阻塞、吐血或胃穿孔：高達15%初診患者有此類症狀，表示診斷時已為晚期胃癌。

2.1.2 胃癌之初步理學檢查與病史詢問^[6]

- **理學檢查**：包括貧血徵象 (皮膚黏膜蒼白、心搏過速)、體重減輕與惡病質。
- **遠端轉移之徵象**：
 - **Virchow's node**：左鎖骨上淋巴結腫大，為轉移性胃癌最常見的徵象。
 - **Sister Mary Joseph's node**：腹膜轉移造成的臍周皮下轉移結節。
 - **Blumer's shelf**：直腸指診時觸及的直腸前壁腫塊。由腹膜轉移導致。
- **病史詢問**：建議調查病人的各項風險因子與病史，如：高鹽飲食習慣、抽菸習慣、飲酒狀況、家族病史、H. pylori感染病史、維生素B12缺乏性貧血與肥胖等。

2.2 胃癌之檢查診斷流程^{[4][6]}

2.2.1 胃癌之影像檢查

- **內視鏡超音波 + 電腦斷層 (胸腔、腹部及骨盆腔)**：這兩項為確認胃癌臨床分期 (clinical stage) 之關鍵影像。
- **其他建議影像**：針對特定患者，需考慮正子電腦斷層 (PET-CT)。

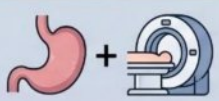
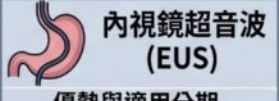
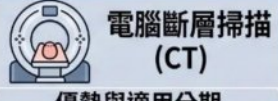
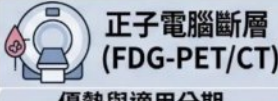
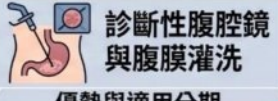
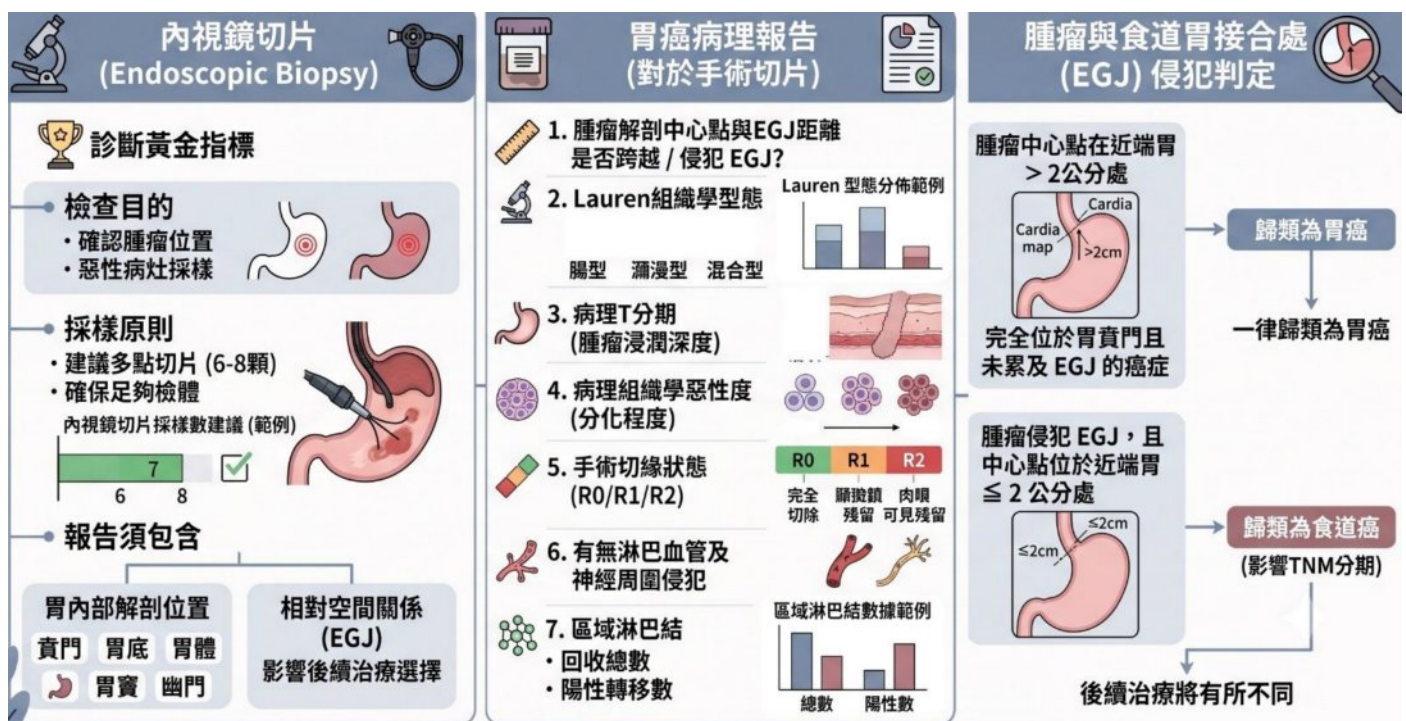
				
內視鏡超音波 + 電腦斷層(胸腔、腹部及骨盆腔) 臨床分期 關鍵影像 (clinical stage)	內視鏡超音波 (EUS) 優勢與適用分期	電腦斷層掃描 (CT) 優勢與適用分期	正子電腦斷層 (FDG-PET/CT) 優勢與適用分期	診斷性腹腔鏡與腹膜灌洗 優勢與適用分期
其他建議：針對特定患者考慮正子電腦斷層 (PET-CT)。	評估原發腫瘤深度 (T分期) 與區域淋巴結侵犯 (N分期)。 T3與T4差異、T1a與T1b浸潤深度。 侷限性 高度依賴操作者技術。 無法評估遠端淋巴結轉移，須配合CT或PET-CT	術前標準常規檢查 (胸、腹、骨盆)。 能有效篩查：肺、肝、腹膜或遠端淋巴結轉移。 侷限性 評估整體浸潤深度 (T分期) 準確度浮動。 對小於5 mm的腹膜微結節偵測極差。	偵測隱匿性轉移：骨轉移、腹膜轉移、遠端淋巴結轉移。 侷限性 彌漫型及黏液型腺癌，偽陰性風險高 (GLUT-1表現低)。 陰性絕不能取代腹腔鏡	直視腹膜、大網膜、肝臟及骨盆腔。 懷疑病灶切片。 腹膜腔灌洗液細胞學檢 (peritoneal cytology)。 侷限性 屬侵入性手術檢查。

表2.2.1 胃癌術前分期檢查工具之臨床效益與局限

檢查項目	優勢與適用分期	檢查之侷限性
內視鏡超音波 (EUS)	● 評估腫瘤深度 (T分期) 與區域淋巴結侵犯 (N分期) 之主要工具 ● 擅長鑑別T3與T4差異、或T1a與T1b之浸潤深度	● 高度依賴操作者技術。T分期準確度為57-88%；N分期30-90% ● 無法評估遠端淋巴結轉移，須配合CT或PET-CT
電腦斷層掃描 (CT)	● 術前評估的標準常規檢查 (涵蓋胸部、腹部及骨盆腔，須給予口服與靜脈顯影劑)	● 評估腫瘤浸潤深度 (T分期) 之準確度較浮動 (43-82%) ● 對小於5 mm的腹膜微結節偵測能力極差

	能有效篩查有無肺、肝、腹膜或遠端淋巴結轉移	
正子電腦斷層 (FDG-PET/CT)	- 偵測CT難以發現的隱匿性骨轉移、腹膜轉移或遠端淋巴結轉移 - 評估局部淋巴結侵犯時，具極高特異性 (92%)	- 瀰漫型及黏液型腺癌，因其GLUT-1表現量低、對18-FDG攝取率差，極易造成偽陰性。 - 陰性結果絕不能取代腹腔鏡檢查
診斷性腹腔鏡與腹膜灌洗	- 可直視腹膜、大網膜、肝臟及骨盆腔，並對懷疑病灶進行切片 - 收集腹腔灌洗液進行細胞學檢查 (peritoneal cytology)，偵測肉眼不可見的微小轉移	屬侵入性手術檢查

2.2.2 內視鏡切片與診斷



- 內視鏡切片 (Endoscopic biopsy) 為診斷胃癌之黃金指標。
- 檢查目的：確認胃部腫瘤的具體位置，並對臨床上懷疑的惡性病灶進行採樣切片。
- 內視鏡切片採樣原則：建議進行多點切片 (通常為6至8顆)，以確保足夠的檢體組織進行組織學與分子生物學解讀。
- 內視鏡切片報告須包含：
 - 胃內部解剖位置：判定腫瘤位於賁門、胃底、胃體、胃竇或幽門。

- **相對空間關係**：腫瘤與胃食道交界處 (EGJ) 的相對空間關係。將影響後續以食道癌或是以胃癌方式來治療。

2.2.3 胃癌的病理學報告

胃切除手術切片的病理報告，必須包含以下項目，關係到準確的分期：

- **腫瘤的解剖學中心點及其與胃食道接合處 (Gastroesophageal junction, EGJ) 的精確距離**，並說明腫瘤是否跨越或侵犯EGJ。
- 腫瘤的Lauren組織學型態 (腸型、瀰漫型或混合型)。
- 病理T分期 (腫瘤浸潤深度)
- 病理組織學惡性度 (分化程度)
- 手術後的切緣狀態 (R0/R1/R2)。R0：完全切除；R1：顯微鏡下殘留癌細胞；R2：肉眼可見殘留癌細胞
- 有無淋巴血管侵犯及神經周圍侵犯
- 區域淋巴結回收總數及陽性轉移淋巴結數

若腫瘤侵犯食道胃接合處，須依其腫瘤解剖學中心點判定為胃癌或是食道癌。後續之治療將有所不同。

- **歸類為胃癌**：腫瘤中心點位於近端胃部深入 > 2公分處。此外，完全位於胃賁門部內且未侵犯 EGJ 的癌症，一律歸類為胃癌。
- **歸類為食道癌**：若腫瘤侵犯食道胃接合處，且其腫瘤中心點位於近端胃部 ≤ 2 公分處，需歸類於食道癌以進行TNM分期。

2.2.4 胃癌之分型^[4]

傳統的組織學分型：

- 按照組織學型態，胃癌可被分為三大組織學亞型：
 - **腸型 (Intestinal type, 約佔50%)**：具有類腺體結構的腫瘤
 - **瀰漫型 (Diffuse type, 約佔30%)**：為黏附性癌 (poorly cohesive carcinoma) 則傾向於呈現更明顯的細胞散在性，並具有細胞內黏液 (intracellular mucin)
 - **混合型 (Mixed type, 約佔20%)**：同時存在腸型與瀰漫型細胞之特徵。

分子分型：

- 然而相較於組織學分型或解剖學位置，由基因分析推導出的分子亞型 (molecular subtypes)，更能準確反映出腫瘤的病理生理學特徵。

胃癌的分型

傳統組織學分型

按照組織學型態



腸型 (Intestinal type)

具有類腺體結構的腫瘤

病例百分比 (約佔50%)

50%

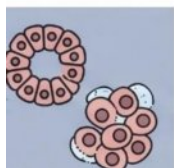


瀰漫型 (Diffuse type)

粘附性癌(poorly cohesive carcinoma)
細胞散在性，具有細胞內黏液

病例百分比 (約佔30%)

30%



混合型 (Mixed type)

同時存在腸型與瀰漫型細胞特徵

病例百分比 (約佔20%)

20%

分子分型

基因分析推導出的分子亞型 (molecular subtypes)，更能準確反映腫瘤的病理生理學特徵



染色體不穩定型(CIN)	微衛星不穩定型(MSI)	EB病毒陽性型(EBV+)	基因組穩定型(GS)
- 抑癌基因TP53變異 - 癌基因擴增(如：ERBB2、EGFR、FGFR2) - CLDN18.2高表現量	- DNA dMMR - MLH1, MSH2, MSH6, PMS2缺失 - 高TMB - CLDN18.2高表現量	- PIK3CA基因變異 - CLDN18.2高表現量	- CDH1, RHOA變異 - CLDN18.2高表現量
病例百分比 約80% 約50% 約50% 賁門 胃體 胃竇	病例百分比 約10% 約25% 約25% 賁門 胃體 胃竇	病例百分比 約5% 約15% <5% 賁門 胃體 胃竇	病例百分比 <5% 約10% 約20% 賁門 胃體 胃竇
特徵 中位數65歲 男性佔多數 腸型腺癌	特徵 - 腸型或髓樣變異型 - 密集淋巴細胞浸潤 - 遠端轉移較低	特徵 - 淋巴上皮瘤樣組織學 - 免疫細胞浸潤 - 女性佔多數 - 遠端轉移較低	特徵 中位數53歲 女性佔多數 瀰漫型組織學常見印戒細胞
臨床意義 預後取決於可標靶基因	臨床意義 - 對ICI治療反應較好 - 手術後預後較佳	臨床意義 - 對ICI治療反應較好 - 手術後預後較佳	臨床意義 預後較差

表2.2.4 胃癌之分子分型

項目\分子型態	染色體不穩定型(CIN)	微衛星不穩定型(MSI)	EB病毒陽性型(EBV+)	基因組穩定型(GS)
基因組特徵與生物標記	抑癌基因TP53的基因變異 癌基因的局部擴增 (例如：ERBB2、EGFR、FGFR2)	DNA dMMR MLH1、MSH2、MSH6、PMS2缺失；高TMB PIK3CA基因變異 CLDN18.2高表現量	CLDN18.2高表現量	CDH1、RHOA的基因變異 CLDN18.2高表現量
病例百分比 (所有胃癌/ 個別位置)	約50% 賁門：約80% 胃體：約50% 胃竇：約50%	約20% 賁門：約10% 胃體：約25% 胃竇：約25%	≤ 10% 賁門：約5% 胃體：約15% 胃竇：< 5%	約20% 賁門：< 5% 胃體：約10% 胃竇：約20%
特徵	腸型腺癌 中位數65歲 男性略多 肝轉移最常見；腹膜轉移較少見	腸型或髓樣變異型；密集淋巴細胞浸潤 中位數65歲 遠端轉移機率較低	淋巴上皮瘤樣組織學，顯著的免疫細胞浸潤 中位數65歲 男性佔多數	瀰漫型組織學常見 印戒細胞 中位數53歲 女性居多 常發生腹膜轉移

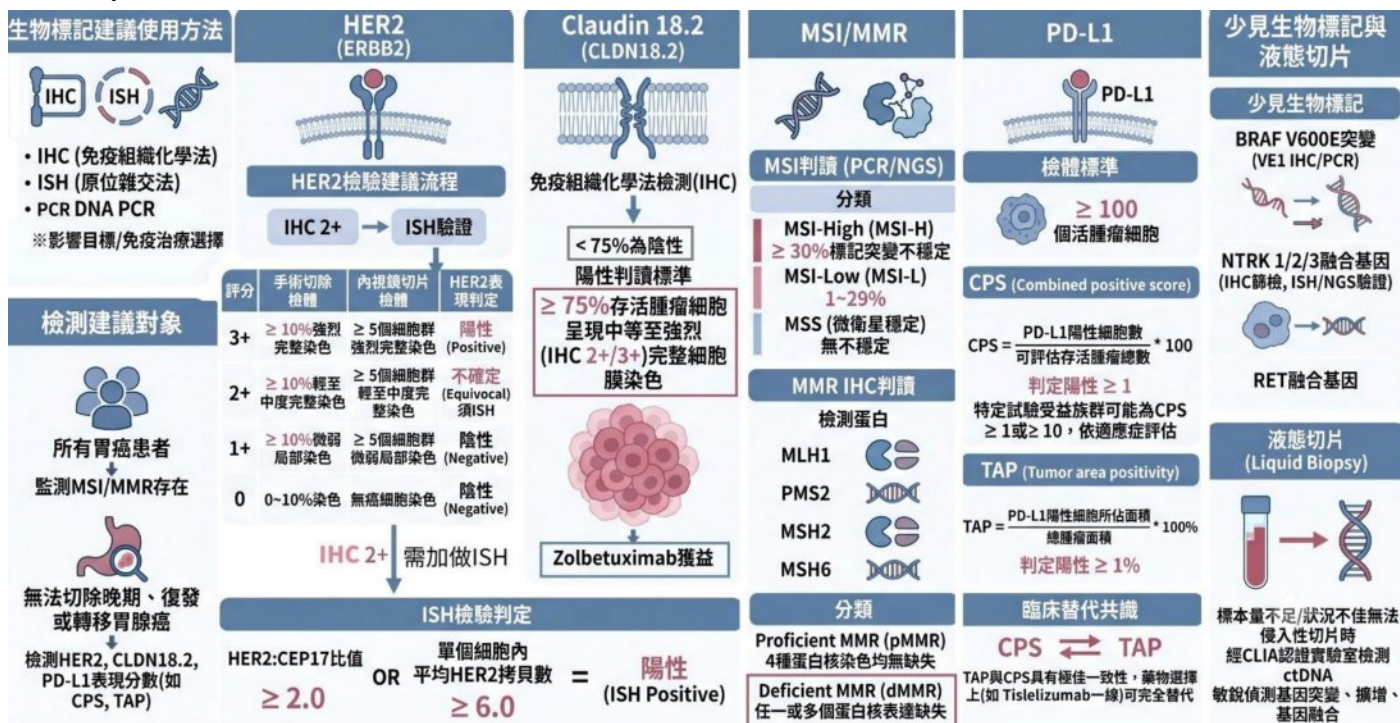
			遠端轉移機率較低	
臨床意義	預後取決於可標靶的基因	對ICI反應較好 術後預後較佳	對ICI反應較好 術後預後較佳	因印戒細胞組織學與腹膜轉移，預後較差

CIN: chromosomal Instability; EBV: Epstein-Barr virus; GS: genomically stable; ICI: immune checkpoint inhibitor; MSI: microsatellite instability.

2.3 胃癌之免疫染色學與分子檢測^[6]

生物標記建議使用免疫組織化學法 (IHC, immunohistochemistry)、DNA/RNA原位雜交法 (In-situ hybridization, ISH)、或特定基因之DNA PCR。特定之生物標記為轉移性胃腺癌治療前之必要檢測，將影響患者能使用的標靶/免疫治療藥物。以下是個別之檢測建議：

- 有胃癌患者均建議監測MSI/MMR (Microsatellite instability/ Mismatch repair) 之存在
- 針對無法切除局部晚期、復發或轉移性胃腺癌：建議檢測HER2與Claudin 18.2之表現、以及PD-L1之表現分數 (如Combined positive score, CPS或Tumor area positivity, TAP)。



2.3.1 HER2 (ERBB2) 檢測與評分

HER2檢驗建議先測IHC，若IHC結果2+再進行ISH加以驗證。

- **IHC檢驗判定**：若IHC結果為模稜兩可的2+，必須加做ISH進行驗證；而若IHC結果為3+ (陽性)或 0/1+ (陰性)，則不需要進行ISH驗證。
- **IHC檢驗之標準與乳癌不同**：因為胃癌有顯著的腫瘤異質性及特有的基底側 (Basolateral) /側邊 (Lateral) 細胞膜著色，需針對手術與切片分別制定了不同的著色細胞比例切點。
- **ISH檢驗結果判定**：若結果顯示HER2:CEP17比值 ≥ 2.0 ，或單個細胞內平均HER2拷貝數 ≥ 6.0 ，則判定為ISH陽性；若皆否則為陰性。

表2.3.1 胃腺癌專屬HER2免疫組織化學法 (IHC) 之評分與判定標準

評分	手術切除檢體判定標準	內視鏡切片檢體判定標準	HER2表現判定
0	0~10%的癌細胞膜有HER2染色	無任一癌細胞膜呈現HER2染色	陰性 (Negative)
1+	$\geq 10\%$ 的癌細胞呈現微弱的細胞膜HER2染色 (僅局部細胞膜)	≥ 5 個癌細胞的細胞群呈現微弱的細胞膜HER2染色 (僅局部細胞膜)	陰性 (Negative)
2+	$\geq 10\%$ 的癌細胞呈現輕度至中度的完整基底側或側邊膜HER2染色	≥ 5 個癌細胞的細胞群呈現輕至中度的基底側或側邊膜HER2染色 (不限陽性百分比)	不確定 (Equivocal) 須加做ISH驗證
3+	$\geq 10\%$ 的癌細胞呈現強烈的基底側或側邊細胞膜HER2染色	≥ 5 個癌細胞的細胞群呈現強烈的基底側或側邊細胞膜HER2染色 (不限陽性百分比)	陽性 (Positive)

2.3.2 Claudin 18.2 (CLDN18.2) 檢測

- 建議透過免疫組織化學法檢測CLDN18.2表現量。
- **CLDN18.2 陽性的判讀標準**：在手術或切片檢體中，必須有 $\geq 75\%$ 的存活腫瘤細胞展現中等至強烈 (IHC強度為2+或3+) 的完整細胞膜染色，判定相當嚴格。若染色強度2+/3+的腫瘤細胞比例 $< 75\%$ ，則判定為陰性，這類患者無法從Zolbetuximab治療中獲益。

2.3.3 MSI/MMR檢測

- **MSI判讀**：利用PCR或NGS檢測特定微衛星標記。
 - **MSI-High (MSI-H)**： $\geq 30\%$ 的標記物呈現突變不穩定。
 - **MSI-Low (MSI-L)**：僅1~29%不穩定；
 - **MSS (微衛星穩定)**：無任何標記物不穩定。

- **MMR IHC判讀**：檢測MLH1、PMS2、MSH2、MSH6四種錯配修復蛋白。
 - **Proficient MMR (pMMR)**：四種蛋白的細胞核染色均無缺失。
 - **Deficient MMR (dMMR)**：若任一或多個MMR蛋白出現核表達缺失。

2.3.4 PD-L1檢測

- **檢體標準**：使用抗體進行檢測，且玻片上須含 ≥ 100 個活腫瘤細胞。
- **CPS (Combined positive score)**：評估PD-L1染色細胞之數量比，其計算公式如下：
 - $CPS = (PD-L1陽性細胞數，包括癌細胞、淋巴細胞與巨噬細胞) / (可評估之存活腫瘤總數) * 100$ 。
 - 若 $CPS \geq 1$ ，判定為PD-L1表達陽性。但特定試驗的受益族群可能為 $CPS \geq 1$ 或是 ≥ 10 ，免疫療法之使用須按照各項適應症進行評估。
- **TAP (Tumor area positivity)**：評估PD-L1染色細胞所佔的面積比，其計算公式如下：
 - $TAP = (PD-L1陽性細胞所佔之面積，包含腫瘤、淋巴、巨噬、組織、網狀樹突、中性球與漿細胞) / (總腫瘤面積) * 100\%$
 - 若 $\geq 1\%$ 視為陽性。但與CPS相同，其數值切點須按照適應症進行判斷。
- **臨床替代共識**：臨床研究證實，TAP與傳統CPS評分具有極佳的臨床一致性，在藥物選擇上(如 Tislelizumab一線治療)時，兩者可完全相互替代。

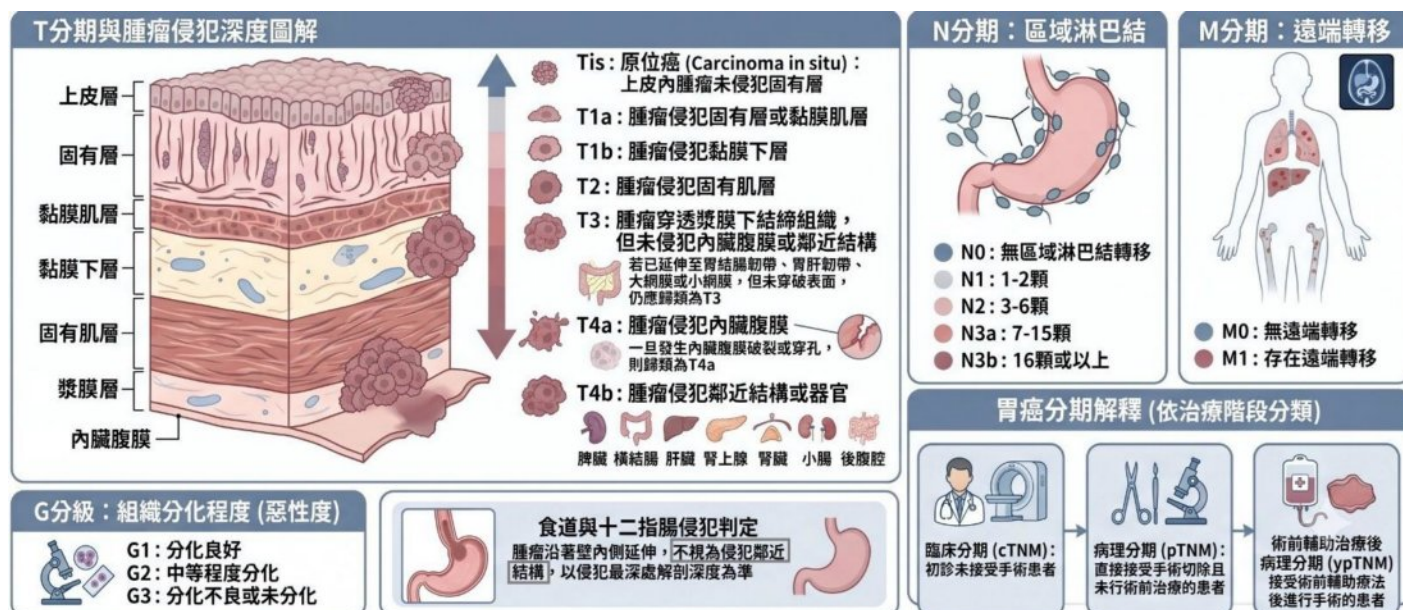
2.3.5 其他少見生物標記檢驗

- 包括BRAF V600E突變 (VE1 IHC或PCR檢測)、NTRK 1/2/3融合基因 (IHC篩檢、FISH或NGS驗證) 及RET融合基因等，為晚期患者提供多靶點之治療選擇。
- **液態切片 (Liquid Biopsy)**：若遇到患者標本量不足、或患者身體狀況不佳無法承受侵入性切片時，可考慮經CLIA認證的實驗室檢測血液中的循環腫瘤DNA (ctDNA)。ctDNA多基因檢測能敏銳偵測腫瘤釋放至血液中的基因突變、擴增、以及基因融合，提供個體化用藥依據。

2.4 胃癌之分期

2.4.1 胃癌TNM分期系統定義^[7]

胃癌分期按照AJCC第八版之TNM分期。T分期以腫瘤侵犯深度為準；N則代表周邊淋巴結的侵犯數量與程度，M則表示遠端器官轉移之存在與否。



- **T2/T3之判定：**若腫瘤已穿透固有肌層，並向外延伸至胃結腸韌帶 (Gastrocolic Ligament)、胃肝韌帶 (Gastrohepatic Ligament)、大網膜或小網膜，但尚未穿破覆蓋於這些結構表面的臟器腹膜，仍應歸類為T3分期。
- **T4a判定：**若一旦發生內臟腹膜破裂或穿孔，則歸類為T4a。
- **鄰近結構侵犯 (T4b) 之定義：**鄰近結構包括脾臟、橫結腸、肝臟、橫膈、胰臟、腹壁、腎上腺、腎臟、小腸以及後腹腔。
- **食道與十二指腸侵犯判定：**腫瘤沿著壁內側延伸至十二指腸或食道，不視為侵犯鄰近結構，其T分期應以胃、十二指腸或食道中，受侵犯最深處的解剖學深度為準。

表2.4.1a 胃癌TNM分期定義

T分期	腫瘤侵犯深度定義	N分期	區域淋巴結數量定義
T0	無原發腫瘤證據	N0	無區域淋巴結轉移
Tis	原位癌 (Carcinoma in situ): 上皮內腫瘤未侵犯固有層	N1	1-2顆區域淋巴結轉移
T1a	腫瘤侵犯固有層或黏膜肌層	N2	3-6顆區域淋巴結轉移
T1b	腫瘤侵犯黏膜下層	N3a	7-15顆區域淋巴結轉移
T2	腫瘤侵犯固有肌層	N3b	16顆或以上區域淋巴結轉移
T3	腫瘤穿透漿膜下結締組織，但未侵犯內臟腹膜或鄰近結構	M分期	遠端器官/淋巴結轉移定義
T4a	腫瘤侵犯內臟腹膜	M0	無遠端轉移
T4b	腫瘤侵犯鄰近結構或器官	M1	存在遠端轉移

G分級	組織分化程度 (惡性度) 定義
G1	分化良好
G2	中等程度分化
G3	分化不良或未分化

- **胃癌分期解釋**：依據患者治療階段分為：**臨床分期 (cTNM)**，用於初診未接受手術患者)、**病理分期 (pTNM)**，用於直接接受手術切除且未行術前治療的患者) 及**術前輔助治療後病理分期 (ypTNM)**，用於接受術前輔助療法後進行手術的患者)。

表2.4.1b 胃癌臨床分期/術後病理分期之定義

期別	臨床分期 (cTNM)	術後病理分期 (pTNM)	術前輔助治療與術後病理分期 (ypTNM)
第0期	TisN0M0	TisN0M0	(無此分期)
第IA期	T1-2N0M0	T1N0M0	T1N0-1M0 or T2N0M0
第IB期		T1N1M0 or T2N0M0	
第IIA期	T1-2N1-3M0	T1N2M0 or T2N1M0 or T3N0M0	T1N2M0 or T2N1M0 or T3-4aN0M0
第IIB期	T3-4aN0M0	T1N3aM0 or T2N2M0 or T3N1M0 or T4aN0M0	
第IIIA期	T3-4aN1-3M0	T2N3aM0 or T3N2M0 or T4aN1-2M0 or T4bN0M0	T1N3M0 or T2N2-3M0 or T3-4aN1-3M0 or T4bN0-3M0
第IIIB期		T1-2N3bM0 or T3-4aN3aM0 or T4aN1-2M0	
第IIIC期		T3-4aN3bM0 or T4bN3a-bM0	
第IVA期	T4bN0-3M0	T0-4N0-3M1	T0-4N0-3M1
第IVB期	T0-4N0-3M1		

2.4.2 胃癌期別與臨床預後

胃癌分期按照其適合的治療模式選擇，可分為三大階段。

- **侷限期 (localized disease, stage I)**：
 - **腫瘤範圍**：侷限於胃部組織且尚未侵犯漿膜層之胃癌，僅佔初診患者約13%。

- **預後與治療**：此階段患者接受手術切除，約有75%的五年存活率。而對於僅侷限在黏膜的早期胃癌，接受內視鏡切除術的治癒率高達九成。
- **局部進展期 (locally advanced disease, stage II-III)：**
 - **腫瘤範圍**：腫瘤已侵犯至漿膜層或甚至擴散到鄰近的淋巴結。佔初診患者約15~25%
 - **預後與治療**：復發風險較侷限期為高，建議除了手術外，需於術前、術後進行輔助性化療/免疫療法 (圍術期療法)。
- **轉移性疾病 (metastatic disease, stage IV)：**
 - **腫瘤範圍**：已存在遠端轉移之胃癌，佔初診患者的多數 (35~60%)。
 - **預後與轉移模式**：此階段患者預後相當差，五年存活率小於10%。常見的轉移器官依序為腹膜 (32-46%)、肝臟 (26-48%)與遠端淋巴結 (11-20%)。

第三章、區域性胃癌之局部療法

- 早期 (cTis、cT1a或表淺型cT1b) 胃癌、或患者不適合手術切除：可考慮使用內視鏡切除術 (Endoscopic resection)。但切除後須定期以內視鏡常規追蹤。^[6]
- 局部進展期 (第Ib期或更高期，或區域淋巴結轉移N+) 胃癌患者，胃部外科手術切除是目前唯一能達到治癒目的之主要手段。

以下為各期別與階段建議之療法總覽：

臨床期別與狀態	一線療法	後續追蹤與治療
Early-Stage (早期) 表淺型、或不適合手術	內視鏡切除療法 (內視鏡ICON) 內視鏡切除	A 內視鏡追蹤 B 手術... 術後追蹤
Deep T1b Gastric Cancer 深層cT1b胃癌	手術 (手術刀ICON) 根治性胃切除術 + 區域淋巴結廓清術 手術後按照手術病理結果決定	加做5-FU為基底的放化療 或是觀察
Resectable Advanced (局部進展期且可切除) N+ cT2-T4, N0-3 且可切除之胃癌	圍術期化療 術前輔助性化療 (FLU, OXA) → 手術 → 術後輔助性化療 (FLU, OXA) 	MSI-H/dMMR 考慮圍術期免疫療法
Unresectable Advanced (局部進展期但不可切除) N+ cT2-T4, N0-3 但不可切除之胃癌	同步放化療 或 全身性療法 全身性療法 (FLU, OXA + 免疫療法) 	再分期 (Restaging) → (若可切除) 手術
Medically inoperable Patients (無法接受手術者) 無法接受胃切除手術之胃癌	依各分子及基因表現選擇合適的全身性療法 (化療/標靶/免疫療法) 	

表3.0 胃癌分期別之治療總覽^[6]

臨床期別與狀態	一線療法	後續追蹤與治療
cTis、cT1a或表淺型cT1b胃癌	內視鏡切除療法	內視鏡追蹤
	手術(a)	按照手術病理結果決定是否加做5-FU為基底的放化療或是觀察
深層cT1b胃癌	手術(a)	
cT2-T4, N0-3且可切除之胃癌	圍術期化療; [若有MSI-H/dMMR] 考慮圍術期免疫療法(b)	手術(a) -> 術後輔助性化療
cT2-T4, N0-3但不可切除之胃癌	同步放化療 或 全身性療法	進行再分期 (Restaging) 決定是否縮小為可切除之胃癌 -> 手術(a)

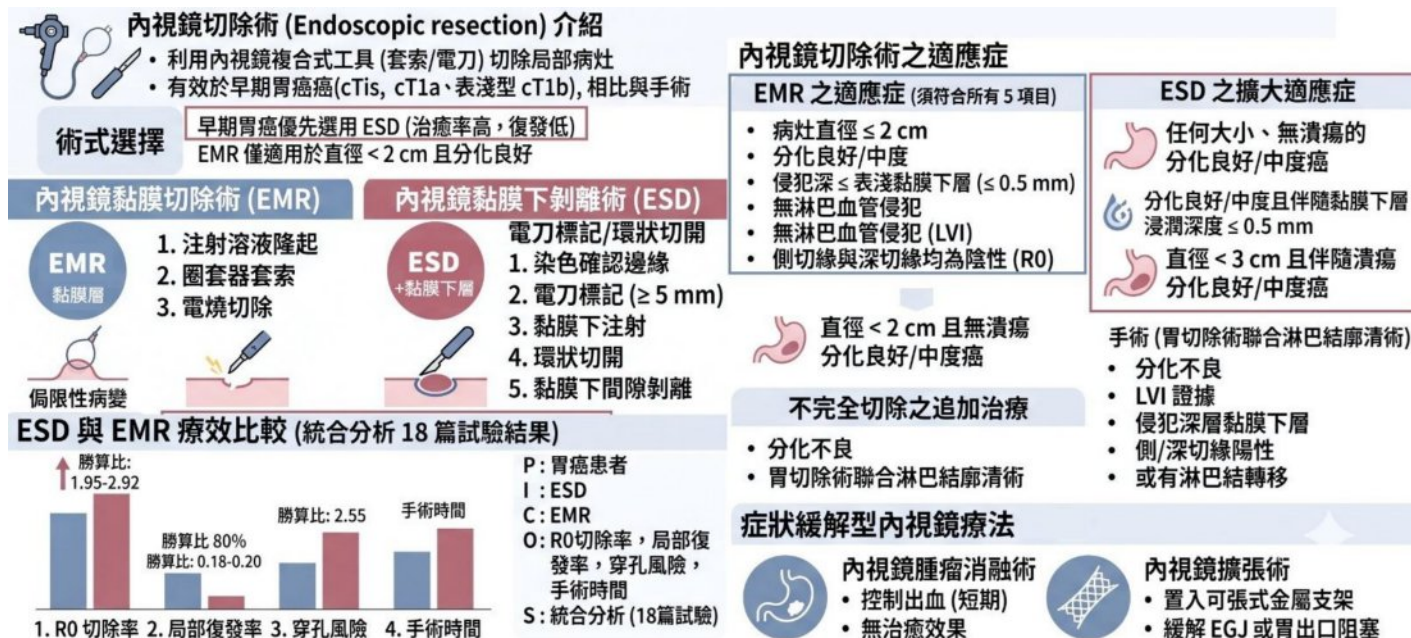
無法接受胃切除手術之胃癌	依各分子及基因表現選擇合適的全身性療法 (化療/標靶/免疫療法)
M1轉移性胃癌	

(a) 手術: 此處指根除性胃切除術 + 區域淋巴結廓清術; (b) 免疫療法指免疫檢查點抑制劑

3.1 胃癌的內視鏡切除療法

3.1.1 內視鏡切除術介紹

內視鏡切除術 (Endoscopic resection)：利用內視鏡複合式的金屬套索或電刀探頭，達到將局部病灶切除的效果。此療法對於原位癌 (cTis)、早期 (cT1a或表淺型cT1b) 的胃癌，能達到與胃切除手術相近之療效。常見的內視鏡療法分為兩類：



- **內視鏡黏膜切除術 (Endoscopic mucosal resection, EMR)**：將溶液注射入黏膜下層，使病灶隆起後再以圈套器 (Snare) 套索。最後再以電燒方式切除被套索之病灶。同時避免對於深層組織的傷害。適用於局限性病變。
- **內視鏡黏膜下剝離術 (Endoscopic submucosal dissection, ESD)**：術前使用內視鏡染色以確認邊緣後，利用電刀在病灶邊緣至少 5 mm 處進行點狀標記。隨後於標記點的黏膜下 (submucosa) 注射溶液，並使病灶變形。醫師再沿著標記點進行環狀切開，最後需在黏膜下間隙使用電刀，將整個病灶從固有肌層上剝離。

- **術式選擇：**早期胃癌建議優先選用ESD而非EMR，因為ESD能達到更高的治癒率且局部復發之風險較低。然而對於直徑 < 2 cm 且分化良好的較小胃癌，EMR仍是可接受的術式。
 - 根據一篇分析18篇內視鏡手術試驗之統合研究，接受ESD之胃癌患者其R0切除率顯著高於接受EMR之族群 (勝算比: 1.95-2.92)；局部復發率則是降低了80% (勝算比: 0.18-0.20)。但ESD之穿孔風險較高(勝算比: 2.55)，且手術時間較長。^[8]

3.1.2 內視鏡切除術之適應症

- **EMR之適應症 (須符合所有五項目)：**^[6]
 - 病灶直徑 ≤ 2 cm
 - 病理學顯示為分化良好或中度分化
 - 侵犯深度未超過表淺黏膜 (≤ 0.5 mm)
 - 無淋巴血管侵犯 (LVI)
 - 側切緣與深切緣均為陰性 (R0)
- **ESD之適應症。**數項日本與美國的指引已將ESD之適應症擴大為以下各項：
 - 任何大小、無潰瘍形成的分化良好至中度分化癌
 - 分化程度良好或中度，且伴隨黏膜下層浸潤深度 ≤ 0.5 mm
 - 直徑 < 3 cm 且伴隨潰瘍形成的分化良好或中度分化癌
 - 直徑 < 2 cm 且無潰瘍形成的分化不良癌
- **ESD後之根治性評估：**上述擴大適應症在切緣為陰性、無LVI且浸潤局限於黏膜下層淺層時，有潛力被視為根治性切除。但仍存在極低的淋巴結侵犯風險，因此應在多學科團隊做討論與決策。
- **不完全切除之追加治療：**若在內視鏡療法結束後，其切片顯示分化不良、有LVI證據、侵犯深層黏膜下層、側切緣或深切緣陽性，或存在淋巴結轉移，則應被視為不完全切除。應考慮追加外科胃切除術聯合淋巴結廓清術等進一步治療。

3.1.3 症狀緩解型內視鏡療法

- **內視鏡腫瘤消融術 (Endoscopic ablation)** 可用於短期控制出血，但不具治癒效果。
- **內視鏡擴張術：**利用內視鏡置入可張式金屬支架，能有效長期緩解EGJ或胃出口處的腫瘤阻塞。然而對於預期生存期較長的患者，外科胃切除受術後，胃空腸吻合術可能更具臨床療效。

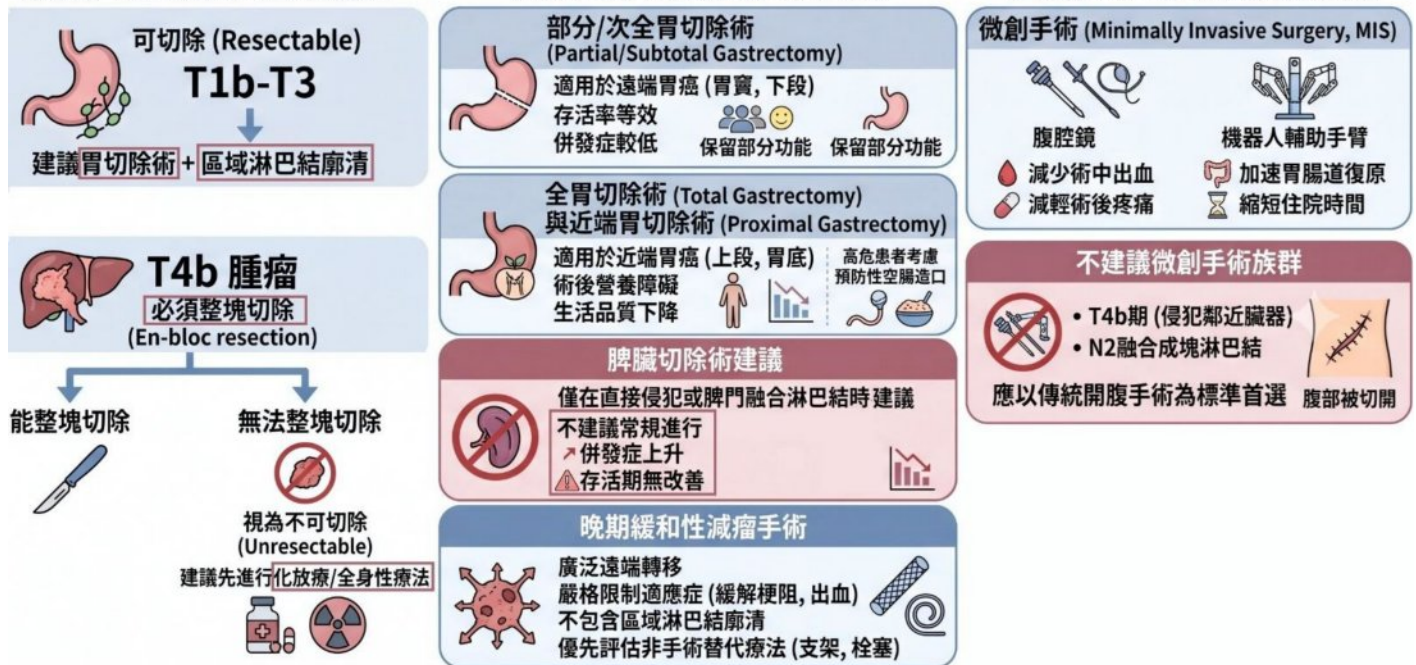
3.2 胃癌的手術療法^[6]

- 可切除的T1b至T3期胃癌：建議進行胃切除術 (Gastrectomy) 並配合區域淋巴結廓清 (Lymphadenectomy)。
- T4b腫瘤：必須對受侵犯之鄰近結構進行整塊切除 (En-bloc resection)。若預期無法達到整塊切除，則視為不可切除 (Unresectable) 腫瘤。建議先進行化放療或是全身性療法。

胃癌手術適應症與決策流程

根治性胃切除術術式與範圍

手術方式：傳統與微創技術



3.2.1 根治性胃切除術與其範圍

- 部分/次全胃切除術 (Partial/Subtotal Gastrectomy): 為遠端胃癌之首選術式。對於遠端胃癌 (胃竇或胃體下段病灶)，部分或全胃切除在長期存活率上完全等效。但前者的併發症發生率顯著較低，且能保留部分胃體功能。
- 全胃切除術 (Total Gastrectomy) 與近端胃切除術 (Proximal Gastrectomy)：適用於近端胃癌 (胃體上段或胃底病灶)。但術後通常伴隨嚴重的長期營養障礙與生活品質下降。對於需接受全胃切除，尤其是術後計劃接受同步放化療的高危患者，建議在術中考慮預防性放置空腸造口 (Jejunostomy)，以保障術後的營養攝取。
- 脾臟切除術 (Splenectomy)：不建議。除非腫瘤已直接侵犯脾臟或脾動脈血管，或在脾門處發現肉眼可見的融合成塊淋巴結轉移，否則胃癌手術中不推薦常規進行預防性脾臟切除術。因為併發症比率上升且完全無法改善存活期。
- 晚期患者緩和性減瘤手術之適應症：對於已廣泛遠端轉移的晚期患者，胃切除手術應嚴格限制於緩解胃出口阻塞、難治性完全梗阻或無法經內視鏡控制的嚴重活動性出血。這

類減瘤手術不包含區域淋巴結廓清，且應優先評估創傷更小的非手術替代療法 (如內視鏡支架置入術或放射科血管栓塞術)。

3.2.2 微創外科技術

- **微創手術：**包含使用腹腔鏡或機器人輔助手術。相較於傳統開腹手術具有以下優勢：減少術中出血量、減輕術後疼痛、加速胃腸道功能復原及縮短住院時間。
- **實證研究：**多項隨機對照試驗證實，對於局部晚期胃癌患者實施經由腹腔鏡術式的遠端胃切除術，其術後預後相較於開腹術式並無顯著差異。
- **不建議使用微創手術族群：**T4b期 (直接侵犯鄰近重要臟器) 或N2融合成塊的高負荷轉移淋巴結胃癌患者，應以傳統開腹手術為標準首選。

表3.2 微創腹腔鏡胃切除手術相關臨床試驗

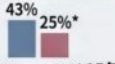
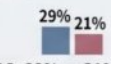
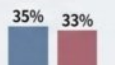
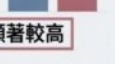
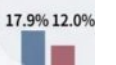
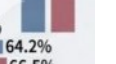
試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
腹腔鏡 vs. 開腹遠端胃切除術 (皆含D2廓清術)	第III期非劣性 RCT (CLASS-01試驗) ^[9]	1056位cT2-T4a期局部晚期胃癌患者	3年DFS: 76.5% vs. 77.8% (HR: 1.06) 5年OS: 72.6% vs. 76.3% (HR: 1.17; p=0.19)
腹腔鏡 vs. 開腹全胃切除術 (皆含淋巴廓清)	第III期非劣性 RCT (CLASS-02試驗) ^[10]	277位第I期早期胃癌患者	5年OS: 93.3% vs. 94.5% 5年PFS: 92.4% vs. 93.6% 術後併發症率: 18.1% vs. 17.4%
腹腔鏡 vs. 開腹遠端胃切除術	第III期非劣性 RCT (KLASS-01試驗) ^[11]	1416位第I期早期胃癌患者	5年OS: 94.2% vs. 93.3% (p=0.64) 5年CSS: 97.1% vs. 97.2% (p=0.91)
腹腔鏡 vs. 開腹次全遠端胃切除術 (皆含D2廓清術)	第III期非劣性 RCT (KLASS-02試驗) ^[12]	974位局部晚期胃癌患者	5年OS: 88.9% vs. 88.7% 5年RFS: 79.5% vs. 81.1% 晚期併發症: 6.5% vs. 11.0% (p=0.01)*

CSS: cancer-specific survival; DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; OS: overall survival; PFS: progression-free survival. RCT: randomized controlled trial; RFS: relapse-free survival.

3.3 區域淋巴結廓清術 (Lymphadenectomy)

3.3.1 胃癌的淋巴結廓清術種類^[6]

淋巴結廓清術按照切除範圍分為D0、D1與D2三種類的廓清術。

淋巴結廓清術種類與切除範圍	臨床實證與 NCCN 指引建議	關鍵臨床試驗結果
 D0 淋巴結廓清 (不完全切除) 胃小彎和胃大彎第一站淋巴結的不完全切除	臨床實證 東亞標準   胃切除術 + D2 淋巴結廓清術 西方挑戰   歐洲早期試驗 D2 無生存優勢 D2 反而死亡率較高 改良型 D2   保留胰臟和脾臟，證明可行 NCCN 指引建議 可切除局部晚期胃癌患者， D1 或改良型 D2 淋巴結廓清術 淋巴結檢驗總數 ≥ 16 顆 (強烈建議 ≥ 30 顆)， 確保精確分期及清除微轉移灶	1. 荷蘭 RCT (D2 vs D1) P (納人群) 711位接受根治性手術之胃腺癌患者 I (試驗組) D2 淋巴結廓清  C (對照組) D1 淋巴結廓清  O (關鍵結果) 術後併發症率: 43% vs 25% * 15年OS: 29% vs 21% 術後死亡率: 10% vs 4% * S 第III期RCT 2. 英國 MRC RCT (D2 vs D1) P 400位接受根治性手術之胃腺癌患者 I D2 淋巴結廓清  C D1 淋巴結廓清  O (關鍵結果) 5年 OS: 35% vs 33% D2組手術死亡率及併發症顯著較高 S 第III期RCT 3. 義大利 RCT (Modified D2 vs D1) P 267位接受根治性手術之胃癌患者 I 保留胰臟改良型 D2  C D1 淋巴結廓清  O (關鍵結果) 術後併發症: 17.9% vs 12.0% 術後30天內死亡率: 3.0% vs 2.2% 5年 OS: 64.2% vs 66.5% S 第III期RCT

- D0淋巴結廓清 (不完全切除)：代表對胃小彎和胃大彎周圍第一站淋巴結的不完全切除。
- D1淋巴結廓清：目的在清除轉移風險最高的淋巴結，因此會切除所有的胃周圍淋巴結以及左胃動脈淋巴結。
- D2淋巴結廓清：在D1的基礎上進一步廓清第二高風險的深部淋巴引流區，包含沿著總肝動脈 (common hepatic artery)、固有肝動脈 (proper hepatic artery) 與脾動脈 (splenic artery) 周圍的淋巴結。

3.3.2 淋巴結廓清術式之實證與臨床建議^[6]

- 胃切除術 + D2淋巴結廓清術為東亞國家 (如日本、韓國與台灣) 的標準治療性胃癌手術。但早期西方國家的試驗結果具有很大的爭議性。
- 歐洲早期試驗：英國和荷蘭的早期對照試驗比較D1與D2胃切除術之效果，結果皆未顯示出D2廓清術帶來的生存優勢。原因部分為早期D2手術伴隨著較高的術後死亡率，弭平了較完全的淋巴切除帶來的生存優勢。^{[13][14]}
- 改良型D2淋巴結廓清術：清除第二高風險的周圍淋巴結，但不切除胰臟與脾臟。後來義大利胃癌研究小組所執行的對照試驗顯示，改良型D2之併發症與術後死亡率，並沒有顯著高於D1淋巴結廓清術。因此證實此改良型D2術式之可行性。^[15]

- **NCCN指引建議**：對於可切除的局部晚期胃癌患者，應實施胃切除術合併標準D1或改良型D2淋巴結廓清術，且術後病理評估的淋巴結檢驗總數必須 ≥ 16 顆 (強烈建議 ≥ 30 顆)，以確保精確的分期並徹底清除微轉移灶。^[6]

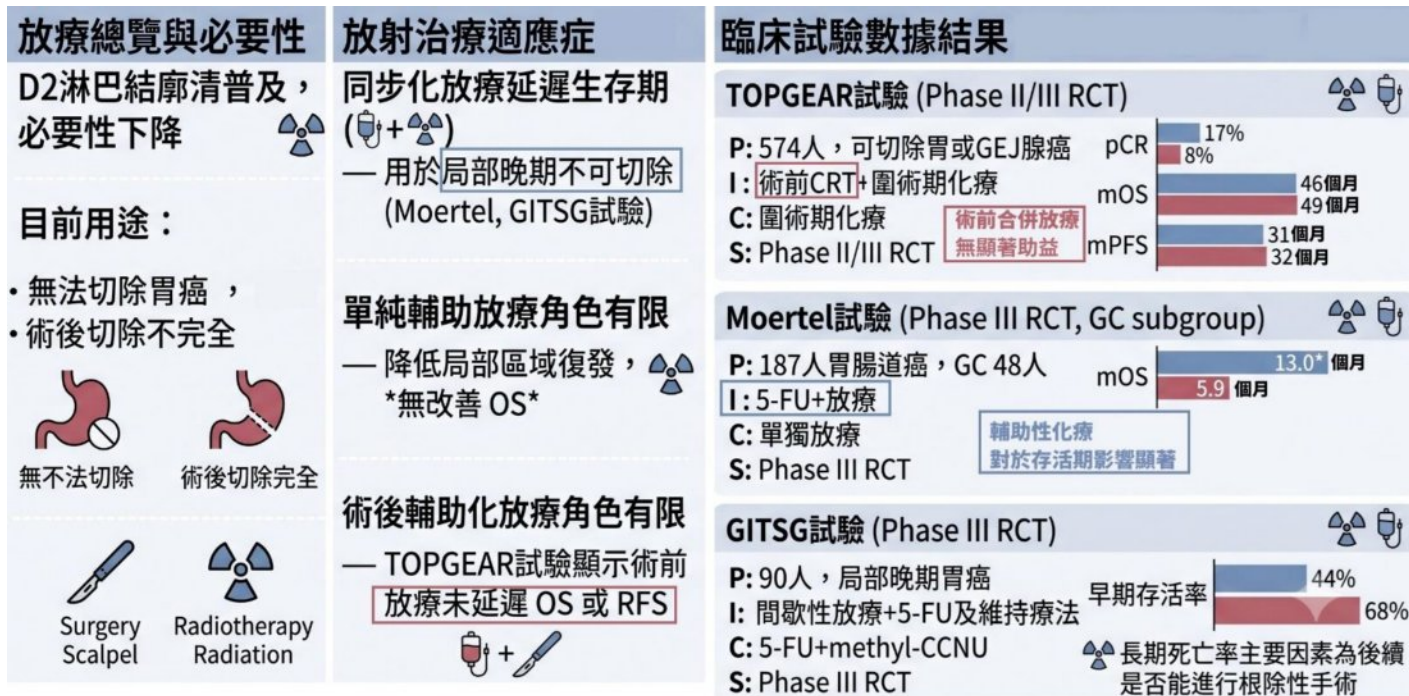
表3.3 區域淋巴結廓清手術相關臨床試驗

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
D2淋巴結廓清術 vs. D1淋巴結廓清術	第III期RCT (荷蘭胃癌研究機構之試驗)(1:1) ^[13]	711位接受根除性手術之胃腺癌患者	術後併發症率: 43% vs. 25% ($p < 0.001$)* 術後死亡率: 10% vs. 4% ($p = 0.004$)* 15年OS: 29% vs. 21%
D2淋巴結廓清術 vs. D1淋巴結廓清術	第III期RCT (英國MRC研究)(1:1) ^[14]	400位接受根除性手術之胃腺癌患者	5年OS: 35% vs. 33% D2組手術死亡率及併發症發生率顯著較高
保留胰臟的改良型D2廓清術 vs. D1淋巴結廓清術	第III期RCT (義大利胃癌研究小組研究)(1:1) ^[15]	267位接受根除性手術之胃癌患者	術後併發症: 17.9% vs. 12.0% ($p = 0.178$) 術後30天內死亡率: 3.0% vs. 2.2% ($p = 0.722$) 5年OS: 64.2% vs. 66.5%

HR: hazard ratio; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial. *表示統計學上具顯著差異

3.4 胃癌的放射治療^[6]

- **放療必要性降低**。隨著D2淋巴結廓清術的普及，輔助性放療的必要性逐漸縮小。目前輔助性主要的用途在於無法切除之胃癌、或是術後切除不完全之患者。(詳見4.3-4.4章)



3.4.1 放射治療適應症

- 同步化放療 (Chemoradiotherapy, CRT) 於無法切除胃癌患者之實證：早期研究 (如Moertel與GITSG試驗) 顯示對於局部晚期不可切除胃癌患者，放射治療與5-FU等化療藥並用可顯著延長生存期。^{[16][17]}
- 單純輔助性放療角色有限：過去的臨床試驗顯示，在胃切除手術後加入單純放射治療可顯著降低局部與區域復發率，但未能單獨改善OS。
- 圍術期放化療 (Perioperative CRT) 必要性不足：TOPGEAR試驗納入可切除之胃癌患者中，比較接受圍術期化療之上加入輔助性放療是否能延長存活期。結果顯示兩組的存活率與無復發存活期中位數均無顯著差異。^[18]

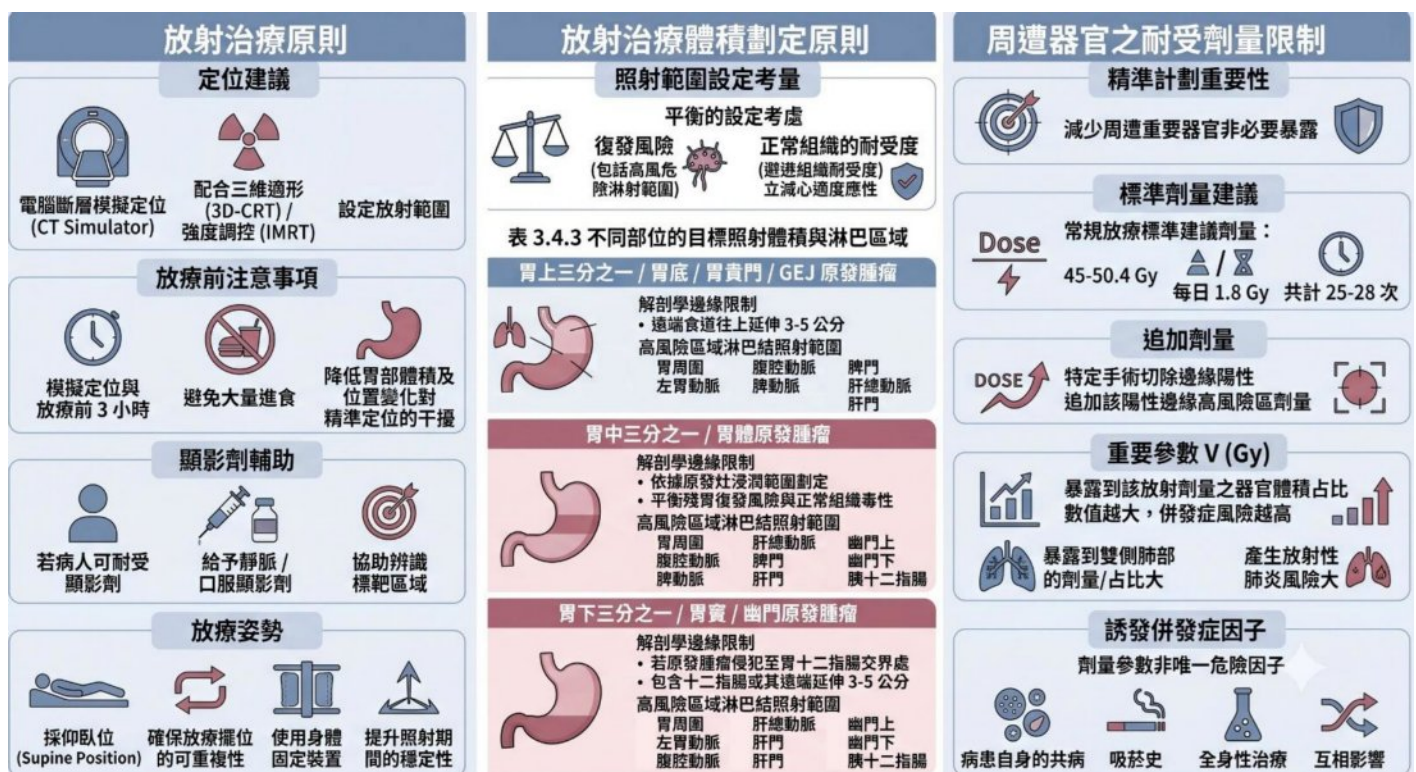
表3.4.1 胃癌放射治療與術前同步化放療相關臨床試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
5-FU 15 mg/m ² *3天 + 放療 vs. 單獨放療	第III期RCT (Moertel試驗)(1:1) ^[16]	187位局部晚期無法切除的胃腸道癌症患者 (胃癌48位)	[48位胃癌患者中] mOS: 13.0 vs. 5.9個月 (p<0.01)* 5年OS: 12% vs 0%*

間歇性放療同步5-FU + 維持療法5-FU + met hyl-CCNU vs. 5-FU + methyl-CC NU	第III期RCT (GITSG試驗) (1:1) ^[17]	90位局部晚期胃癌患者	早期存活率: 44% vs. 68% 但影響長期死亡率的唯一因子只有是否接受後續根治性胃切除手術
圍數期同步化放療 vs 單純圍術期化學治療	第II/III期 RCT (TOPGEAR 試驗)(1:1) ^[18]	574位可切除之胃或食道胃結合部腺癌患者	pCR: 17% vs 8% mOS: 46 vs. 49個月 (HR: 1.05) mPFS: 31 vs 32個月

HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

3.4.2 放射治療原則



- **定位建議**：以電腦斷層模擬定位，並配合三維適形放射治療 (3D-Conformal radiation therapy, 3D-CRT) 或強度調控放射治療 (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) 進行放射範圍的設定。
- **放療前注意事項**：在模擬定位與每次放療前3小時內，患者須避免大量進食以降低胃部體積及位置變化對精準定位的干擾。

- **顯影劑輔助**：若病人可耐受顯影劑，建議於電腦斷層模擬定位時給予靜脈和/或口服顯影劑，以協助辨識標靶區域。
- **放療姿勢**：讓患者採仰臥位 (Supine Position) 為最佳選擇，能確保放療擺位的可重複性。另外建議使用身體固定裝置，提升照射期間的穩定性。

3.4.3 放射治療體積劃定原則

- **放療照射範圍設定**：放療之照射體積與範圍，需考量復發風險與正常組織的耐受度。前者考量照射範圍需包含容易復發的淋巴節位置；後者則考量如何避開重要器官，以降低放療造成的副作用。

表3.4.3 不同原發部位胃癌的目標照射體積與淋巴區域

原發腫瘤部位	解剖學邊緣限制	高風險區域淋巴結照射範圍
胃上三分之一 / 胃底/胃賁門/胃食道交界處原發腫瘤	包含遠端食道往上延伸3-5公分的安全邊緣	胃周圍 (Perigastric)、腹腔動脈 (Celiac)、左胃動脈 (Left Gastric Artery)、脾動脈 (Splenic Artery)、脾門 (Splenic Hilar)、肝總動脈 (Hepatic Artery) 及肝門 (Porta Hepatic) 淋巴結
胃中三分之一/胃體原發腫瘤	依據原發灶浸潤範圍劃定，平衡殘胃復發風險與正常組織毒性	胃周圍、腹腔動脈、左胃動脈、脾動脈、脾門、肝總動脈、肝門、幽門上 (Suprapyloric)、幽門下 (Subpyloric) 以及胰十二指腸 (Pancreaticoduodenal) 淋巴結
胃下三分之一/胃竇/幽門原發腫瘤	若原發腫瘤侵犯至胃十二指腸交界處，需包含十二指腸或其遠端延伸3-5公分的邊緣	胃周圍、左胃動脈、腹腔動脈、肝總動脈、肝門、幽門上、幽門下及胰十二指腸淋巴結

3.4.4 周遭器官之耐受劑量限制

精準的放療計劃對於減少周遭重要器官的非必要暴露相當重要。

- **常規放療**的標準建議劑量為45-50.4 Gy，以每日1.8 Gy共計25-28次分次照射。在特定手術切除邊緣陽性的案例中，可評估對該陽性邊緣高風險區實施局部劑量追加放療 (Boost dose)。
- **V (放射劑量Gy)**：為放射治療毒性重要的參數之一，代表暴露到該放射劑量之器官體積占

比。數值越大，產生併發症的風險越高。如暴露到雙側肺部的劑量或占比越大，越容易產生放射性肺炎。

- 劑量參數並非誘發肺部併發症的唯一危險因子，病患自身的共病、吸菸史與全身性治療皆會互相影響。

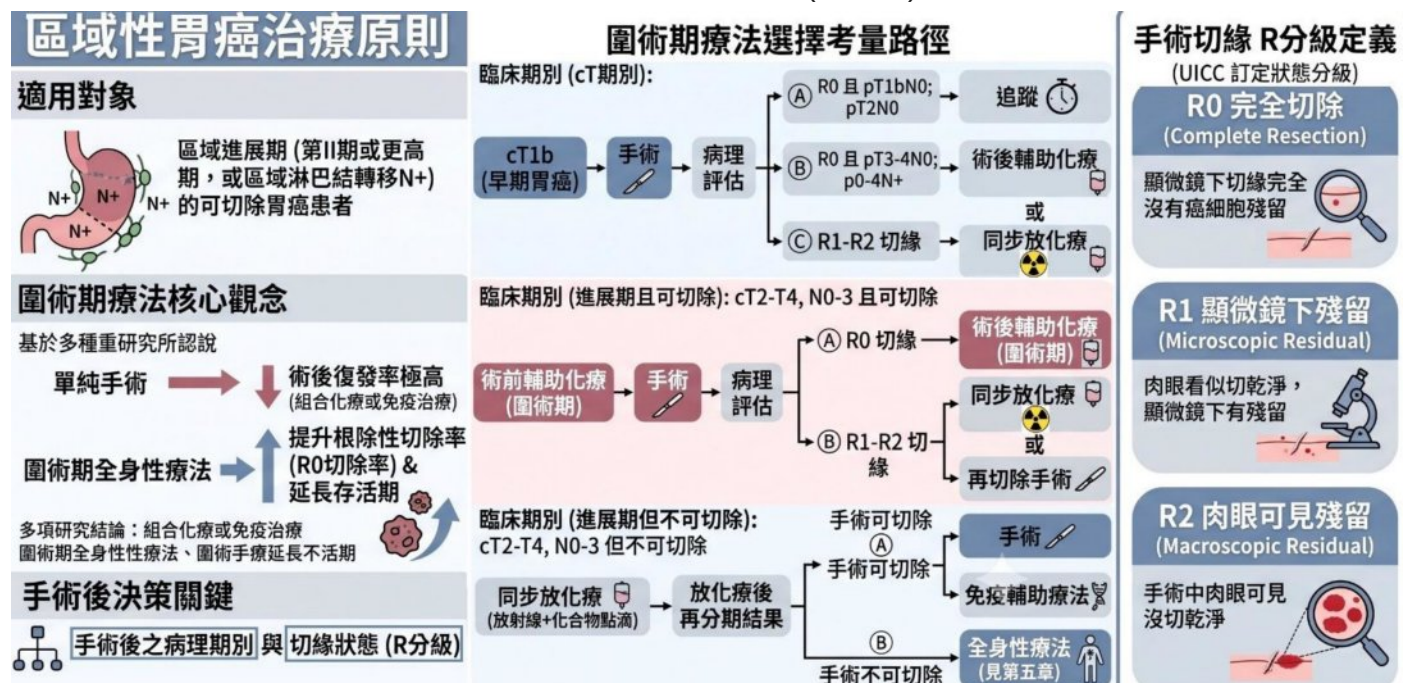
表3.4.4. 重要器官的暴露劑量限制

周遭重要器官	劑量體積限制
雙側肺部	V40Gy $\leq$ 10%, V30Gy $\leq$ 15%, V20Gy $\leq$ 20%, V10Gy $\leq$ 40%, V05Gy $\leq$ 50% 平均放射劑量 < 20 Gy
心臟	V30Gy $\leq$ 30% (建議目標接近20%) 平均放射劑量 < 30 Gy (建議目標接近26 Gy)
脊髓	最大放射劑量 < 45 Gy
雙側腎臟	V20Gy $\leq$ 33% 平均放射劑量 < 18 Gy
腸道	V45Gy <195 cc 最大劑量 < 54 Gy
肝臟	V30Gy $\leq$ 33% 平均放射劑量 < 25 Gy

第四章、區域性胃癌之全身性療法

4.1 區域性胃癌治療原則^[6]

- 適用對象：區域進展期 (第II期或更高期，或區域淋巴結轉移N+) 的可切除胃癌患者。
- 圍術期療法之核心觀念：此類患者若僅接受外科手術，其術後復發率極高。多項研究證實，加上圍術期全身性療法 (組合化療或免疫治療) 能顯著提升根治性切除率 (R0切除率)，並延長患者存活期。
- 手術後決策關鍵：手術後之病理期別與切緣狀態 (R分級)，將決定術後建議之療法。



4.1.1 手術後切緣狀態評估^[6]

- 手術切緣R分級 (Resection Margin Status)：是國際抗癌聯盟 (UICC) 訂定的手術切緣 (安全距離) 狀態分級，主要用於評估手術切除範圍是否足夠，並進一步判斷是否需要後續之輔助療法。
 - R0 (完全切除)：顯微鏡下顯示手術切緣完全沒有癌細胞殘留。
 - R1 (顯微鏡下殘留)：肉眼看好像切乾淨了，但顯微鏡下切緣有癌細胞殘留。
 - R2 (肉眼可見殘留)：手術當下就發現腫瘤侵犯太深或轉移，肉眼就能看到沒辦法切乾淨的殘留腫瘤在體內。

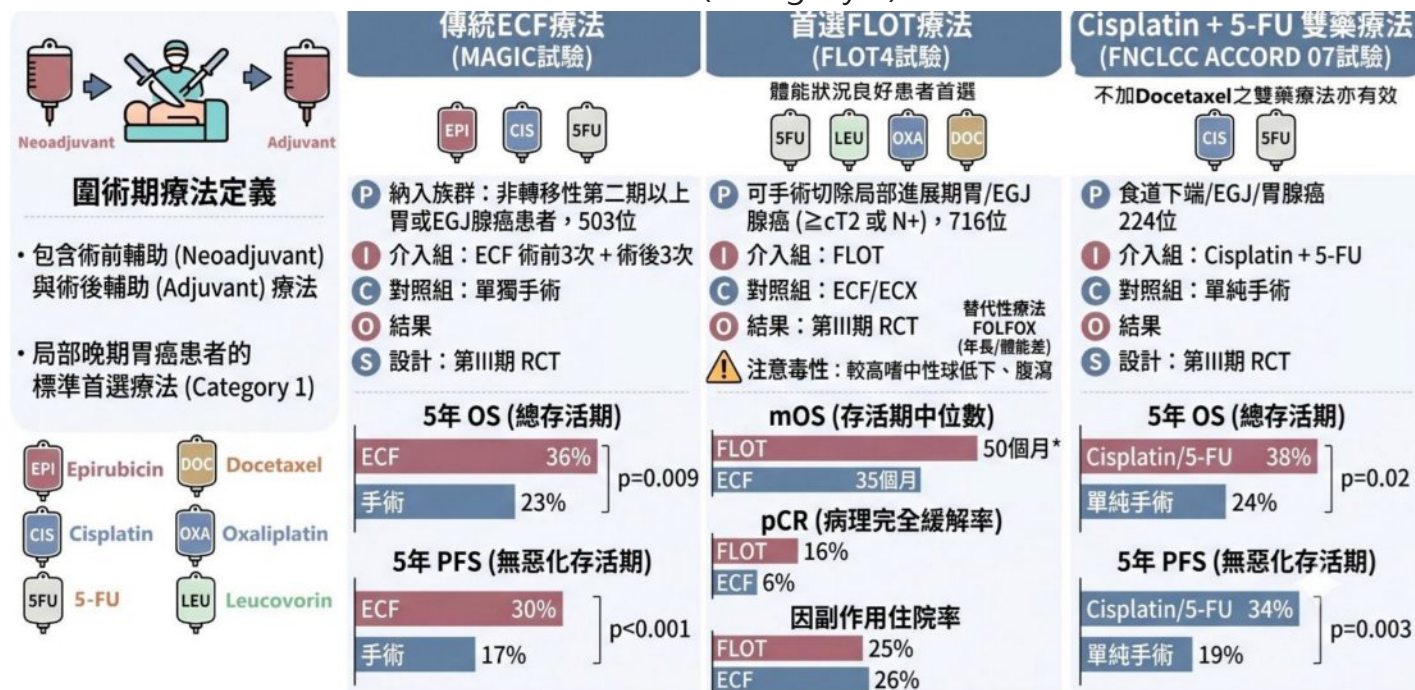
表4.1 圍術期療法選擇考量

臨床期別	一線療法	病理切緣狀態/病理期別	術後輔助療法
------	------	-------------	--------

cT1b胃癌	手術	R0且pT1bN0; pT2N0	追蹤
		R0且pT3-4N0; pT0-4N+	術後輔助化療
		R1-R2切緣	同步放化療
cT2-T4, N0-3 且可切除之胃癌	術前輔助化療 (圍術期) - > 手術	R0切緣	術後輔助化療 (圍術期)
		R1-R2切緣	同步放化療 或 再切除手術
臨床期別	一線療法	放化療後再分期結果	接續療法
cT2-T4, N0-3 但不可切除之胃癌	同步放化療	手術可切除	手術 -> 免疫輔助療法
		手術不可切除	全身性療法 (見第五章)

4.2 圍術期全身性療法 (Perioperative Systemic Therapy)

- 圍術期療法定義：包含術前輔助 (Neoadjuvant) 與術後輔助 (Adjuvant) 的全身性療法，是局部晚期胃癌患者的標準首選療法 (Category 1)。^[6]



4.2.1 圍術期化療 (Perioperative Chemotherapy)

- 傳統ECF療法 (Epirubicin + Cisplatin + 5-FU) (已非首選療法)
 - 第三期MAGIC試驗納入非轉移性第二期以上胃或EGJ腺癌患者，並比較圍術期ECF療法 (Epirubicin、Cisplatin、5-FU 術前3次+術後3次) 與單獨手術之治療效果。結果

顯示ECF療法的加入能顯著延長PFS與OS之中位數。^[19]

- **FLOT療法 (5-FU + LV + Oxaliplatin + Docetaxel)** (體能狀況良好之首選療法)
 - **FLOT療效優於ECF**：FLOT4試驗比較圍術期使用FLOT與傳統ECF療法之療效差異。結果顯示FLOT相較於傳統的ECF能顯著延長存活期中位數，使得FLOT成為體能狀態良好患者的標準圍術期選擇。^[20]
 - **毒性較高**：須注意較高比率的嗜中性球低下與腹瀉。
 - **替代性療法FOLFOX**：對於年齡較大或體能較差的患者，通常優先選擇毒性較輕的FOLFOX療法。但此項建議為基於臨床經驗與其他癌別試驗外推之結果。^[6]
- **Cisplatin/5-FU療法**：ACCORD 07試驗證實即使不使用Docetaxel，圍術期給予Cisplatin/5-FU雙藥療法相較於單純手術，仍能顯著改善存活率。^[21]

表4.2.1 圍術期化療之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
圍術期ECF療法 vs. 單獨手術	第III期RCT (MAGIC試驗)(1:1) ^[19]	503位非轉移性第二期以上之EGJ或胃腺癌患者	5年OS: 36% vs. 23% (HR: 0.75; p=0.009)* 5年PFS: 30% vs. 17% (HR: 0.66; p<0.001)*
FLOT療法 vs. ECF/ECX療法	第III期RCT (FLOT4試驗)(1:1) ^[20]	716位可手術切除的局部進展期 (≥cT2或N+) 胃或EGJ腺癌	mOS: 50 vs. 35個月 (HR: 0.77; 95%CI: 0.63-0.94)* pCR: 16% vs. 6% 因副作用住院率: 25% vs 26%
圍術期 Cisplatin + 5-FU vs. 單純手術	第III期RCT (1:1) (FNCLCC ACCORD 07試驗) ^[21]	224位食道下端/EGJ/或胃腺癌患者	5年OS: 38% vs. 24% (HR: 0.69; p=0.02)* 5年PFS: 34% vs. 19% (HR: 0.65; p=0.003)*
ECF/ECX療法劑量 (Q3W，術前3週期 + 術後3週期) ^[19]			
Epirubicin: 50 mg/m ² IV bolus on D1			
Cisplatin: 60 mg/m ² IV on D1			

5-FU: 200 mg/m²/day CIF with portable infusion pump on D1-D21 or Capecitabine 625 mg/m² PO BID on D1-D21

FLOT療法劑量 (Q2W, 術前4週期 + 術後4週期)^[20]

Docetaxel: 50 mg/m² IV on D1

Oxaliplatin: 85 mg/m² IV on D1

Leucovorin: 200 mg/m² IV on D1

5-FU: 2600 mg/m² CIF for 24-hrs on D1

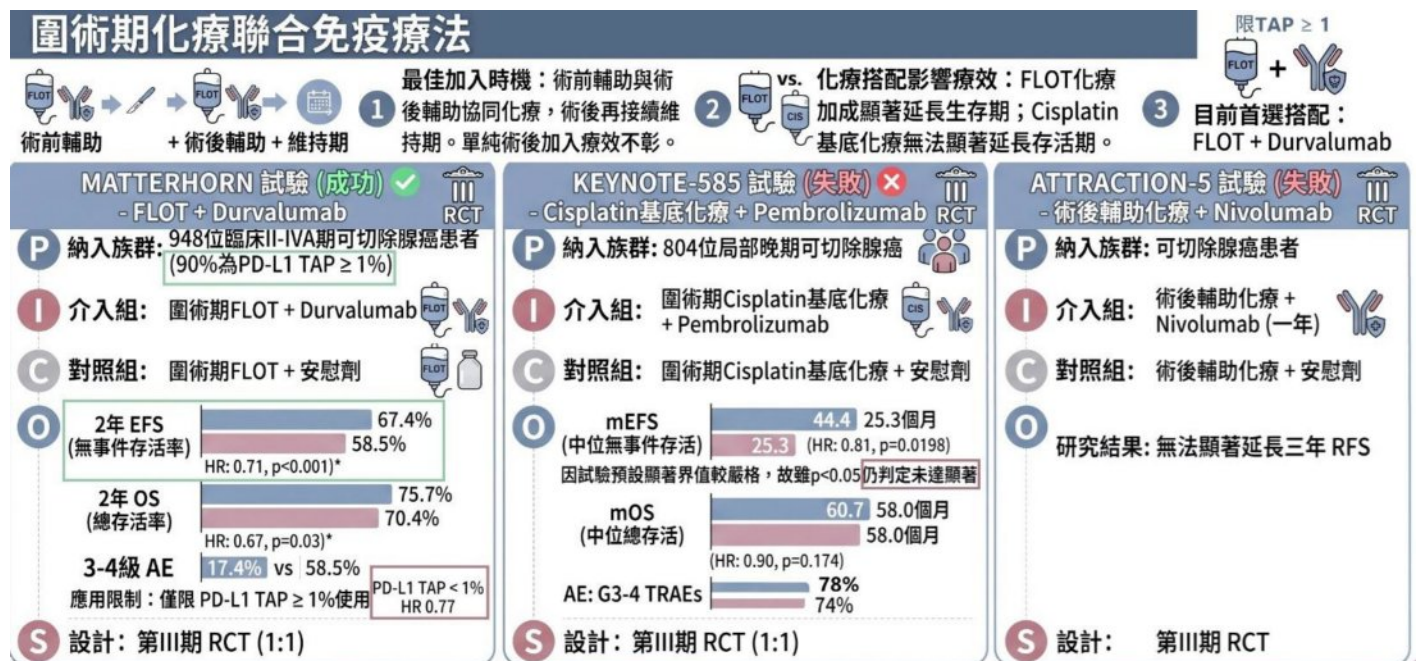
Cisplatin/5-FU療法劑量 (Q28D, 術前2-3療程, 術後3-4療程)^[21]

Cisplatin: 100 mg/m² IV on D1

5-FU: 800 mg/m²/day CIF on D1-D5

EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; OS: overall survival; pCR: pathological complete response; RCT: randomized controlled trial. *表示統計學上具顯著差異

4.2.2 圍術期化療聯合免疫療法



圍術期免疫療法建議：

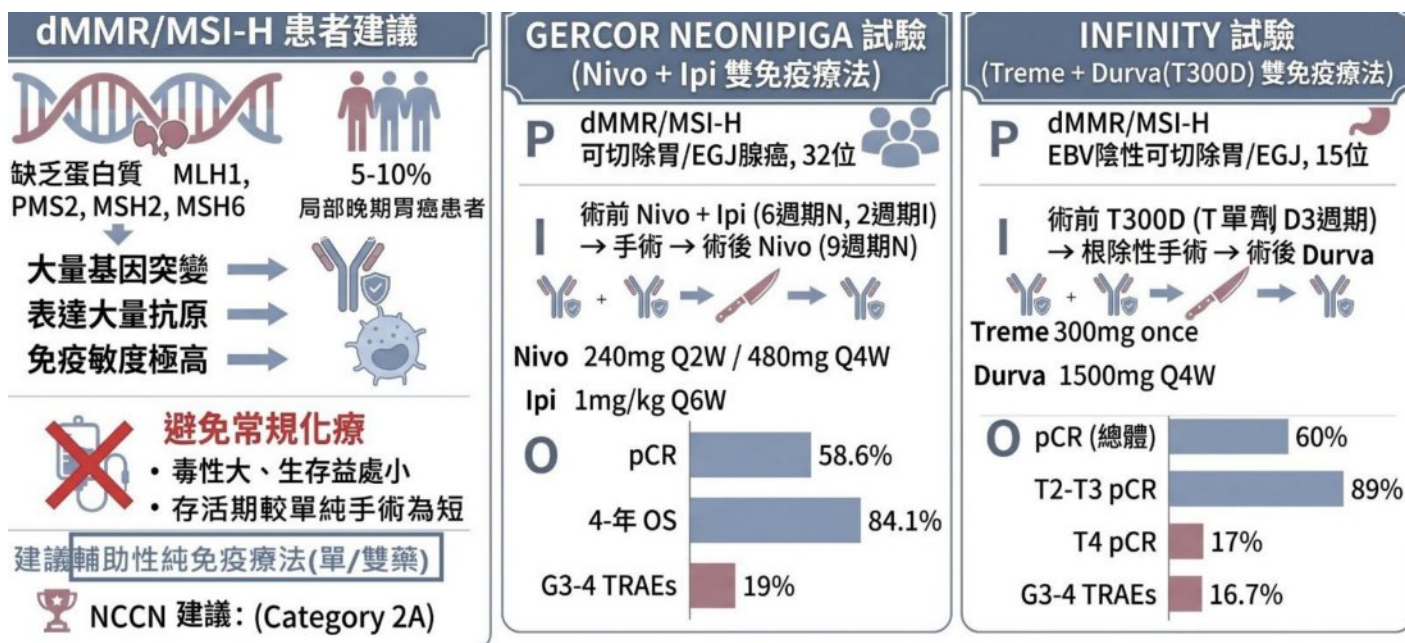
- 免疫療法加入時機：最佳為術前輔助 (Neoadjuvant) + 術後輔助 (Adjuvant) 療法並協同化療給予，術後再接續半年至一年的維持期免疫治療。若僅在術後單純加入免疫聯合化療，則療效不彰。

- **搭配之化療將影響加成療效**：同樣是圍術期免疫療法 + 化療，搭配FLOT療法能讓免疫療法的加入有顯著之生存期延長；但若搭配Cisplatin基底化療則無法顯著延長存活期。目前首選之搭配組合為FLOT + durvalumab。其他種化療療法可能無法達到等同效果。

關鍵試驗結果：

- **圍術期FLOT療法 + Durvalumab (成功)**：MATTERHORN試驗納入可切除之胃或EGJ腺癌患者，並比較圍術期FLOT療法加上免疫療法藥物Durvalumab與否的效果。
 - **實證結果**：圍術期加入Durvalumab可2年EFS與OS比率顯著延長，且兩組3至4級不良反應發生率相當。[22]
 - **應用限制**：本試驗收納的PD-L1 TAP < 1%的次族群僅有10%，且其療效與對照組相比未有顯著差異。故此組合療法僅限於PD-L1 TAP ≥ 1%使用。
- **圍術期Cisplatin為基底之化療 + Pembrolizumab (失敗)**：另一項KEYNOTE-585試驗同樣評估了此類圍術期策略，但該試驗以Cisplatin基底之化療作為主要搭配，僅少數患者搭配FLOT療法。結果顯示Pembrolizumab聯合化療雖然能顯著提升pCR比率，但未能顯著提升EFS。(因試驗預設之統計顯著臨界值較嚴格，故雖p<0.05仍判定未達顯著)[23]
- **術後輔助性化療 + Nivolumab (失敗)**：ATTRACTION-5試驗納入可切除之胃或EGJ腺癌患者，並比較術後輔助性化療加上Nivolumab一年與否之效果。結果顯示術後輔助性Nivolumab的加入，無法顯著延長三年RFS。[24] (詳見表格4.3)

4.2.3 dMMR/MSI-H患者之圍術期免疫療法



- **疾病生理特徵**：局部晚期胃癌患者中約5-10%帶有dMMR/MSI-H。此類腫瘤細胞因為DNA錯配修復蛋白 (包括MLH1、PMS2、MSH2或MSH6) 的缺乏，在細胞複製過程中會

產生大量基因突變，進而使細胞表面表達大量抗原，造成此類胃癌對於**免疫檢查點抑制劑**極度敏感。

- **避免常規化療**：這類患者若接受傳統輔助化療不僅無顯著生存益處，還可能因為毒性導致存活期較單純手術為短。^[4]
- **Nivolumab + Ipilimumab雙免疫療法**：**GERCOR NEONIPIGA**試驗納入帶有dMMR/MSI-H之局部可切除胃癌/EGJ腺癌患者，使用雙免疫療法能達到近60%的pCR，且長期生存率極佳。^[25]
- **Tremelimumab + Durvalumab雙免疫療法**：**INFINITY**試驗也證實在此類病人給予術前雙免疫療法，能達到整體60%的pCR。然而分群分析顯示對於T4期患者緩解效果極差 (17%)，代表純免疫療法於大範圍之晚期胃癌之使用仍需謹慎評估。^[26]

NCCN指引目前將**Nivolumab + Ipilimumab**，或**Pembrolizumab**單藥列為此亞群局部晚期患者術前輔助/圍術期的Category 2A推薦療法。

表4.2.2 圍術期免疫療法之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
圍術期FLOT療法 + Durvalumab vs. 圍術期FLOT療法 + 安慰劑	第III期RCT (MATTERHORN試驗)(1:1) ^[22]	948位臨床II-IV A期可切除之胃或EGJ腺癌患者 (90%患者為PD-L1 TAP ≥ 1%)	2年EFS: 67.4% vs. 58.5% (HR:0.71; p<0.001)* 2年OS: 75.7% vs. 70.4% (HR: 0.67; p=0.03* [PD-L1 TAP < 1%] 2年EFS HR: 0.77 (0.40-1.46)
圍術期Cisplatin為基底之化療+ pembrolizumab vs. Cisplatin為基底之化療	第III期RCT (KEYNOTE-585試驗) (1:1) ^[23]	804位局部晚期可切除的胃腺癌或EGJ腺癌	mEFS: 44.4 vs 25.3個月(HR: 0.81; p=0.0198) mOS: 60.7 vs. 58.0個月(HR: 0.90; p=0.174) G3-4 TRAEs: 78% vs. 74%
限dMMR/MSI-H患者適用療法			
術前Nivolumab + Ipilimumab -> 手術 -> 術後Nivolumab輔助治療	第II期單臂試驗 (GERCOR NEONIPIGA試驗) ^[25]	32位dMMR/MSI-H且無遠端轉移之可切除胃或EGJ腺癌患者	pCR: 58.6% 4年OS: 84.1% G3-4 TRAEs: 19%
術前Tremelimumab	第II期單臂試驗	15位dMMR/ M	pCR: 60%

Durvalumab (T300D 療法)-> 根治性手術	驗 (INFINITY 試驗) [26]	SI-H且EBV陰性之可切除胃/EGJ 腺癌患者	T2-T3患者pCR: 89%; T4患者pCR: 17% G3-4 TRAEs: 16.7%
圍術期與化療合併之免疫療法劑量			
Durvalumab 1500 mg IV Q4W (術前2週期+術後2週期+維持期10週期)			
雙免疫療法劑量			
[Nivo+Ipi] - Nivolumab 240 mg IV Q2W (術前6週期) -> 480 mg IV Q4W (術後9週期) - Ipilimumab 1 mg/kg IV Q6W (術前2週期) [T300D] - Tremelimumab 300 mg IV once - Durvalumab 1500 mg IV Q4W (術前3週期)			

dMMR/MSI-H: deficient mismatch repair/microsatellite instability-high; EGJ: esophago gastric junction; G3-4 TRAEs: grade 3-4 treatment-related adverse events; HR: hazard ratio; OS: overall survival; pCR: pathological

complete response; RCT: randomized controlled trial. *表示統計學上具顯著差異

4.3 術後輔助性療法 (Adjuvant Therapy)

- 胃切除手術後的輔助治療考量：包含術後病理分期、淋巴結受累狀態、切緣狀態、區域淋巴結廓清手術的程度 (D1或D2) 以及是否曾接受過術前輔助性化療。
- D2淋巴結廓清術的影響：多項試驗證實若淋巴結廓清完全，術後再接受放射治療對於局部治療效果無幫助。也就是D2手術開乾淨，術後化療即可，不必加放療。[29][30]

4.3.1 術後狀態評估與術後治療選擇^[6]

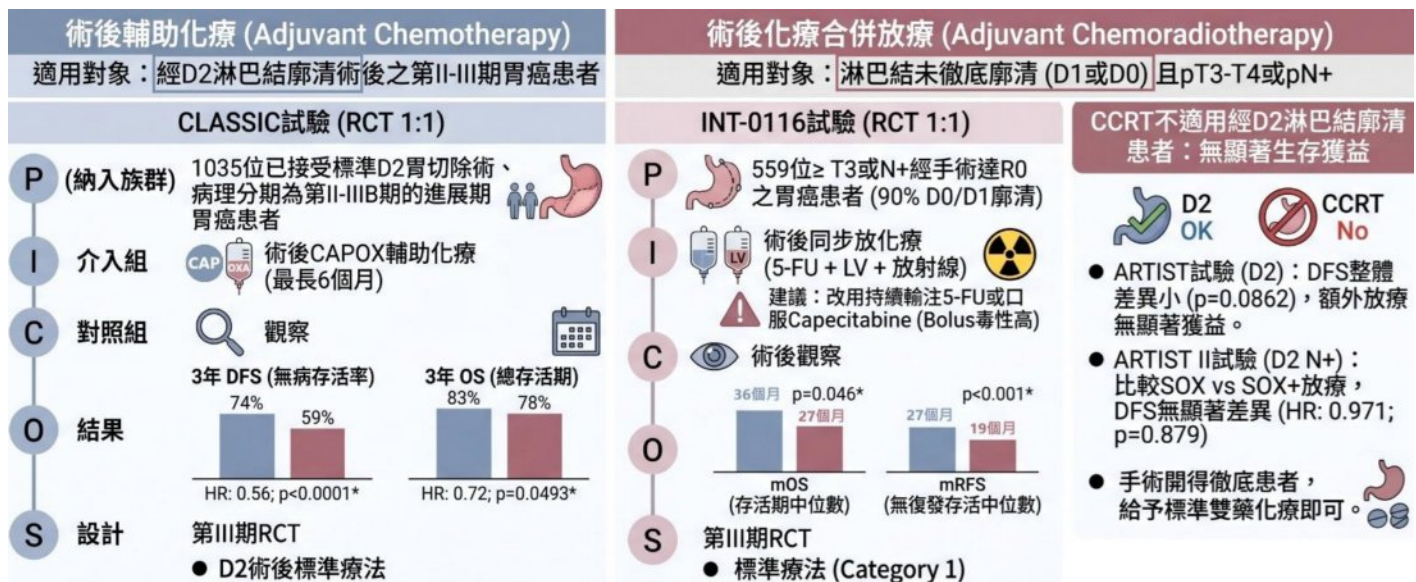
- 尚未經過術前輔助療法的患者：須按照手術切緣狀態與病理分期結果 (pTNM stage)，來決定後續的建議療法。
- 已經術前輔助療法 (Neoadjuvant) 的患者：則按照手術切緣狀態決定後續治療方法。

表4.3.1 術後狀態與建議之術後輔助療法 (Adjuvant therapy)

切緣狀態	病理分期結果	建議術後療法 (Adjuvant Therapy)
直接行根治性胃切除手術患者 (未經術前輔助療法)		

R0切緣	pTis; pT1aN0; 表層pT1b	觀察追蹤
	深層pT1b; pT2N0	觀察追蹤 或 以5-FU為基底的同步放化療
	pT3-4N0; pT0-4N+	術後輔助化療 或 以5-FU為基底的同步放化療
R1切緣		以5-FU為基底的同步放化療
R2切緣		以5-FU為基底的同步放化療或 晚期全身性療法
經術前輔助療法 (Neoadjuvant) 並接受根除性胃切除手術患者		
R0切緣		術後輔助療法 (Adjuvant therapy)
R1切緣		以5-FU為基底的同步放化療 或 再切除手術
R2切緣		以5-FU為基底的同步放化療 或 晚期全身性療法

4.3.2 未接受過術前輔助性化療患者



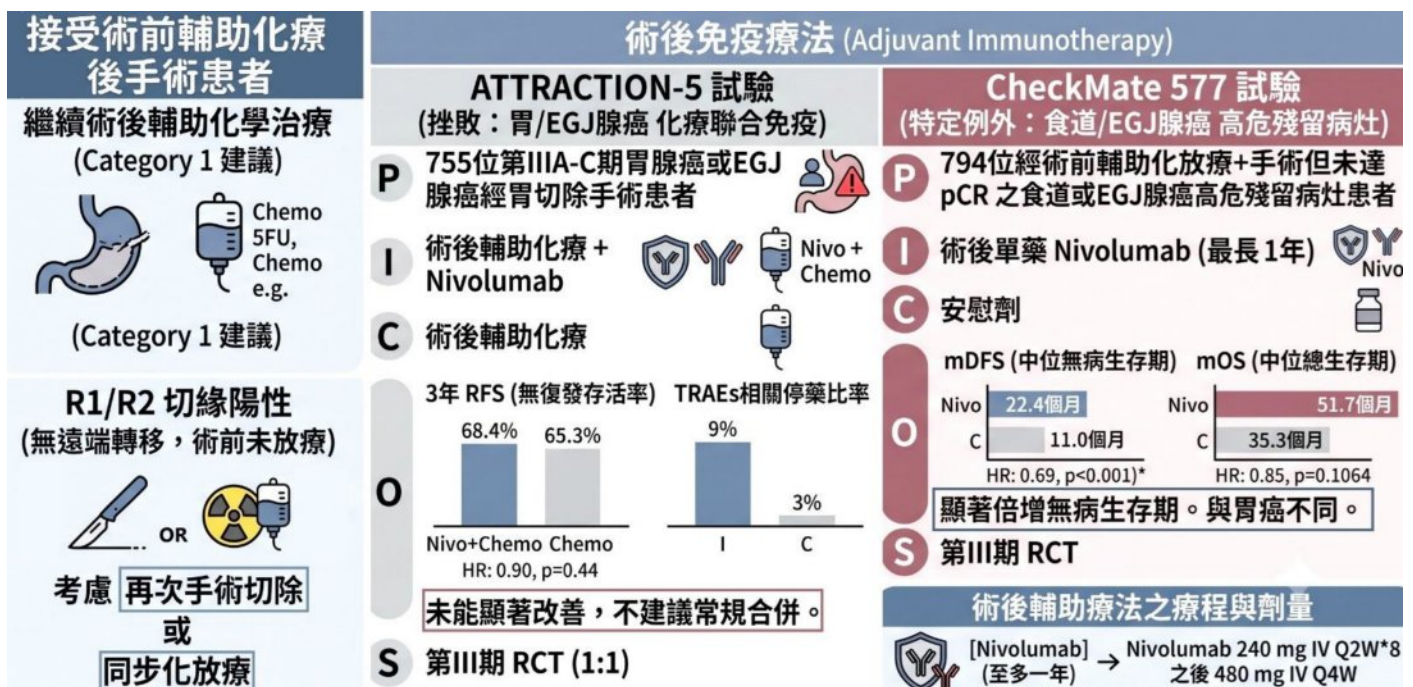
- 術後輔助化療 (Adjuvant Chemotherapy)：
 - 適用對象：經D2淋巴結廓清術後之第II-III期胃癌患者。
 - 實證依據：CLASSIC試驗納入經標準D2淋巴結廓清的II-III期胃癌患者，證實術後6個月的輔助性化療CAPOX (Capecitabine + Oxaliplatin)能顯著延長存活率。此試驗使得上述化療組合成為D2淋巴結廓清的術後標準療法。^[27]
- 術後化療合併放療 (Adjuvant Chemoradiotherapy)
 - 適用對象：淋巴結未徹底廓清 (D1或D0廓清術) 且pT3-T4或pN+的患者：
 - 實證依據：INT-0116試驗顯示，此類族群給予術後同步放化療能顯著改善存活率中

位數，使其成為此類患者之標準療法 (Category 1建議)。但由於該試驗的5-FU每日推注療法 (bolus) 毒性極高，建議改用持續靜脈輸注5-FU或口服Capecitabine。[28]

- **CCRT不適用經D2淋巴結廓清患者**：另兩項試驗ARTIST與ARTIST II則納入已接受胃切除術與標準D2淋巴結廓清的第II-III期胃癌患者，並於不同類型的輔助化療加上放療。結果卻顯示額外添加術後輔助放療無顯著生存獲益。故這類手術開得徹底的患者給予標準雙藥化療即可。[29][30]

4.3.3 接受術前輔助化療後手術之患者

- 對於經術前輔助治療並完成了R0切除的胃癌患者，應繼續接手術後輔助化學治療 (Adjuvant chemotherapy)。(Category 1建議)
- 但若術後病理證實切緣陽性 (R1/R2) 且無遠端轉移，在術前未曾接受過放療的前提下，建議進行術後同步化放療，或考慮針對R1切緣進行再次外科手術切除。



- 術後免疫療法 (Adjuvant Immunotherapy)
 - 與化療聯合治療的挫敗：ATTRACTION-5試驗嘗試在D2術後的第三期患者中，於輔助化療上加入Nivolumab，但未能顯著改善患者的RFS。故對於D2廓清術後的第三期患者，術後不建議常規合併免疫檢查點抑制劑。[24]
 - **EGJ腺癌與高危殘留病灶的例外**：CheckMate 577試驗納入對經標準術前輔助化放療，但術後病理報告顯示具殘餘病灶之高危險群，術後給予Nivolumab單藥輔助治療 (最長1年)。結果顯示Nivolumab的加入可顯著倍增無病生存期，這樣的結果與胃癌不同。[31]

表4.3 術後輔助療法之相關試驗結果

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
術後CAPOX輔助化療 (最長6個月) vs. 觀察	第III期RCT (C LASSIC試驗) (1:1) ^[27]	1035位已接受標準D2胃切除術、病理分期為第II-III B期的進展期胃癌患者	3年DFS: 74% vs 59% (HR: 0.56; p<0.0001)* 3年OS: 83% vs. 78% (後兩組HR: 0.72; p=0.0493)*
術後同步放化療 (5-FU + LV) vs. 術後觀察	第III期RCT (INT-0116試驗)(1:1) ^[28]	559位≥ T3或N+經手術達R0之胃癌患者 (90%淋巴結手術是D0/D1廓清)	mOS: 36 vs. 27個月 (p=0.046)* mRFS: 27 vs. 19個月 (p<0.001)*
術後輔助XP + 放療 vs. 術後輔助XP	第III期RCT (ARISTO試驗) (1:1) ^[29]	458位經胃切除術及D2淋巴結廓清之胃腺癌患者	3年DFS: 78.2% vs. 74.2% (p=0.0862) [N+次族群] 3年DFS: 78% vs. 72% (p=0.0365)*
術後輔助TS-1 vs. 術後輔助SOX療法 vs. 術後輔助SOX + 放療	第III期RCT (ARISTO II試驗)(1:1:1) ^[30]	546位已接受標準D2手術廓清、且病理淋巴結轉移陽性的胃腺癌患者	3年DFS: 64.8% vs. 74.3% vs. 72.8% (後兩組HR: 0.971; p=0.879)
術後輔助性化療 + Nivolumab vs. 術後輔助性化療	第III期RCT (ATTRACTION-5試驗) (1:1) ^[24]	755位第IIIA-C期胃腺癌或EGJ腺癌經胃切除手術患者	3年RFS: 68.4% vs. 65.3% (HR: 0.90; p=0.44) TRAEs相關停藥比率: 9% vs. 3%
術後輔助單藥Nivolumab (最長1年) vs. 安慰劑	第III期RCT (CheckMate 577試驗) ^[31]	794位經術前輔助化療與根除性手術但未達pCR之食道或EGJ腺癌患者	mDFS: 22.4 vs. 11.0個月 (HR: 0.69; p<0.001)* mOS: 51.7 vs 35.3個月 (HR: 0.85; p=0.1064)
術後輔助療法之療程與劑量			
[XP] (每療程21天，共6療程)			
• Capecitabine 1000 mg/m² PO BID on D1-D14 • Cisplatin 60 mg/m² IV on D1,			

[SOX] (每療程21天，共6個月)

- TS-1 40-60 mg PO BID on D1-D14
- Oxaliplatin 130 mg/m² IV on D1

[CAPOX] (每療程21天，共6個月)

- Capecitabine 1000 mg/m² PO BID on D1-D14
- Oxaliplatin 130 mg/m² IV on D1

[Nivolumab] (至多給一年)

- Nivolumab 240 mg IV Q2W*8 之後480 mg IV Q4W

DFS: disease-free survival; EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial. RFS: relapse-free survival; *表示統計學上具顯著差異

4.4 無法手術切除之胃癌患者治療

4.4.1 同步放化療 (Concurrent Chemoradiation)

無法手術切除或不適合手術之胃癌患者 (Concurrent Chemoradiation)



局部晚期病灶且無遠端轉移

爭取局部控制及後續切除機會

同步放化療



同步放化療之化療藥物組合

- 建議以5-FU為基底的雙藥療法 (食道癌外推適用)
- 如 FOLFOX 或 5-FU+ Cisplatin



FOL OXA 5FU CIS

關鍵試驗數據

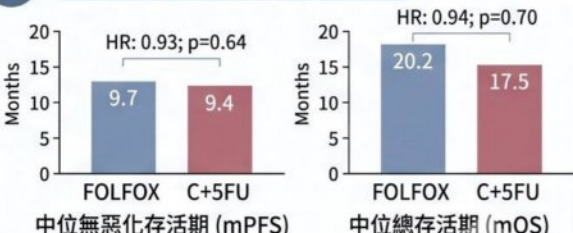
(來自食道癌試驗 ACCORD17，外推適用)

P 267位 第I-IVa期不適合手術之食道癌患者

I FOLFOX*6療程 + RT 

C (Cisplatin + 5-FU)*4療程 + RT 

O 療效相當但 FOLFOX 耐受性更佳



指標	FOLFOX	C+5FU	HR	p-value
中位無惡化存活期 (mDFS)	9.7	9.4	0.93	0.64
中位總存活期 (mOS)	20.2	17.5	0.94	0.70

S 試驗設計：第III期隨機對照試驗 (RCT)

- 適用對象：局部晚期病灶且無遠端轉移，但無法手術切除或不適合手術之胃癌患者。建議給予同步放化療以爭取局部控制及潛在的後續切除機會。
- 同步放化療之化療藥物組合：建議以5-FU為基底的雙藥療法，如FOLFOX療法或5-FU+ Cisplatin。這些化療組合來自食道癌及EGJ腺癌的成熟經驗外推適用至胃癌。
 - FOLFOX：ACCORD17試驗納入無法切除之食道癌患者，並證實同步放化療中FOLFOX

OX與Cisplatin + 5-FU療法相比之療效相當但耐受性更佳。^[32]

表4.4 無法手術患者受根治性放化療之關鍵試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
FOLFOX*6療程 + RT vs. (Cisplatin + 5-FU)*4療程 + RT	第III期RCT (ACCORD17 試驗)(1:1) ^[32]	267位第I-IVa期 不適合手術之食道腺 癌或EGJ腺癌患者	mPFS: 9.7 vs. 9.4個月 (HR: 0.93; p=0.64) mOS: 20.2 vs. 17.5個月 (HR: 0.94; p=0.70)

HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; RCT: randomized controlled trial; RT: radiotherapy.

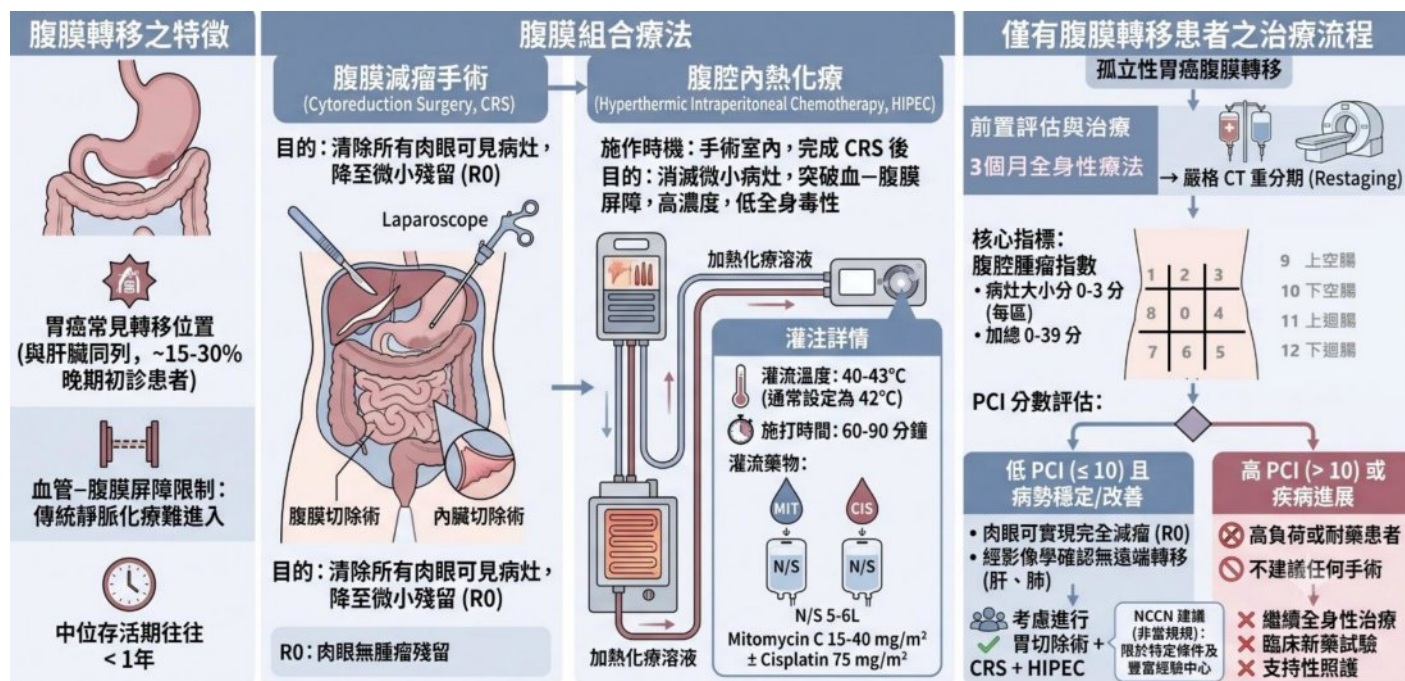
第五章、轉移性胃癌之治療

5.1 腹膜腔轉移胃癌之治療

5.1.1 腹膜轉移之特徵^{[6][33]}

- **胃癌腹膜轉移 (Peritoneal Metastases, PM)**：腹膜與肝臟同列為胃癌最常見的轉移位置，約佔晚期初診患者的32-46%。
- **血管-腹膜屏障限制**：傳統的靜脈化療藥物難以有效進入腹膜腔內，使得這類患者中位存活期往往小於1年。

腹膜轉移組合療法：腹膜減瘤手術 + 腹腔內熱化療。



- **腹膜減瘤手術 (Cytorreduction Surgery, CRS)**：此手術包含腹膜切除術 (peritonectomy) 與內臟切除術 (visceral resections)，目的在清除所有肉眼可見的腹膜病灶，並將腫瘤降至微小殘留病灶的狀態。
- **腹腔內熱化療 (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC)**：在完成腹膜減瘤手術後，於手術室內將腹腔內灌流加熱過的化療溶液，以消滅顯微鏡下殘留的微小病灶。腹腔內直接給藥能突破血-腹膜屏障，在腹腔內提供極高濃度的化學治療藥物，且全身性吸收與毒性較低。
 - **灌注之化療藥物**：Mitomycin C 15-40 mg/m² + - Cisplatin 75 mg/m²，稀釋在5-6 L N/S中。
 - **灌流溫度**：維持在40-43°C之間 (通常設定為42°C)。

- **施打時間**：持續進行60-90分鐘。

5.1.2 僅有腹膜轉移患者之治療流程

- **前置評估與治療**：患者應接受至少3個月的標準全身性治療，隨後進行嚴格的CT重分期 (Restaging) 評估。
- **依據腹腔腫瘤指數 (PCI) 分流處置**：
 - **腹腔腫瘤指數PCI (Peritoneal Cancer Index)**：為腹膜腫瘤負荷量之標準化評分系統，將腹腔劃分為13個區域：包含9個腹部與骨盆腔及4個小腸區域。每個區域按照病灶大小分為0-3分，加總分為0-39分。PCI分數越高者有較差的預後，且執行手術的益處不高。
 - **低PCI (≤ 10) 且病勢改善/穩定者**：若經影像學評估確認無其他肝、肺等遠端轉移，且評估肉眼下能實現完全減瘤手術者 (R0，肉眼無腫瘤殘留)，可考慮進行**胃切除術 + 腹膜減瘤手術 (CRS) + 腹腔溫熱化學治療 (HIPEC)**。
 - **高PCI (> 10) 或疾病進展者**：此類高負荷或耐藥患者不建議實施任何手術，應繼續接受全身性治療、考慮參與新藥臨床試驗，或進入支持性照護。
- **NCCN指引建議**：不建議進行常規CRS/HIPEC療法。HIPEC僅適用於低PCI指數患者 (≤ 10 且經全身性化療後疾病穩定/改善)，在具有極其豐富經驗的多學科大型醫學中心或臨床試驗中，經多學科團隊討論後才能考慮進行。

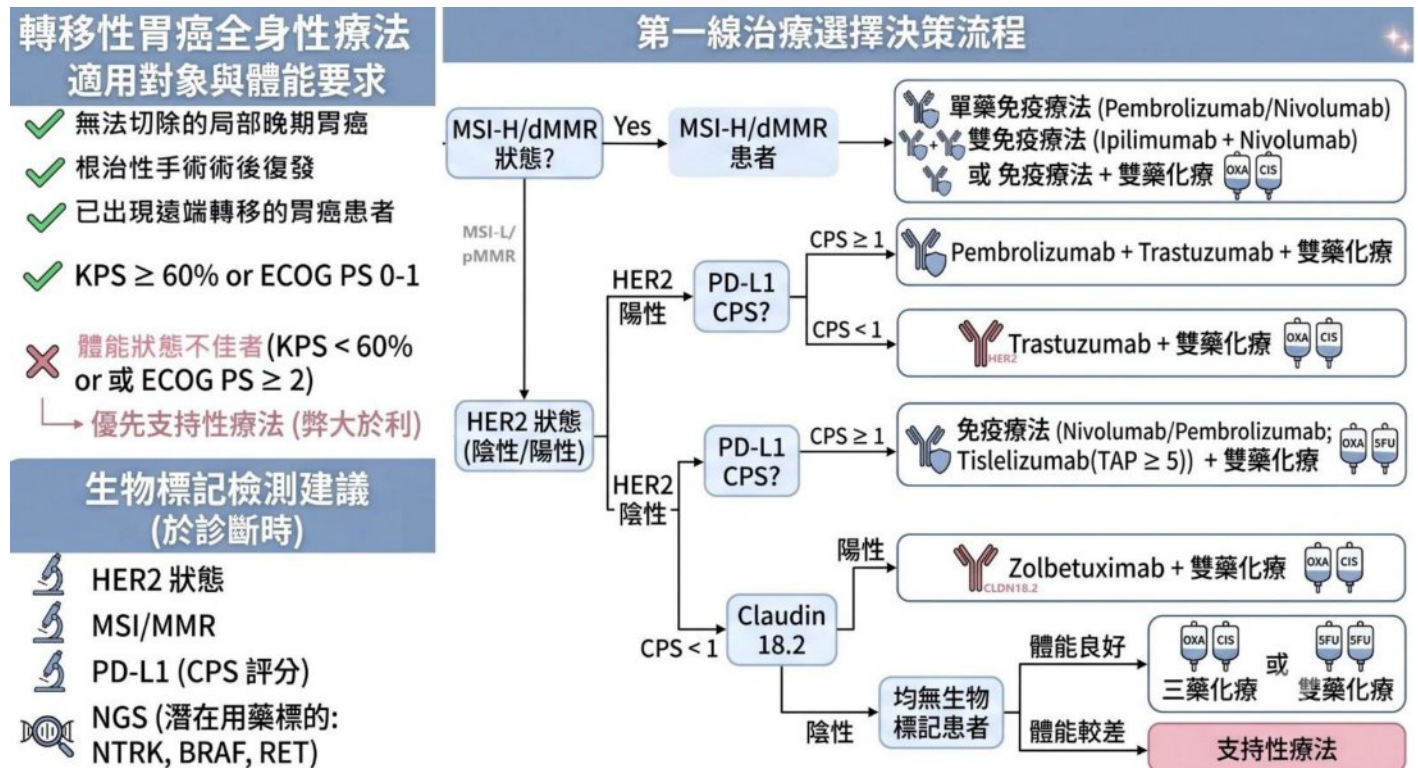
表5.1 腹膜轉移胃癌之腹腔熱化療相關試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
CRS + HIPEC vs. 單純CRS	第II期RCT (NCT00454519) [34]	68位胃癌合併腹膜癌病患者	mOS: 11 vs. 6.5個月 (p=0.046)* SAEs: 14.7% vs. 11.7%
術前輔助化療 + CRS + HIPEC vs. 術前輔助化療 + CRS	第III期RCT (GASTRIPEC-I試驗) (1:1) ^[35]	105位胃或EGJ腺癌合併同步腹膜轉移患者	mOS: 14.9 vs. 14.9個月 mPFS: 7.1 vs. 3.5個月 (p=0.047)* G3-4 SAEs: 43.6% vs. 38.1%
全身性化療無進展後→胃切除術 + CRS + HIPEC vs. 姑息性全身性化療	第III期RCT (PERISCOPE II試驗)(1:1) ^[36]	102位cT3-T4且PCI < 7僅腹膜轉移之胃癌患者	mOS: 16.6 vs. 15.7個月 (HR: 1.11; p=0.67) SAEs: 44% vs 8%

CRS: cytoreduction surgery; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; PCI: peritoneal cancer index; RCT: randomized controlled trial; RT: radiotherapy. SAEs: severe adverse events. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

5.2 轉移性胃癌的第一線全身性療法

5.2.1 全身性治療原則



- **適用對象與體能要求：**無法切除的局部晚期胃癌、根治性手術術後復發、或是已出現遠端轉移的胃癌患者；患者體能狀況建議為KPS $\geq$ 60%或ECOG PS 0-1。
 - **體能狀態差患者：**KPS < 60%或ECOG PS $\geq$ 2的患者，全身性療法往往弊大於利，此時應優先給予支持性療法以減輕痛苦。
- **生物標記檢測與標靶選擇：**剛診斷為轉移性胃癌之患者建議做以下檢測：HER2 狀態、MSI/MMR、PD-L1 (CPS 評分)、NGS (次世代定序) 及具潜在用藥之標的 (如：NTRK, BRAF, RET)。
 - **HER2陽性：**針對HER2 陽性 (IHC 3+、或IHC 2+且ISH/FISH 陽性) 的晚期腺癌，應於第一線化療中加入Trastuzumab。
 - **PD-L1篩檢：**PD-L1 CPS $\geq$ 1的晚期患者，應於第一線療法加入免疫檢查點抑制劑。
 - **MSI-H/dMMR患者：**對於免疫療法反應佳，可選用免除化療的單藥或雙藥免疫療法。

法。

。均無生物標記患者：按照患者體能狀態選用雙藥化療或是三藥化療。

- 一線療法建議：以含鉑雙藥化療組合為基底，並按照生物標記表現有無 (HER2、PD-L1 CPS分數、Claudin 18.2表現) 加上標靶藥物或免疫療法 (如表5.2.1)。

表5.2.1 胃癌第一線療法之選擇考量

HER2	PD-L1表現	Claudin 18.2	一線首選療法
陽性	CPS ≥ 1	(無關)	Pembrolizumab + Trastuzumab + 雙藥化療
	CPS < 1		Trastuzumab + 雙藥化療
陰性	CPS ≥ 1	(無關)	免疫療法 (Pembrolizumab/Nivolumab; Tislelizumab(需TAP ≥ 5)) + 雙藥化療
	CPS < 1	陽性	Zolbetuximab + 雙藥化療
	CPS < 1	陰性	雙藥化療 或 三藥化療 (限體能狀況良好)
MSI-H/dMMR患者			單藥免疫療法 (Pembrolizumab/Nivolumab) 或 雙免疫療法 (Ipilimumab + Nivolumab) 或 免疫療法 + 雙藥化療

5.2.2 第一線化療組合選擇

第一線化療建議使用鉑類化療藥物 + 5-FU的雙藥療法。僅對於體能狀態良好且年輕的患者，再考慮加上Docetaxel的三藥療法 (mDCF)。

一線化療核心原則與組合總覽

1 建議使用鉑類化療藥物 + 5-FU 雙藥療法

2 僅體能狀態良好且年輕患者可考慮三藥療法 (mDCF)

首選雙藥組合

1. Cisplatin + 5-FU 或 Capecitabine (CF 或 XP)

CIS + 5FU 或 CAP

以口服 Capecitabine 替代靜脈 5-FU，
便利性與安全性好 (ML17032 證實非劣性)

2. Oxaliplatin + 5-FU (FLO)

OXA + 5FU

療效不亞於 Cisplatin 療法 (德國試驗證實)，
毒性顯著減輕
老年患者存活期顯著較長，耐受性更好

Oxaliplatin 成為鉑類首選之關鍵

OXA

CIS

1. 低腎毒性 (不需大量輸液)
2. 血液學毒性較輕
3. 消化不良反應較輕

關鍵試驗結果 (PICOS & 數據)

Capecitabine + Cisplatin (XP) vs. 5-FU + Cisplatin (CF)

P 316 位未經治療的晚期或轉移性胃癌患者

I XP (口服+靜脈)

C CF (靜脈)

S 第 III 期非劣性試驗 (ML 17032)

O

mPFS: XP 5.6 個月, CF 5.0 個月
HR: 0.81, p<0.001

mOS: XP 10.5 個月, CF 9.3 個月
HR: 0.85, p=0.008

FLO vs. FLP (德國腫瘤學小組試驗)

P 既往未經治療的晚期胃或 EGJ 腺癌患者

I FLO (Oxaliplatin + 5-FU)

C FLP (Cisplatin + 5-FU)

S 第 III 期 RCT

O 全體患者

mPFS: FLO 5.8, FLP 3.9, p=0.077

mOS: FLO 10.7, FLP 8.8 個月

老年患者 (>65)

mPFS: FLO 6.0, FLP 3.1, p=0.029*

mOS: FLO 13.9, FLP 7.2 個月*
FLO FLP *顯著

- **Cisplatin + 5-FU或Capecitabine (CF or XP) 療法：(首選)**

- **實證結果：**以口服Capecitabine替代靜脈5-FU滴注的療法，已在ML17032試驗證實其非劣性。此療法為安全性良好且便利的一線雙藥組合。[37]

- **Oxaliplatin + 5-FU (FLO) 療法：(首選)**

- **實證研究：**德國腫瘤學小組試驗證實，以Oxaliplatin為主之雙藥化療(如：FLO)在療效上不亞於Cisplatin療法，且毒性顯著減輕。對於65歲以上的老年患者，前者的存活期顯著較長，且有更好的耐受性。[38]
- **鉑類藥物差異：**Cisplatin具有腎毒性，需預防性給予大量的輸液，而Oxaliplatin則無此限制，且血液學毒性與消化道不良反應較輕，使其成為胃癌治療的鉑類首選。

一線化療次要選擇與決策原則總覽 (Overview & Decision-Making)

關鍵試驗結果 (Key Study Results – PICOS)

Irinotecan + 5-FU (IF) 療法：(次要選擇)

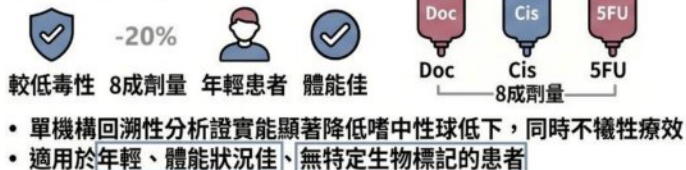


DCF 三藥療法 (次要選擇)

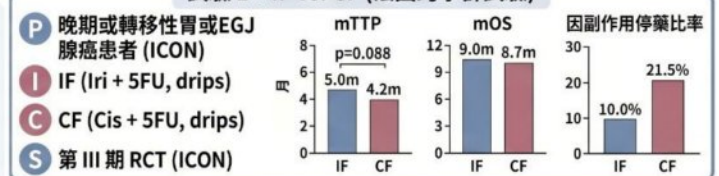


V325 試驗證實延長存活期，但血液毒性極高，不建議作為常規療法

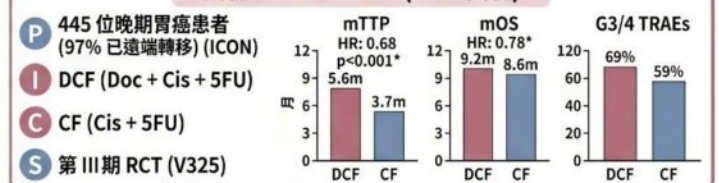
改良版療法 (mDCF)



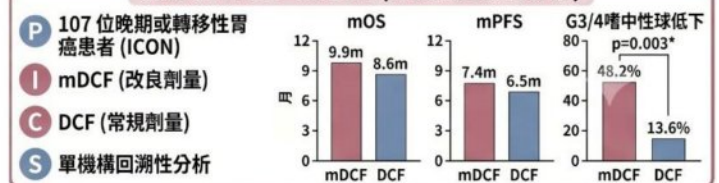
試驗 1：IF vs. CF (法國跨學群試驗)



試驗 2：DCF vs. CF (V325 試驗)



試驗 3：mDCF vs. DCF (單機構回溯性分析)



- **Irinotecan + 5-FU (IF) 療法：(次要選擇)**

- **實證結果：**法國跨學群試驗證實，一線使用IF療法在療效上與CF療法相當，但毒性顯著降低、耐受性更佳。
- **適用患者：**然而此療法需每週一次，連續給予六週再休息一週，給藥上較為不便。若患者已具有神經毒性，再考慮使用此種無鉑類療法IF。[39]

- **DCF三藥療法 (Docetaxel + Cisplatin + 5-FU)：(次要選擇)**

- **實證結果：**V325試驗證實一線使用三藥DCF療法相較於雙藥CF療法，能延長晚期胃癌患者之存活期。然而該療法伴隨著極高的血液毒性，不建議作為常規療法。[40]
- **改良版療法 (mDCF)：**使用三種藥劑量均降為8成的改良版療法 (mDCF)。此改良劑量於一項單機構回溯性試驗證實，能顯著降低三級以上的嗜中性球低下比率，同時不犧

性療效。^[41]

- **mDCF適用患者：**「無特定生物標記」患者沒有標靶或免疫療法可以使用；若患者年輕且體能狀況佳可選用mDCF療法。

表5.2.2 轉移性胃癌第一線化療關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Capecitabine + Cisplatin vs. 5-FU + Cisplatin	第III期非劣性試驗 (ML 17 032)(1:1) ^[37]	316位未經治療的晚期或轉移性胃癌患者	mPFS: 5.6 vs. 5.0個月 (HR: 0.81; p < 0.001) mOS: 10.5 vs. 9.3個月 (HR: 0.85; p =0.008)
FLO vs. FLP	第III期RCT (德國腫瘤學小組試驗)(1:1) ^[38]	220位未經治療的晚期胃或EGJ腺癌患者	mPFS: 5.8 vs. 3.9個月 (p=0.077) mOS: 10.7 vs. 8.8個月 [> 65歲的老年患者] mPFS: 6.0 vs. 3.1個月 (p=0.029)* mOS: 13.9 vs. 7.2個月*
IF vs. CF	第III期RCT (法國跨學群試驗)(1:1) ^[39]	333位晚期或轉移性胃或EGJ腺癌患者	mTTP: 5.0 vs. 4.2個月 (p=0.088) mOS: 9.0 vs. 8.7個月 因副作用停藥比率: 10.0% vs. 21.5%
DCF vs. CF	第III期RCT (V325試驗) (1:1) ^[40]	445位晚期胃癌患者(97%已遠端轉移)	mTTP: 5.6 vs. 3.7個月 (HR: 0.68; p < 0.001)* mOS: 9.2 vs. 8.6個月 (HR: 0.78; p < 0.02)* G3/4 TRAEs: 69% vs 59%
mDCF vs. DCF	單機構回溯性分析 ^[41]	107位晚期或轉移性胃癌患者	mOS: 9.9 vs. 8.6個月 mPFS: 7.4 vs. 6.5個月 G3/4嗜中性球低下: 48.2% vs. 13.6% (p=0.003)*
轉移性胃癌一線療法			
[CF or XP] (每療程21天) ● Cisplatin 80 mg/m² IV D1 ● 5-FU 800 mg/m²/d IV D1-D5 或 Capecitabine 1000 mg/m² PO BID D1-14			

[FLO] (每療程14天)

- Oxaliplatin 85 mg/m² IV D1
- Leucovorin 200 mg/m² IV D1

5-FU 2,600 mg/m² IV CIF for 22-hr IV D1

[IF] (每週一次連續六週，第七週休息)

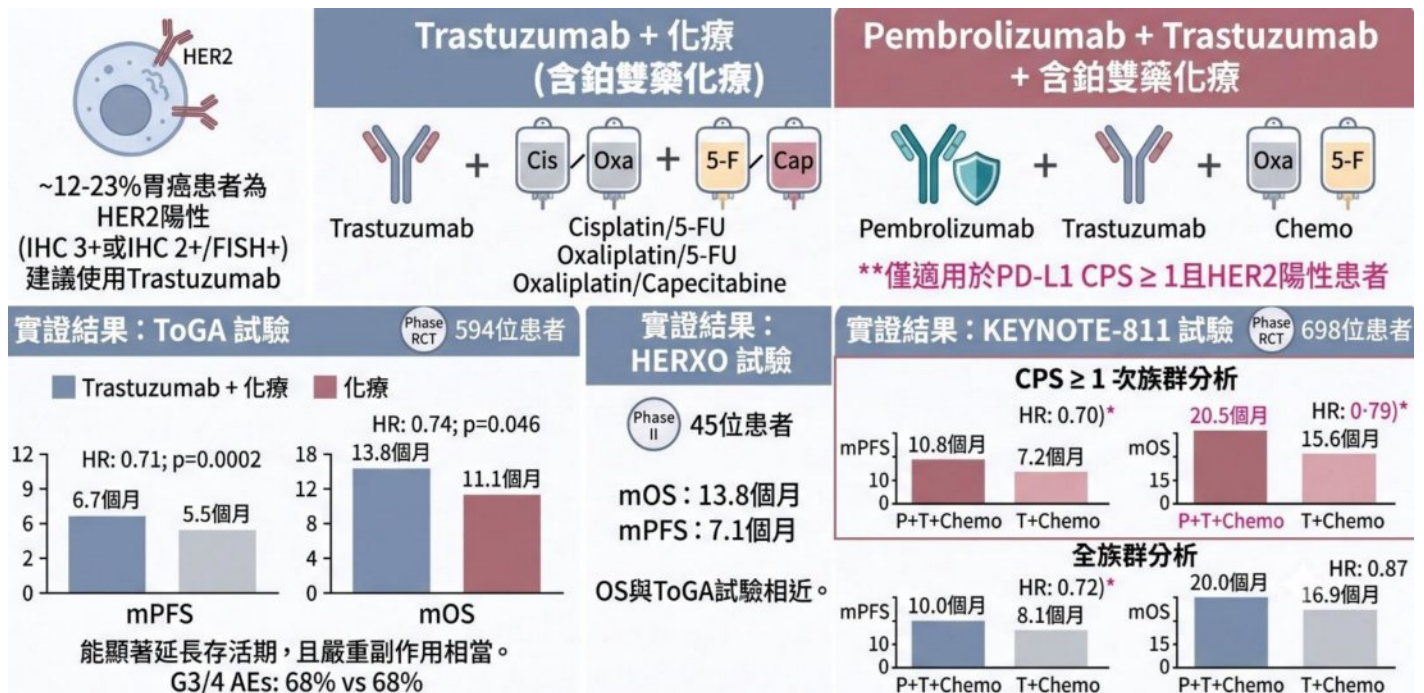
- Irinotecan 80 mg/m² IV D1
- Leucovorin 500 mg/m² IV D1
- 5-FU 2000 mg/m² CIF for 22-hrs D1

[mDCF] (每療程21天, 此為改良版劑量為原版DCF之80%)

- Docetaxel 60 mg/m² IV D1
- Cisplatin 60 mg/m² IV D1
- 5-FU 600 mg/m²/d IV D1-D5

HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; RCT: randomized controlled trial; RT: radiotherapy. TRAEs: treatment-related adverse events. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

5.2.3 HER2陽性患者一線治療



- Trastuzumab + 含鉑雙藥化療：約12~23%胃癌患者其癌細胞帶有HER2過度表現 (IHC 3+或IHC 2+/FISH+)，此類患者建議使用Trastuzumab。
 - 實證結果：ToGA試驗證實對於HER2陽性之胃腺癌/EGJ腺癌患者，Trastuzumab合

併化療相較於單獨使用化療能顯著延長存活期，且兩組的嚴重副作用相當。^[42]

- **化療選擇：**與Trastuzumab合併使用之化療，除了Cisplatin/5-FU、Oxaliplatin/5-FU外，亦可選用Oxaliplatin/Capecitabine。該療法的效果在第二期HERXO試驗被證實，且其OS中位數並與ToGA試驗相近。^[43]

● **Pembrolizumab + Trastuzumab + 含鉑雙藥化療：**

- **實證結果：**KEYNOTE-811試驗納入尚未治療之HER2陽性患者，並隨機分派到接受二聯療法 (Trastuzumab + 化療)，或三聯療法 (Pembrolizumab + Trastuzumab + 化療)。分群分析顯示針對PD-L1 CPS ≥ 1 的HER2陽性患者，三聯療法之存活率中位數顯著優於二聯療法；然而全族群並未達到顯著差異。^[44]
- 因此三聯療法僅適用於PD-L1 CPS ≥ 1 且HER2陽性患者。

表5.2.3 HER2陽性患者一線療法之關鍵試驗結果

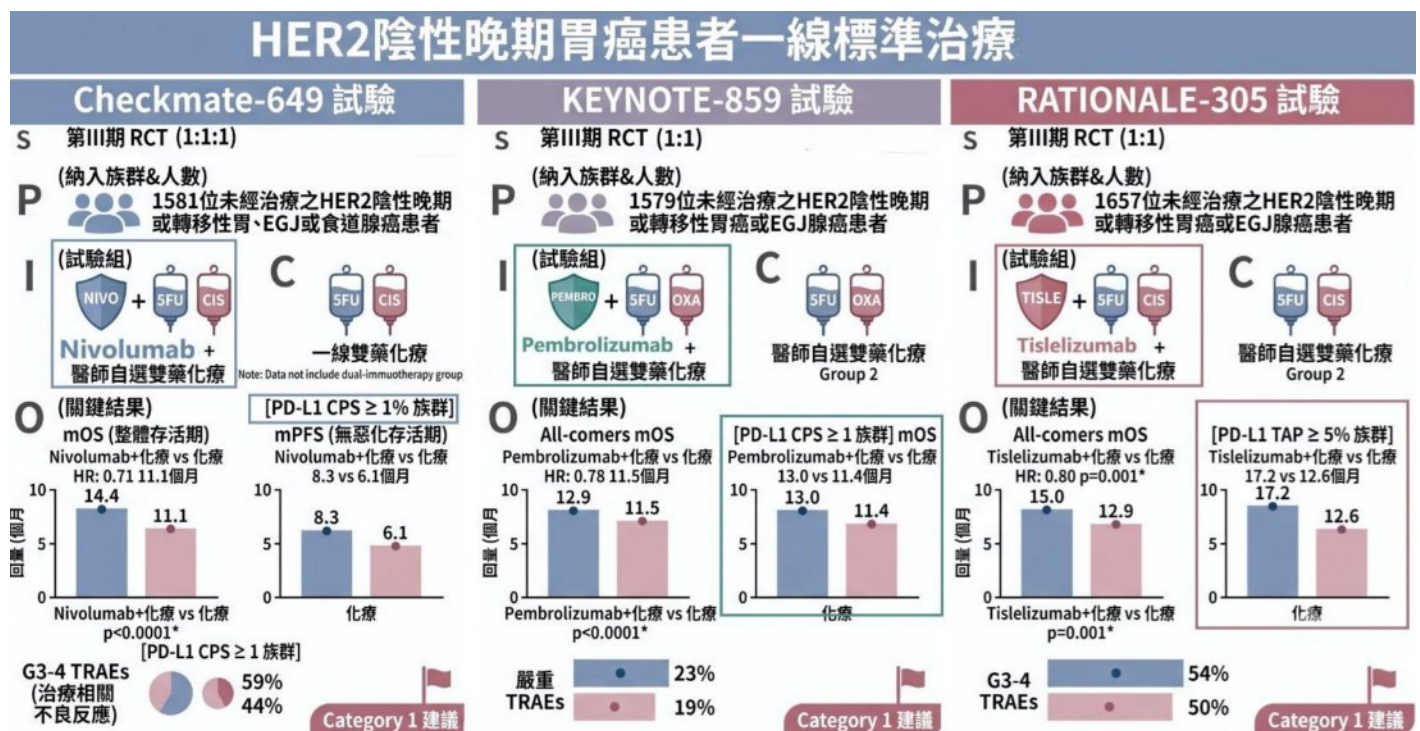
試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Trastuzumab + 化療 (Cisplatin + 5-FU) vs. 化療 (Cisplatin + 5-FU)	第III期RCT (ToGA試驗)(1:1) ^[42]	594位HER2陽性晚期胃腺癌或EGJ腺癌患者	mOS: 13.8 vs. 11.1個月 (HR: 0.74; p=0.046)* mPFS: 6.7 vs. 5.5個月 (HR: 0.71; p=0.0002)* G3/4 AEs: 68% vs. 68%
Trastuzumab + XELOX (Capecitabine + Oxaliplatin)	第II期試驗 (HERXO試驗) ^[43]	45位HER2陽性晚期胃腺癌或EGJ腺癌	mOS: 13.8個月 mPFS: 7.1個月
Pembrolizumab + Trastuzumab + 化療 (Oxaliplatin + 5-FU) vs. Trastuzumab + 化療 (Oxaliplatin + 5-FU)	第III期RCT (KEYNOTE-811試驗) (1:1) ^[44]	698位HER2陽性未經治療的晚期或轉移性EGJ腺癌患者	mPFS: 10.0 vs. 8.1個月 (HR: 0.72; p=0.0002)* mOS: 20.0 vs. 16.9個月 (HR: 0.87; p=0.084) [CPS ≥ 1 次族群分析] mPFS: 10.8 vs. 7.2個月 (HR: 0.70, 95% CI: 0.58-0.85)* mOS: 20.5 vs. 15.6個月 (HR: 0.79 (0.64-0.98)*)
轉移性胃癌HER2陽性之一線標靶與免疫療法劑量			

- Trastuzumab: LD 8 mg/kg IV; MD 6 mg/kg IV Q3W
- Pembrolizumab: 200 mg IV Q3W

CPS: combined positive score; EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; G3/4 AEs: grade 3-4 adverse events; LD: loading dose; MD: maintenance dose; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; pCR: pathological complete response; RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異

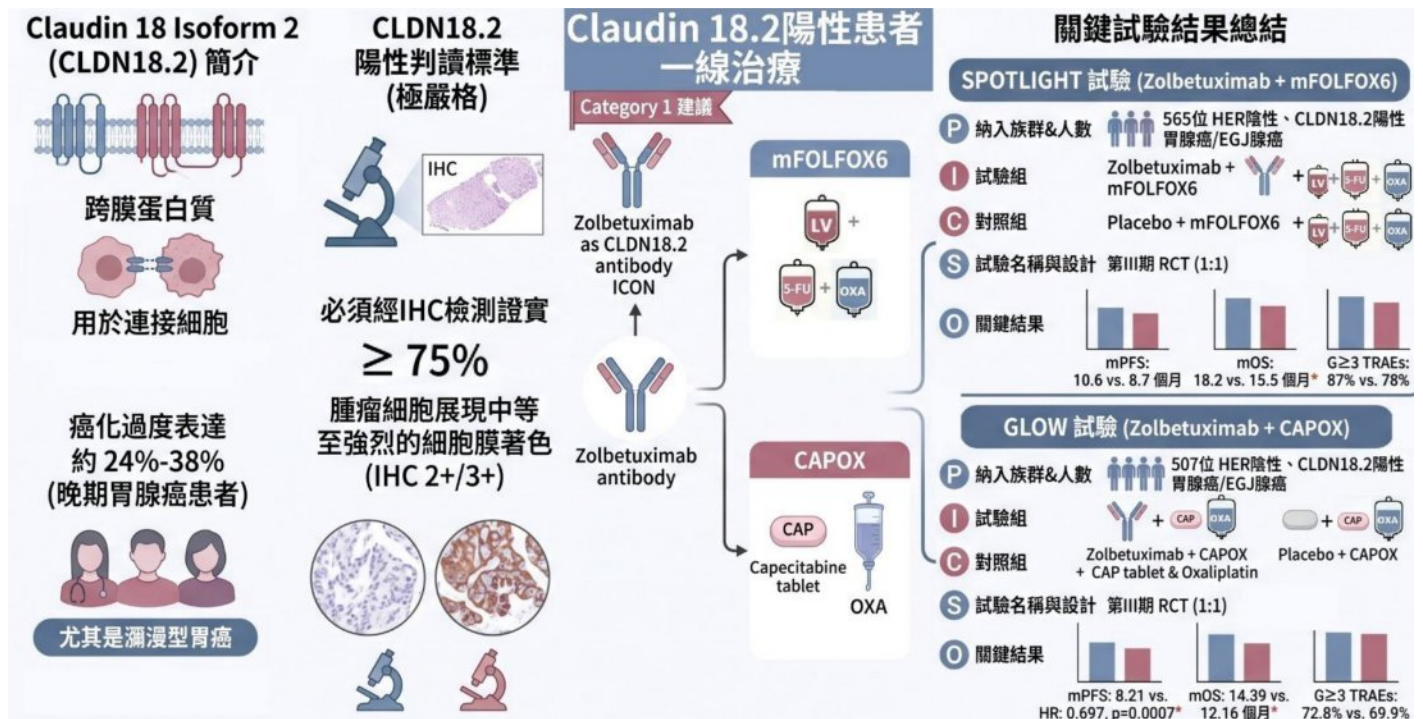
5.2.4 HER2陰性患者一線治療

免疫檢查點抑制劑與雙藥化療之組合已成為HER2陰性、PD-L1 CPS ≥ 1 之晚期胃癌患者的一線標準療法。可選用之免疫療法藥物包括Nivolumab、Pembrolizumab與Tislelizumab：



- Nivolumab + 化療：Checkmate-649試驗證實其可顯著延長PD-L1 CPS ≥ 1 族群之整體存活期 (14.4 vs. 11.1個月，HR: 0.71)。(Category 1建議)^[45]
- Pembrolizumab + 化療：KEYNOTE-859試驗同樣證實其於PD-L1 CPS ≥ 1 族群能帶來顯著存活獲益 (13.0 vs. 11.4 個月)。(Category 1建議)^[46]
- Tislelizumab + 化療：RATIONALE-305試驗證實在PD-L1 TAP $\geq 5\%$ 的亞群中，能將mOS 顯著拉長至17.2個月 (對照組:12.6 個月)。(Category 1建議)^[47]

5.2.5 Claudin 18.2陽性患者一線治療



- **Claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2)**：用於連接不同細胞的跨膜蛋白質。在胃癌細胞 (尤其是瀰漫型胃癌) 癌化過程中會過度表達於細胞表面。在晚期胃腺癌患者中，CLDN18.2 陽性表達率約佔24%至38%。
- **CLDN18.2陽性判讀標準**：定義極嚴格，必須經IHC檢測證實 $\geq 75\%$ 的腫瘤細胞展現中等至強烈的細胞膜著色，即IHC 2+/3+。
- **一線首選治療**：5-FU/Capecitabine + Oxaliplatin + Zolbetuximab (Category 1建議)。其治療組合療效分別在SPOTLIGHT與GLOW試驗中，證實顯著優於雙藥化療組合。
[48][49]

表5.2.5 HER2陰性患者一線療法之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Nivolumab + 一線雙藥化療 vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. 一線雙藥化療	第III期RCT (Checkmate-649) (1:1:1) [45]	1581位未經治療之HER2陰性晚期或轉移性胃、EGJ或食道腺癌患者	(以下數據不包含雙免疫組) G3-4 TRAEs: 59% vs. 44% [PD-L1 CPS ≥ 1 族群] mOS: 14.4 vs. 11.1個月 (HR: 0.71; p<0.0001)* mPFS: 8.3 vs. 6.1個月 (HR: 0.68; p

			<0.0001)*
Pembrolizumab + 醫師自選雙藥化療 vs. 醫師自選雙藥化療	第III期RCT (KEYNOTE-859) (1:1) ^[46]	1579位未經治療之HER2陰性晚期或轉移性胃癌或EGJ腺癌患者	mOS: 12.9 vs. 11.5個月 (HR: 0.78; p< 0.0001)* 嚴重TRAEs: 23% vs. 19% [PD-L1 CPS ≥ 1族群] mOS: 13.0 vs. 11.4個月 (HR: 0.74; P < 0.0001)*
Tislelizumab + 醫師自選雙藥化療 vs. 醫師自選雙藥化療	第III期RCT (RATIONALE-305) (1:1) ^[47]	1657位未經治療之HER2陰性晚期或轉移性胃癌或EGJ腺癌患者	mOS: 15.0 vs. 12.9個月 (HR: 0.80; p=0.001)* G3-4 TRAEs: 54% vs. 50% [PD-L1 TAP ≥5%] mOS: 17.2 vs. 12.6個月 (HR: 0.74; p=0.006)*
限CLDN18.2陽性胃癌患者			
Zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. Placebo + mFOLFOX6	第III期RCT (SPOTLIGHT 試驗) (1:1) ^[48]	565位HER2陰性CLDN18.2陽性胃癌/EGJ腺癌	mPFS: 10.6 vs. 8.7個月 (HR: 0.75, P: 0.0066)* mOS: 18.2 vs. 15.5個月* G≥3 TRAEs: 87% vs. 78%
Zolbetuximab + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	第III期RCT (GLOW試驗) (1:1) ^[49]	507位HER2陰性CLDN18.2陽性胃癌/EGJ腺癌	mPFS: 8.21 vs. 6.80個月 (HR: 0.697, p=0.0007)* mOS: 14.39 vs. 12.16個月* G≥3 TRAEs: 72.8% vs. 69.9%
轉移性胃癌HER2陰性之一線標靶與免疫療法劑量			
• Nivolumab: 360 mg IV Q3W or 240 mg IV Q2W • Pembrolizumab: 200 mg IV Q3W • Tislelizumab: 200 mg IV Q3W • Zolbetuximab: LD 800 mg IV; MD: 600 mg IV Q3W			

CPS: combined positive score; EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; G3/4 AEs: grade 3-4 adverse events; LD: loading dose; MD: maintenance dose; mOS: median

overall survival; mPFS: median progression-free survival; RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異

5.3 帶有MSI-H/dMMR之轉移性胃癌患者治療

病理生理特徵：MSI-H/dMMR晚期胃癌對於免疫療法相當敏感。不論其PD-L1表達狀態，建議使用單藥免疫療法 (Pembrolizumab)、雙免疫療法 (Nivolumab + Ipilimumab)、或考慮免疫療法 + 雙藥化療。



- **Pembrolizumab單藥療法/加上雙藥化療**：不論PD-L1的表達狀態，Pembrolizumab單藥治療以及Pembrolizumab + 雙藥化療，均建議作為晚期MSI-H/dMMR胃癌患者的首選一線治療 (Category 2A)。[50][51]
- **Dostarlimab單藥療法**：GARNET試驗證實於MSI-H/dMMR固體腫瘤患者，Dostarlimab單藥療法能達到44%之ORR。此療法可作為MSI-H/dMMR患者一線治療 (Category 2A)。[52]
- **Nivolumab + 雙藥化療**：上述提及之Checkmate-649試驗亦有納入3%MSI-H族群，且Nivolumab加上雙藥化療於此族群之療效更顯著地優於雙藥化療組 (Category 2A)。[45]
- **雙免疫療法 (Nivolumab + Ipilimumab)**：Checkmate-649試驗中雙免疫的全族群療效雖然沒有顯著優於純化療組，但在7%的MSI-H族群中能看到顯著的療效優勢，且此族群內不限PD-L1表現量均有效。故雙免疫療法限MSI-H族群使用 (Category 2A)。[53]

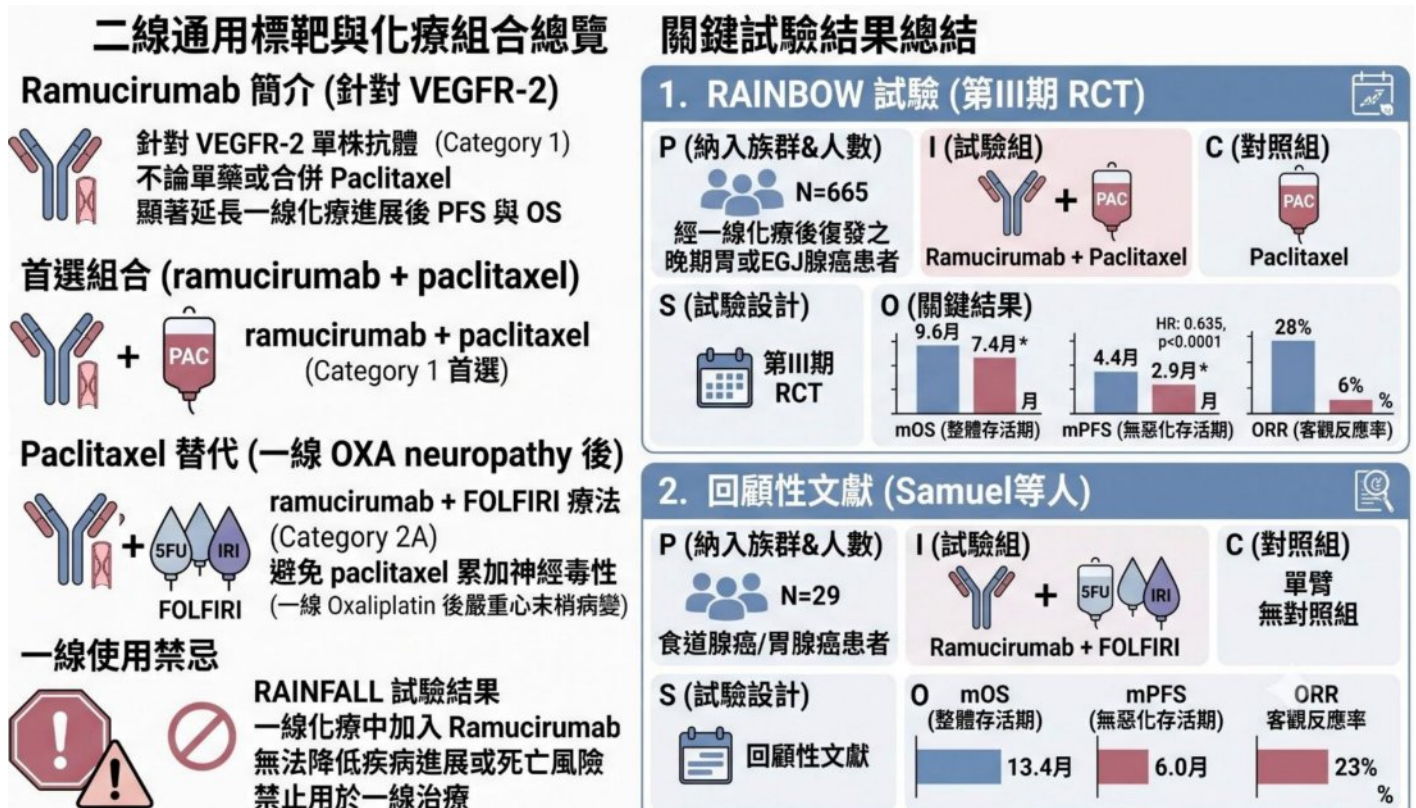
表5.3 MSI-H/dMMR患者一線療法之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Pembrolizumab	第II期單臂試驗 (KEYNOTE- 158試驗) ^[50]	233位MSI-H/ dMMR R轉移性固體腫瘤患者	ORR: 34.3% mPFS: 4.1個月 mOS: 23.5個月
Pembrolizumab vs. 化療 + Pembrolizumab vs. 化療	第III期RCT (KEYNOTE-062試驗)(1:1:1) ^[51]	763位晚期或轉移性 胃癌或EGJ腺癌患者 (MSI-H/ dMMR佔7.3%)	[MSI-H/dMMR族群] mPFS: 11.2 vs. NR vs. 6.6個月 ORR: 57.1% vs. 64.7% vs. 36.8%
Dostarlimab	第I/II期單臂試驗 (GARNET試驗) ^[52]	327位dMMR/ MSI-H/或POLE突變固體 腫瘤患者	ORR: 44.0% mPFS: 6.9個月
Nivolumab + 一線雙藥化療 vs. Nivolumab + Ipilimumab vs. 一線雙藥化療	第III期RCT (Checkmate-649試驗) (1:1:1) ^{[45][53]}	1581位未經治療之HER2陰性晚期或轉移性胃、EGJ或食道腺癌患者 (MSI-H族群佔3%)	[MSI-H族群] mOS: 38.7 vs. NR vs. 12.3個月 (HR: 0.34)*

EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival; MSI-H/dMMR: microsatellite instability-high/deficient mismatch repair; NR: not reached; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異

5.4 轉移性胃癌的二線療法

5.4.1 二線通用標靶療法: Ramucirumab ± 化療



- Ramucirumab是針對VEGFR-2的單株抗體，不論是單藥使用 (Category 1) 或與Paclitaxel合併使用 (Category 1, 首選)，均能顯著延長一線化療進展後晚期胃癌患者的無惡化存活期與整體存活期。^[54]
- Paclitaxel之替代藥物：若患者於一線使用Oxaliplatin後留有嚴重的末梢神經病變，此時建議Ramucirumab + FOLFIRI療法，以避免Paclitaxel累加神經毒性 (Category 2A)。^[55]
- 一線使用禁忌：第三期RAINFALL試驗納入未經治療之轉移性胃癌患者，證實於一線化療中加入Ramucirumab無法顯著降低疾病進展或死亡風險，因此Ramucirumab禁止用於一線治療。^[56]

5.4.2 二線療法之純化療組合

- 二線單藥化療選擇：Docetaxel、Paclitaxel或Irinotecan。此三者均在大型RCT中證實，相較於支持性療法能顯著延長中位數存活期；但彼此間效果無顯著差異。(均為Category 1)^{[57][58]}
- 二線FOLFIRI療法。為安全且耐受性良好的二線療法。多項二期試驗顯示二線使用FOLFIRI

RI可達到20%-29%之ORR，對於Docetaxel反應不佳的患者，二線FOLFIRI仍能達到22.8%的ORR。然而其療效並未顯著優於irinotecan單藥療法。[59]

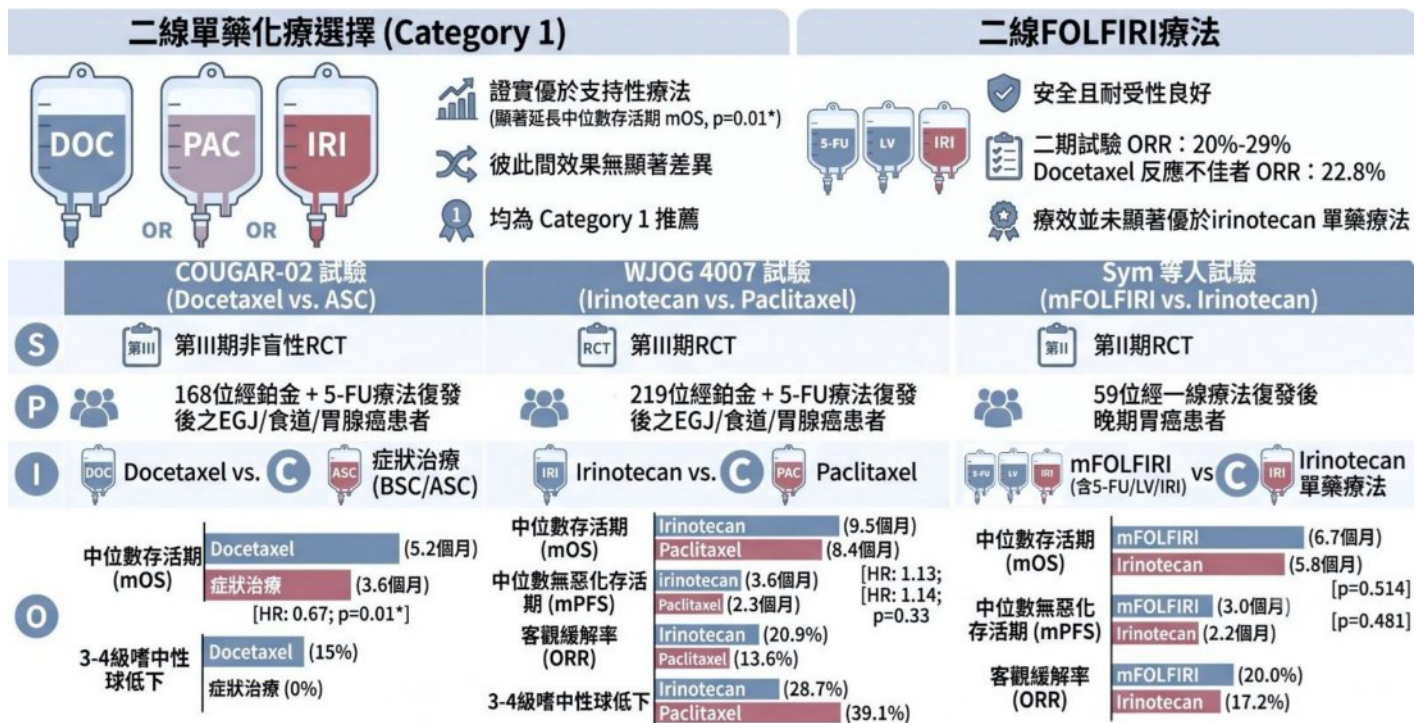


表5.4.2 二線療法之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Ramucirumab + Paclitaxel vs. Paclitaxel	第III期RCT (RAINBOW試驗)(1:1) ^[54]	665位經一線化療後復發之晚期胃或EGJ腺癌患者	mOS: 9.6 vs. 7.4個月 (HR: 0.807; p=0.017)* mPFS: 4.4 vs. 2.9個月 (HR: 0.635; p<0.0001)* ORR: 28% vs 6%
Ramucirumab + FOLFIRI	回顧性文獻 (Samuel等人研究) ^[55]	29位食道腺癌/胃腺癌患者	mPFS: 6.0個月 mOS: 13.4個月 ORR: 23%
Docetaxel vs. 症狀治療	第III期非盲性RCT (COUGAR-02試驗)(1:1) ^[57]	168位經鉑金 + 5-FU療法復發後之EGJ/食道/胃腺癌患者	mOS: 5.2 vs. 3.6個月 (HR: 0.67; p=0.01)* 3-4級嗜中性球低下: 15% vs. 0%
Irinotecan單藥 vs. Paclitaxel單藥	第III期RCT (WJOG 4007試驗)	219位經鉑金 + 5-FU療法復發後之EGJ/	mOS: 9.5 vs. 8.4個月 (HR: 1.13; p=0.38)

	(1:1) ^[58]	食道/胃腺癌患者	mPFS: 3.6 vs. 2.3個月 (HR: 1.14; p=0.33) ORR: 20.9% vs. 13.6% 3-4級嗜中性球低下: 28.7%; vs. 39.1%
mFOLFIRI vs. irinotecan單藥療法	第II期RCT (Sym等人試驗) ^[59]	59位經一線療法復發後晚期胃癌患者	mPFS: 3.0 vs. 2.2個月(p=0.481) mOS: 6.7 vs. 5.8個月(p=0.514) ORR: 20.0% vs. 17.2%

胃癌二線療法藥物劑量

- Ramucirumab: 5 mg/kg IV D1, D15 (28天一療程)
- Paclitaxel: 80 mg/m² IV D1, D8, D15 (28天一療程)
- Docetaxel: 75 mg/m² IV Q3W (最多6療程)
- Irinotecan: 150 mg/m² IV Q2W

[mFOLFIRI] (2週一療程)

- Irinotecan 150 mg/m² IV D1
- Leucovorin 20 mg/m² IV D1
- 5-FU 2000 mg/m² CIF for 48 h D1

EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

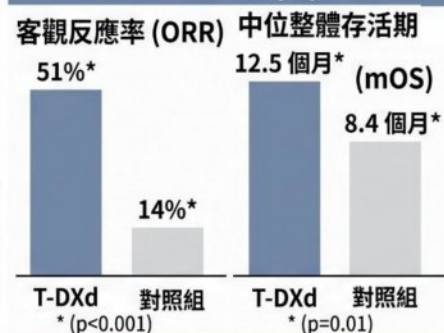
5.4.3 HER2陽性患者的二線療法: T-DXd

- Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)：以往除了一線的Trastuzumab之外，二線抗HER2之標靶宣告失敗。而T-DXd此類抗體藥物複合則改寫了這項常規。
- 實證結果：DESTINY-Gastric01試驗顯示HER2陽性患者二線換用T-DXd，能達到51%的客觀反應率(對照組僅14%)，並拉長整體存活。但需注意間質性肺炎的相關症狀(如發燒、咳嗽或呼吸困難)，並盡早診斷盡早治療。^[60]

HER2陽性患者的二線療法

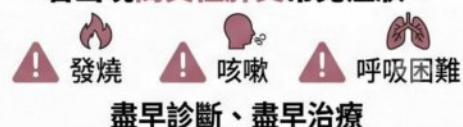


關鍵結果 (O)



注意事項

若出現間質性肺炎常見症狀：



PICOS 試驗設計與結果

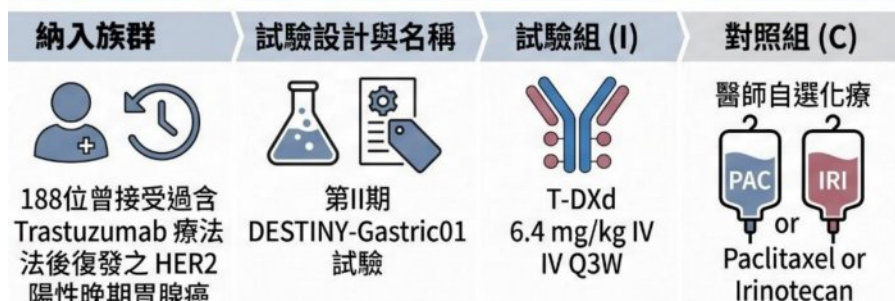


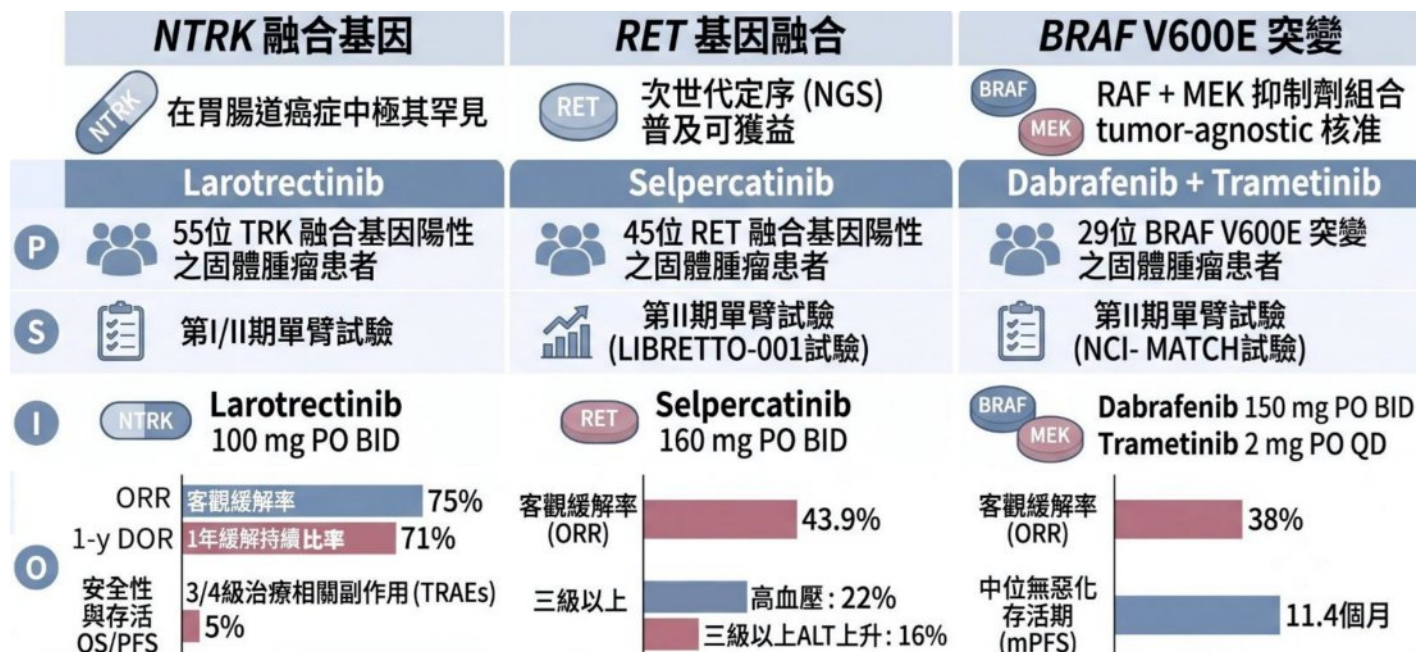
表5.4.3 HER2陽性胃癌患者之二線療法之關鍵試驗

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
T-DXd vs. 醫師自選化療 (Paclitaxel or Irinotecan)	第II期試驗(DESTINY-Gastric01試驗) ^[60]	188位曾接受過含 Trastuzumab療法後復發之HER2陽性晚期胃腺癌	ORR: 51% vs 14% (p < 0.001)* mOS: 12.5 vs 8.4個月 (HR: 0.59; p=0.01)*
Trastuzumab deruxtecan: 6.4 mg/kg IV Q3W			

HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; T-DXd: trastuzumab deruxtecan. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

5.4.4 帶有特殊基因突變胃癌之治療 (不限癌別)

- 帶有罕見基因突變的胃癌患者 (如NTRK融合基因、RET 基因融合、以及BRAF V600E突變)，隨著次世代定序 (NGS) 的普及，能從針對性標靶治療中獲益。



NTRK融合基因：在胃腸道癌症中極其罕見。

- NTRK抑制劑-Larotrectinib、Entrectinib、或Repotrectinib：三藥物的個別二期試驗中，對於NTRK陽性患者中的ORR高達7成左右，且療效持續時間長。^[61]

RET基因融合：

- 選擇性RET 抑制劑-Selpercatinib：基於LIBRETTO-001 試驗結果，Selpercatinib 對 RET 融合陽性的晚期腫瘤ORR 達44%，中位緩解持續時間達25 個月。但須注意此藥可能造成高血壓 (三級以上22%) 與肝指數上升等副作用 (三級以上約16%)。^[62]

BRAF V600E突變：

- RAF 抑制劑 + MEK 抑制劑：Dabrafenib與Trametinib兩藥的組合已獲得不限癌種 (tumor-agnostic) 之核准。在NCI- MATCH子研究中，該組合對多種突變腫瘤展現了 38% 的ORR，OS中位數達29個月。^[63]

表5.4.4 帶有特殊基因突變胃癌患者二線療法之關鍵試驗

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Larotrectinib	第I/II期單臂試驗 ^[61]	55位TRK融合基因陽性之固體腫瘤患者	ORR: 75% 1年DOR: 71% G3/4 TRAEs: 5%
Selpercatinib	第II期單臂試驗 (LIBRETTO-001試驗) ^[62]	45位RET融合基因陽性之固體腫瘤患者	ORR: 43.9% 三級以上高血壓: 22% 三級以上ALT上升: 16%

Dabrafenib + Trametinib	第II期單臂試驗 (NCI- MATCH 試驗) ^[63]	29位BRAF V600E突變之固體腫瘤患者	ORR: 38% mPFS: 11.4個月
Larotrectinib: 100 mg PO BID Selpercatinib: 160 mg PO BID Dabrafenib: 150 mg PO BID; Trametinib: 2 mg PO QD			

DOR: duration of response; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial; TRAEs: treatment-related adverse events. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異。

5.5 三線及後線療法

- Trifluridine/Tipiracil (TAS-102, Lonsurf) : TAGS試驗納入多線治療後復發之胃腺癌或EGJ腺癌患者，比較Trifluridine/Tipiracil與安慰劑組之療效差異。結果顯示後線使用口服Trifluridine/Tipiracil仍能提供生存獲益，且胃已切除之患者仍不影響藥物吸收。適合可吞服藥錠的病患。^[64]

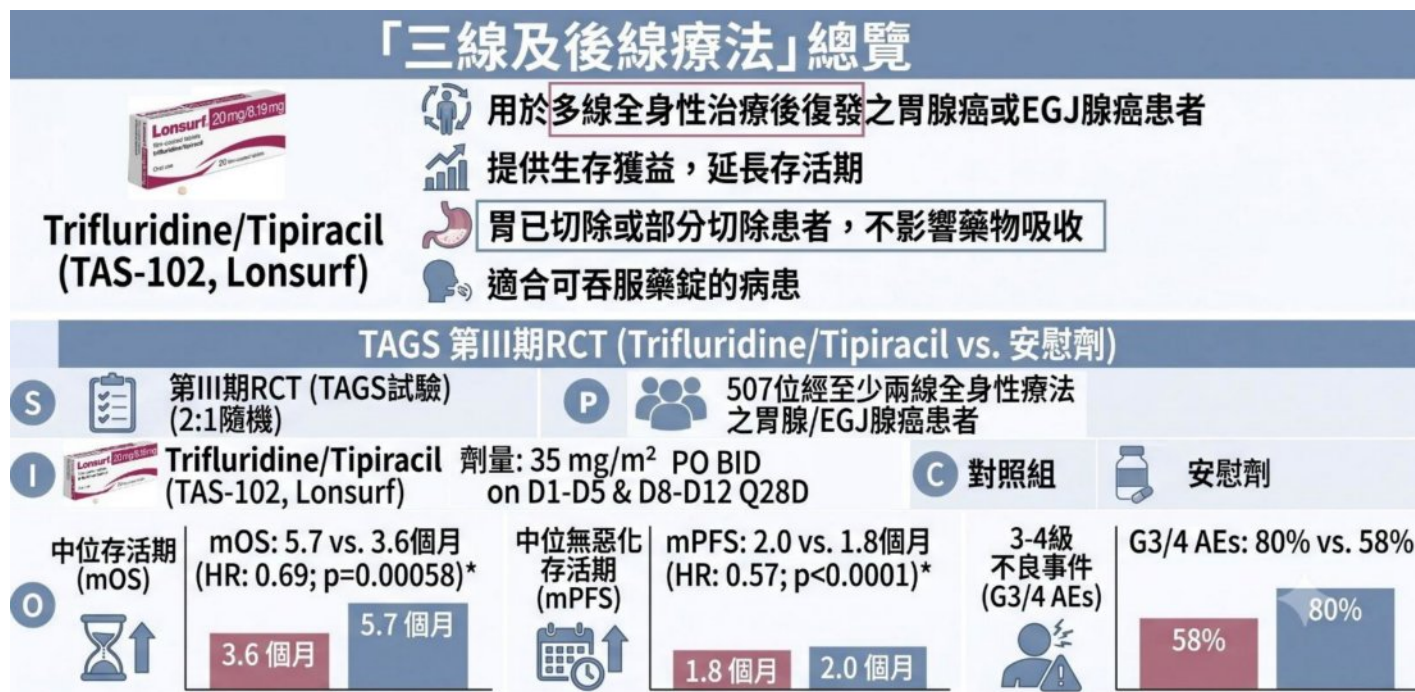


表5.5 三線療法之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
--------	------	------	------

Trifluridine/Tipiracil vs. 安慰劑	第III期RCT (TAGS試驗) (2:1) ^[64]	507位經至少兩線全身性療法之胃腺/EGJ腺癌	mOS: 5.7 vs. 3.6個月 (HR: 0.69; p=0.00058)* mPFS: 2.0 vs. 1.8個月 (HR: 0.57; p<0.0001)* G3/4 AEs: 80% vs. 58%
Trifluridine/Tipiracil劑量: 35 mg/m ² PO BID on D1-D5 & D8-D12 Q28D			

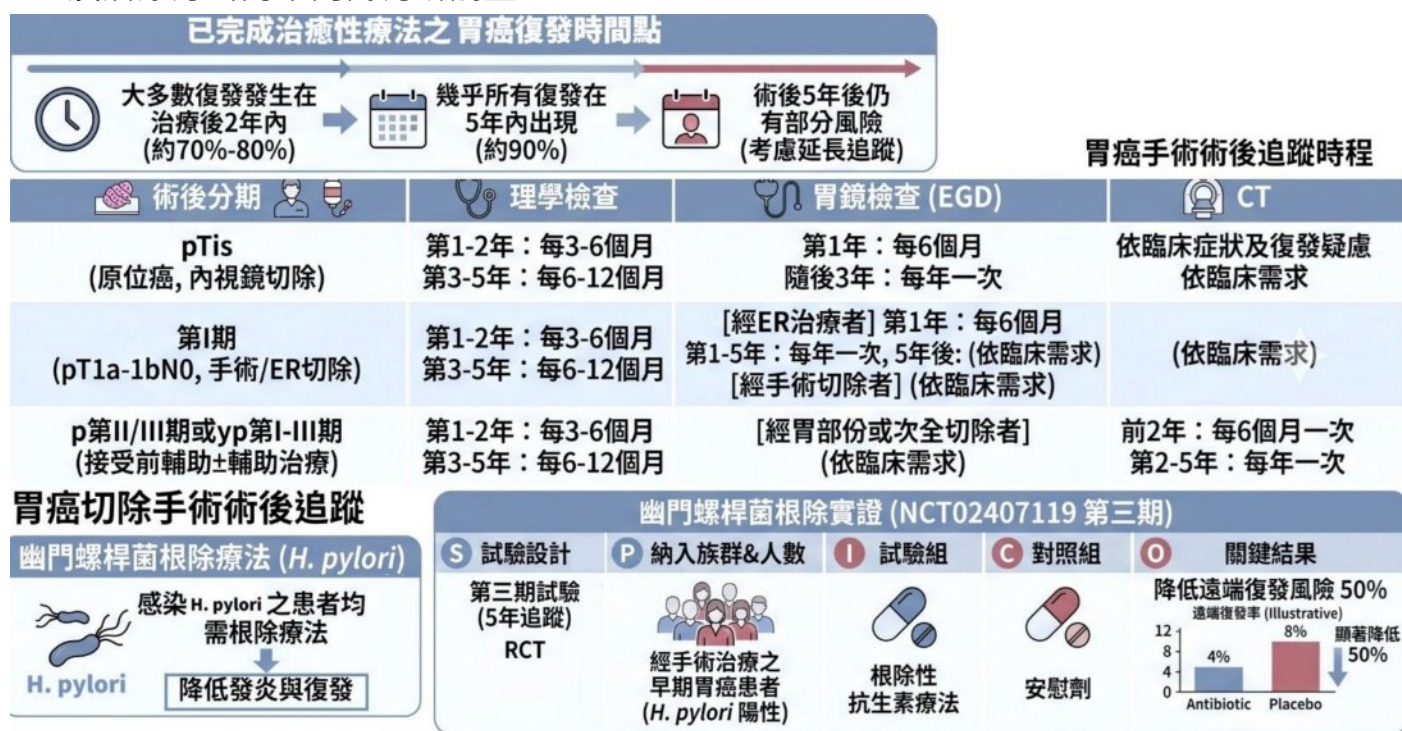
EGJ: esophagogastric junction; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial. *: 代表兩組具有統計學上之顯著差異.

第六章、胃癌之追蹤與支持性療法

6.1 胃癌之追蹤

6.1.1 胃癌復發概況

- **復發時間點**：大多數胃癌復發發生在治療完成後的2年內 (約70%-80%)，且幾乎所有的復發都會在5年內出現 (約90%)；但術後5年後仍有部分復發風險。需根據患者的風險因素與共病症，考慮是否延長追蹤期。^[6]
- **早期胃癌預後的異質性**：接受R0根治性切除的Tis (原位癌) 患者，其預後已接近非癌症人群，但T1aN0和T1b期的疾病並無如此樂觀的預後。故臨床追蹤建議會根據腫瘤浸潤深度及治療方式的不同而有所調整。



6.1.2 胃癌切除手術術後追蹤

- 早期胃癌病人按照其接受之手術療法以及病理分期，決定後續追蹤之項目與頻率。^[6]
- **幽門螺旋桿菌 (H. pylori) 感染處置**：所有曾證實幽門螺旋桿菌感染之胃癌患者，均需接受幽門螺旋桿菌根除療法，以免因感染造成的慢性發炎與復發。
 - **幽門螺旋桿菌根除療法實證**：NCT02407119第三期試驗追蹤5年的結果顯示，在經手術治療之早期胃癌患者投與根除性抗生素療法，相較於安慰劑能顯著降低50%的遠端復發風險。^[65]

表6.1.2 胃癌各病理期之手術術後追蹤

術後分期	理學檢查	胃鏡檢查 (EGD)	電腦斷層 (CT)
pTis (原位癌，經內視鏡切除術治療)	第1-2年：每3-6個月一次 第3-5年：每6-12個月一次	第1年：每6個月一次 隨後3年：每年一次	依臨床症狀及對復發的疑慮，依臨床需求進行
第I期 (pT1a-1b N0，經手術切除或 ER治療)	第1-2年：每3-6個月一次 第3-5年：每6-12個月一次	[經ER治療者] 第1年：每6個月一次；第1-5年：每年一次 5年後：(依臨床需求) [經手術切除者] (依臨床需求)	(依臨床需求)
p第II/III期或 yp第I-III期 (接受前輔助 ± 輔助治療)	第1-2年：每3-6個月一次 第3-5年：每6-12個月一次	[經胃部份或次全切除者] (依臨床需求)	前2年：每6個月一次 第2-5年：每年一次

6.2 併發症與副作用之照護

6.2.1 胃切除術後特有後遺症管理

胃切除術後後遺症管理概覽



全胃切除術後 VS. 次全胃切除術後
全胃切除患者需接受終身、全身性監測與補充療法

進食功能障礙與體重管理



餐後飽脹感或進食功能障礙

體重減輕 (Weight Loss)

- 少量多餐，維持餐水分離原則，避免餐時大量液體，以防殘胃過度擴張或食糜糜過快排空。
- 當體重持續流失時，應及早轉介至營養科或營養師進行個體化的飲食諮詢。

傾倒症候群 (Dumping Syndrome)



早期傾倒症候群 (Early Dumping)	晚期傾倒症候群 (Late Dumping)
- 通常發生在進食後30分鐘內 - 高滲透壓食糜快速進入小腸，導致體液快速移入腸腔引發血管內容積減少 - 臨床表現常伴隨心悸、腹瀉、噁心及腹部絞痛。	- 通常發生在進食後2-3小時 - 碳水化合物過快吸收誘發胰島素過度分泌，進而導致續發性低血糖 - 臨床表現伴隨暈眩、飢餓感、冷汗及虛弱

小腸細菌過度增生 (盲迴路症候群, Blind Loop Syndrome)



手術影響：常發生於重建術後（如 Billroth II 術式）失去蠕動排空功能的盲端腸支，導致腸液滯留與細菌大量繁殖。

治療
首選療法：給予口服抗生素 Rifaximin 550 mg TID，療程為7-10天。

微量營養素缺乏

維生素B12缺乏

胃切除後喪失了分泌內在因子的壁細胞，導致維生素B12無法在這端迴腸吸收

全胃切除患者必須接受終身針劑補充 1000 mcg IM Q1M~Q3M

鐵質缺乏 (Iron Deficiency)

手術影響：少了胃體的分泌將使三價鐵難於轉化為易吸收的二價鐵。

追蹤與治療：應至少每年追蹤全血球計數與血清鐵濃度。

視缺鐵程度可口服或靜脈注射補充劑。

劑型限制：口服應避免使用緩釋型或腸溶衣型的劑型，因此類劑型在胃酸缺乏的環境下難於十二指腸及空腸上段有效釋放。

其他缺乏：建議每日補充含有維生素A、C、E、D、Folate、Thiamin、鎂、鋅、硒、銅及鋁的綜合與礦物質複合物，並依臨床指引定期追蹤其血清濃度。維生素D與鈣質補充：應額外確保足量的鈣質攝取，並根據血清濃度持續給予維生素D補充。

飲食管理

少量多餐、維持餐水分離、高蛋白、高纖維
限制單一碳水化合物（砂糖、濃縮甜食）

骨質健康篩檢與腹瀉管理



骨質減少 / 骨質疏鬆篩檢
對象：全胃切除術後患者、已停經女性或年齡大於50歲的高風險個體。
建議：在胃切除術後第3年安排骨密度檢查



腹瀉 (Diarrhea)
方法：視情況開立止瀉劑或成形劑，並透過飲食內容調整來緩解症狀。

接受胃切除術之患者常面臨的營養與消化功能障礙。相較於次全胃切除患者，全胃切除術後患者需接受終身、全身性的監測與補充療法：

- **餐後飽脹感或進食功能障礙**：鼓勵患者少量多餐，維持餐水分離原則，即避免在用餐時同時攝入大量液體，以防殘胃過度擴張或食糜過快排空。
- **體重減輕 (Weight Loss)**：需衛教患者採取少量多餐的進食模式，維持餐水分離原則。當體重持續流失時，應及早轉介至營養科或營養師進行個體化的飲食諮詢。
- **傾倒症候群 (Dumping Syndrome)**：胃部切除後失去幽門之控管功能，使得高滲透壓食物迅速進入小腸，所引發之連鎖反應。
 - **早期傾倒症候群 (Early Dumping)**：通常發生在進食後30分鐘內，生理機制為高滲透壓食糜快速進入小腸，導致體液快速移入腸腔引發血管內容積減少。臨床表現常伴隨心悸、腹瀉、噁心及腹部絞痛。
 - **晚期傾倒症候群 (Late Dumping)**：通常發生在進食後2-3小時，其生理機制為碳水化合物過快吸收誘發胰島素過度分泌，進而導致續發性低血糖。臨床表現伴隨暈眩、飢餓感、冷汗及虛弱。
 - **飲食管理**：少量多餐，維持餐水分離原則。日常飲食組成應以高蛋白、高纖維為主，並限制單一碳水化合物 (如砂糖、濃縮甜食) 的攝取。
- **維生素B12缺乏**：
 - **手術影響**：由於胃切除後喪失了分泌內在因子 (Intrinsic Factor) 的壁細胞，導致維生素B12 無法在遠端迴腸吸收。
 - **補充建議**：全胃切除患者必須接受終身常規針劑補充 1000 mcg IM Q1M~Q3M。
- **鐵質缺乏 (Iron Deficiency)**：
 - **手術影響**：少了胃酸的分泌將使三價鐵難以轉化為易吸收的二價鐵。
 - **追蹤與治療**：接受胃部切除術患者，應至少每年追蹤全血球計數與血清鐵濃度。視缺鐵程度可口服或靜脈注射補充鐵劑。
 - **鐵劑劑型限制**：口服應避免使用緩釋型或腸溶衣型的劑型，因此類劑型在胃酸缺乏的環境下難於十二指腸及空腸上段有效釋放。
- **小腸細菌過度增生 (盲迴路症候群, Blind Loop Syndrome)**：
 - **手術影響**：常發生於重建術後 (如 Billroth II 術式) 失去蠕動排空功能的盲端腸支，導致腸液滯留與細菌大量繁殖。
 - **治療**：首選療法為給予口服抗生素Rifaximin 550 mg TID，療程為7-10天。飲食上應配合高蛋白、低碳水化合物飲食以限制細菌的能量來源。

- **其他微量營養素缺乏**：建議每日補充含有維生素A、C、E、D、Folate、Thiamin、鎂、鋅、硒、銅及鐵的綜合維生素與礦物質複合物，並依臨床指引定期追蹤其血清濃度。
- **維生素D與鈣質補充**：除日常綜合維生素外，應額外確保足量的鈣質攝取，並根據血清濃度持續給予維生素D補充。
- **骨質減少/骨質疏鬆篩檢**：對於全胃切除術後患者、已停經女性或年齡大於50歲的高風險個體，推薦在胃切除術後第3年安排骨密度檢查。
- **腹瀉 (Diarrhea)**：視情況開立止瀉劑或成形劑，並透過飲食內容調整來緩解症狀。

6.2.2 消化道急性與慢性出血處置

急性消化道出血在晚期胃癌患者中極為常見。原因包括直接源自腫瘤表面的潰瘍與壞死、或全身性治療後的併發症。



- **急性大出血處置 (伴隨吐血或黑便)**：應立即安排內視鏡評估。
 - **內視鏡治療**：雖然內視鏡止血在胃癌出血中的長期療效缺乏充分的前瞻性研究，但現有研究顯示，儘管內視鏡治療 (包括局部藥物注射、機械性止血如使用止血夾、或消融療法) 能取得良好的即刻止血效果，但後續的復發出血率非常高。
 - **放射療法 (IR)**：若內視鏡止血失敗、出血點無法定位或出血持續發生，應迅速照會介入放射科實施血管攝影栓塞術。
 - **姑息性手術**：對於特定身體條件允許、反覆大出血且非手術手段無效的患者，可評估實施姑息性胃切除術。
- **慢性持續性失血處置**：

- **PPI效果不明**：雖然臨床上常開立PPI以期減少胃癌病灶的出血風險，但目前尚缺乏確切的臨床數據支持其在此領域的預防療效。
- **放射治療**：多項小型系列研究證實，局部姑息性體外放射治療 (External Beam Radiation Therapy, EBRT) 能極為有效地控制胃癌引起的急性與慢性胃腸道出血，是臨床上極佳的無創止血手段。

6.2.3 惡性胃出口阻塞與賁門阻塞之處置

緩和治療核心目標：減少噁心與嘔吐症狀，並在條件允許下儘可能協助患者恢復經口進食。阻塞的具體解除與繞道策略如下：

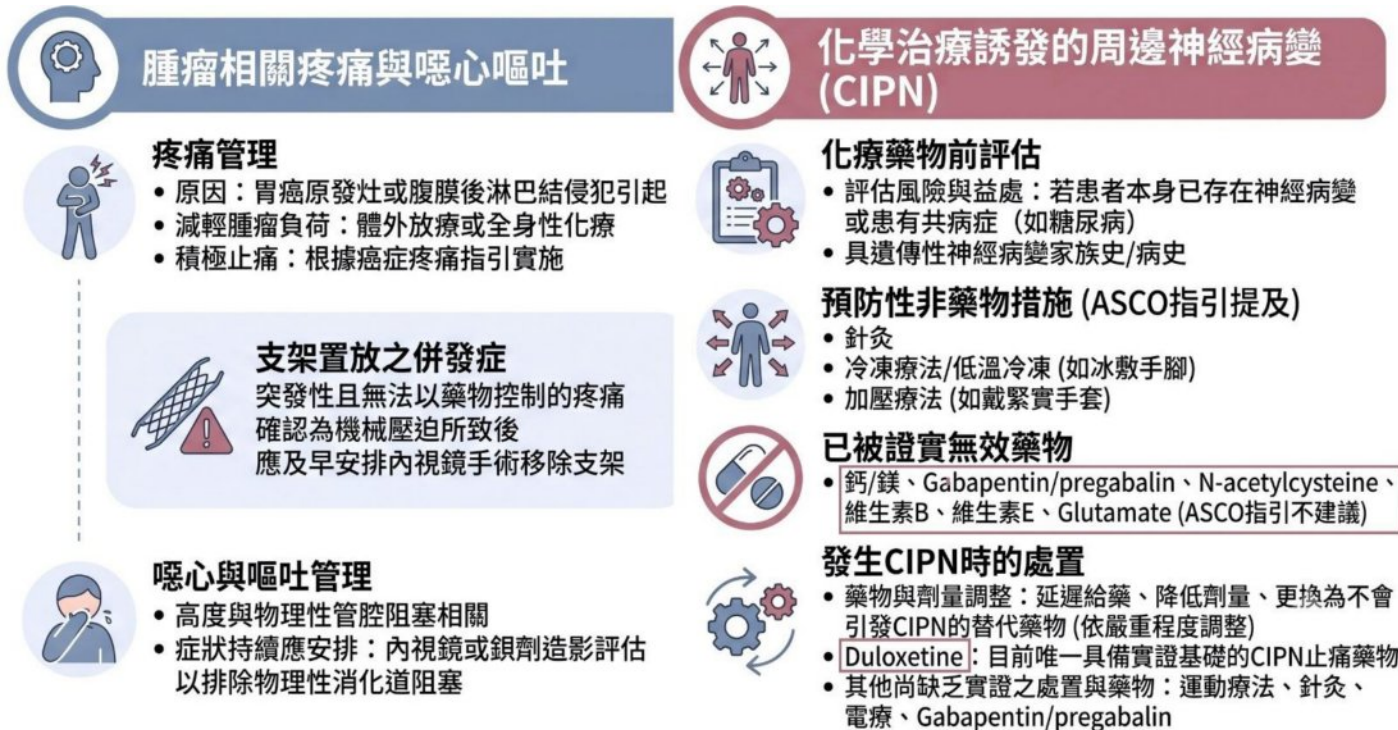
- **解除或繞道阻塞 (Alleviate or Bypass Obstruction)**：
 - **內視鏡支架置放**：對於胃竇或幽門引發的胃出口阻塞 (Gastric Outlet Obstruction, GOO)，可置放**腸道自膨式金屬支架**。
若阻塞位於胃食道交界處 (EGJ) 或胃賁門，則**首選置放食道支架**。
 - **外科姑息手術**：對於身體狀態良好、預期生存期較長的患者，可實施胃空腸吻合術 (Gastrojejunostomy) 或姑息性胃切除術。
 - **放化療干預**：局部姑息性體外放療 (EBRT) 和/或全身性化學治療有助於縮小腫瘤體積，緩解管腔壓迫。
- **減壓性胃造口術 (Venting Gastrostomy)**：當阻塞病灶過於廣泛、支架置放失敗且無法進行手術繞道時，建議使用**減壓性胃造口術來引流胃液**，以緩解嚴重的餐後脹痛與噴射性嘔吐。
 - **造口置放途徑**：可經由經皮、內視鏡 (PEG)、外科手術或介入放射學引導下置放胃造口瘻管，具體視腫瘤侵犯區域而定。
 - **腹水之手術限制**：若患者合併有大量腹水，則可能因腹水的再生並壓迫胃壁，導致瘻管無法癒合，引發災難性的腹水外漏與頑固性細菌性腹膜炎。單純的術前腹水引流並無法完全規避此嚴重併發症。
- **無法經口進食患者的營養管道建立**：若腫瘤位置允許，上消化道阻塞 (如EGJ/賁門阻塞) 可置放**灌食型胃造口瘻管**；而中遠端胃阻塞則推薦置放**灌食型空腸造口瘻管**以維持營養供應。

6.2.4 腫瘤相關疼痛與噁心嘔吐

- **疼痛管理**：胃癌原發灶或腹膜後淋巴結侵犯引起的疼痛，可藉由**體外放療或全身性化療**來減輕腫瘤負荷，並根據癌症疼痛指引實施積極的止痛療法。

- **支架置放之併發症**：若患者在接受胃部支架置放術後出現突發性且無法以藥物控制的疼痛，在確認為支架機械壓迫所致後，應及早安排內視鏡手術將支架移除。

- **噁心與嘔吐管理**：由於胃癌患者的噁心嘔吐與物理性的管腔阻塞高度相關，一旦出現無法緩解的症狀，應立即安排內視鏡或鋇劑造影評估，以排除物理性消化道阻塞。



6.2.5 化學治療誘發的周邊神經病變 (CIPN)

- **化療藥物前評估**：若患者本身已存在神經病變，或患有容易引發神經病變的共病症 (如糖尿病、具備家族或個人遺傳性神經病變病史)，在給予可能導致CIPN的化療藥物前，應深切評估其風險與益處。
- **預防性非藥物措施**：ASCO針對化療引起的神經病變之指引提及，雖然以下非藥物預防措施，在部分研究得到正向結果，但仍需更大樣本量的決定性研究來證實療效。^[66]
 - 針灸 (Acupuncture)
 - 冷凍療法/低溫冷凍 (Cryotherapy，如冰敷手腳)
 - 加壓療法 (Compression therapy，如戴緊實手套)
- **已被證實無效藥物**：包括如鈣/鎂、Gabapentin/pregabalin、N-acetylcysteine、維生素B、維生素E、Glutamate等，ASCO指引不建議使用。
- **發生CIPN時的處置**：
 - **藥物與劑量調整**：按照嚴重程度決定以下的劑量或療程調整。包括延遲給藥、降低劑量、更換為不會引發CIPN的替代藥物。

- **Duloxetine**：為目前唯一具備實證基礎的CIPN止痛藥物。
- **其他尚缺乏實證之處置與藥物治療**：如運動療法、針灸、電療、Gabapentin/pregabalin等。

結語：

- 胃分為賁門、胃底、胃體、幽門四區，約85%胃癌發生於胃體或幽門竇。腸型胃癌經Correa cascade逐步進展，主因為幽門螺旋桿菌感染，而瀰漫型胃癌則多與CDH1基因突變相關、與慢性發炎無直接關係。
- 胃癌早期多無特異症狀，常見以體重減輕、腹痛表現，確診需仰賴內視鏡切片及EUS/CT分期。並按照T (侵犯深度)、N (淋巴結數量)、M (遠端轉移) 判定分期。
- 早期胃癌 (cTis/cT1a或表淺cT1b) 優先採內視鏡切除術 (ESD優於EMR)，局部進展期則以胃切除術 + D1或改良型D2淋巴結廓清為主要治癒手段。
- 可切除的局部進展期胃癌，圍術期化療FLOT為標準治療，而對於PD-L1 TAP $\geq$ 1% FLOT + 免疫療法Durvalumab可延長存活期；dMMR/MSI-H患者則可用雙免疫療法達到高病理完全緩解率而免除傳統化療。
- 晚期第一線全身性治療依生物標記決定合併療法：HER2陽性加Trastuzumab ($\pm$ Pembrolizumab)、PD-L1 CPS $\geq$ 1加免疫檢查點抑制劑、Claudin 18.2陽性加Zolbetuximab、MSI-H/dMMR則優先免疫療法；二線可用Ramucirumab + 化療(或HER2陽性者換用T-DXd)，三線後仍有Trifluridine/Tipiracil可延長存活。

Reference：

1. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students. 3rd ed. Churchill Livingstone; Chapter 4: Abdomen. 2014:310-312.
2. Hsu M, Safadi AO, Lui F. Physiology, stomach. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Updated July 17, 2023. Accessed June 10, 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535425/>.
3. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. J Dig Dis. 2012;13(1):2-9.
4. Patel AK, Sethi NS, Park H. Gastric Cancer: A Review. JAMA. 2026;335(5):439-450.
5. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan. 2023 Taiwan Cancer Registry Report. Taipei, Taiwan: Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare; December 30, 2025. Available from: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/TopicList.aspx?nodeid=269>. Accessed June 10, 2026.
6. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gastric Cancer*. Version 2.2026. National Comprehensive Cancer Network; 2026. Updated January 21, 2026. Accessed June 10, 2026. <https://www.nccn.org>.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017; 67(2):93-99.

8. Zhao Y, Wang C. Long-Term Clinical Efficacy and Perioperative Safety of Endoscopic Submucosal Dissection versus Endoscopic Mucosal Resection for Early Gastric Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3152346. Published 2018 Jan 11.
9. Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: Five-Year Outcomes From the CLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022;157(1):9-17.
10. Liu F, Huang C, Xu Z, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic vs Open Total Gastrectomy for Clinical Stage I Gastric Cancer: The CLASS02 Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1590-1597.
11. Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):506-513.
12. Son SY, Hur H, Hyung WJ, et al. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: 5-Year Outcomes of the KLASS-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022;157(10):879-886.
13. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2069-2077.
14. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer.* 1999;79(9-10):1522-1530.
15. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(3):303-308.
16. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet.* 1969;2(7626):865-867.
17. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet.* 1994;343(8909):1309-1312.
18. Leong T, Smithers BM, Michael M, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(19):1810-1821.
19. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
20. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-1957.
21. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-1721.
22. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393(3):217-230.
23. Kang YK, Terashima M, Kim YW, et al. Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive

- e lymph-node dissection (ATTRACTION-5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(8):705-717.
24. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):212-224.
 25. André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):255-265.
 26. Raimondi A, Lonardi S, Murgioni S, et al. Tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant or non-operative management strategy of patients with microsatellite instability-high resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the INFINITY study by GONO. *Ann Oncol*. 2025;36(3):285-296.
 27. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315-21.
 28. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-2333.
 29. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):268-273.
 30. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial☆. *Ann Oncol*. 2021;32(3):368-374.
 31. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203.
 32. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305-314.
 33. Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of gastric metastases. *Cancer*. 2020;126(11):2541-2546.
 34. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1575-1581.
 35. Rau B, Lang H, Koenigsrainer A, et al. Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(2):146-156.
 36. Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer*. 2019;19(1):420. Published 2019 May 6.

37. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009;20(4):666-673.
38. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoehlmacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1435-42.
39. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1450-1457.
40. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA; V325 Study Group. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):4991-7.
41. Inal A, Kaplan MA, Kucukoner M, Isikdogan A. Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil compared with Modified Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of single institution. *Neoplasma*. 2012;59(2):233-236.
42. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
43. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(6):1175-1181.
44. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10418):2197-2208.
45. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
46. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(11):1181-1195.
47. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2024;385:e078876. Published 2024 May 28.
48. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multi-center, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10389):1655-1668.

49. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2133-2141.
50. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
51. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902.
52. André T, Berton D, Curigliano G, et al. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2341165. Published 2023 Nov 1.
53. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature.* 2022;603(7903):942-948.
54. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-1235.
55. Klemptner SJ, Maron SB, Chase L, Lomnicki S, Wainberg ZA, Catenacci DVT. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist.* 2019;24(4):475-482.
56. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):420-435.
57. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86.
58. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4438-4444.
59. Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(2):481-488.
60. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419-2430.
61. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739.
62. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1261-1273.

63. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAFV600E Mutations: Results of the NCIMATCH Trial Subprotocol H. J Clin Oncol. 2020;38(33):3895-3904.
64. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/Tipiracil Versus Placebo in Patients With Heavily Pretreated Metastatic Gastric Cancer (TAGS): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. Lancet Oncol. 2018;19(11):1437-1448.
65. Choi JJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. N Engl J Med. 2018;378(12):1085-1095.
66. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(28):3325-3348.