



膽道癌與壺腹癌 臨床實務手冊

前言

本手冊整合國際臨床指引與重大試驗結果，系統性彙整膽道癌與壺腹癌之解剖分型、AJCC 分期、根治性術式、一線免疫合併化療 (ICIs+GEMCIS) 與次世代基因導向之精準標靶策略，並涵蓋急性膽管炎及抗癌藥物之副作用照護，為臨床醫療人員提供易讀且全面之內容。

大綱

第一章、膽道系統與膽道癌總覽	3
1.1 膽道系統之解剖構造	3
1.2 膽道癌之致癌機制與危險因子	6
1.3 膽道癌之流行病學與篩檢	9
第二章、膽道與壺腹癌之臨床表現、診斷與分期評估	11
2.1 膽道與壺腹癌常見之症狀表現	11
2.2 膽道癌與壺腹癌之檢查診斷流程	11
2.3 膽道癌之分型與分子檢測	15
2.4 膽道癌與壺腹癌之 TNM 分期系統定義	17
第三章、膽道與壺腹癌之治療策略、局部療法	22
3.1 膽道癌與壺腹癌之治療決策總覽	22
3.2 可切除性 (Resectability) 評估	25
3.3 膽道癌與壺腹癌之手術	26
3.4 膽道癌的放射治療	28

第四章、局部膽道癌與壺腹癌之輔助性療法	31
4.1 標準術後輔助性治療 (Adjuvant therapy)	31
4.2 局部晚期不可切除患者治療	37
4.3 肝內膽管癌適用之動脈導向治療 (Arterially Directed Therapies)	41
第五章、轉移性膽道癌與壺腹癌之治療	44
5.1 轉移性膽道癌的第一線全身性療法	44
5.2 轉移性膽道癌的二線療法	50
5.3 轉移性壺腹癌之治療	56
5.4 不限癌別之治療 (Tumor-agnostic treatment)	58
第六章、膽道與壺腹癌之追蹤與支持性療法	63
6.1 膽道癌之追蹤	63
6.2 膽道與壺腹癌症併發症之照護	64
6.3 膽道癌用藥之副作用管理	65
結語	70

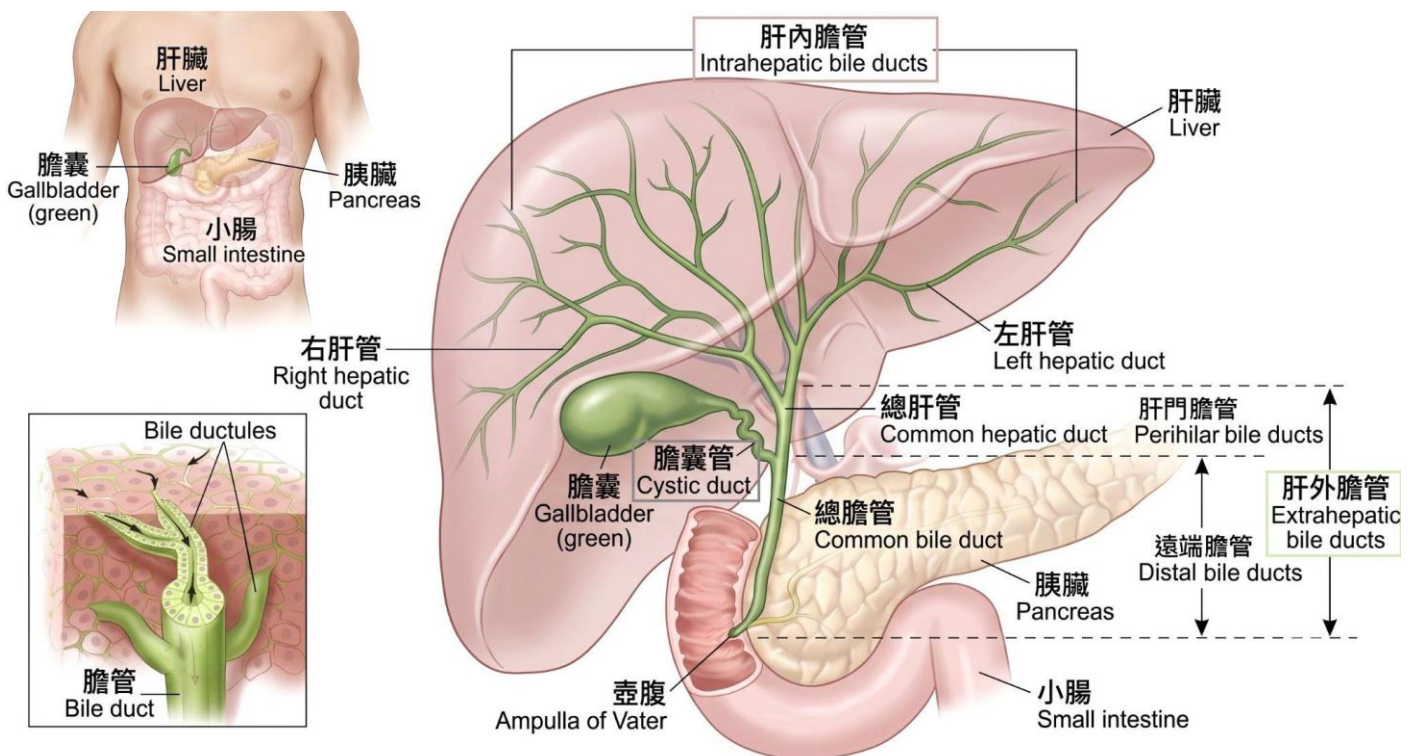
第一章、膽道系統與膽道癌總覽

1.1 膽道系統之解剖構造^{[1][2]}

- **膽道 (biliary tract)**：由肝臟向下延伸並結束於十二指腸之管狀構造系統。其功能為將肝臟所製造的膽汁暫存膽囊，或運輸至十二指腸。
- **膽道解剖位置**：分為肝內 (intrahepatic) 與肝外 (extrahepatic) 膽管；而後者又可按照膽囊管 (Cystic duct) 匯流處之上與下，區別為肝門膽管 (perihilar bile duct) 與遠端膽管 (distal bile duct)。

膽道周邊結構：

- **胰管 (Pancreatic duct)**：將胰液裡的蛋白質酵素、脂肪酵素與澱粉酵素送到十二指腸。此處發生的癌症歸類為**胰臟癌**。
- **壺腹 (Ampulla of Vater)**：為總膽管與胰管 (pancreatic duct) 匯合之處。此處發生的癌症特別稱為**壺腹癌**，因其組織與病理生理學和膽道癌症不同，治療亦有差異。



1.1.1 肝內與肝外膽管之解剖層級

臨床上以膽囊管匯入點為主要分界，將膽道系統劃分為肝內膽管與肝外膽管兩大系統：

- **肝內膽道的匯流層級**為膽小管 (Bile canaliculi)→小葉內膽管 (Intralobular ducts)→小葉間膽管 (Interlobular ducts)→左右肝管 (right/left hepatic duct)→總肝管 (Common hepatic duct, CHD)。
- **肝外膽道的匯流層級**依序為：總肝管 (Common hepatic duct, CHD) + 膽囊管 (Cystic

duct)→總膽管 (Common bile duct, CBD) + 胰管 (Pancreatic duct)→壺腹 (Ampulla of Vater，又稱肝胰壺腹)。

膽道相關構造與層級	結構與功能
肝內膽管結構	
膽小管 (Bile canaliculi)	為肝細胞之間內褶形成之極細小管道，同時是膽道系統的起點。管壁上的微絨毛能增加運輸的表面積。但由於非膽管上皮細胞，此處癌症不屬於膽道癌。
小葉內膽管 (Intralobular ducts/ductules)	膽小管匯集後形成微細管道，引流肝小葉內膽汁
小葉間膽管 (Interlobular ducts/ductules)	位於肝小葉外圍的門管區，與肝動脈、門脈伴行。這三條構造合稱為 肝門三合體 (portal triad) ，外層包覆著結締組織格利森氏囊 (Glisson's capsule)
左右肝管 (Right/left hepatic duct)	由小葉間膽管匯流形成的兩條主要幹道 ● 右肝管：負責引流肝臟右葉 (第 V、VI、VII、VIII 段) ● 左肝管：負責引流肝臟左葉 (第 II、III、IV 段) 註：肝臟尾狀葉 (第 I 段) 會同時接受左右兩側小膽管的引流
肝外膽管結構	
總肝管 (Common hepatic duct, CHD)	又稱為 肝門膽管 (Perihilar bile duct) ，由左右肝管在肝門處匯合而成，長度約 4 cm 且與肝動脈、門脈伴行
膽囊管 (Cystic duct)	連接膽囊與總肝管之間的管道，直徑約 7 mm，管壁內有海斯特氏瓣 (Valves of Heister) 的螺旋狀皺褶構造，可調節膽汁進出膽囊儲存。
總膽管 (Common bile duct, CBD)	又稱為 遠端膽管 (Distal bile duct) ，由總肝管與膽囊管匯合後形成的膽道主幹，寬度小於 6 mm，長度約 6-8 cm，持續下行經過十二指腸上部後方
肝外膽管之周邊結構	
胰管 (Pancreatic duct)	胰管負責運輸含有澱粉酶和脂肪酶的胰液，並與膽管匯合形成壺腹，最後注入十二指腸。
壺腹 (Ampulla of Vater)	由總膽管與主胰管於十二指腸壁內之匯合球狀構造。為膽汁與胰液進入十二指腸的樞紐。周圍受歐迪氏括約肌 (sphincter of Oddi) 環繞，能調節膽汁流入小腸的時機。

註：胰管與壺腹的癌症均不屬於膽道癌，而是分別算入胰臟癌與壺腹癌中。

1.1.2 膽管與膽囊生理功能

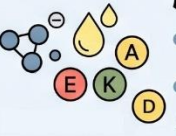
膽道生理功能



膽汁成分

- 膽固醇
- 膽鹽
- 膽紅素

賦予膽汁黃綠色，糞便顏色



膽汁功能

- 排除脂溶性代謝廢物
- 協助消化

協助脂肪與脂溶性維生素的消化。



膽道與膽囊功能

運輸並釋放肝臟膽汁。
膽囊負責儲存與濃縮膽汁

膽道阻塞



臨床表現

- 黃疸
- 膽管炎
- 脂肪吸收不良

阻塞分類與併發症

急性阻塞	慢性阻塞
 脂肪無法正常消化吸收 造成脂肪便 (Steatorrhea)	 脂溶性維生素缺乏 門脈高壓及其相關併發症
 逆行性膽管炎 若阻塞近端膽道，滯留容易併發細菌感染	

- **膽汁生成與成分**：每日由肝臟分泌約 500-1000 mL，主成分為膽固醇、膽鹽 (Bile salts) 及膽紅素 (Bilirubin)。膽紅素呈黃綠色澤，經腸道代謝後形成糞便的棕褐色。
- **膽汁功能**：排除脂溶性代謝廢物，而其中的膽鹽能協助脂肪與脂溶性維生素的消化。
- **膽道功能**：運輸並釋放肝臟所製造的膽汁。
- **膽囊**：負責儲存與濃縮膽汁。

膽道阻塞 (Biliary tract obstruction)：

- **急性阻塞**：膽汁無法排入腸道會導致脂肪消化障礙，引發脂肪便 (Steatorrhea)；膽色素無法順利排除則造成黃疸、茶色尿、灰白便/陶土便等症狀。
- **慢性阻塞**：可能導致脂溶性維生素 (A、D、E、K) 缺乏、或門脈高壓及其相關併發症。
- **逆行性膽管炎 (ascending cholangitis)**：近端膽汁鬱積易續發腸道細菌逆行性感染，嚴重者可迅速進展為敗血性休克。

1.1.3 膽道癌症概述^[3]

膽道癌症 (Biliary Tract Cancers, BTCs)：是一組源自膽道上皮細胞的異質性惡性腫瘤，病理組織型態以腺癌 (Adenocarcinoma) 佔絕大多數 (>90%)。依據起源位置主要分為四類，其解剖位置直接決定了手術可行性、切除範圍與預後。

- **膽囊癌 (Gallbladder cancer, GBC)**：屬膽道癌症中最常見 (全球)，但因多數確診時已屬晚期、根治性手術比例低，預後通常較差。
- **肝內膽管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)**：位於肝實質內的膽小管、小葉內膽管與小葉間膽管癌症。肝內膽管癌症為東亞患者最常見的膽道癌症，與肝臟發

炎、肝硬化的因子相關，其侵襲性較高且容易復發，再加上不易達成根除性手術的情況下，其預後最差。

- **肝門部膽管癌 (Perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)**，亦稱為 **Klatskin 腫瘤**：起於左右肝管匯流處、總肝管直到膽囊管匯流處的膽管癌症。
- **遠端膽管癌 (Distal cholangiocarcinoma, dCCA)**：起於壺腹上方至膽囊管匯合處之間的肝外膽管癌症。

膽道癌症 (Biliary Tract Cancers, BTCs)

源自膽道上皮細胞的異質性惡性腫瘤，絕大多數 (>90%) 為腺癌 (Adenocarcinoma)。

依據解剖起源位置主要分為四類，其位置決定手術可行性、切除範圍與預後。

肝內膽管癌
Intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA
位於肝實質內的膽小管、小葉內與小葉間膽管癌症。與肝臟發炎、肝硬化相關。侵襲性高、易復發，不易根除，預後最差。

肝門部膽管癌
Perihilar cholangiocarcinoma, pCCA, pCCA, Klatskin 腫瘤
起於左右肝管匯流處、總肝管直到膽囊管匯流處的膽管癌症。

遠端膽管癌
Distal cholangiocarcinoma, dCCA
起於壺腹上方至膽囊管匯合處之間的肝外膽管癌症。

膽囊癌
Gallbladder cancer, GBC
屬膽道癌症中最常見。多數確診已晚期，根治性手術比例低，預後通常較差。

壺腹癌症 (Ampullary Carcinoma)

解剖特異性：壺腹 (Ampulla of Vater) 為十二指腸黏膜與胰膽管黏膜之交界，其組織組成複雜。

只有原發於壺腹隆起處或直接環繞壺腹部的惡性腫瘤，才被定義為原發性壺腹癌。

- **稀有性**
相當罕見，僅佔胃腸道癌症的 0.2%，佔壺腹周圍癌症的 6-20%。
- **臨床表現**
通常表現為非特異性的持續性黃疸、腹痛、胰臟炎或體重減輕。
- **存活率**
接受手術切除的患者 5 年存活率約為 39-45%。

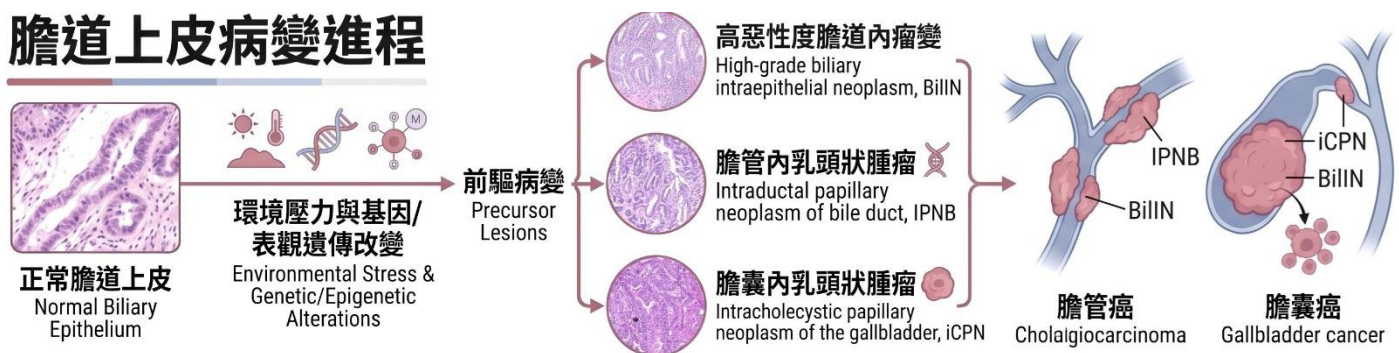
1.1.4 壺腹癌症概述^[4]

- **解剖特異性**：壺腹 (Ampulla of Vater) 為十二指腸黏膜與胰膽管黏膜之交界，其組織組成複雜。只有原發於壺腹隆起處或直接環繞壺腹部的惡性腫瘤，才被定義為原發性壺腹癌 (Ampullary carcinoma)。
- **原發性壺腹癌 (Ampullary carcinoma)** 相當罕見，僅佔胃腸道癌症患者的 0.2%，佔壺腹周圍癌症的 6-20%。患者通常表現為非特異性的持續性黃疸、腹痛、胰臟炎或體重減輕。接受手術切除的患者 5 年存活率約為 39-45%。

1.2 膽道癌之致癌機制與危險因子^[5]

1.2.1 膽道上皮病變進程

膽道上皮病變進程

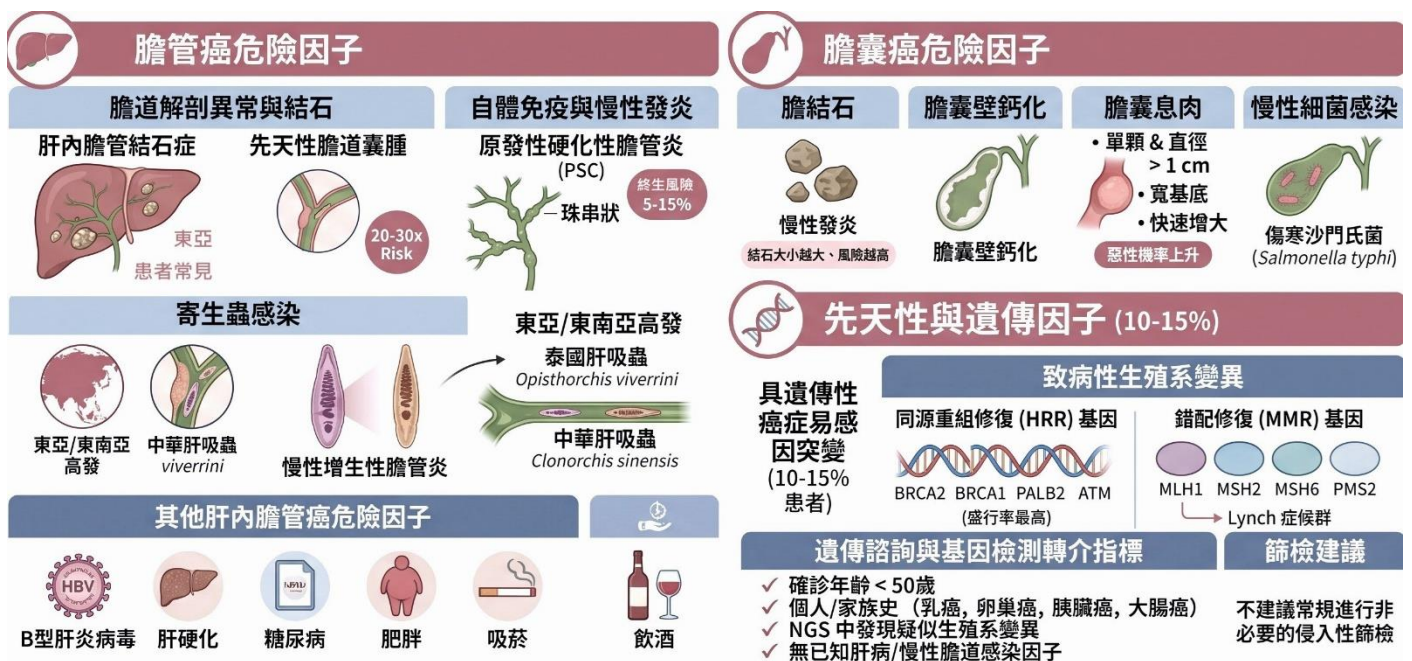


- **前驅病變**：膽道上皮細胞在環境壓力與基因/表觀遺傳改變下發生癌化，而形成三種常見的前驅病變，包括高惡性度膽道上皮內瘤變 (High-grade biliary intraepithelial neoplasm)、膽管內乳頭狀腫瘤 (Intraductal papillary neoplasm of bile duct, IPNB)、及膽囊內乳頭狀腫瘤 (Intracholecystic papillary neoplasm of the gallbladder, iCPN)。最後可能進展為**膽管癌 (Cholangiocarcinoma)**及**膽囊癌 (Gallbladder cancer)**。

表 1.2.1 三大膽道前驅病變

特徵	高惡性度膽道上皮內瘤變	膽管內乳頭狀腫瘤 (IPNB)	膽囊內乳頭狀腫瘤 (ICPN)
定義	顯微鏡下可見之病灶	肉眼可見之膽管內乳突狀腫瘤	肉眼可見膽囊中乳突狀腫瘤
高度	< 3 mm	通常 ≥ 5 mm	通常 > 1 cm
分化惡性度	低/高度	低/高度 另有 Type 1/2 分類	低/高度 另有 Type 1/2 分類
侵犯率	少數伴局部侵犯	6-50% (type 1) vs. 60-94% (type 2)	約半數合併侵襲癌
常見基因變異	KRAS (早期)、TP53 (晚期)	KRAS、GNAS、RNF43、APC/CTNNB1(依亞型)	STK11、CTNNB1、APC

1.2.2 慢性發炎與感染相關危險因子^[3]



膽管癌危險因子：

- **膽道解剖異常與結石：**

- **肝內膽管結石症 (Hepatolithiasis，東亞高發生率原因)：**長期機械性刺激引發反覆性膽管炎與癌變。在東亞族群盛行率高約 25%，而歐美人種僅 0.6~1.3%。帶有肝內膽管結石症的患者，其肝內膽管癌的罹癌風險比為一般人的 50 倍。
- **先天性膽道囊腫 (Choledochal cysts)：**因膽胰管合流異常，胰液反流活化膽汁，癌變風險提升至一般人 20-30 倍。

- **自體免疫與慢性發炎：**

- **原發性硬化性膽管炎：**西方最重要的危險因子，終生癌變風險達 5-15%，常合併發炎性腸道疾病。
- **寄生蟲感染 (東亞與東南亞高發生率原因)：**泰國肝吸蟲 (*Opisthorchis viverrini*，泰國、寮國流行) 與中華肝吸蟲 (*Clonorchis sinensis*，台灣、中國、韓國、越南流行)。寄生於二級膽管引發慢性增生性膽管炎。長期發炎與罹癌風險相關。

- **肝內膽管癌相關之特有危險因子：**

- B 型肝炎病毒 (HBV) 感染、肝硬化、糖尿病、肥胖、飲酒及吸菸。

膽囊癌危險因子：

- **膽結石 (Cholelithiasis)：**伴隨慢性發炎之膽結石為膽囊癌最主要之危險因子，且風險隨結石大小增加而上升。
- **膽囊壁鈣化 (porcelain gallbladder)：**慢性膽囊炎導致膽囊壁廣泛鈣化，癌變機率約 7-15%，臨床建議預防性切除。
- **膽囊息肉 (Gallbladder polyps)：**單顆且直徑 > 1 cm、寬基底或快速增大者，惡性機率顯著上升。
- **慢性細菌感染：**慢性傷寒沙門氏菌 (*Salmonella typhi*) 帶原者之癌變風險增加。

1.2.3 先天性與遺傳因子

10-15%的膽道癌患者具有遺傳性癌症易感基因突變。

- **常見致病性生殖系變異 (Germline mutations)：**

- 最常見為同源重組修復路徑基因：BRCA2 (盛行率最高)、BRCA1、PALB2、RAD51D、BAP1、ATM。
- 錯配修復基因 (與 Lynch 症候群相關)：MLH1、MSH2、MSH6、PMS2。

- **遺傳諮詢與基因檢測轉介指標 (符合任一項即建議評估)：**

- 確診年齡小於 50 歲。
- 具個人或家族具乳癌、卵巢癌、胰臟癌或大腸直腸癌病史。
- 體細胞腫瘤次世代定序 (NGS) 中發現疑似生殖系變異。

- 無任何已知的肝病或慢性膽道感染危險因子。
- **無症狀帶因者篩檢建議：**目前臨床證據不建議常規對無症狀之易感基因帶原者 (如 Lynch 症候群、HBOC 家族) 進行非必要的膽道侵入性篩檢。

1.3 膽道癌之流行病學與篩檢^{[3][6]}

1.3.1 世界膽道癌之流行病學資料

膽道癌具有「發生率低、惡性度高、死亡率高」之特徵，死亡/發生比高達 0.8-0.9，晚期患者的 5 年存活率通常小於 20%。

- **膽囊癌：**全球每年新發個案約 12.2~12.6 萬例 (全癌症發生率第 22 位)，年度死亡人數約 8.9-9.2 萬例 (癌症死因第 20 位)。
- **肝癌與膽管癌 (常合併計算)：**全球每年新發個案達 84.3-86.6 萬例 (發生率第 6 位)，年度死亡人數達 75.8-75.9 萬例，高居全球癌症死因第 3 位。

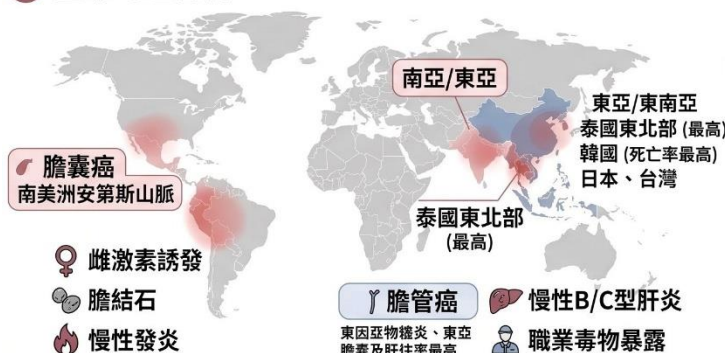
1 全球統計概況



3 性別異質性



2 全球地區分佈



4 台灣統計資料



地區分佈差異：

- **膽囊癌高發生率區：**以南美洲安第斯山脈區域最為顯著。南亞 (印度北部、孟加拉) 與東亞 (中國大陸、日本) 亦屬高負擔地區。
- **膽管癌高發生率區：**集中於東亞與東南亞。泰國東北部因泰國肝吸蟲流行使發生率冠絕全球；韓國的膽管癌死亡率高居全球之冠；日本與台灣亦同屬全球高發區域。

性別異質性：

- **膽囊癌女性居多。**是少數女性顯著多於男性的消化道癌症 (女：男約 2:1-3:1)，與雌激素誘發之膽結石及慢性發炎的性別差異有關
- **膽管癌男性居多。**膽管癌與壺腹癌則呈男性偏高趨勢 (男：女約 1.5:1-2:1)，與其較高比例的菸酒消耗、慢性 B/C 型肝炎及職業毒物暴露相關。

1.3.2 台灣膽道癌之流行病學統計^[7]

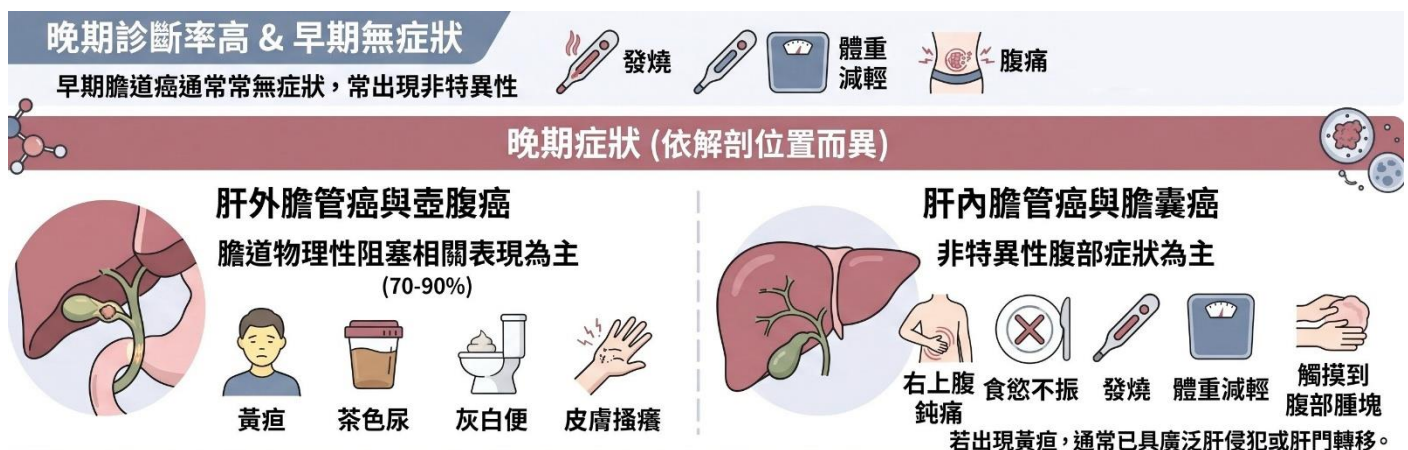
- **發生率與病例數**：標準化發生率約為每 10 萬人口 4.7 人，全台每年新確診病例約 2,400-2,500 人，且呈現逐年微幅攀升趨勢。
- **發生位置差異**：以 2022 年官方數據為例，**肝內膽管癌佔最大宗的 48.7%**，原因為東亞地區患者肝內膽管結石盛行率較高，長期發炎導致癌化之風險相較其他三種為高。而膽囊及肝外膽管癌佔 45.7%，而肝癌合併膽管癌佔 5.6%
- **死因統計**：因官方將肝和肝內膽管癌合併計算，長期高居國人十大癌症死因的第 2 位，且死亡個案中有 87%集中於 55 歲以上族群。

1.3.3 壺腹癌症之流行病學^[6]

- **發生率**：相當罕見，每百萬人口僅 4~10 例
- **性別與年齡**：男女比約為 1.48:1，常發病於 60-80 歲之間
- **可能病因**：與家族性腺瘤性息肉病 (FAP)、林奇症候群 (Lynch syndrome)、加德納症候群 (Gardner syndrome)、普茨-傑格斯症候群 (Peutz-Jeghers syndrome) 及神經纖維瘤病相關。

第二章、膽道與壺腹癌之臨床表現、診斷與分期評估

2.1 膽道與壺腹癌常見之症狀表現^[3]



- **晚期診斷率高。**早期膽道癌通常無症狀，且症狀出現時多為非特異性症狀 (non-specific symptoms)。再加上膽道癌之高侵襲性特質，使得膽道癌通常於晚期時才被診斷。
- **晚期症狀 (依解剖位置而異)：**
 - **肝外膽管癌與壺腹癌：**以膽道物理性阻塞相關之表現為主。約 70-90% 患者於診斷時有黃疸、茶色尿、灰白便 (陶土便) 及皮膚搔癢等表現。
 - **肝內膽管癌與膽囊癌：**以非特異性腹部症狀為主，如右上腹鈍痛、食慾不振、發燒、體重減輕或觸摸到腹部腫塊。若出現黃疸通常已具廣泛肝侵犯或肝門轉移。



- **早期表現與意外性診斷：**
 - **早期表現：**肝功能之輕微變化 (特別是 ALP 上升)。
 - **術中意外發現：**在所有因良性疾病 (如：膽結石或慢性膽囊炎) 而進行膽囊切除術的患者中，術後意外發現癌症的比例約為 0.2-2%。
 - **影像意外發現：**部分患者因腹部不適進行腹部超音波檢查時，可能意外發現肝內腫塊或膽管局灶性擴張。

2.2 膽道癌與壺腹癌之檢查診斷流程^{[8][9][10]}

2.2.1 膽道癌之影像檢查

- **膽道癌的診斷與分期，建議以多相位腹部/骨盆電腦斷層 CT (建議配合顯影劑) 作為主要評估，並輔以核磁共振 (MRI) 提供精細解剖細節與鑑別診斷。**

膽道癌診斷與分期評估：多相位腹部/骨盆CT (附顯影劑) 為主，MRI 為輔

多相位腹部/骨盆電腦斷層
(Multiphasic Computed Tomography; CT)



診斷與分期的第一線工具

主要評估：



肝臟侵犯



主要血管包覆
或侵犯



鄰近淋巴結腫大



遠端轉移

限制



< 10 mm 小淋巴結/腫瘤偵測率偏低



容易誤判或漏診

核磁共振
(Magnetic Resonance Imaging, MRI)



與 CT 互補，精細軟組織對比

主要功能



精細軟組織對比



區分良惡性病灶



小型病灶偵測率優於 CT

限制



空間解析度有限



功能上與 CT 互補

正子斷層掃描
(Positron Emission Tomography, PET)



非常規檢查，輔助角色

輔助角色



偵測 CT/MRI 未能顯現之區域



淋巴結



偵測遠端轉移病灶



臨床價值之實證未建立

偽陽性問題



膽囊發炎



發炎反應導致
FDG 攝取增加



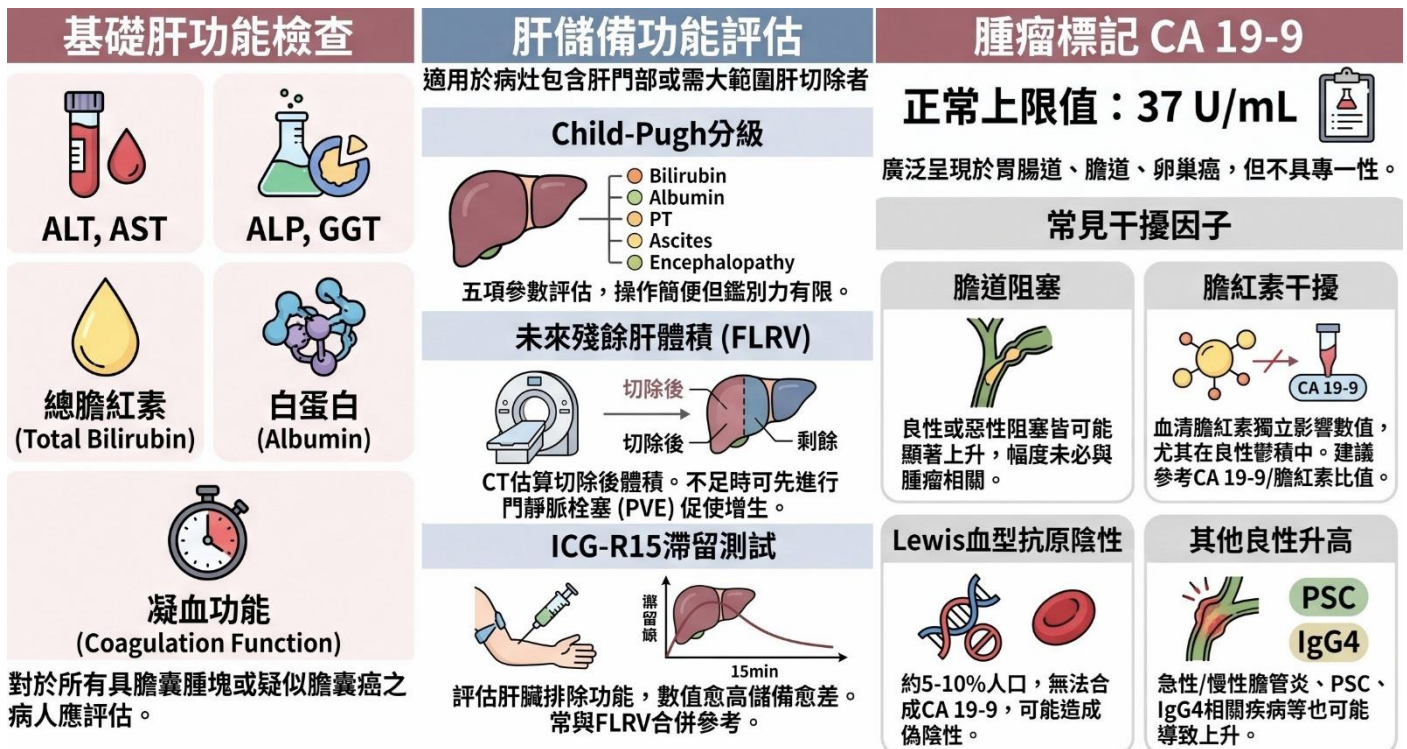
近期處置
(如支架置放)



誤判為陽性

- **多相位腹部/骨盆電腦斷層 (Multiphasic Computed tomography; Multiphasic CT)：**為膽道癌診斷與分期的第一線影像工具，可評估肝臟侵犯、主要血管 (門靜脈、肝動脈) 包覆或侵犯程度、鄰近淋巴結腫大及遠端轉移，各方面準確度均優於腹部超音波。但對 < 10 mm 淋巴結轉移或腫瘤病灶偵測率偏低，容易誤判或漏診。
- **核磁共振 (Magnetic resonance imaging, MRI)：**MRI 可提供較 CT 更精細的軟組織對比，有助於區分良性病灶與惡性腫瘤，對於小型病灶的偵測率優於 CT。但空間解析度仍有限，功能上與 CT 互補。
- **正子斷層掃描 (Positron emission tomography, PET)：**非常規檢查，其臨床價值尚未確立。主要輔助角色為偵測 CT/MRI 上未能顯現之區域淋巴結及遠端轉移病灶。
 - **PET 的偽陽性問題：**膽囊發炎、近期處置 (如支架置放) 造成的發炎反應皆可能造成 FDG 攝取增加而誤判為陽性。故其於膽道癌的應用相當有限。

2.2.2 膽道癌之肝功能與腫瘤標記檢查^[8]

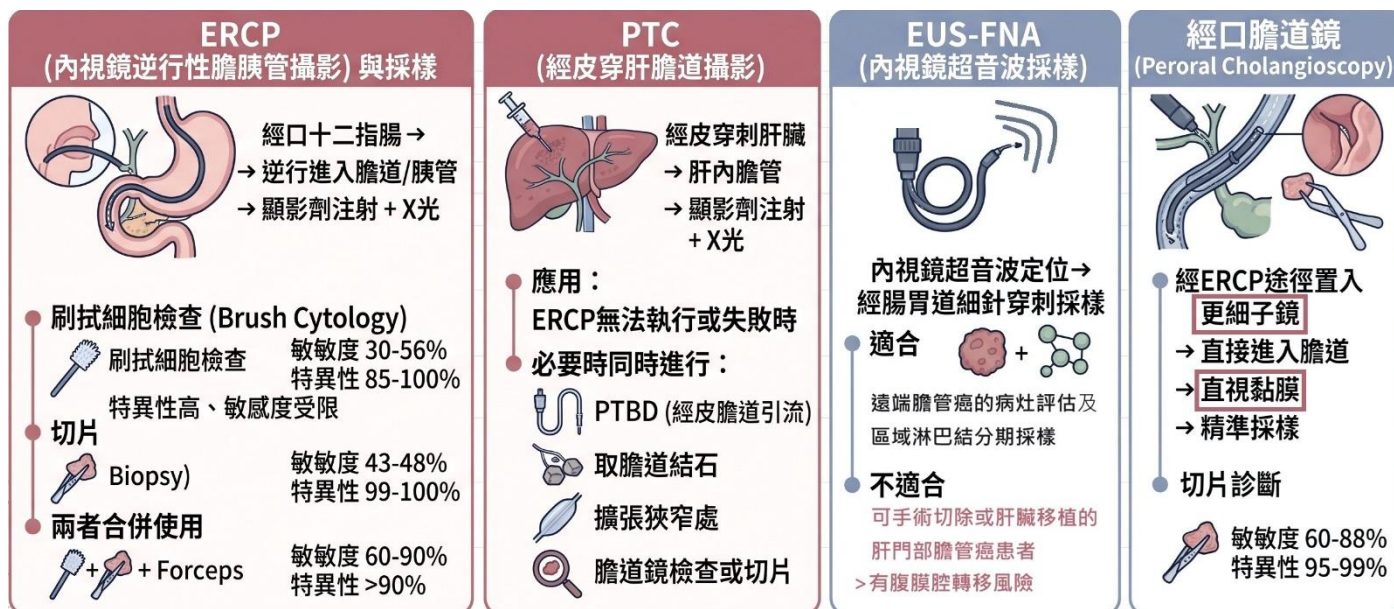


- **基礎肝功能檢查**：對於所有具膽囊腫塊或疑似膽囊癌之病人，應評估包括如 ALT、AST、ALP、GGT、總膽紅素、白蛋白、凝血功能等肝功能檢查。
- **肝儲備功能**：若病灶包含肝門部或需考慮大範圍肝切除 (如肝門型膽管癌、肝內膽管癌)，則須進一步評估肝儲備功能，常用方法包括：
 - **Child-Pugh 分級**：以膽紅素、白蛋白、凝血酶原時間、腹水、肝性腦病五項參數評估，操作簡便但同級病人可能存在顯著肝功能差異，鑑別力有限。
 - **未來殘餘肝體積 (FLRV, future liver remnant volume)**：透過 CT 體積測量估算切除後剩餘肝臟體積，若預期殘餘肝體積不足，可能需要先進行門靜脈栓塞 (portal vein embolization) 促使殘餘肝代償性增生，再進行手術。
 - **ICG-R15 滯留測試 (Indocyanine green retention test)**：在亞洲廣泛被用於評估肝臟排除功能，數值愈高代表肝儲備愈差，常與影像評估之未來殘餘肝體積合併計算，作為決定可安全切除範圍的重要依據，尤其肝門型膽管癌病人常合併阻塞性黃疸，術前肝功能評估格外重要。
- **腫瘤標記 CA 19-9**：為廣泛呈現於胃腸道癌、膽道癌和卵巢癌細胞上之腫瘤標記，正常上限值為 37 U/mL。CA 19-9 對膽道/膽囊癌並不具專一性，常見干擾因子包括：
 - **膽道阻塞**：無論膽汁鬱積的成因是良性或惡性，CA 19-9 皆可能顯著上升，且升高幅度與腫瘤大小或期別未必相關。
 - **膽紅素干擾**：血清膽紅素為獨立影響 CA 19-9 數值的因子，尤其在良性膽汁鬱積疾病中影響更明顯；部分研究建議以 CA 19-9/膽紅素比值，取代單次數值判讀，可提

升鑑別良惡性之準確度。

- **Lewis 血型抗原陰性**：約 5-10%人口因 Lewis 抗原基因型為陰性，無法合成 CA 19-9，此類病人即使有腫瘤存在，CA 19-9 仍可能維持在正常範圍，造成偽陰性。
- **其他常見良性升高情境**：急性/慢性膽管炎、原發性硬化性膽管炎 (PSC)、IgG4 相關疾病等也可能導致 CA 19-9 明顯上升。

2.2.3 侵入性攝影與切片診斷 (ERCP、PTC、EUS-FNA)^[8]



- **內視鏡逆行性膽胰管攝影 (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)**：將帶有鏡頭的內視鏡軟管經口插入至十二指腸，再逆行性進入膽道與胰管。顯影劑注射完後再搭配 X 光，可清晰呈現膽道形狀與堵塞位置，是膽道疾病最常用的內視鏡診斷與治療方式。
 - **刷拭細胞檢查 (Brush Cytology)**：敏感度約 30-56%，特異性高，多在 85-100%之間 (特異性高、敏感度受限是此技術的共通特徵)。
 - **切片 (Biopsy)**：敏感度約 43-48%，特異性亦高 (約 99-100%)。
 - **兩者合併使用**：可將敏感度提升至約 60-90%，特異性仍可維持在 90%以上。
- **經皮穿肝膽道攝影 (Percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)**：當 ERCP 無法執行或失敗時可改採 PTC。操作方式為經皮穿刺肝臟實質進入肝內膽管，注射顯影劑於 X 光下顯影膽道，必要時可同時進行經皮膽道引流 (PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage)、取膽道結石、擴張狹窄處、膽道鏡檢查或切片。
- **內視鏡超音波採樣 (Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration, EUS-FNA)**：經內視鏡超音波定位後經腸胃道以細針進行穿刺採樣。
 - **適合遠端膽管癌的病灶評估及區域淋巴結分期採樣**。
 - **不適合可手術切除或肝臟移植的肝門部膽管癌患者**，因可能造成腹膜腔轉移。

- **經口膽道鏡 (Peroral Cholangioscopy)：**經 ERCP 途徑置入更細的子鏡直接進入膽道，可直視膽道黏膜並在可疑病灶處精準採樣。
 - 此類膽道鏡之切片診斷敏感度約 60-88%、特異性約 95-99%。

2.3 膽道癌之分型與分子檢測 [3][8]

膽道癌組織學分型

腺癌 (Adenocarcinoma) >90%



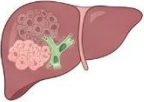
腫塊型 (Mass-forming)
肝實質內形成結節狀實體腫塊，多見於肝內膽管癌。



管周浸潤型 (Periductal-infiltrating)
沿膽管壁縱向瀰漫浸潤，造成管壁增厚與管腔狹窄，多見於肝門部膽管癌。



管內生長型 (Intraductal-growing)
朝管腔內呈乳頭狀或息肉狀突出，阻塞症狀早，預後相對較佳。



混合型肝細胞-膽管癌 (Combined HCC-CCA)
佔原發性肝癌約1-10%，具雙重病理/抗原表現，常有TP53與TERT啟動子突變。

膽道癌分子與免疫染色學檢測

建議對象：不可切除或轉移性且適合全身治療之病人



採驗方式
綜合套組檢測 (組織不足可再切片) 或循環腫瘤DNA (ctDNA) 檢測。



MMR/MSI 檢測
IHC檢測MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 (缺失為dMMR)；PCR/NGS分析MSI狀態 (MSI-H)。



TMB 檢測
採用驗證基因套組，TMB-H定義為 ≥ 10 mutations/Mb。

建議之分子與免疫染色學檢測項目 (表2.3)

分子檢查項目	發生率	膽管癌建議 (Cholangiocarcinoma Rec.)	膽囊癌建議 (Gallbladder Cancer Rec.)
HER2過度表現	5-20% (膽管) 15-30% (膽囊)	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
FGFR2融合基因/重排	9-15% (多見於肝內膽管癌)	✓ 建議檢測	✗ 不須檢測
NRG1融合基因	<1%	✓ 建議檢測	✗ 不須檢測
NTRK1/2/3融合基因	<1%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
RET融合基因	<1%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
IDH1突變	10-20% (多見於肝內膽管癌)	✓ 建議檢測	✗ 不須檢測
BRAF V600E突變	1-5%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
KRAS G12C突變	1%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
MSI-H/dMMR	1%-3%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
TMB-H	<5%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測

膽道癌在組織學上>90%為腺癌 (Adenocarcinoma)。可再依據組織學生長型態分為三種：

- **腫塊型 (Mass-forming)：**肝實質內形成結節狀實體腫塊，多見於肝內膽管癌。
- **管周浸潤型 (Periductal-infiltrating)：**沿膽管壁縱向瀰漫浸潤，造成管壁增厚與管腔狹窄，多見於肝門部膽管癌。
- **管內生長型 (Intraductal-growing)：**朝管腔內呈乳頭狀或息肉狀突出，阻塞症狀早，預後相對較佳。
- **混合型肝細胞-膽管癌 (Combined HCC-CCA)：**佔原發性肝癌約 1-10%，同一腫瘤組織內同時具備肝細胞癌與膽管癌相關之病理或抗原表現，基因體特徵常表現較高比例的 TP53 與 TERT 啟動子突變。

2.3.1 膽道癌之免疫染色學與分子檢測

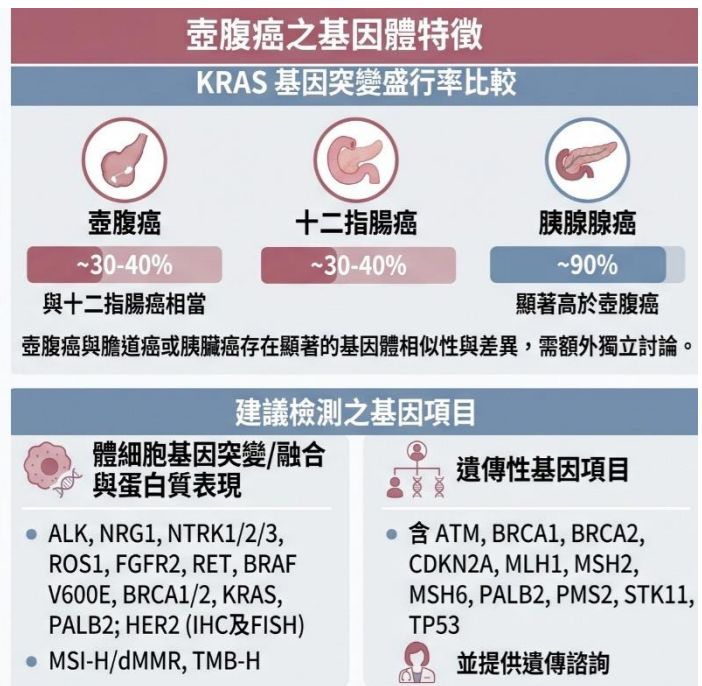
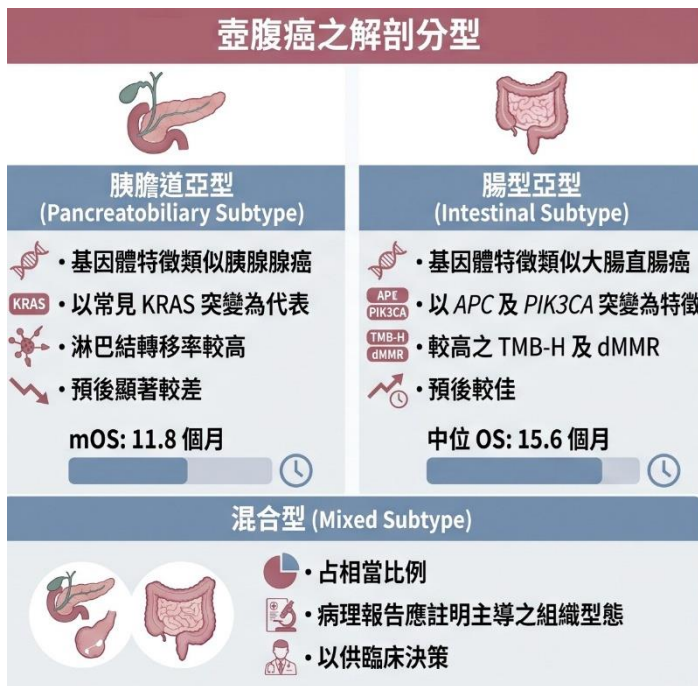
- **生物標記檢測建議對象：**對於不可切除或轉移性膽道癌、且適合接受全身性治療之病人，建議進行多基因套組檢測及其他生物標記檢測。
- **採驗方式：**涵蓋標靶之綜合套組檢測。若組織檢體不足或無法取得，可考慮再次切片檢查。亦可考慮採用循環腫瘤 DNA (ctDNA) 檢測以辨識基因突變。
- **膽道癌檢測建議之免疫染色學與分子檢測如 (如表 2.3.1)，**部分檢測僅膽管癌建議，而膽囊癌之檢測為非必要。

- 錯配修復蛋白 (MMR) 檢測：可透過 IHC 染色檢測 MLH1、MSH2、MSH6 及 PMS2 蛋白。若任一蛋白表現缺失即判定為 dMMR。
- 微衛星不穩定 (MSI) 檢測：透過標準 PCR 測定微衛星標記片段或以 NGS 套組分析判定是否為 MSI-H。
- 腫瘤突變負荷 (TMB) 檢測，應採用經臨床驗證之多基因套組檢測進行。TMB-H 通常定義為 ≥ 10 mutations/Mb，也就是每百萬個鹼基對中有 ≥ 10 個體細胞突變。

表 2.3.1 膽道癌建議之分子與免疫染色學檢測

分子檢查項目	發生率	膽管癌建議	膽囊癌建議
HER2 過度表現	5-20% (膽管癌) 15-30% (膽囊癌)	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
FGFR2 融合基因/重排	9-15% (多見於肝內膽管癌，其他亞型罕見)	✓ 建議檢測	X 不須檢測
NRG1 融合基因	<1%	✓ 建議檢測	X 不須檢測
NTRK1/2/3 融合基因	<1%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
RET 融合基因	<1%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
IDH1 突變	10-20% (多見於肝內膽管癌，其他亞型罕見)	✓ 建議檢測	X 不須檢測
BRAF V600E 突變	1-5%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
KRAS G12C 突變	1%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
MSI-H/dMMR	1%-3%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測
TMB-H	<5%	✓ 建議檢測	✓ 建議檢測

2.3.2 壺腹癌之解剖分型^[4]



- **胰膽道亞型 (Pancreatobiliary Subtype)**：呈現類似胰臟腺癌之基因體特徵，以常見 KRAS 突變為代表，淋巴結轉移率較高，預後顯著較差 (mOS: 11.8 個月)。
- **腸型亞型 (Intestinal Subtype)**：呈現類似大腸直腸癌之基因體特徵，以 APC 及 PIK3CA 突變、較高之 TMB-H 及 dMMR 為特徵，預後較佳 (中位 OS 15.6 個月)。
- **混合型 (Mixed Subtype)**：占相當比例。病理報告應註明主導之組織型態 (Predominant pattern) 以供臨床決策。

2.3.3 壺腹癌之基因體特徵^[4]

壺腹癌與膽道癌或胰臟癌存在顯著的基因體相似性與差異，需額外獨立討論。

- **KRAS 基因突變盛行率**：壺腹癌之 KRAS 突變率約為 30-40%，與十二指腸癌相當，但顯著低於胰臟腺癌 (約 90%)。
- **建議檢測之基因突變/融合與蛋白質表現項目**：ALK, NRG1, NTRK1/2/3, ROS1, FGFR2, RET, BRAF V600E, BRCA1/2, KRAS, PALB2 ; HER2 (IHC 及 FISH)、MSI-H/dMMR、TMB-H。
- **建議檢測之遺傳基因項目**：建議檢測綜合基因 (包含 ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, STK11, TP53)，並提供遺傳諮詢。

2.4 膽道癌與壺腹癌之 TNM 分期系統定義^[11]

- 膽道癌症之分期以 AJCC 第 8 版 TNM 分期為準，但四種膽道癌之分期方式不同。

表 2.4.1 膽囊癌 TNM 分期

T 分期		N 分期	
T0	無原發腫瘤證據	N0	無區域淋巴結轉移
Tis	原位癌	N1	1-3 個區域淋巴結轉移
T1a	侵犯固有層	N2	4 個以上區域淋巴結轉移
T1b	侵犯肌肉層	M 分期	
T2a	侵犯腹膜側之肌肉周圍結締組織，未侵犯漿膜	M0	無遠端轉移
T2b	侵犯肝臟側之肌肉周圍結締組織，未延伸至肝臟	M1	有遠端轉移
T3	穿透漿膜或直接侵犯肝臟或另一鄰近器官或結構 (胃/十二指腸/結腸/胰臟/大網膜或肝外膽管)	G 組織學分級	
		G1	高度分化
T4	侵犯主要門靜脈或肝動脈，或侵犯兩個以上肝外器官或結構	G2	中度分化
		G3	低度分化
膽囊癌之 AJCC 預後分期			
第 0 期	TisN0M0	第 IIIA 期	T3N0M0
第 I 期	T1N0M0	第 IIIB 期	T1-T3N1M0
第 IIA 期	T2aN0M0	第 IVA 期	T4N0-1M0
第 IIB 期	T2bN0M0	第 IVB 期	T1-4N2M0 or T1-4N0-2M1

表 2.4.2 肝內膽管癌 TNM 分期

T 分期		N 分期	
T0	無原發腫瘤證據	N0	無區域淋巴結轉移
Tis	原位癌 (管內腫瘤)	N1	有區域淋巴結轉移
T1a	未侵犯血管之單一腫瘤≤5 公分	M 分期	
T1b	未侵犯血管之單一腫瘤>5 公分	M0	無遠端轉移
T2	單一腫瘤伴隨肝內血管侵犯；或多發腫瘤	M1	有遠端轉移
		G 組織學分級	
T3	腫瘤穿透臟層腹膜	G1	高度分化
T4	腫瘤經直接侵犯而涉及局部肝外結構	G2	中度分化
		G3	低度分化

肝內膽管癌之 AJCC 預後分期			
第 0 期	TisN0M0	第 IIIA 期	T3N0M0
第 IA 期	T1aN0M0	第 IIIB 期	T4N0M0 or T1-4N1M0
第 IB 期	T1bN0M0	第 IV 期	T1-4N0-1M1
第 II 期	T2N0M0		

表 2.4.3 肝門部膽管癌 TNM 分期

T 分期		N 分期	
T0	無原發腫瘤證據	N0	無區域淋巴結轉移
Tis	原位癌/高度異型增生	N1	1-3 個區域淋巴結轉移
T1	局限於膽管內，侵犯延伸至肌肉層或纖維組織	N2	4 個以上區域淋巴結轉移
		M 分期	
T2a	侵犯膽管壁至周圍脂肪組織	M0	無遠端轉移
T2b	侵犯鄰近肝臟實質	M1	有遠端轉移
T3	侵犯單側門靜脈分支或肝動脈分支	G 組織學分級	
		G1	高度分化
T4	侵犯主門靜脈或其雙側分支、總肝動脈、或單側二級膽管分支並伴隨對側門靜脈或肝動脈	G2	中度分化
		G3	低度分化

肝門部膽管癌 AJCC 預後分期			
第 0 期	TisN0M0	第 IIIB 期	T4N0M0
第 IA 期	T1N0M0	第 IIIC 期	T1-4N1M0
第 II 期	T2a-bN0M0 or T2N0M0	第 IVA 期	T1-4N2M0
第 IIIA 期	T3N0M0	第 IVB 期	T1-4N0-2M1

表 2.4.4 遠端膽管癌 TNM 分期

T 分期		N 分期	
T0	無原發腫瘤證據	N0	無區域淋巴結轉移
Tis	原位癌/高度分化不良	N1	1-3 個區域淋巴結轉移
T1	腫瘤侵犯膽管壁深度 < 5 mm	N2	4 個以上區域淋巴結轉移
T2	腫瘤侵犯膽管壁深度 5-12 mm	M 分期	

T3	腫瘤侵犯膽管壁深度 > 12 mm	M0	無遠端轉移
T4	侵犯腹腔動脈幹、腸繫膜上動脈及/或總肝動脈	M1	有遠端轉移
		G 組織學分級	
		G1	高度分化
		G2	中度分化
		G3	低度分化
遠端膽管腫瘤 AJCC 預後分期			
第 0 期	TisN0M0	第 IIIA 期	T1-3N2M0
第 I 期	T1N0M0	第 IIIB 期	T4N0-2M0
第 IIA 期	T1N1M0 or T2N0M0	第 IV 期	T1-4N0-2M1
第 IIB 期	T3N0M0 or T2-3N1M0		

表 2.4.5 壺腹癌 TNM 分期

T 分期		N 分期	
T0	無原發腫瘤證據	N0	無區域淋巴結轉移
Tis	原位癌 (Carcinoma in situ)	N1	1-3 個區域淋巴結轉移
T1a	局限於壺腹或 Oddi 括約肌	N2	4 個以上區域淋巴結轉移
T1b	侵犯超出 Oddi 括約肌及/或侵入十二指腸黏膜下層	M 分期	
T2	侵犯十二指腸固有肌層	M0	無遠端轉移
T3a	侵犯胰臟 (≤ 0.5 cm)	M1	有遠端轉移
T3b	延伸超過 0.5 cm 進入胰臟、至胰周或十二指腸周組織或漿膜，未侵犯腹腔幹或腸繫膜上動脈	G 組織學分級	
		G1	高度分化
T4	侵犯到腹腔幹、腸繫膜上動脈 及 /或總肝動脈，不論腫瘤大小	G2	中度分化
		G3	低度分化
壺腹癌之 AJCC 預後分期			
第 0 期	TisN0M0	第 IIIA 期	T1a-3bN1M0
第 IA 期	T1aN0M0	第 IIIB 期	T4N0-2M0 or T1-3N2M0
第 IB 期	T1b-2N0M0	第 IVA 期	T1-4N0-2M1

第 IIA 期	T3aN0M0	
第 IIB 期	T3bN0M0	

2.4.6 膽道癌期別與臨床預後因子^[8]

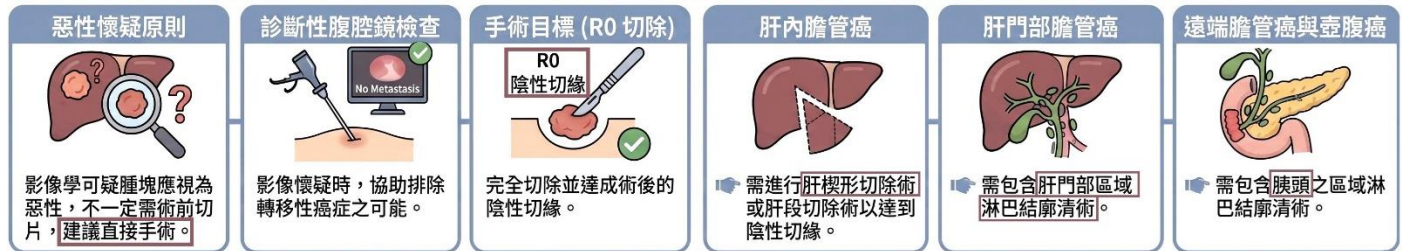
膽道癌預後：與解剖部位、手術切緣狀態 (R0/R1/R2) 及淋巴結轉移程度密切相關。以下為不同解剖部位的預後概況：

- **膽囊癌預後：**整體患者中位存活期約 10.3 個月；第 IA-III 期約 12.9 個月，第 IV 期驟降至 5.8 個月。
- **肝內膽管癌：**中位存活期第 I 期切除後 > 5 年，第 II 期約 53 個月，第 III 期約 16 個月。
- **肝門型及遠端膽管癌：**完整切除 (R0 切緣) 後之 5 年存活率分別約為 20-42% 與 16-52%。

第三章、膽道與壺腹癌之治療策略、局部療法

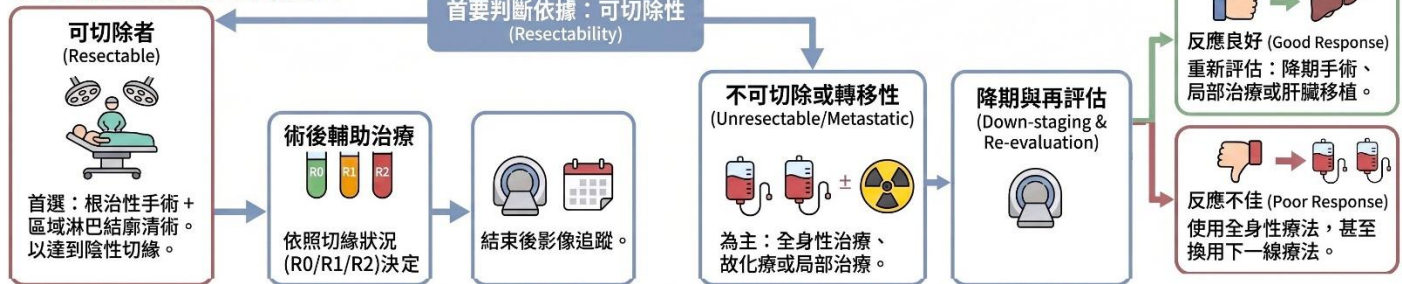
3.1 膽道癌與壺腹癌之治療決策總覽^[8]

1. 核心手術原則



2. 特定部位手術要求

3. 分期別治療策略與流程



3.1.1 手術原則

- **惡性懷疑原則**：根治性手術之前不一定需要術前切片檢查，若影像學上發現可疑腫塊，應視為惡性病灶，可建議直接進行手術。
- **診斷性腹腔鏡檢查**：影像上懷疑膽道癌時，可幫助排除轉移性癌症之可能。
- **手術目標**：完全切除並達成術後的陰性切緣 (R0 resection)。
 - **肝內膽管癌**：需進行肝楔形切除術或肝段切除術以達到陰性切緣。
 - **肝門部膽管癌**：需包含肝門部區域淋巴結廓清術。
 - **遠端膽管癌與壺腹癌**：需包含胰頭 (pancreatic head) 之區域淋巴結廓清術。

3.1.2 膽道癌症分期別之治療原則

- 局限期膽道癌均以「可切除性」(Resectability) 與否作為治療前首要判斷依據：可切除者以根治性手術 + 區域淋巴結廓清術為首選；不可切除或轉移性疾病則以全身性治療、放化療或動脈導向等局部治療為主。
- 術後輔助治療則依照手術切緣殘留狀況 (R0/R1/R2) 來決定，結束後進行影像追蹤。
- 不可切除之局限期膽道癌則考慮降期 (down-staging) 與再評估方式：若反應良好，可重新評估降期手術、局部治療或肝臟移植之可行性。若反應不佳則使用全身性療法甚至換用下一線療法。

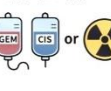
膽囊癌之治療總覽			肝內膽管癌之治療總覽			肝外膽管癌之治療總覽		
臨床狀態	建議手術與主要療法	後續治療與追蹤	臨床狀態	建議手術與主要療法	後續治療與追蹤	臨床狀態	建議手術與主要療法	後續治療與追蹤
T1a期 	單純膽囊切除術 	觀察追蹤 	可切除 	肝楔形切除術或肝段切除術 + 肝門區之區域淋巴結清除術 	按照切緣狀況 (R0/R1/R2) 決定： • 術後輔助性化療 CAP • 全身性治療 or 化療+合併放化療 	可切除 	肝門膽管癌：受侵犯膽道之切除 + 半肝臟切除 (左葉 or 右葉) 	按照切緣狀況 (R0/R1/R2) 決定： • 術後輔助性化療 CAP • 全身性治療 or 化療+合併放化療 
T1b期以上(含)且可切除 	膽囊切除術 + 整塊肝切除術 + 淋巴結清除術 ± 膽管切除術 (若有惡性侵犯) 	按照切緣狀況 (R0/R1/R2) 決定： • 術後輔助性化療 CAP • 全身性療法 	不可切除或轉移性 	全身性治療 or 化療+合併放化療 or 局部區域治療 (動脈導向治療/RT) 	評估治療反應：再評估手術切除、局部治療與肝臟移植之可行性 	遠端膽管癌：胰十二指腸切除術 	不可切除或轉移性 	全身性療法 or 化療+合併放化療 or 緩和性局部RT 
不可切除或轉移性 	全身性治療 or 術前化放療 	以CT/MRI等工具追蹤治療反應 						評估治療反應：再評估手術切除與局部治療之可行性 

表 3.1.1 四大膽道癌之治療總覽

膽囊癌 (Gallbladder carcinoma) 之治療總覽		
臨床狀態	建議手術與主要療法	後續治療與追蹤
T1a 期膽囊癌	單純膽囊切除術	觀察追蹤
T1b 期以上 (含)可切除之膽囊癌	膽囊切除術 + 整塊肝切除術 + 淋巴結清除術 ± 膽管切除術 (若有惡性侵犯)	按照切緣狀況 (R0/R1/R2)決定： 1. 術後輔助性化療 2. 全身性療法 ± 放化療 → 均建議追蹤 (多相位腹部與骨盆腔 CT/MRI + 胸腔 CT)
不可切除之膽囊癌	全身性治療 or 術前化放療	以 CT/MRI 等工具追蹤治療反應
肝內膽管癌 (Intrahepatic Cholangiocarcinoma) 之治療總覽		
臨床狀況	建議手術與主要療法	後續治療與追蹤
可切除之肝內膽管癌	肝楔形切除術或肝段切除術 + 肝門區之區域淋巴結清除術	按照切緣狀況 (R0/R1/R2)決定： 1. 術後輔助性化療 2. 全身性治療 or 化療+合併放化療 → 均建議追蹤 (多相位腹部與骨盆腔 CT/MRI + 胸腔 CT)
不可切除之肝內膽管癌	全身性治療 or 化療+合併放化療 or 局部區域治療 (動脈導向治療/RT)	評估治療反應：再評估手術切除、局部治療與肝臟移植之可行性

轉移性肝內膽管癌	全身性治療 or 局部區域治療 (動脈導向治療/RT)	
肝外膽管癌 (Extrahepatic Cholangiocarcinoma) 之治療總覽		
臨床狀況	建議手術與主要療法	後續治療與追蹤
可切除之肝外膽管癌	肝門膽管癌：受侵犯膽道之切除+ 半肝臟切除 (左葉 or 右葉) 遠端膽管癌：胰十二指腸切除術	按照切緣狀況 (R0/R1/R2)決定： 1. 術後輔助性化療 2. 全身性治療 or 化療+合併放化療 → 均建議追蹤 (多相位腹部與骨盆腔 CT/MRI + 胸腔 CT)
不可切除之肝外膽管癌	全身性療法 or 化療+合併放化療 or 緩和性局部 RT	評估治療反應：再評估手術切除與局部 治療之可行性
轉移性肝外膽管癌	全身性療法	

3.1.3 壺腹癌分期別之治療^[10]

- **Ampullary adenoma (壺腹腺瘤，非癌症)**：若切片結果為壺腹腺瘤，則按照是否能由內視鏡切除來決定術式與後續追蹤。
- **局限性壺腹腺癌 (Localized ampullary carcinoma)**：
 - 胰十二指腸切除術 (Pancreatoduodenectomy, PD) 為首選之根治性療法。
 - 術後輔助性化療 (Adjuvant chemotherapy)：標準療法。建議病人於胰十二指腸切除術後，常規使用 6 個月的術後輔助性化療。
 - 術前輔助性化療 (Neoadjuvant chemotherapy)：雖無法顯著延長存活率，但能增加手術時的降期機會。

表 3.1.3 壺腹癌之治療總覽

良性腫瘤 (非癌)	建議手術	後續追蹤與治療
可由內視鏡切除之腺瘤	內視鏡切除/乳突切除術 (Endoscopic Resection/Papillectomy)	切緣陰性：內視鏡定期追蹤監測 切緣陽性：再次內視鏡切除 或 外科壺腹切除術 或 胰十二指腸切除術
無法由內視鏡切除之腺瘤	胰十二指腸切除術 (PD)	僅良性腺瘤：無須術後監測 若檢體有腺癌：當作壺腹癌治療
臨床分期與狀態	一線療法	後續追蹤與治療

局限期壺腹癌	胰十二指腸切除術 (PD, 首選)	第 I 期：術後輔助性化療 or 觀察 第 II 期：術後輔助化療 ± 接續放化療 or 觀察 第 III 期：術後輔助化療 ± 接續放化療 → 以 CT ± MRI 等進行定期追蹤
局限期壺腹癌 (若具有高風險因子)	術前輔助性化療 ± 接續放化療 → 胰十二指腸切除術 (PD)	
轉移性壺腹癌 (PS 0-1)	全身性化療 ± 標靶療法 (按照病人的基因與蛋白質標記)	以 CT ± MRI 等工具持續追蹤療效
轉移性壺腹癌 (PS ≥ 2)	姑息性化療 ± 標靶療法 ± 姑息性放療	以 CT ± MRI 等工具持續追蹤療效

3.2 可切除性 (Resectability) 評估

- 術前評估：膽道癌及壺腹癌患者於手術前，皆應進行可切除性 (Resectability) 評估，建議由肝膽外科專科對於手術是否能達成 R0 切緣進行詳盡評估。



術前評估：膽道癌及壺腹癌患者於手術前，皆應進行可切除性 (Resectability) 評估，建議由肝膽外科專科對於手術是否能達成 R0 切緣進行詳盡評估。

	絕對禁忌症	相對禁忌症
膽囊癌 (Gallbladder Cancer)	T4期腫瘤、遠端轉移 (M1)、腹膜轉移、多發性 (雙側) 肝轉移	具手術可行性但伴有阻塞型黃疸
肝內膽管癌 (Intrahepatic Cholangiocarcinoma)	遠端轉移 (M1)、肝門範圍外之遠端淋巴結轉移、多發性肝臟疾病	有限之多發性肝腫瘤、肉眼可見之肝門淋巴結轉移
肝外膽管癌 (Extrahepatic Cholangiocarcinoma)	遠端轉移 (M1)、肝臟/腹膜/肝門部以外之遠端淋巴結轉移	主門靜脈侵犯
壺腹癌 (Ampullary Cancer)	遠端轉移 (M1)、主要大血管侵犯 (腸繫膜上動脈、腹腔動脈幹)	腫瘤與門靜脈/腸繫膜上靜脈黏連

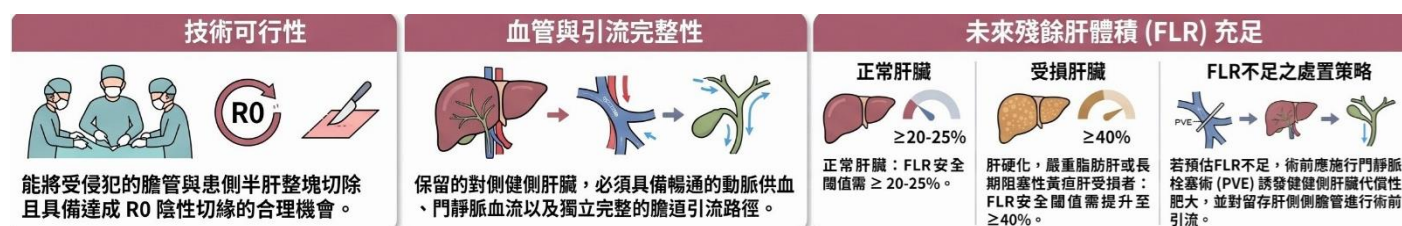
3.2.1 手術之禁忌症 (不具可切除性)^{[8][10]}

- 手術禁忌症：具有以下臨床特徵之癌症患者，接受手術治療無法改善預後甚至有併發症可能。符合此類條件患者應接受全身性治療而非手術。

表 3.2.1 不同解剖位置癌症之手術禁忌症

	絕對禁忌症	相對禁忌症
膽囊癌	T4 期腫瘤、遠端轉移 (M1)、腹膜轉移、多發性 (雙側) 肝轉移	具手術可行性但伴有阻塞型黃疸
肝內膽管癌	遠端轉移 (M1)、肝門範圍外之遠端淋巴結轉移、多發性肝臟疾病	有限之多發性肝腫瘤、肉眼可見之肝門淋巴結轉移
肝外膽管癌	遠端轉移 (M1)、肝臟/腹膜/肝門部以外之遠端淋巴結轉移	主門靜脈侵犯
壺腹癌	遠端轉移 (M1)、主要大血管侵犯 (腸	腫瘤與門靜脈/腸繫膜上靜脈黏連

3.2.2 肝門型膽管癌之可切除性評估

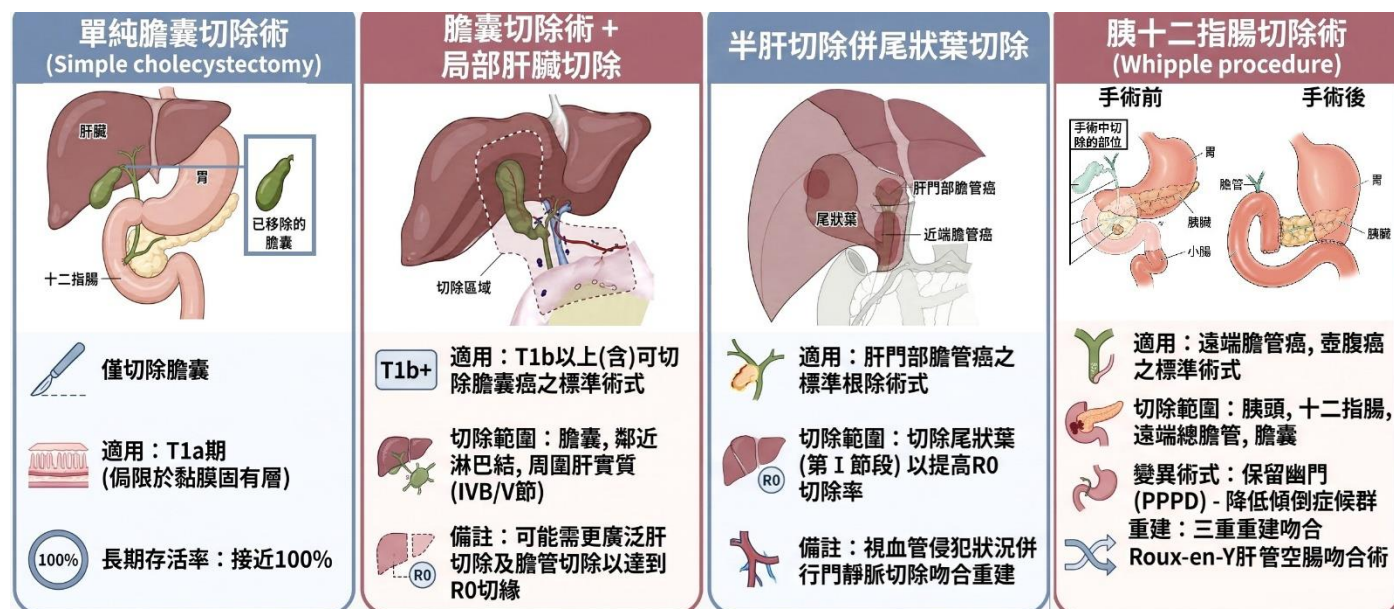


肝門部膽管癌手術複雜度高，術前須同時滿足三項條件才可進行根除手術：

- **技術可行性**：能將受侵犯的膽管與患側半肝整塊切除，且具備達成 R0 陰性切緣的合理機會。
- **血管與引流完整性**：保留的對側健側肝臟，必須具備暢通的動脈供血、門靜脈血流以及獨立完整的膽道引流路徑。
- **未來殘餘肝體積 (Future Liver Remnant, FLR) 充足**：
 - 正常肝臟：FLR 安全閾值需 ≥ 20-25%。
 - 肝硬化、嚴重脂肪肝或長期阻塞性黃疸肝受損者：FLR 安全閾值需提升至 ≥ 40%。
 - **FLR 不足之處置策略**：若預估 FLR 不足，術前應施行門靜脈栓塞術 (PVE) 誘發健側肝臟代償性肥大，並對留存肝側膽管進行術前引流。

3.3 膽道癌與壺腹癌之手術^{[8][9]}

3.3.1 依解剖位置之手術術式



- **單純膽囊切除術 (Simple cholecystectomy)**：僅切除膽囊。僅適用於 T1a 期 (侷限於黏膜固有層) 之膽囊癌患者，其長期存活率可接近 100%。
- **膽囊切除術 + 局部肝臟切除 (通常為第 IVB 及 V 肝節)**

- 適用：T1b 以上(含)可切除膽囊癌之標準術式。
- 切除範圍：包括膽囊、鄰近淋巴結與周圍肝實質 (楔形切除或第 IVB/V 節段切除)。
部分病人可能需要進行更廣泛之肝臟切除 (超出第 IVB 及 V 節範圍) 及膽管切除，才能達到 R0 切緣。
- 半肝切除併尾狀葉切除 (Major Hepatectomy with Caudate Lobectomy)
 - 適用：肝門部膽管癌之標準根除術式。
 - 切除範圍：因左右肝管匯流處解剖上緊鄰尾狀葉膽管，必須將尾狀葉 (第 I 節段) 切除以提高 R0 切除率，並視血管侵犯狀況併行門靜脈切除吻合重建。
- 胰十二指腸切除術 (Pancreatoduodenectomy, PD, 又稱為 Whipple procedure)
 - 適用：遠端膽管癌、壺腹癌、胰腺管腺癌與十二指腸癌之標準術式。
 - 切除範圍：PD 是一種將胰頭部、十二指腸、遠端總膽管、膽囊完整切除的手術，隨後將殘餘胰臟、肝膽管及胃/十二指腸這三部分分別與一段空腸做三重重建吻合。[8]
 - 保留幽門之術式 (Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD)：保留胃幽門環，可降低傾倒症候群 (Dumping syndrome) 發生率，但術後短期需注意延遲性胃排空。
- Roux-en-Y 肝管空腸吻合術 (Roux-en-Y hepaticojejunostomy, RYHJ)：為膽道切除後重建手術之黃金標準。該術式將一段後段空腸 (Roux 腸段) 上拉到肝膽管 (hepatic duct) 處進行縫合，以替代被切除的膽道，並恢復膽汁流入腸道的路徑。[12]

3.3.2 淋巴結廓清術 (Lymphadenectomy)^{[8][10]}

- 區域淋巴結廓清術 (Regional Lymphadenectomy)：為膽道癌症與壺腹癌，根治性切除手術之標準組成。各癌症別建議切除之淋巴結範圍詳見表 3.3.2。

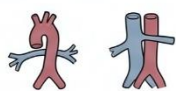
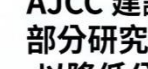
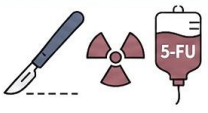
 肝門型 膽管癌 淋巴結廓清範圍	 膽囊癌 淋巴結廓清範圍	 遠端型 膽管癌 淋巴結廓清範圍	 壺腹癌 淋巴結廓清範圍
 肝門區域 (肝十二指腸韌帶內)  肝總動脈周圍  門靜脈周圍  十二指腸後淋巴結	- 肝十二指腸韌帶 - 肝總動脈周圍淋巴結 - 建議同時評估主動脈腔靜脈間淋巴結 	 胰頭周圍  胰十二指腸後  胰頭上緣  肝總動脈周圍  腸繫膜上動脈右側淋巴結	(與遠端型膽管癌相同區域)    
建議最少檢出數	建議最少檢出數	建議最少檢出數	建議最少檢出數
 至少 4 顆 (7 顆以上分期更精準)	 至少 6 顆	 AJCC 建議 12 顆	AJCC 建議至少 12 顆； 部分研究建議達 16 顆 以降低分期偏移風險

表 3.3.2 各癌症別建議之淋巴結廓清範圍

癌症類別	淋巴結廓清範圍	建議最少檢出數
肝門型膽管癌	肝門區域 (肝十二指腸韌帶內)、肝總動脈周圍、門靜脈周圍、十二指腸後淋巴結	至少 4 顆 (7 顆以上的分期更精準)
遠端型膽管癌	胰頭周圍、胰十二指腸後、胰頭上緣、肝總動脈周圍、腸繫膜上動脈右側淋巴結	AJCC 建議 12 顆
膽囊癌	肝十二指腸韌帶、肝總動脈周圍淋巴結；建議同時評估主動脈腔靜脈間淋巴結	至少 6 顆
壺腹癌	(與遠端型膽管癌相同區域)	AJCC 建議至少 12 顆；部分研究建議達 16 顆以降低分期偏移風險

3.4 膽道癌的放射治療^[8]

1 適應症與臨床角色

術後輔助化放療 (Adjuvant CCRT)	局部晚期不可切除之 同步化放療 (Definitive/Neoadjuvant CCRT)	緩和性放射治療 (Palliative RT)
 術後輔助化放療 (Adjuvant CCRT) 適用於術後具高復發風險之膽囊癌與肝外膽管癌患者，特別是手術切緣陽性 (R1/R2) 或淋巴結轉移陽性 (N+) 者，可強化局部區域控制。 臨床角色 強化局部區域控制	 局部晚期不可切除之 同步化放療 (Definitive/Neoadjuvant CCRT) 適用於無遠端轉移之局部晚期病患，目標在於局部腫瘤控制或爭取腫瘤降期以獲得後續手術機會。 臨床角色 局部腫瘤控制或爭取腫瘤降期	 緩和性放射治療 (Palliative RT) 用於不可切除肝內膽管癌或遠端骨轉移、腦轉移之止痛與神經壓迫緩解。 臨床角色 止痛與神經壓迫緩解

2 臨床研究實證



3 建議劑量範圍

治療方式	建議劑量範圍	等效劑量	分次數
傳統分次治療	60-77 Gy	-	30-35次
合併化放療 (CCRT)	最高60 Gy	-	30次
SBRT	40-60 Gy	BED ₁₀ > 100 Gy	3-5次
IMRT	58-67.5 Gy	EQD ₂ = 80.5 Gy	15次

3.4.1 放射治療適應症與臨床角色

- 術後輔助化放療 (Adjuvant CCRT)：適用於術後具高復發風險之膽囊癌與肝外膽管癌患者，特別是手術切緣陽性 (R1/R2) 或淋巴結轉移陽性 (N+) 者，可強化局部區域控制。
- 局部晚期不可切除之同步化放療 (Definitive/Neoadjuvant CCRT)：適用於無遠端轉移之局部晚期病患，目標在於局部腫瘤控制或爭取腫瘤降期以獲得後續手術機會。
- 緩和性放射治療 (Palliative RT)：用於不可切除肝內膽管癌或遠端骨轉移、腦轉移之止痛與神經壓迫緩解。

3.4.2 放射治療原則

- 定位方式：建議使用**立體定位放射治療 (Stereotactic body radiation therapy, SBRT)** 或**強度調控放射治療 (Intensity modulation radiation therapy, IMRT)**，並搭配影像導引以準確照射腫瘤並降低周圍正常器官之毒性。
- RT 劑量：消融性放射治療若 BED10 大於 80.5 之放射劑量被證實能顯著改善局部控制與存活率。Tao et al. 回溯性分析顯示，3 年整體存活率在 BED10 > 80.5 Gy 組別顯著高於 BED10 < 80.5 Gy 之組別 (73% vs. 38%, p=0.017)。^[13]
 - **BED10 (Biologically effective dose, 生物等效劑量)**：考慮了每次給予的照射劑量及腫瘤組織特性後，算出來的真實生物效應總和。當 BED10 達到 100 Gy 以上時，腫瘤內部的癌細胞幾乎會被徹底摧毀。
 - **EQD2 (Equivalent Dose in 2 Gy fractions, 2Gy 分切等效劑量)**：現代高精準的大劑量照射法，為了方便比較會換算成相當於傳統每天打 2 Gy 的多少等效效果。

表 3.4.2 膽道癌 RT 建議劑量範圍

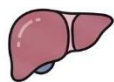
放療方式	建議劑量範圍	等效劑量	分次數
傳統分次治療	60-77 Gy	-	30-35 次
合併化放療	最高 60 Gy	-	30 次
SBRT	40-60 Gy	BED ₁₀ > 100 Gy	3-5 次
IMRT	58-67.5 Gy	EQD ₂ = 80.5 Gy	15 次

3.4.3 周遭器官之耐受劑量限制

RT 之劑量限制取決於：

- 正常器官劑量限制 (如下圖周遭器官可耐受放射劑量)
- 病人潛在肝功能狀況

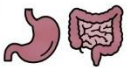
RT之劑量限制取決於
周遭器官可耐受放射劑量



正常器官劑量限制



病人潛在肝功能狀況

器官	SBRT劑量限制 (3-5次)	傳統分次劑量限制 (25-35次)
 正常肝臟	扣除腫瘤至少700 cc • < 15 Gy (3次) • < 21-25 Gy (5次)	平均劑量 < 28-30 Gy
 膽囊	最大點劑量 < 55 Gy	-
 總膽管	最大點劑量 < 50 Gy	-
 脊髓	• < 18 Gy (3次) • < 25 Gy (5次, 0.5cc)	最大劑量 < 45 Gy
 胃/小腸	• < 18-21 Gy (3次) • < 30-32 Gy (5次)	最大點劑量 < 54 Gy
 腎臟	雙側平均 < 10 Gy 或2/3體積 < 15 Gy (3次) < 25 Gy (5次)	平均劑量 < 18-20 Gy 或至少一側 2/3 體積 < 18 Gy

第四章、局部膽道癌與壺腹癌之輔助性療法

4.1 標準術後輔助性治療 (Adjuvant therapy)

4.1.1 術後輔助性治療原則

- 術後輔助治療：能降低局部膽道癌症患者術後之復發風險，建議療程最長 6 個月。
- 實證強度不高：膽道癌症的大型輔助療法研究少且病人數不多，多為膽囊癌與膽管癌患者合併分析；目前最主要之證據來自兩項 RCT (BILCAP 與 STAMP 試驗)。^{[14][15]}
- 術後輔助治療建議：主要按照手術切緣及病理期別給予建議。

表 4.1.1 根據手術切緣及病理期別之術後處置建議

術後病理切緣與淋巴結狀態	術後處置建議
R0 切緣且 N0，或手術邊緣為原位癌之膽囊癌或肝外膽管癌患者	全身性輔助化療 (首選 category 1)、單純觀察、或化學放射治療(對膽囊癌患者 2B 建議)
R0 切緣之肝內膽管癌	全身性輔助化療 (首選 category 1) 或觀察
R1 切緣或 N+ 之患者	最佳療法尚未確立。建議全身性輔助化療(優先)或輔助性化療+同步放化療
R1-R2 之膽囊癌與肝外膽管癌、R2 切緣之肝內膽管癌患者	應由多專科團隊評估。R2 切緣應視為無法切除疾病予以全身性一線化療+免疫療法

4.1.2 膽道癌之術後輔助性化療 (Capecitabine 為主)

- 術後輔助性化療首選-Capecitabine：BILCAP 試驗納入 R0/R1 切除之膽管或膽囊癌患者，證實相較於僅術後觀察，給予輔助性：Capecitabine 能顯著延長 RFS 中位數，但對於 OS 沒有顯著優勢。^[14]

術後輔助性放化療 (Adjuvant CCRT) 之角色與原則

關鍵臨床試驗結果 (實證結果尚缺乏大型對照試驗)

增強局部控制之適應症

高危險復發族群：

- ☑ 切緣陽性 (R1)
- ☑ 淋巴結轉移 (N+)

化療增敏劑選擇

建議選用：

Capecitabine 5-FU

不建議併用：

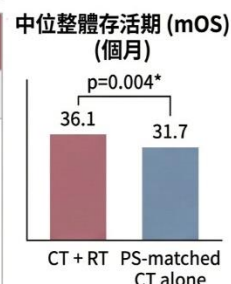
Gemcitabine

因其併發嚴重黏膜炎與放射毒性之風險顯著較高

SWOG S0809 試驗				
P	I	C	S	O
79位已切除之pT2-4或N+或R1肝外膽管或膽囊癌患者	Capecitabine/ Gemcitabine → 同步 Capecitabine+RT	單臂 (None)	第II期單 臂試驗	2年整體存活 率 (OS): 65%; mOS: 35個月



13年回溯性大型資料庫研究				
P	I	C	S	O
496位pT2-4N0-1M0期肝內膽管或膽囊癌患者	CT + RT	PS-matched CT alone cohort	13年回溯 性研究	mOS: 36.1 vs. 31.7個月 (HR: 0.86; p=0.004*)



- 亞洲患者適用之輔助化療-口服 TS-1：一項日本第 III 期 RCT 顯示，對於術後之膽管/膽囊/壺腹癌亞洲患者給予 TS-1 4 個週期的輔助治療，能顯著延長 OS 與 RFS 中位數。然而此療法在非亞裔族群的效果未被證實，且美國也未上市。[15]
- 僅適用膽囊癌之輔助化療-Mitomycin C + 5-FU：另一項早期日本研究探討各種膽道癌與壺腹癌患者於手術後接受輔助性 MF 療法的效果，結果顯示僅有膽囊癌患者族群能從此療法獲得長期存活的優勢。[16]
- 淋巴結陽性族群探討-Gemcitabine + Cisplatin：STAMP 試驗針對淋巴結陽性的肝外膽管癌，比較之結果顯示 GEMCIS 雙藥化療並未顯著優於 Capecitabine 單藥，確立了 Capecitabine 的基礎地位。[17]
- 陰性結果試驗 (不建議常規使用之療法)：GEMOX 與 Gemcitabine 單藥於其第三期試驗中均未展現顯著存活效益。[18][19]

表 4.1.2 術後輔助性化療關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗	納入族群	關鍵結果
Capecitabine 術後輔助 vs. 觀察	第 III 期 RCT (BILCAP 試驗) (1:1) ^[14]	447 位術後達 R0/R1 切除之膽管或膽囊癌患者	Median f/u: 60 個月 mRFS: 24.4 vs. 17.5 個月 (HR 0.75; p=0.033)* mOS: 51.1 vs. 36.4 個月 (HR 0.81; p=0.097) SAEs: 21% vs. 10%

TS-1 術後輔助 vs. 單純手術	日本第 III 期 RCT (1:1) (UMIN000011688) ^[15]	440 位術後達 R0/R1 切除之膽管/膽囊/壺腹癌亞洲患者	Median f/u: 45.4 個月 3 年 OS: 77.1% vs. 67.6% (HR: 0.69; p=0.0080)* 3 年 RFS: 62.4% vs. 50.9% (HR: 0.80; p=0.088)*
Mitomycin C + 5-FU 術後輔助 vs. 觀察	第 III 期 RCT (Takada 2002 試驗) ^[16]	508 位已切除胰膽管癌患者 (膽囊癌 140 位; 膽管癌 139 位; 壺腹癌 56 位)	[膽囊癌] 5 年 OS: 26.0% vs. 14.4% (p=0.0367)* 5 年 DFS: 20.3% vs. 11.6% (p=0.0210)* [膽管癌/壺腹癌/胰管癌] 5 年 OS/DFS 均無顯著差異
Gemcitabine + Cisplatin vs. Capecitabine 術後輔助	第 III 期 RCT (STAMP 試驗) ^[17]	達 R0/R1 切除且淋巴結陽性之肝外膽管癌患者	Median f/u: 33.4 個月 2 年 DFS: 38.5% vs. 25.1% (HR=0.96; p=0.430) mOS: 35.7 vs. 35.7 (HR=1.08; p=0.404)
GEMOX 術後輔助 vs. 單純追蹤	第 III 期 RCT (PRODIGE 12)(1:1) ^[18]	196 位 R0/R1 切除之膽道癌患者	Median f/u: 46.5 個月 mRFS: 30.4 vs. 18.5 個月 (HR: 0.88; p=0.48) mOS: 75.8 vs. 50.8 個月 (HR: 1.08)
Gemcitabine 單藥 術後輔助 vs. 觀察	日本第 III 期 RCT (UMIN 000000820)(1:1) ^[19]	225 位已切除肝外膽管癌患者	mOS: 62.3 vs. 63.8 個月 (HR: 1.01; p=0.964) mRFS: 36.0 vs. 39.9 個月 (HR: 0.93; p=0.693)
[輔助療法劑量]			
-Capecitabine 1250 mg/m ² PO BID D1-D14 per 21 days* 8 cycles -TS-1 40-60 mg (based on BSA), PO BID*4 weeks with 2 weeks rest *4 cycles [MF] (僅適用於膽囊癌) -Mitomycin 6 mg/m ² IV + 5-FU 310 mg/m ² IV*5 days Q2W in 2 courses, followed by 5-FU 100 mg/m ² PO QD in Week 5 until disease recurrence [GEMOX] (無實證效益)			

-Gemcitabine 1,000 mg/m² on D1 +
Oxaliplatin 85 mg/m² IV on D2 QW2*12 cycles
[Gemcitabine] (無實證效益)
-Gemcitabine 1000 mg/m² IV on D1, D8 & D15 Q4W*6 cycles.

CT: chemotherapy; f/u: follow-up period; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; RCT: Randomized controlled trial; OS: overall survival; RFS: relapse-free survival; SAEs: severe adverse events.

4.1.3 膽道癌之術後輔助性放化療 (Adjuvant CCRT)

- 增強局部控制之適應症：切緣陽性 (R1) 或淋巴結轉移 (N+) 的高危險復發族群。
- 化療增敏劑選擇：建議選用 **Capecitabine** 或 **5-FU**。不建議併用 **Gemcitabine** 作為放療增敏劑，因其併發嚴重黏膜炎與放射毒性之風險顯著較高。
- 實證結果 (尚缺乏大型對照試驗)：
 - 第二期單臂的 **SWOG S0809** 試驗顯示，讓術後高風險的肝外膽道癌或是膽囊癌患者 (pT2-4 或 N+ 或 R1) 接受同步放化療，可達到 2 年 65% 的存活率。^[20]
 - 一項回溯性大型資料庫結果顯示，術後輔助化學放射治療優於單純術後輔助化學治療，但仍須第三期試驗之資料確認。^[21]

表 4.1.3 術後輔助性放化療關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗	納入族群	關鍵結果
Capecitabine/Gemcitabine → 同步 Capecitabine+RT	第 II 期單臂試驗 (SWOG S0809 試驗) ^[20]	79 位已切除之 pT2-4 或 N+ 或 R1 肝外膽管或膽囊癌患者	2 年 OS: 65% mOS: 35 個月
CT + RT vs. PS-matched CT alone cohort	13 年回溯性研究 ^[21]	496 位 pT2-4N0-1 M0 期肝內膽管或膽囊癌患者	mOS: 36.1 vs. 31.7 個月 (HR: 0.86; p=0.004)*

CT: chemotherapy; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; PS: propensity score. RT: radiotherapy.

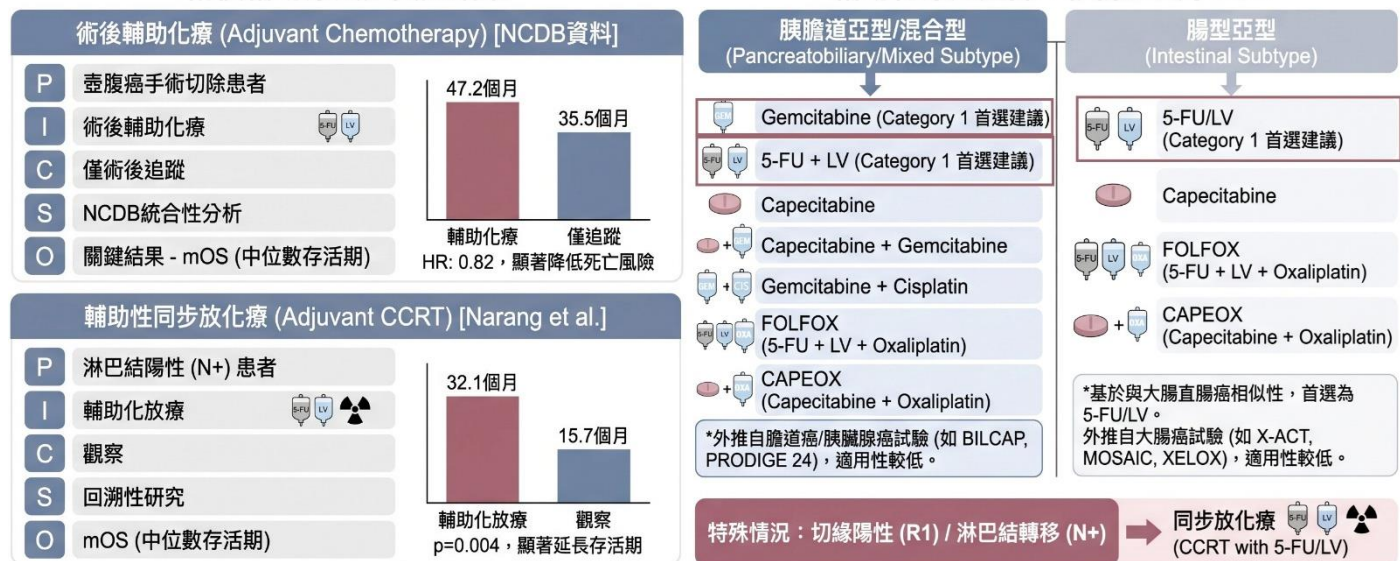
4.1.4 壺腹癌之術後輔助療法 (Adjuvant Therapy)



標準術後輔助療法：壺腹腺癌於根治性手術後，建議進行為期6個月的輔助治療。

術後輔助療法之實證結果

輔助化療之選擇：依據組織學亞型



- **標準術後輔助療法：**壺腹腺癌於根治性手術後，建議進行為期 6 個月的輔助治療。
- **術後輔助化療：**根據 NCDB 統合性資料顯示，術後輔助化療相較於僅術後追蹤，能顯著降低死亡風險 (mOS: 47.2 個月對比 35.5 個月；HR: 0.82)。^[65]
- **輔助性同步放化療 (Adjuvant CCRT) 之實證：**Narang 等人研究證實，輔助化放療能顯著延長淋巴結陽性 (N+) 患者之中位數存活期 (32.1 vs. 15.7 個月; p=0.004)。^[66]

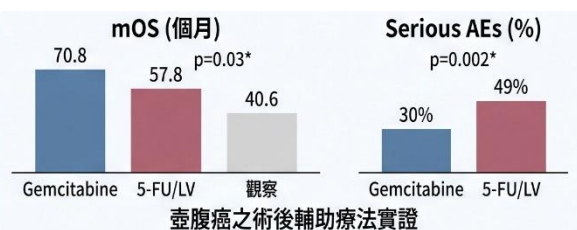
輔助化療之選擇：^[10]

- 壺腹癌須按照**組織學亞型 (胰膽道/腸型或混合型)**先進行分類，因為兩種亞型適用的化療組合不同。
- **胰膽道亞型/混合型建議之輔助療法：**
 - **標準輔助療法-Gemcitabine 或 5-FU+LV：**第 III 期 ESPAC-3 試驗為局部壺腹癌輔助療法之關鍵試驗。該試驗納入經手術切除之壺腹癌或膽管癌患者，並比較輔助性療法 Gemcitabine 與 5-FU/LV 及觀察三組之效果。結果證實前兩組的輔助療法能顯著延長中位數存活期。^[67]
 - 其他輔助療法選擇來自於膽道癌/胰臟腺癌試驗外推之結果，其可適用性上較低。如 Capecitabine 由 BILCAP 試驗結果外推；mFOLFIRINOX 療法則來自胰臟腺癌 PRODIGE 24 試驗之外推結果。^{[14][68]}
- **腸型亞型建議之輔助療法：**
 - **標準輔助療法-5-FU+LV：**同樣根據 ESPAC-3 試驗之結果。但由於該試驗並無法證實亞型間差異，NCCN 指引基於腸型亞型與大腸直腸癌之分子與病理相似性，建議首選為 5-FU+LV 而非 gemcitabine。^[67]

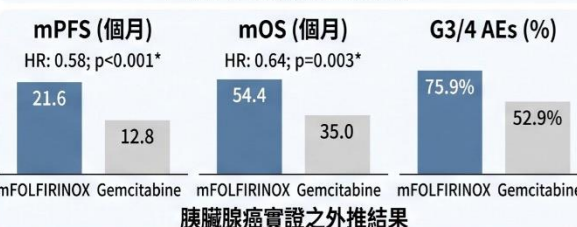
- 其他輔助療法選擇來自於大腸癌試驗外推之結果，其可適用性上較低。如 Capecitabine 由 X-ACT 試驗外推；FOLFOX 或 CapeOx 則分別由 MOSAIC 及 XELOX 試驗外推。<詳見大腸直腸癌臨床實務手冊>

術後組織學/病理亞型結果	建議術後療法 (Adjuvant Therapy) ^[10]
胰膽道亞型/混合型 (Pancreatobiliary/Mixed Subtype)	Gemcitabine (Category 1 首選建議) 5-FU/LV (Category 1 首選建議) Capecitabine Capecitabine + Gemcitabine GEMCIS FOLFOX or CAPEOX
腸型亞型 (Intestinal Subtype)	5-FU/LV (Category 1 首選建議) Capecitabine FOLFOX or CAPEOX
切緣陽性 (R1)/淋巴結轉移 (N+)	同步放化療 (CCRT with 5-FU/LV)

ESPAC-3 試驗 (壺腹癌或膽管癌)	
P (納入族群&人數)	297位經手術切除之壺腹癌或膽管癌患者
I/C (試驗/對照組)	Gemcitabine (Gem) vs. 5-FU/LV vs. 單純觀察
S (試驗名稱與設計)	第III期RCT (ESPAC-3)
O (關鍵結果)	mOS 與 Serious AEs



PRODIGE 24 試驗 (外推結果自胰臟腺癌)	
P (納入族群&人數)	493位經手術切除之胰臟癌患者
I/C (試驗/對照組)	mFOLFIRINOX vs. Gemcitabine
S (試驗名稱與設計)	第III期RCT (PRODIGE 24)
O (關鍵結果)	mPFS, mOS, G3/4 AEs



ESPAC-4 試驗 (外推結果自胰臟腺癌)	
P (納入族群&人數)	730位經手術切除之胰臟癌患者
I/C (試驗/對照組)	Gemcitabine + Capecitabine vs. Gemcitabine
S (試驗名稱與設計)	第III期RCT (ESPAC-4)
O (關鍵結果)	mOS, G3/4 AEs

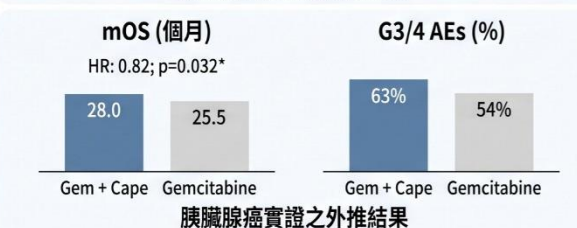


表 4.1.4 壺腹癌之術後輔助療法實證與胰臟腺癌實證之外推結果

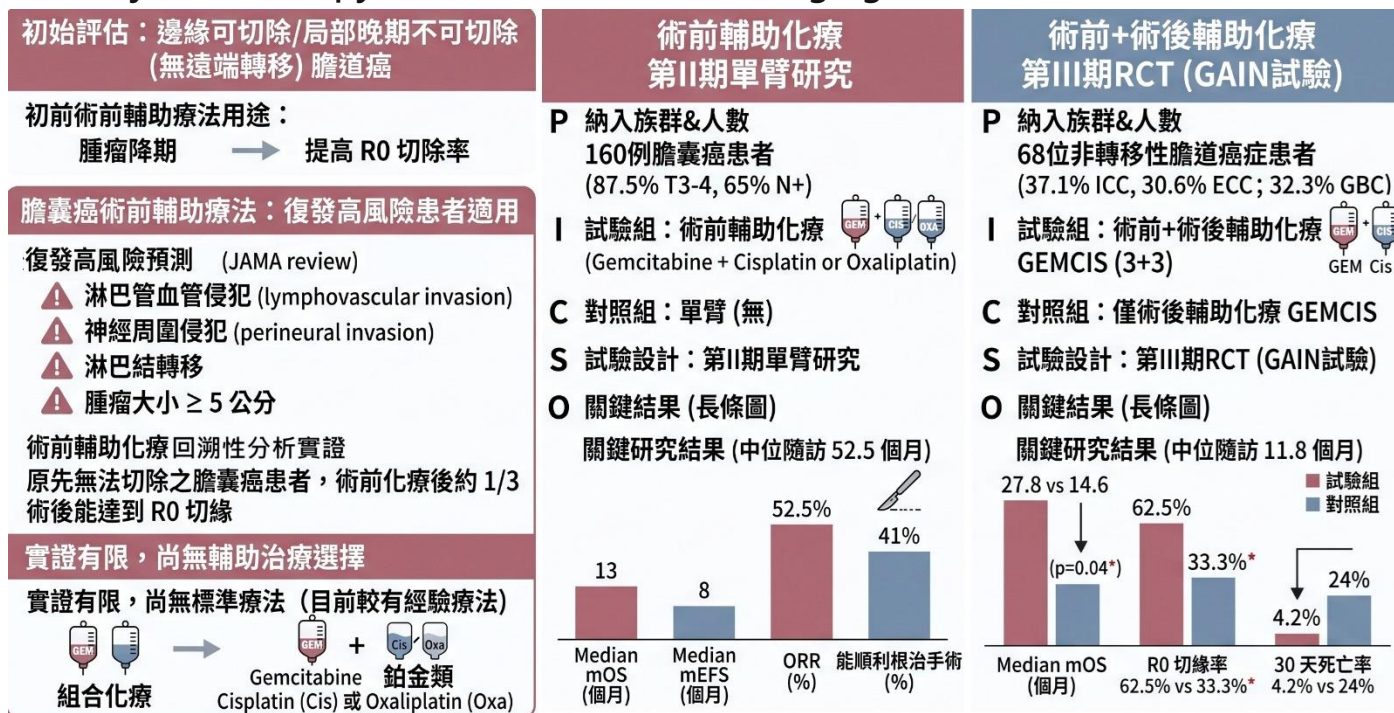
試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Gemcitabine vs. 5-FU/LV vs. 單純觀察	第 III 期 RCT (ESPAC-3 試驗) ^[67]	297 位經手術切除之壺腹癌或膽管癌患者	mOS: 70.8 vs. 57.8 vs. 40.6 個月 (p=0.03)* Serious AEs: 30% vs. 49% (p=0.002)*

mFOLFIRINOX vs. Gemcitabine	第 III 期 RCT (PRODIGE 24 試驗) ^[68]	493 位經手術切 除之胰腺癌患者	mPFS: 21.6 vs. 12.8 個月 (HR: 0.58; p<0.001)* mOS: 54.4 vs. 35.0 個月 (HR: 0.64; p=0.003)* G3/4 AEs: 75.9% vs. 52.9%
Gemcitabine + Capecitabine vs. Gemcitabine	第 III 期 RCT (ESPAC-4 試 驗) ^[69]	730 位經手術切 除之胰腺癌患者	mOS: 28.0 vs. 25.5 個月 (HR:0.82; p=0.032)* G3/4 AEs: 63% vs. 54%

HR: hazard ratio; G3/4 AEs: grade 3 to 4 adverse events; mOS: median overall survival; RCT: Randomized controlled trial; OS: overall survival; RFS: relapse-free survival.

4.2 局部晚期不可切除患者治療

對於初始評估為邊緣可切除或局部晚期不可切除但無遠端轉移之膽道癌，術前輔助治療 (Neoadjuvant therapy) 可達到腫瘤降期 (Downstaging)、提高 R0 切除率之目的。



4.2.1 膽囊癌術前輔助療法 (Neoadjuvant therapy)

- 適用之復發高風險患者：JAMA review 建議針對帶有危險因子患者，可作為選擇術前輔助治療以降低後續復發風險，並提升 R0 切除率。切除後復發之獨立預測因子，包括：淋巴管血管侵犯 (lymphovascular invasion)、神經周圍侵犯 (perineural invasion)、淋巴結轉移與腫瘤大小 ≥ 5 公分。^[22]
- 術前輔助療法的實證有限，尚無標準療法或明確療效。目前較有經驗的療法為

Gemcitabine 加上鉑金類 (Cisplatin 或是 Oxaliplatin) 之組合化療。

● 術前輔助化療 (Neoadjuvant Chemotherapy) 之實證：

- 一項回溯性分析顯示，原先無法切除之膽囊癌患者，在接受術前輔助性化療後約有 1/3 患者能於術後達到 R0 切緣。^[23]
- 另一項第二期研究顯示，使無法切除之膽道癌患者中接受術前輔助性化療，能讓約 4 成比率患者順利進入根治性手術。術後患者的預後顯著優於無法接受根治性手術的患者。^[24]

- 術前+術後輔助化療-GAIN 試驗：該試驗納入三大類非轉移性膽道癌患者，將其隨機分派兩組，其一組於手術前後接受各三週期的 GEMCIS 療法；而對照組僅接受術後輔助化療。結果顯示術前+術後輔助化療組的 mOS 顯著較長，且短期死亡率較低。然而此試驗的收案人數有限，數據之代表性不夠完全。^[25]

表 4.2.1 膽囊癌的術前輔助性療法

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
術前輔助化療 (GEMCIS or GEMOX)	第 II 期單臂研究 ^[24]	160 例膽囊癌患者 (87.5%為 T3-4, 65%為 N+)	Median f/u: 52.5 個月 ORR: 52.5% 41%患者能順利接受根治性手術 mOS: 13 個月; mEFS: 8 個月
術前+術後輔助化療 GEMCIS (3+3) vs. 僅術後輔助療法	第 III 期 RCT (GAIN 試驗) ^[25]	68 位非轉移性膽道癌症患者 (37.1% ICC, 30.6% ECC; 32.3% GBC)	Median f/u: 11.8 個月 mOS: 27.8 vs. 14.6 個月 (HR: 0.46; p=0.04)* R0 切緣率: 62.5% vs 33.3%* 30 天死亡率: 4.2% vs. 24%
常見術前輔助性療法 (Neoadjuvant chemotherapy; GEMCIS or GEMOX)			
[GEMCIS] -Gemcitabine 1000 mg/m ² IV on D1 & D8 -Cisplatin 25 mg/m ² on D1 & D8 of a 21-day *4 cycles [GEMOX] -Gemcitabine 1000 mg/m ² on D1 -Oxaliplatin 100 mg/m ² on D2 Q2W *4 cycles (或術前 3 次+術後 3 次)			

EFS: event-free survival; f/u: follow-up period; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; RCT: Randomized controlled trial; ORR: objective response rate.

4.2.2 膽囊癌之術前化放療 (Neoadjuvant Chemoradiation)

膽囊癌之術前化放療

原則與角色



適用於局部晚期侵犯肝臟
(T3-4N1) 膽囊癌



術前輔助化放治療能使局部晚期
無法切除之膽囊癌患者達成降期
(Downstaging)，以利達成術後
R0切緣之目標

- POLCAGB試驗：對於局部晚期膽囊癌患
給予術前輔助化放療，相較單純術後輔助
化療能提升手術後的R0切緣率及mOS，
但術後3級以上併發症較常見。

- 適用於局部晚期侵犯肝臟 (T3-4N1) 膽囊癌：術前輔助化放治療能使局部晚期無法切除
之膽囊癌患者達成降期，以利達成術後 R0 切緣之目標。
- POLCAGB 試驗：對於局部晚期膽囊癌患者，給予術前輔助化放療 (以 gemcitabine 為
基礎共 5 週，55-57 Gy，之後接受 2 週期 GEMCIS)，相較單純術後輔助化療能提升手
術後的 R0 切緣率及 mOS，但術後 3 級以上併發症較常見。^[26]

關鍵臨床試驗結果 (POLCAGB 試驗)

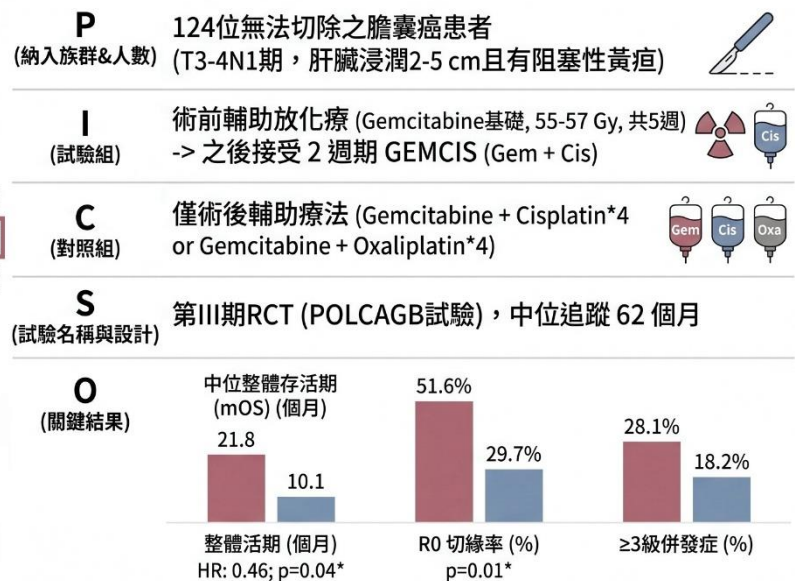


表 4.2.2 術前輔助性化放療 (Neoadjuvant chemoradiotherapy)

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
術前輔助放化療 - > 兩週期化療 vs. 僅術後輔助療法 (GEMCIS*4 or GEMOX*4)	第 III 期 RCT (POLCAGB 試驗) ^[26]	124 位無法切除之 膽囊癌患者 (T3- 4N1 期，肝臟浸 潤 2-5 cm 且有阻 塞性黃疸)	Median f/u: 62 個月 mOS: 21.8 vs. 10.1 個月 (HR: 0.46; p=0.04)* R0: 51.6% vs 29.7% (p=0.01)* ≥3 級併發症: 28.1% vs. 18.2%
CCRT: gemcitabine 300 mg/m² IV QW with RT over 5 weeks [GEMCIS] -Gemcitabine 1000 mg/m ² IV on D1 & D8 -Cisplatin 25 mg/m ² on D1 & D8 of a 21-day *2 cycles			

f/u: follow-up period; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; RCT: Randomized controlled trial.

4.2.3 壺腹癌之術前輔助療法 (Neoadjuvant therapy)

- **適用對象：**具備高風險特徵患者。包括：CA 19-9/CEA 顯著升高、原發腫瘤體積龐大、區域淋巴結體積龐大、顯著體重減輕、劇烈疼痛。
- **實證等級不高：**大多數非轉移性之壺腹癌患者，建議直接先進行手術，術後再加上輔助療法 (adjuvant therapy)；僅約 1-4% 壺腹癌患者使用到術前輔助療法。以下為 NCCN 指引建議之可考慮術前輔助療法：^[10]

壺腹癌 術前輔助療法之適用對象



• CA 19-9/CEA顯著升高



• 原發腫瘤體積龐大、
區域淋巴結體積龐大



• 顯著體重減輕、
劇烈疼痛

⚠ 實證等級不高：大多數非轉移性壺腹癌建議直接先進行手術，術後再加輔助療法 (adjuvant therapy)；僅約1-4%壺腹癌患者使用到術前輔助療法。

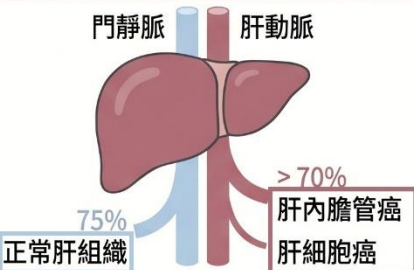
非轉移性壺腹癌之術前輔助療法 (NCCN 建議)

胰膽道亞型/混合型	腸型亞型
  Nab-Paclitaxel + Gemcitabine +  ± 接續放化療   Capecitabine + Gemcitabine +  ± 接續放化療   GEMCIS (Gemcitabine + Cisplatin) +  ± 接續放化療     mFOLFIRINOX	  CAPEOX (Capecitabine + Oxaliplatin) +  ± 接續放化療     FOLFIRINOX +  ± 接續放化療    FOLFOX

非轉移性壺腹癌之術前輔助療法 (Neoadjuvant therapy)

胰膽道亞型/混合型	腸道亞型
Nab-Paclitaxel + Gemcitabine ± 接續放化療 Capecitabine + Gemcitabine ± 接續放化療 GEMCIS ± 接續放化療 mFOLFIRINOX	CAPEOX ± 接續放化療 FOLFIRINOX ± 接續放化療 FOLFOX

4.3 肝內膽管癌適用之動脈導向治療 (Arterially Directed Therapies)^[8]

動脈導向療法原理與目標	主要動脈導向治療方式	適用條件與禁忌症
 門靜脈 肝動脈 75% 正常肝組織 >70% 肝內膽管癌 肝細胞癌 正常肝組織75%血液由門靜脈供應，但肝內膽管癌絕大部分源自肝動脈。運用血流差異達到選擇性局部治療。 適用目標 對於無法切除之患者，接續全身性化學治療，以達到降期 (downstaging)，提高根治性手術機會。	經動脈化學栓塞術 (TACE) 包含併用藥物釋放微球 (Drug-Eluting Beads 或 microspheres)。 經動脈放射栓塞術 (TARE) 使用釔-90 (Y90) 微球達到局部放射效果。 肝動脈灌注 (HAI) 經手術或影像導引置入式肝動脈導管幫浦 (implantable pump)，將高濃度化療藥物 (最常用 floxuridine, FUDR) 持續或反覆灌注入肝動脈。 目前在肝內膽管癌中實證上效果最佳，但副作用也最高。	動脈導向療法之適用條件 ✓ 腫瘤之供血血管可被單獨隔離，而不致造成過多非目標治療 ✓ 肝外疾病範圍有限 - 肝門淋巴結 ≤ 3 cm - 或肺結節 ≤ 5 顆且每顆 ≤ 1 公分 動脈導向療法之禁忌症 ⚠ 絕對禁忌 - Child-Pugh score C 級 ⚠ 相對禁忌 - T-bil > 3 mg/dL (除非進行超選擇性栓塞) - 主門靜脈栓塞 (但在高度篩選的病患中仍可安全進行)

- **動脈導向療法原理：**正常肝組織 75% 的血液由門靜脈供應；然而肝內膽管癌與肝細胞癌的供血類似，絕大部分的血液供應均源自肝動脈。故可以運用癌細胞血流灌流之差異，達到選擇性局部治療的效果。
- **適用患者與目標：**對於無法切除之肝內膽管癌患者，可考慮採用動脈導向療法並接續全身性化學治療，以達到降期 (downstaging)，讓病人有更高機會接受根治性手術。
- **動脈導向治療 (Arterially Directed Therapies):**
 - **經動脈化學栓塞術 (TACE, Transarterial Chemoembolization)：**包含併用藥物釋放微球 (Drug-Eluting Beads 或 drug-eluting microspheres)。
 - **經動脈放射栓塞術 (TARE, Transarterial Radioembolization)：**使用釔-90 (Y90, Yttrium-90) 微球達到局部放射效果。
 - **肝動脈灌注 (HAI, hepatic arterial infusion)：**經手術或影像導引置入式肝動脈導管幫浦 (implantable pump)，將高濃度化療藥物 (最常用 floxuridine, FUDR) 持續或反覆灌注入肝動脈。目前在肝內膽管癌中實證上效果最佳，但副作用也最高。
- **動脈導向療法之適用條件：**
 - 腫瘤之供血血管可被單獨隔離，而不致造成過多非目標治療
 - 肝外疾病範圍有限 (肝門淋巴結 ≤ 3 公分，或肺結節 ≤ 5 顆且每顆 ≤ 1 公分)
- **動脈導向療法之禁忌症：**
 - **絕對禁忌：**Child-Pugh score C 級。
 - **相對禁忌：**T-bil > 3 mg/dL (除非進行超選擇性栓塞)、主門靜脈栓塞 (但在高度篩選的病患中仍可安全進行)。

4.3.1 經動脈化學栓塞術 (TACE, Transarterial Chemoembolization)

- **TACE 原理：**在阻斷動脈血流的基礎上，額外加入高劑量的化療藥物。使其局部濃度遠高於全身，以達到延長作用及降低全身毒性 (減少藥物進入全身血液循環) 之目的。
- **實證研究：**一項回溯性對照研究顯示，接受 TACE 治療組的中位存活期為 12.2 個月，顯著優於支持性治療組的 3.3 個月，且治療毒性在可接受範圍內。然而該研究非前瞻性，證據等級較低。^[27]

4.3.2 Y90 放射性栓塞 (TARE, Transarterial Radioembolization)：

- **TARE 原理：**利用帶放射性元素 Yttrium-90 (Y-90) 之微球發射 beta 射線，以進行腫瘤動脈內的局部放射治療。TARE 主要依賴放射線殺傷腫瘤，栓塞效應較輕微。

實證結果：

- **第二期 MISPHEC 試驗：**該試驗納入無法切除肝內膽管癌患者，並給予以 Y90 TARE 併用全身性化療 (如 GEMCIS)。結果顯示 PFS 與 OS 中位數可達到 14 與 22 個月，且 22% 的患者經降期後得以接受根治性手術。^[28]
- 另一項納入 21 篇研究的統合分析顯示，Y90-TARE 於無法切除肝內膽管癌患者，能達到 82.3% 的整體疾病控制率。OS 與 PFS 中位數分別為 12.7 與 7.8 個月。^[29]

4.3.3 肝動脈灌注化療 (HAI, Hepatic Arterial Infusion)：

- **HAI + GEMOX：**一項二期試驗納入無法切除之肝內膽管癌患者，並給予 HAI 及全身性療法 GEMOX。結果顯示 84% 患者達到疾病控制，中位數存活期長達 25 個月。^[30]
- **HAI + GEMCIS：**另一項前瞻性二期試驗探討 HAI 加上全身性療法 GEMCIS 之效果，結果顯示組合療法能達到 22.3 個月的中位數存活期。^[31]
- 一項納入 20 篇前瞻性研究的統合分析，比較了 HAI 與 TACE、DEB-TACE 以及 Y90-TARE 之效果。結果顯示 **HAI 之存活期最佳**，中位數存活期分別為 22.8、12.4、12.3 及 13.9 個月，但代價是 3-4 級毒性為其中最高。^[32]

表 4.3 肝內膽管癌適用之局部區域治療 (Locoregional Therapy)

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
TACE vs. 支持性療法	回溯性對照研究 ^[27]	155 位無法切除之肝內膽管癌患者	mOS: 12.2 vs. 3.3 個月
Y90 放射性栓塞 + Cisplatin/Gemcitabine	第 II 期單臂試驗 ^[28] (MISPHEC)	41 位無法切除肝內膽管癌患者	mPFS: 14 個月 mOS: 22 個月 22% 患者降期後接受手術

HAI Floxuridine + Gemcitabine + Oxaliplatin	第二期單臂試驗 ^[30]	38 位無法切除肝內膽管癌患者	DCR: 84% mOS: 25.0 個月 mPFS: 11.8 個月
HAI Floxuridine + Gemcitabine/Cisplatin	第二期單臂試驗 ^[31]	50 位晚期侷限於肝臟之肝內膽管癌患者	Median f/u: 26.4 個月 mOS: 22.3 個月 mPFS: 10 個月

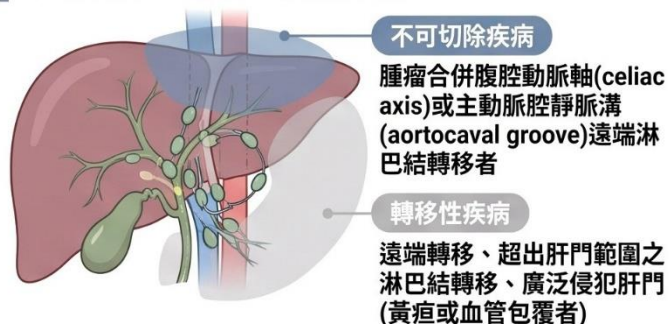
DCR: disease control rate; f/u: follow-up period; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival.

第五章、轉移性膽道癌與壺腹癌之治療

5.1 轉移性膽道癌的第一線全身性療法

疾病定義與治療前關鍵評估

不可切除與轉移性疾病定義



治療前關鍵評估流程



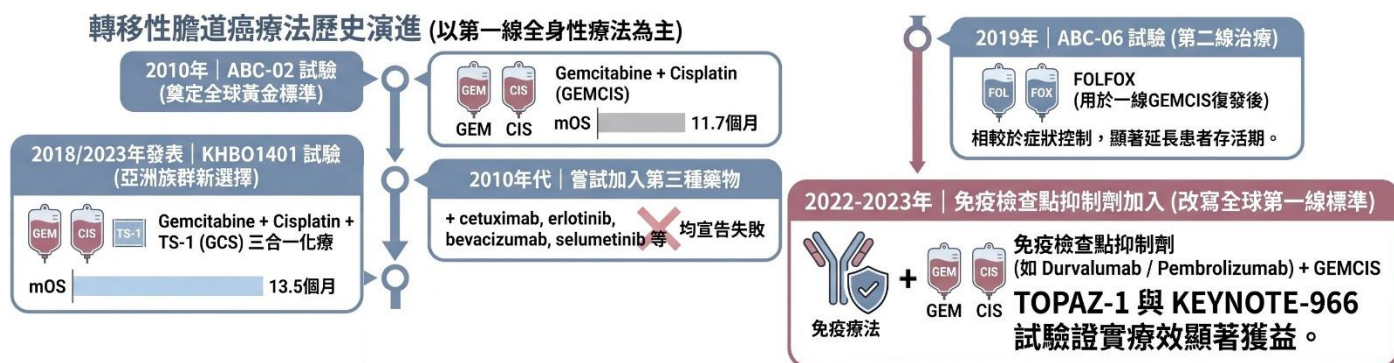
5.1.1 全身性治療原則^[8]

- **不可切除疾病定義：**包括腫瘤合併腹腔動脈軸 (celiac axis) 或主動脈腔靜脈溝 (aortocaval groove) 遠端淋巴結轉移者。
- **轉移性疾病定義：**包括遠端轉移、超出肝門範圍之淋巴結轉移，以及廣泛侵犯肝門造成黃疸或血管包覆者。

治療前關鍵評估：

- **病理確診與次世代基因定序 (NGS)：**全身性治療前強烈建議取得組織進行病理確診，並及早送檢綜合基因套組。
- **治療前膽道引流 (Biliary Drainage)：**合併阻塞性黃疸患者，應於化療開始前完成內視鏡(ERCP) 或經皮穿肝 (PTBD) 膽道引流，降低膽管炎及肝毒性風險。

5.1.2 轉移性膽道癌的療法歷史演進^[3]



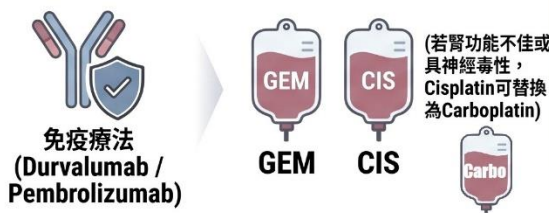
- **2010年，Gemcitabine + Cisplatin (GEMCIS)：**多國多中心的第三期 ABC-02 試驗奠定了 GEMCIS 為當代一線療法的黃金標準 (mOS: 11.7 個月)。^[33]
 - 此後的數十年間，在 GEMCIS 基礎上加入第三種藥物之嘗試均宣告失敗。包括 cetuximab、erlotinib、bevacizumab、selumetinib 等藥物。^[3]

- 2018 年，Gemcitabine + Cisplatin + TS-1 (GCS)：日本第三期 KHBO1401 試驗證實，GCS 三合一化療成為亞洲族群新選擇 (mOS: 13.5 個月)。(該試驗結果於 2023 年才完整發表於期刊)^[34]
- 2019 年，二線 FOLFOX：ABC-06 試驗納入曾接受一線 GEMCIS 後復發之膽道癌患者，結果顯示相較於症狀控制，第二線 FOLFOX 能顯著延長患者存活期。^[35]
- 2022-2023 年，免疫檢查點抑制劑的加入：兩項免疫療法試驗 TOPAZ-1 與 KEYNOTE-966 分別證實 Durvalumab/Pembrolizumab 加上 GEMCIS 療效上的顯著獲益，正式改寫全球第一線標準。(詳見 5.1.3 章)^{[36][37]}

5.1.3 第一線全身性療法：免疫合併雙藥化療 (不適用壺腹癌症)

第一線全身性療法：免疫合併雙藥化療 關鍵第三期試驗實證 (PICOS架構)

首選療法組成



適用情境

1. 第一線治療：未經治療之轉移性膽道癌症患者 (不限位置)
2. 術後 6 個月以上才復發 (或術後輔助療法完成後 6 個月以上)：可選用 Durvalumab + gemcitabine + cisplatin
3. 未曾接受過免疫檢查點抑制劑之膽道癌後線治療

⚠ 不適用於壺腹癌 (此族群未納入試驗)

S: TOPAZ-1 試驗與設計 (第III期RCT 1:1)

試驗組與對照組 (I / C)	納入族群 (P)
GEMCIS ± Durvalumab	初治之不可切除或轉移性膽道癌患者 (N=685)
O: 關鍵結果	
Durvalumab + GEMCIS	中位數存活期 (mOS) (個月) 12.8
GEMCIS	中位數存活期 (mOS) (個月) 11.5
HR: 0.80; p=0.021	
Durvalumab + GEMCIS	中位數無惡化存活期 (mPFS) (個月) 7.2
GEMCIS	中位數無惡化存活期 (mPFS) (個月) 5.7
HR: 0.75; p=0.001	
G3-4 TRAEs: 62.7% vs. 64.9%	

S: KEYNOTE-966 試驗與設計 (第III期RCT 1:1)

試驗組與對照組 (I / C)	納入族群 (P)
GEMCIS ± Pembrolizumab	不可切除、局部晚期或轉移性膽道癌患者 (N=1069)
O: 關鍵結果	
Pembrolizumab + GEMCIS	中位數存活期 (mOS) (個月) 12.7
GEMCIS	中位數存活期 (mOS) (個月) 10.9
HR: 0.83; p=0.0034	
Pembrolizumab + GEMCIS	中位數無惡化存活期 (mPFS) (個月) 6.5
GEMCIS	中位數無惡化存活期 (mPFS) (個月) 5.6
HR: 0.86; p=0.023	
G3-4 TRAEs: 70% vs. 69%	

- 首選療法組成：Durvalumab/Pembrolizumab + Gemcitabine + Cisplatin (若腎功能不佳或具神經毒性，Cisplatin 可替換為 Carboplatin)。
- 適用情境：(須注意不適用於壺腹癌！這兩項樞紐性試驗皆未納入此族群)
 - 第一線治療：未經治療之轉移性膽道癌症患者 (不限位置)。
 - 術後 6 個月以上才復發 (或術後輔助療法完成後 6 個月以上)：可選用 Durvalumab + gemcitabine + cisplatin。
 - 未曾接受過免疫檢查點抑制劑之膽道癌後線治療。
- 實證結果：
 - Durvalumab + Gemcitabine + Cisplatin：第三期 TOPAZ-1 試驗納入無法切除或轉移性膽道癌患者，結果顯示 Durvalumab 組別相較於傳統的 GEMCIS 組合，能顯著延長 1.3 個月的中位數存活期。副作用方面兩組相近。^[36]

- **Pembrolizumab + Gemcitabine + Cisplatin**：第三期 KEYNOTE-966 試驗納入類似患者，並證實 Pembrolizumab 的加入相較於僅施打 GEMCIS 組合，能顯著延長 1.8 個月的中位數存活期。^[37]

表 5.1.3 第一線免疫合併雙藥化療關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Durvalumab + GEMCIS vs. GEMCIS	第 III 期 RCT (TOPAZ-1 試驗) (1:1) ^[36]	685 位初治之不可切除或轉移性膽道癌患者	Median f/u: 16.8 個月 mOS: 12.8 vs. 11.5 個月 (HR: 0.8; p=0.021)* mPFS: 7.2 vs. 5.7 個月 (HR: 0.75; p=0.001)* G3-4 TRAEs: 62.7% vs. 64.9%
Pembrolizumab + GEMCIS vs. GEMCIS	第 III 期 RCT (KEYNOTE-966 試驗) (1:1) ^[37]	1069 位初治之不可切除、局部晚期或轉移性膽道癌患者	Median f/u: 25.6 個月 mOS: 12.7 vs. 10.9 個月 (HR: 0.83; p=0.0034)* mPFS: 6.5 vs. 5.6 個月 (HR: 0.86; p=0.023)* G3-4 TRAEs: 70% vs. 69%
第一線療法劑量 (皆限最多 8 療程)			
Pembrolizumab: 200 mg IV on D1 Q3W Durvalumab: 1500 mg IV on D1 Q3W Gemcitabine: 1000 mg/m ² IV on D1 & D8 Q3W Cisplatin: 25 mg/m ² IV on D1 & D8 Q3W			

f/u: follow-up; HR: hazard ratio; GEMCIS: gemcitabine + cisplatin; mOS: median overall survival; mPFS: median progression free survival; TRAEs: treatment-related adverse events.

5.1.4 第一線純化療組合

根據第二或三期研究之經驗，以 Gemcitabine 或 Capecitabine 為基礎之合併化療，為晚期膽道癌患者的一線治療選擇之一。

適用情境：

- 具有免疫療法禁忌症患者之一線療法
- 壺腹癌且屬於 Pancreatobiliary 或混合病理型患者之一線療法

第一線純化療組合

● 適用情境



具有免疫療法禁忌症患者之一線療法



壺腹癌且屬於Pancreatobiliary或混合病理型患者之一線療法

● 純化療組合選擇



Gemcitabine + Cisplatin (GEMCIS, Category 1 建議)
第三期ABC-02試驗證實其一線地位，適用於各類膽道癌及壺腹癌患者。



Gemcitabine + Carboplatin
為不適合使用Cisplatin患者之替代療法。第二期研究證實 ORR 31.1%，mOS 10.6個月。



Gemcitabine + Cisplatin + TS-1 (GCS)
日本第三期KHBO 1401-MITSUBAG試驗證實優於GEMCIS (mOS相差不及一個月)。適用東亞族群。



Gemcitabine + Oxaliplatin (modified GEMOX)
小型RCT證實顯著延長膽囊癌患者存活期（相較於5-FU/LV或支持性療法）。



Capecitabine + Oxaliplatin (XELOX)
第三期非劣性試驗顯示與GEMOX在中位數存活期上無顯著差異。

其他選項 單一藥物選擇 (fluorouracil, capecitabine, gemcitabine) 可作為無法耐受雙藥化療患者之選擇，但效果較差。

純化療組合選擇：

- **Gemcitabine + Cisplatin (GEMCIS, Category 1 建議)**：第三期 ABC-02 試驗證實其一線地位，且其適用對象包括各類膽道癌以及壺腹癌患者。^[33]
- **Gemcitabine + Carboplatin**：為不適合使用 Cisplatin 患者之替代療法。一項第二期研究證實該療法能達到 31.1%的 ORR 與 10.6 個月的中位數存活期。^[38]
- **Gemcitabine + Cisplatin + TS-1 (GCS)**：由日本第三期 KHBO 1401-MITSUBAG 試驗證實其效果顯著優於 GEMCIS，雖然絕對值相差不及一個月。另外由於收案族群僅日本人，屬於適用東亞族群之療法。其他族群適用性未知。^[34]
- **Gemcitabine + Oxaliplatin (modified GEMOX)**：一項小型的 RCT 證實，改良的 GEMOX 療法相較於 5-FU/LV 或是支持性療法，能顯著延長膽囊癌患者存活期。^[39]
- **Capecitabine + Oxaliplatin (XELOX)**：一項第三期非劣性試驗比較了 XELOX 與 GEMOX 於膽道癌患者的療效。結果顯示 XELOX 在中位數存活期上與 GEMOX 無顯著差異。^[40]
- **Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel**：該療法於第二期試驗證實，第一線使用能達到長達一年的中位數存活期。^[41]
- **其他選項單一藥物選擇**：fluorouracil、capecitabine 及 gemcitabine 亦可作為無法耐受雙藥化療患者之選擇，但其效果不如以上雙藥化療。^[8]

表 5.1.4 第一線純化療關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
GEMCIS vs.	第 III 期 RCT	410 位未治療	Median f/u: 8.2 個月

第一線純化療關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果	
Gemcitabine + Cisplatin vs. Gemcitabine	第III期RCT (ABC-02試驗)	410位未治療之局部晚期或轉移性膽道癌或壺腹癌患者 (Median f/u: 8.2個月)	mOS	GEMCIS (11.7個月) HR: 0.64; p<0.001*
				GEM (8.1個月)
			mPFS	GEMCIS (8.0個月) HR: 0.63; p<0.001*
				GEM (5.0個月)
Gemcitabine + Carboplatin	第II期單臂試驗 (NCT0066 0140)	48位晚期膽道癌患者	ORR: 31.1% mOS: 10.6個月 mPFS: 7.8個月	
Gemcitabine + Cisplatin + TS-1 (GCS) vs. GEMCIS	第III期RCT (1:1) (KHBO 1401試驗)	246位晚期膽道癌與壺腹癌患者 (Median f/u: 15.6個月)	mOS	GCS (13.5個月) HR: 0.79; p=0.046*
				GEMCIS (12.6個月)
			mPFS	GCS (7.4個月) HR: 0.75; p=0.015*
				GEMCIS (5.5個月)
Gemcitabine + Oxaliplatin vs. 5-FU/LV vs. 支持性療法	單中心RCT (1:1:1) (Sharma等人試驗)	81位無法切除之膽囊癌患者	mOS	GEMOX (9.5個月)
				5-FU/LV (4.6個月)
				支持性 (4.5個月) p=0.039*
			mPFS	GEMOX (8.5個月)
			5-FU/LV (3.5個月)	
			支持性 (2.8個月) p<0.001*	
Capecitabine + Oxaliplatin vs. GEMOX	第III期非劣性 RCT (1:1) (NCT01470443)	222位轉移性膽道癌患者 (壺腹癌患者排除)	mPFS	XELOX (5.8個月) p>0.05 (非劣性)
				GEMOX (5.3個月)
			mOS	XELOX (10.6個月) p=0.131 (非劣性)
				GEMOX (10.4個月)

Gemcitabine	(ABC-02 試驗) [33]	之局部晚期或轉移性膽道癌或壺腹癌患者	mOS: 11.7 vs. 8.1 個月 (HR: 0.64; p<0.001)* mPFS: 8.0 vs. 5.0 個月 (HR: 0.63; p<0.001)*
GEMCarbo	第 II 期單臂試驗 (NCT00660140) ^[38]	48 位晚期膽道癌患者	ORR: 31.1% mOS: 10.6 個月 mPFS: 7.8 個月
Gemcitabine + Cisplatin + TS-1 (GCS) vs. GEMCIS	第 III 期 RCT (1:1) (KHBO 1401 試驗) ^[34]	246 位晚期膽道癌與壺腹癌患者	Median f/u: 15.6 個月 mOS: 13.5 vs. 12.6 個月 (HR: 0.79; p=0.046)* mPFS: 7.4 vs. 5.5 個月 (HR: 0.75; p=0.015)*
mGEMOX vs. 5-FU/LV vs. 支持性療法	單中心 RCT (1:1:1) (Sharma 等人試驗) ^[39]	81 位無法切除之膽囊癌患者	mOS: 9.5 vs. 4.6 vs. 4.5 個月 (p=0.039)* mPFS: 8.5 vs. 3.5 vs. 2.8 個月 (p<0.001)*
XELOX vs. GEMOX	第 III 期非劣性 RCT (1:1) (NCT01470443) ^[40]	222 位轉移性膽道癌患者 (壺腹癌患者被排除)	mPFS: 5.8 vs. 5.3 個月 mOS: 10.6 vs. 10.4 個月 (p=0.131)
Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel	第 II 期單臂試驗 (NCT02181634) ^[41]	74 位膽管癌患者	mPFS: 7.7 個月 mOS: 12.4 個月

第一線純化療個別療法劑量

[GEMCIS/Carbo]

Gemcitabine: 1000 mg/m² IV on D1 & D8 Q3W

Cisplatin: 25 mg/m² IV on D1 & D8 or Carboplatin AUC 2 on D1 & D3 Q3W

[GCS 三合一]

Gemcitabine: 1000 mg/m² IV on D1 Q2W

Cisplatin: 25 mg/m² IV on D1 Q2W

TS-1: 40 mg PO BID (BSA <1.25 m²); 50 mg PO BID (BSA < 1.25~1.5 m²); 60 mg PO BID (BSA ≥1.5 m²) for D1-D7 Q2W.

[mGEMOX]

Gemcitabine: 900 mg/m² IV on D1 & D8 Q3W

Oxaliplatin: 80 mg/m² IV on D1 & D8 Q3W

[XELOX]

Capecitabine 1000 mg/m² PO BID on D1-D14 Q3W

Oxaliplatin 130 mg/m² IV on D1 Q3W

[Gemcitabine+Nab-paclitaxel]

Nab-paclitaxel 125 mg/m² IV on D1, D8, D15 Q4W

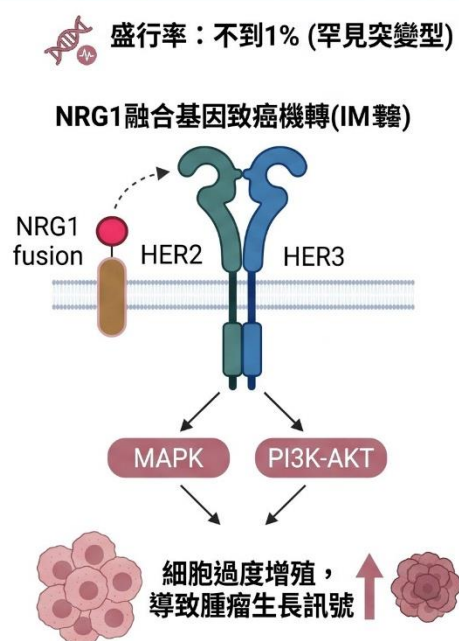
Gemcitabine 1000 mg/m², IV on D1, D8, D15 Q4W

AUC: area under the curve; f/u: follow-up; mOS: median overall survival), mPFS
median progression-free survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized
controlled trial.

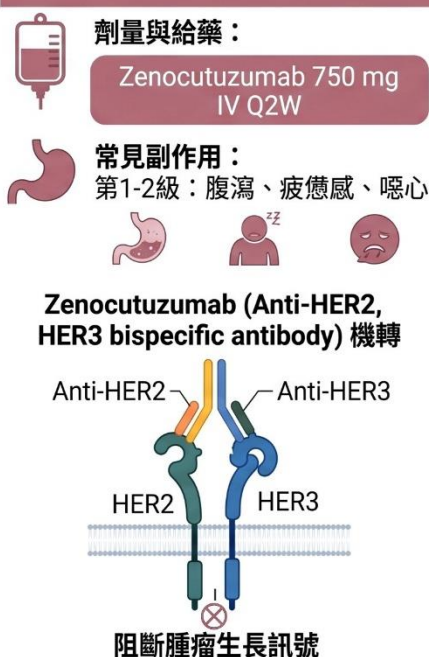
5.1.5 NRG1 融合基因之膽管癌一線療法 (限膽管癌，不適用膽囊與壺腹癌)

- **NRG1 (Neuregulin 1) 融合基因致癌機轉**：NRG1 融合蛋白結合 HER3，促使 HER2-HER3 形成二聚體，並過度活化下游的 MAPK 與 PI3K-AKT 訊息傳遞路徑，導致細胞過度增殖。NRG1 於膽管癌盛行率不到 1%，為罕見之突變型。
- **Zenocutuzumab (Anti-HER2, HER3 bispecific antibody)**：
 - **實證**：此雙特异性抗體在 II 期 eNRGy 試驗中證實，其於 NRG1 融合基因陽性膽管癌患者之效果。常見之副作用為腹瀉、疲憊感與噁心但大多為第 1-2 級。
 - **劑量**：750 mg IV Q2W。

NRG1 融合基因致癌機轉與盛行率



關鍵藥物 Zenocutuzumab



臨床試驗結果 (eNRGy試驗)



表 5.1.5 NRG1 融合基因之膽管癌療法

試驗組(無對照)	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Zenocutuzumab	單臂第 II 期試驗 (eNRGy 試驗) ^[42]	NRG1 融合基因陽性之固體腫瘤患者 (18 位膽管癌患者)	ORR: 36.8% mDOR: 7.4 個月 mPFS: 9.2 個月
Zenocutuzumab 750 mg IV Q2W			

mDOR: median duration of response; mPFS: median progression-free survival.

5.2 轉移性膽道癌的二線療法

後續治療策略上，主要依據次世代基因定序 (NGS) 是否檢出可治療之靶點，而決定以傳統二線化療或精準標靶/免疫療法進行治療。

轉移性膽道癌的二線療法總覽



無特定可治療基因突變	標準二線雙藥化療：FOLFOX (首選)、FOLFIRI 或 Liposomal irinotecan + 5-FU/LV	
次世代定序 NGS 檢出標靶靶點	FGFR2 融合/重排	Pemigatinib / Futibatinib / Erdafitinib
	HER2 (3+)	T-DXd / Zanidatamab / Tucatinib + Trastuzumab
	IDH1 突變	Ivosidenib
	MSI-H/dMMR	Pembrolizumab / Dostarlimab
	NTRK	Larotrectinib / Entrectinib / Repotrectinib
	RET	Selpercatinib

	BRAF V600E	Dabrafenib + Trametinib
	KRAS G12C	Adagrasib

5.2.1 二線標準化療：FOLFOX 或 FOLFIRI

膽道癌二線化療：以 5-FU 為基底的雙藥療法，包括：FOLFOX (首選)、FOLFIRI、nal-IRI + 5-FU/LV。

- **FOLFOX：**第三期 ABC-06 試驗納入曾接受一線 GEMCIS 後復發之膽道癌患者，結果顯示相較於症狀控制，第二線 FOLFOX 能顯著延長患者存活期。此為首個證實二線療法有效之大型對照性試驗，奠定了 FOLFOX 作為二線療法之標準地位。^[35]
- **FOLFIRI：**同一年發表的二期試驗則比較第二線使用 FOLFIRI 與 FOLFOX 於復發後膽道癌患者之效果。結果顯示兩療法在中位數存活期並無顯著差異，雖然各項數據均顯示 FOLFIRI 之療效有較差之趨勢。^[43]
- **Liposomal irinotecan + 5-FU/LV (nal-IRI + 5-FU/LV)：**一項統合分析整理了韓國與德國兩項 RCT 的數據，比較經 gemcitabine 療法後復發患者使用第二線 nal-IRI + 5-FU/LV 與 5-FU/LV 療法之效果。結果顯示 nal-IRI 的加入能顯著延長二線患者之無惡化存活期中位數。使得 Liposomal irinotecan 成為亦可選用的 5-FU 基底之療法。^[44]

表 5.2.1 轉移性膽道癌二線療法的關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
二線 FOLFOX vs. 症狀控制療法	第 III 期 RCT (1:1)(ABC-06 試驗) ^[35]	162 位經 GEMCIS 治療後復發之轉移性膽道癌或壺腹癌患者	Median f/u: 21.7 個月 mOS: 6.2 vs. 5.3 個月 (HR: 0.69; p=0.031)* mPFS: 4.0 個月 (對照組無數據)
二線 FOLFIRI vs. mFOLFOX	第 II 期 RCT (1:1)(NCT03464968) ^[43]	118 位經 GEMCIS 療法後復發之轉移性膽道癌患者	mOS: 5.7 vs. 6.3 個月 (p=0.677) mPFS: 2.1 vs. 2.8 個月 (p=0.974)
nal-IRI + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV	兩項 RCT 之統合資料(韓國 NIFTY+德國 NALIRICC 試驗) ^[44]	278 經含 gemcitabine 療法後復發之轉移性膽道癌患者	mPFS: 3.6 vs. 1.8 個月 (HR: 0.65; p<0.001)* mOS: 8.1 vs. 6.1 個月 (HR: 0.77; p=0.051) ORR: 17.5% vs. 2.8% (p<0.001)*

第二線個別療法劑量

[FOLFOX] (Q2W* 12 cycles)

Oxaliplatin 85 mg/m² IV on D1

Leucovorin 175 mg IV on D1

5-FU 400 mg/m² IV bolus, and 2400 mg/m² CIF for 46 hrs

[FOLFIRI] (Q2W 無特別限制總週期數)

Irinotecan 150 mg/m² IV on D1

Leucovorin 100 mg/m² IV on D1

5-FU 2400 mg/m² CIF for 46 hrs

[nal-IRI + 5-FU/LV] (Q2W 無特別限制總週期數)

Liposomal irinotecan 70 mg/m² IV on D1

Leucovorin 175 mg IV on D1

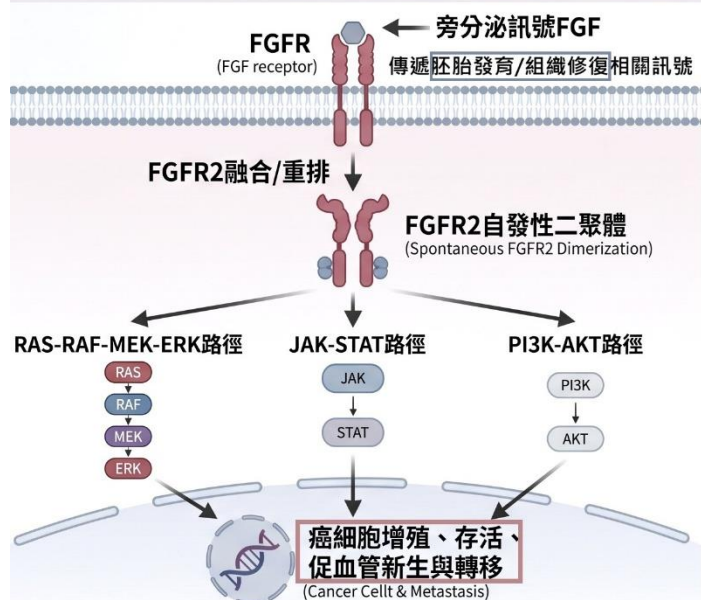
5-FU 400 mg/m² IV bolus, and 2400 mg/m² CIF for 46 hrs

HR: hazard ratio; f/u: follow-up; mOS: median overall survival), mPFS median progression-free survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial.

5.2.2 FGFR2 融合/重排患者之二線療法

- **FGFR2 融合/重排基因與致癌性**：FGFR (fibroblast growth factor receptor) 為細胞表面的 RTK，能接收周遭細胞的旁分泌訊號 FGF，並協助傳遞胚胎發育、組織修復相關的訊號。FGFR2 融合/重排會導致 FGFR2 自發性形成二聚體，進而啟動下游訊息傳遞路徑，包括 RAS-RAF-MEK-ERK、JAK-STAT 以及 PI3K-AKT 路徑，最終導致癌細胞增殖、存活、促血管新生與轉移。
- 肝內膽管癌患者中約 10-16%帶有 FGFR2 基因融合或重排。^[45]

FGFR2融合/重排機制與致癌性



FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) 為細胞表面的RTK，接收FGF訊號。融合/重排導致持續活化下游路徑。

與膽道癌關聯



可選擇之FGFR抑制劑治療

FGFR抑制劑



Erdafitinib
(Balversa®)



Pemigatinib
(Pemazyre®)



Futibatinib
(Lytgobil®)

目前三項藥品試於第二線的治療成果相當亮眼，能達到1-2年之中位數存活期。然而其第一線的使用尚需更多試驗數據加以證實。

- 可選擇之 FGFR 抑制劑：Erdafitinib、Pemigatinib、Futibatinib。目前三項藥品試於第二線的治療成果相當亮眼，能達到 1-2 年之中位數存活期。然而其第一線的使用尚需更多試驗數據加以證實。^[8]
- 選擇性 FGFR1-4 抑制劑-Erdafitinib：Erdafitinib 為首個 FDA 核可的選擇性 FGFR 抑制劑。第二期 RAGNAR 試驗納入 FGFR1-4 異常之轉移性非尿路上皮癌的固體癌症患者，其中 14% 為膽管癌患者。結果顯示 Erdafitinib 的給予能讓膽管癌患者達到 52%ORR 與 14.7 個月的中位數存期。^[46]
- 選擇性 FGFR1-3 抑制劑-Pemigatinib：第二期 FIGHT-202 試驗納入 FGFR2 融合/重排之膽管癌患者。結果顯示 Pemigatinib 能達到 37%ORR，且 OS 存活期中位數長達 17.5 個月。^[47]
- 選擇性不可逆 FGFR1-4 抑制劑-Futibatinib：為首個與 FGFR 形成不可逆鍵結的 FGFR 選擇性抑制劑，能克服部分 FGFR 抗藥性機轉。其第二期 FOENIX-CA2 試驗納入 FGFR2 融合/重排之轉移肝內膽管癌患者，結果顯示使用 Futibatinib 能達到 42%ORR，且存活期中位數長達 21.7 個月。^[48]

表 5.2.2 FGFR2 融合/重排患者之關鍵試驗

試驗組(無對照)	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Erdafitinib	第 II 期試驗 (RAGNAR 試驗) (14%膽管癌) ^[46]	FGFR1-4 異常經治療後復發轉移性之非尿路上皮癌患者	ORR: 52% mDOR: 5.5 個月 mPFS: 8.3 個月 mOS: 14.7 個月

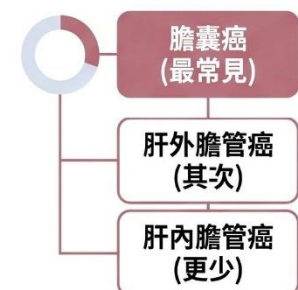
Pemigatinib	第 II 期試驗 (FIGHT-202) ^[47]	108 位 FGFR2 融合/ 重排陽性晚期經治療 後復發之膽管癌患者	ORR 37.0% mDOR: 9.1 個月 mPFS: 7.0 個月 mOS 17.5 個月
Futibatinib	第 II 期試驗 (FOENIX- CA2) ^[48]	FGFR2 融合/重排陽性 晚期經治療後復發之 肝內膽管癌患者	ORR: 42% mDOR: 9.7 個月 mPFS 9.0 個月 mOS: 21.7 個月

FGFR: fibroblast growth factor receptor; mDOR: median duration of response; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival. ORR: objective response rate.

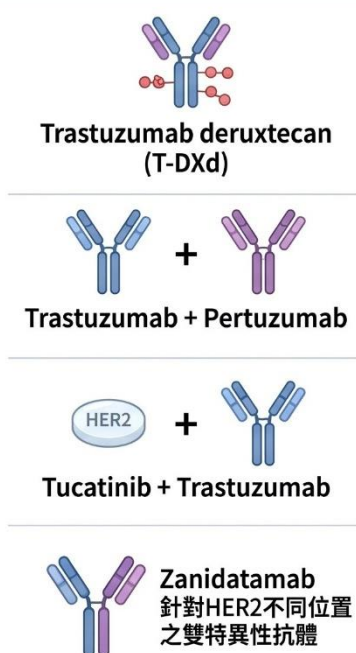
5.2.3 HER2 過度表現之膽道癌症

HER2過度表現 膽道癌症二線療法

膽道癌之關連



比率因IHC判讀、檢測方法與族群而異



關鍵試驗結果 (PICOS架構)

P 納入族群&人數	I 試驗組	S 試驗名稱與設計	O 關鍵結果
267 實體癌症 (含16位膽道癌 IHC3+)	 T-DXd	第II期 DESTINY- PanTumor02	ORR mOS mPFS
28 ERBB2異變 轉移性膽道癌	 Trastuzumab + Pertuzumab	第II期 TAPUR	ORR DCR
30 HER2陽性 轉移性膽道癌	 Tucatinib + Trastuzumab	第II期 SGNTUC-019	ORR mDOR mPFS
HER2 IHC 3+或2+ 不可切除或 轉移性膽道癌	 Zanidatamab	第IIb期 HERIZON- BTC-01 世代一	ORR mDOR mPFS

- HER2 過度表現於膽道癌之比率：整體約 20~30%，其中膽囊癌最常見，其次肝外膽管癌，肝內膽管癌則更少。該比率會因 IHC 判讀標準、檢測方法與族群而有不同。^[8]
- HER2 過度表現患者建議的二線療法：
 - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)
 - Trastuzumab + pertuzumab
 - Tucatinib + trastuzumab
 - Zanidatamab：為針對 HER2 不同位置之雙特異性抗體
- T-DXd：第二期 DESTINY-PanTumor02 試驗中納入了 16 名 HER2 IHC3+ 之膽道癌症

患者，期中 ORR 達到 56.3%。^[49]

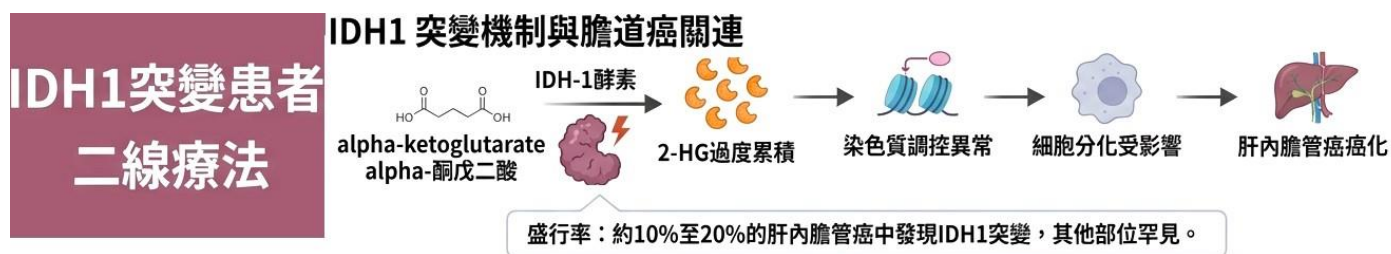
- **Pertuzumab + trastuzumab**：TAPUR 試驗證實 HER2 抗體合併療法，於 ERBB2 異變的轉移性膽道癌患者能達到 32%ORR。^[50]
- **Tucatinib+ trastuzumab**：在第二期 SGNTUC-019 研究中此合併療法能達到 46.7%ORR。^[51]
- **Zanidatamab**：第 II 期 HERIZON-BTC-01 試驗的世代 1 (IHC2+ 或 IHC3+) 族群中，使用 Zanidatamab 能達到 41.3%ORR。^[52]

表 5.2.3 抗 HER2 標靶療法之關鍵試驗

試驗組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	第 II 期試驗 (DESTINY-PanTumor02) ^[49]	267 位 HER2 IHC3+局部晚期/轉移性固體癌症患者 (16 位膽道癌)	[BTC IHC3+ 亞群] ORR 56.3% mOS 12.4 個月 mPFS: 7.4 個月
Trastuzumab + pertuzumab	第 II 期試驗 (TAPUR) ^[50]	28 位 ERBB2 異變的轉移性膽道癌患者	ORR: 32% DCR: 40%
Tucatinib + Trastuzumab	第 II 期試驗 (SGNTUC-019) ^[51]	30 位 HER2 陽性之轉移性膽道癌	ORR: 46.7% mDOR: 6.0 個月 mPFS: 5.5 個月
Zanidatamab	第 IIb 期試驗 (HERIZON-BTC-01 世代一) ^[52]	HER2 過度表現之 (IHC 3+或 2+)、不可切除或轉移性膽道癌	ORR: 41.3% mDOR: 12.9 個月 mPFS: 5.5 個月

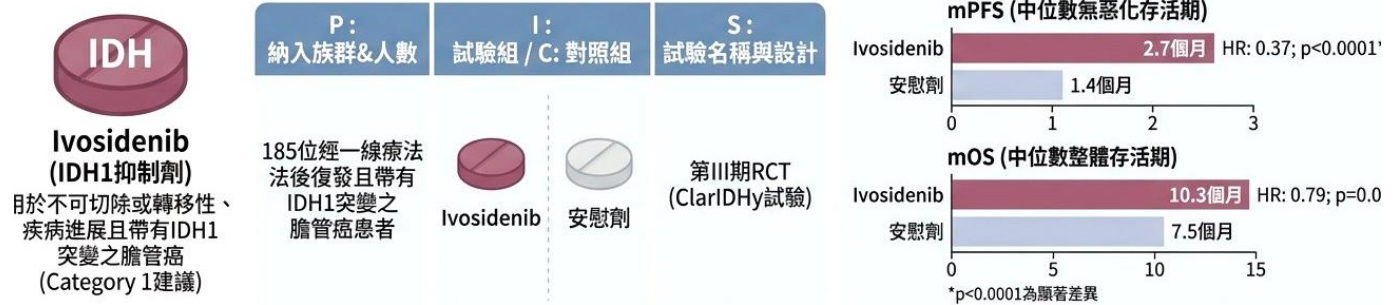
DCR: disease control rate; mDOR: median duration of response; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival. ORR: objective response rate.

5.2.4 IDH1 突變患者之二線療法



- **IDH-1 (isocitrate dehydrogenase-1, IDH-1)**：此酵素可將 alpha-ketoglutarate 轉化為一種異常代謝物 2-HG。IDH1 基因的活化突變會導致 2-HG 過度累積，造成染色質調控與細胞分化受到影響。目前被證實與部分肝內膽管癌的癌化有關。
- **盛行率**：IDH1 突變已被報告於約 10% 至 20% 的肝內膽管癌中，其他部位則罕見。

關鍵試驗：Ivosidenib (ClarIDHy試驗)



- **IDH1 抑制劑-Ivosidenib**：用於不可切除或轉移性、疾病進展且帶有 IDH1 突變之膽管癌。(Category 1 建議)
- **實證結果**：第三期 ClarIDHy 試驗納入 IDH1 突變且一線療法後復發之膽管癌，結果顯示 ivosidenib 相較於安慰劑可延長 mPFS，但對於 mOS 未達到顯著差異。^[53]

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Ivosidenib vs. 安慰劑	第 III 期 RCT (ClarIDHy 試驗) ^[53]	185 位經一線療法後復發且帶有 IDH1 突變之膽管癌患者	mPFS: 2.7 vs. 1.4 個月 (HR: 0.37; $p < 0.0001$)* mOS: 10.3 vs. 7.5 個月 (HR: 0.79; $p = 0.09$)

HR: hazard ratio; f/u: follow-up; mOS: median overall survival), mPFS median progression-free survival; RCT: randomized controlled trial.

5.3 轉移性壺腹癌之治療

5.3.1 轉移性壺腹癌之一線治療^[10]

於目前缺乏針對壺腹癌的大型臨床試驗，其全身性治療選擇是由其他相關消化道癌種的實證數據外推 (Extrapolated) 而來。故實證等級較低 (Category 2B)。晚期與轉移性壺腹腺癌之一線療法需依據組織學亞型 (胰膽道/混合型 vs. 腸型)、ECOG 體能狀態 (PS) 進行選擇。

由於缺乏大型臨床試驗，全身性治療選擇主要由其他相關消化道癌種（膽道癌、胰臟癌、大腸直腸癌）外推（Extrapolated）而來，實證等級較低（Category 2B）。治療選擇依據：組織學亞型及ECOG體能狀態。

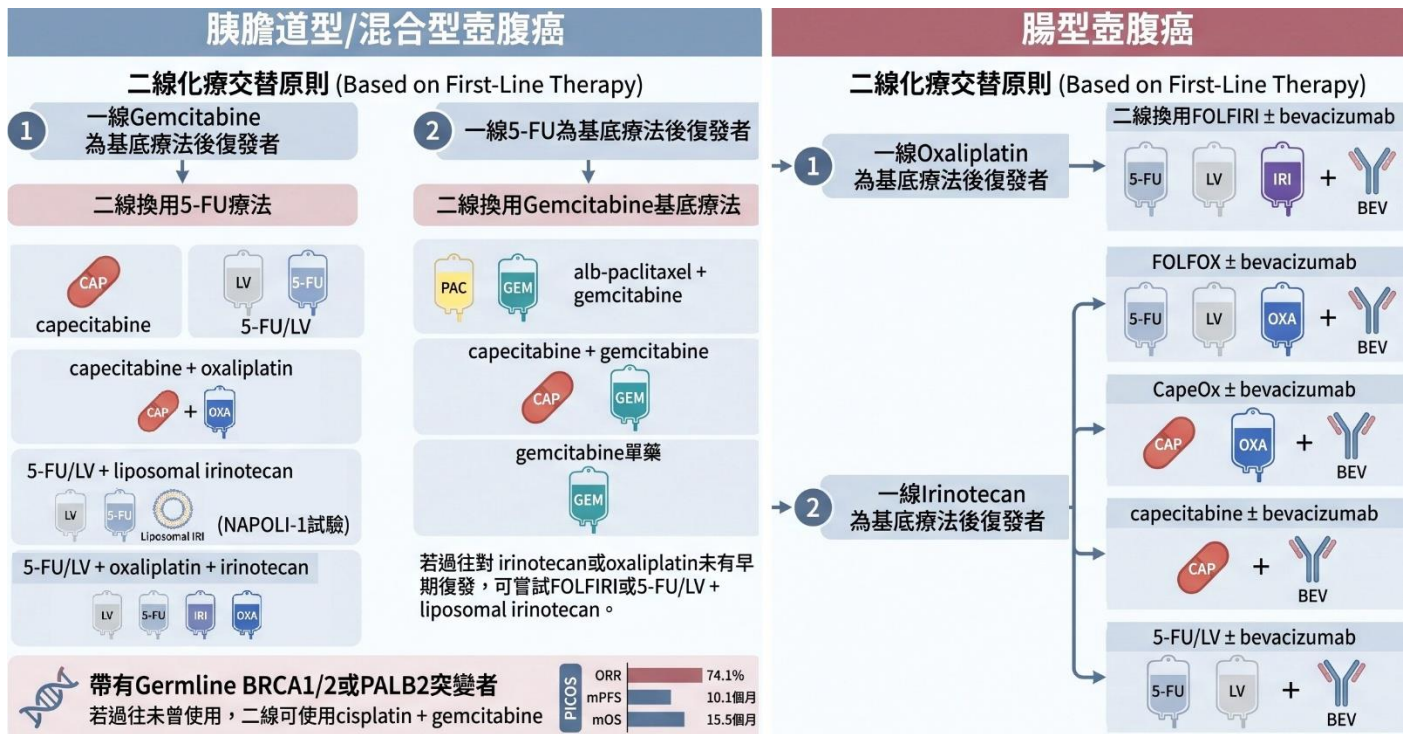
胰膽道型/混合型壺腹癌	腸型壺腹癌
ECOG 良好/中等	ECOG 良好/中等
第一線建議療法 (Category 2B)	第一線建議療法 (Category 2B，參考大腸直腸癌數據)
 +  +  +  Durvalumab + Gemcitabine + Cisplatin (部分含壺腹癌試驗數據)  +  Gemcitabine + Cisplatin  +  Gemcitabine + Nab-paclitaxel  +  Gemcitabine + Capecitabine  +  5-FU/LV + Oxaliplatin [限 PS 0-1]  +  +  +  5-FU/LV + Irinotecan + Oxaliplatin (FOLFIRINOX)  +  +  +  5-FU/LV + Liposomal Irinotecan + Oxaliplatin (NALIRIFOX)	 +  Capecitabine + Oxaliplatin (CapeOx)  +  +  5-FU/LV + Oxaliplatin (FOLFOX)  +  +  5-FU/LV + Irinotecan (FOLFIRI)  ± Bevacizumab (BV) [中等 PS]  +  5-FU/LV +  Capecitabine
ECOG 體能狀態差 (Poor PS, ECOG 3)	ECOG 體能狀態差 (Poor PS, ECOG 3)
第一線建議療法 (以降低毒性為考量)	第一線建議療法 (以降低毒性為考量)
 Gemcitabine  +  5-FU/LV  Capecitabine  或支持性療法 (Best Supportive Care)	 +  5-FU/LV  Capecitabine  或支持性療法 (Best Supportive Care)

- 胰膽道型/混合型壺腹癌選擇：包含膽道癌一線療法其一的 Durvalumab+ GemCis (該試驗有包含部分壺腹癌)、或胰臟癌一線療法其一的 FOLFIRINOX。
- 腸型壺腹癌：則參考大腸直腸癌一線療法的 CapeOx/ FOLFIRI/ FOLFOX ± Bevacizumab。
- 體能狀態較差 (ECOG PS 3) 的族群：無論組織亞型為何，治療以單藥化療為主 (5-FU/LV、Capecitabine、或是 Gemcitabine)，以降低治療毒性為首要考量。

表 5.3.1 轉移性壺腹癌之一線治療建議^[10]

組織學亞型	ECOG 狀態	第一線建議療法 (皆為 Category 2B)
胰膽道型/ 混合型壺腹癌	良好/中等	Durvalumab+ GemCis GemCis Gemcitabine + Nab-paclitaxel Gemcitabine + Capecitabine FOLFOX [限 PS 0-1]：mFOLFIRINOX、NALIRIFOX
	體能狀態差	Gemcitabine、5-FU/LV、Capecitabine 或支持性療法
腸型壺腹癌	良好/中等	CapeOx/ FOLFIRI/ FOLFOX ± BV [中等 PS] 5-FU/LV 或 Capecitabine
	體能狀態差	5-FU/LV、Capecitabine 或 支持性療法

5.3.2 轉移性壺腹癌之二線治療^[10]



胰膽道型/混合型壺腹癌二線化療交替原則：

- 一線 Gemcitabine 為基底之療法後復發者，二線換用 5-FU 療法。包含 capecitabine、CapeOx、5-FU/LV、5-FU/LV + liposomal irinotecan (NAPOLI-1 試驗)、FOLFIRI、mFOLFIRINOX 或 FOLFOX。
- 一線 5-FU 為基底之療法後復發者，二線換用 Gemcitabine 基底之療法。包含 alb-paclitaxel + gemcitabine、capecitabine + gemcitabine 或 gemcitabine 單藥。若過往對 irinotecan 或 oxaliplatin 未有早期復發，可嘗試 FOLFIRI 或 5-FU/LV + liposomal irinotecan。
- 帶有 Germline BRCA1/2 或 PALB2 突變者：若過往未曾使用，二線可使用 cisplatin + gemcitabine (ORR 74.1%，mPFS 10.1 個月，mOS 15.5 個月)。

腸型壺腹癌二線化療交替原則：

- 一線 Oxaliplatin 為基底之療法後復發者：二線換用 FOLFIRI ± bevacizumab。
- 一線 Irinotecan 為基底之療法後復發者：二線換用 FOLFOX ± bevacizumab、CapeOx ± bevacizumab、capecitabine ± bevacizumab 或 5-FU/LV ± bevacizumab。

5.4 不限癌別之治療 (Tumor-agnostic treatment)

5.4.1 MSI-H/dMMR：免疫檢查點抑制劑

- MSI-H 或 MMR 缺陷固體腫瘤患者 (包含膽道癌症)：此類患者對免疫檢查點抑制具有顯

著較高的 ORR 與維持反應期。

MSI-H/dMMR患者療法

MSI-H或dMMR固體腫瘤患者 (包含膽道癌症)：對免疫檢查點抑制具有顯著較高的ORR與維持反應期



Pembrolizumab

MSI-H/dMMR BTC (一線/後線 TMB-H固體腫瘤 (後線))

關鍵試驗結果 (PICOS架構)					
	P 納入族群&人數	I 試驗組	S 試驗名稱與設計	O 關鍵結果	
KEYNOTE-158 (Pembrolizumab) BTC MSI-H/dMMR	233位非CRC MSI-H/dMMR (含22位膽道癌)	Pembrolizumab (單藥)	第II期 KEYNOTE-158	[膽道癌亞群]	
				ORR	40.9%
				mOS	24.3個月
KEYNOTE-158 (Pembrolizumab) TMB-H	102名 TMB-H固體腫瘤	Pembrolizumab (單藥)	第II期 KEYNOTE-158	mPFS	4.2個月
				ORR	29%
GARNET (Dostarlimab) MSI-H/dMMR	晚期/復發性 MSI-H/dMMR 或POLE突變非 子宮內膜固體腫瘤	Dostarlimab (單藥)	第I期 GARNET	[腫瘤TMB-H族群]	
				ORR	43.1%
				mPFS	7.1個月
CheckMate 848 (Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab)	201位未經免疫 療法之轉移性 TMB-H固體腫瘤 (2:1隨機)	Nivolumab + Ipilimumab	第II期 CheckMate 848	[腫瘤TMB-H族群]	
				Nivo+Ipi	38.6%
				Nivo mono	29.8%
				[血液TMB-H族群]	
				Nivo+Ipi	22.5%
				Nivo mono	15.6%

- **Pembrolizumab**：為不可切除或轉移性 MSI-H/dMMR 膽道癌症之第一線或後線治療；而對於 TMB-H 患者則僅限後線治療。^[54]
 - 根據第 II 期 KEYNOTE-158 試驗中 22 位 MSI-H/dMMR 膽道癌患者的治療結果，Pembrolizumab 單藥療法能達到約四成 ORR 與約 2 年的 OS。
 - 而在 102 名帶有 TMB-H 的固體腫瘤患者中，Pembrolizumab 單藥療法則能達到 29%ORR。但 TMB-H 在膽道癌是極罕見亞群，該試驗未受納到任何一位膽道癌患者，故此適應症僅限於後線治療。
- **Dostarlimab**：第一期 GARNET 試驗納入晚期或復發性 MSI-H/dMMR 或 POLE 突變之非子宮內膜實體腫瘤患者。該世代 ORR 為 43.1%，mPFS 中位數為 7.1 個月。^[55]
- **Nivolumab + Ipilimumab**：第二期 CheckMate 848 試驗證實對於未經免疫治療之不可切除或轉移性 TMB-H 固體腫瘤患者，Nivolumab 併用 ipilimumab 能達到接近四成 ORR。而對於僅有血液中 ctDNA 帶有 TMB-H 的患者，亦可能從此合併療法獲益。^[56]

表 5.3.1 MSI-H/dMMR 患者之關鍵試驗結果

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Pembrolizumab	第 II 期單臂 (KEYNOTE-158 試驗) ^[54]	233 位標準治療失敗 後 MSI-H /dMMR 之 非 CRC 固體腫瘤患者 (22 位膽道癌)	[膽道癌亞群] ORR: 40.9% mPFS: 4.2 個月 mOS: 24.3 個月

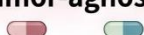
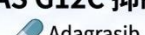
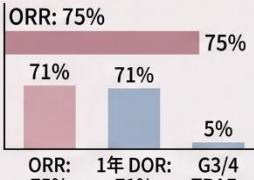
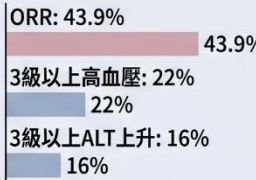
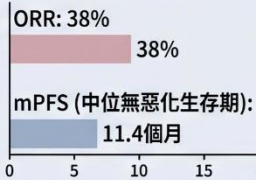
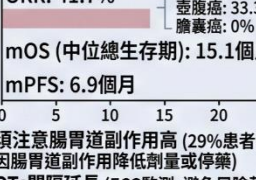
Pembrolizumab	第 II 期單臂 (KEYNOTE-158 試驗) ^[54]	102 名 TMB-H 固體 腫瘤患者	ORR: 29%
Dostarlimab	第 I 期 (GARNET 研 究) ^[55]	晚期或復發性 MSI- H/dMMR 或 POLE 突變之非子宮內膜固 體腫瘤患者	ORR: 43.1% mPFS: 7.1 個月
Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab 單藥	第 II 期 (Checkmate 848 試驗) (2:1) ^[56]	201 位未經免疫療法 之不可切除或轉移性 TMB-H 固體腫瘤患 者	[腫瘤 TMB-H 族群] ORR: 38.6% vs. 29.8% [血液 TMB-H 族群] ORR: 22.5% vs. 15.6%

mDOR: median duration of response; mOS: median overall survival; mPFS: median progression-free survival. ORR: objective response rate. TRAEs: treatment related adverse events.

5.4.2 不限癌別之罕見基因突變治療

- 帶有罕見基因突變的膽道癌或壺腹癌患者 (如 NTRK 融合基因、RET 基因融合、BRAF V600E 突變以及 KRAS G12C 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。

 膽道癌或壺腹癌患者若帶有罕見基因突變 (如 NTRK 融合基因、RET 基因融合、BRAF V600E 突變以及 KRAS G12C 突變)，針對性標靶治療中獲益。 

TRK 融合基因	RET 基因融合	BRAF V600E 突變	KRAS G12C 突變
 NTRK 抑制劑  Larotrectinib Entrectinib Repotrectinib 在胃腸道癌症中極其罕見	 選擇性 RET 抑制劑  Selpercatinib	 RAF + MEK 抑制劑 (Tumor-agnostic)  Dabrafenib + Trametinib	 不可逆選擇性 KRAS G12C 抑制劑  Adagrasib
S 第 I/II 期單臂試驗 P 55 位 TRK 融合基因陽性之 固體腫瘤患者 I Larotrectinib O 	S LIBRETTO-001 試驗 (第 II 期單臂試驗) P 45 位 RET 融合基因陽性之 固體腫瘤患者 I Selpercatinib O 	S NCI-MATCH 試驗 (第 II 期單臂試驗) P 29 位 BRAF V600E 突變之 固體腫瘤患者 I Dabrafenib + Trametinib O 	S KRYSTAL-1 (第 II 期單臂試驗) P 64 位 KRAS G12C 突變固體腫瘤患者 (含 8 例膽管癌 CCA、3 例壺腹癌、1 例膽囊癌) I Adagrasib O [膽道與壺腹癌族群 subset] 

 須注意腸胃副作用高 (29% 患者需因腸胃副作用降低劑量或停藥)
 QTc 間隔延長 (ECG 監測，避免風險藥物)

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 陽性固體腫瘤患者中的 ORR 高達 7 成左右，且療效持續時間長。[57]

RET 融合基因：

- **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%)。[58]

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。[59]

KRAS G12C 突變：

- **不可逆選擇性 KRAS G12C 抑制劑-Adagrasib**：第二期 KRYSTAL-1 試驗探討 adagrasib 在帶有 KRAS G12C 突變之不可切除固體腫瘤患者中的療效。結果顯示在膽道癌症患者中能達到 41.7% ORR。[60]
須注意此藥的腸胃道副作用高，29% 患者於試驗中需因腸胃道副作用降低劑量或停藥。另外此藥會延長 QTc 間隔，使用前後建議監測 ECG 並避免具有同樣風險的藥物。

表 5.3.2 帶有特殊基因突變之固體腫瘤患者二線療法之關鍵試驗

試驗組(無對照)	試驗設計	納入族群	關鍵結果
Larotrectinib	第 I/II 期單臂試驗 ^[57]	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) ^[58]	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) ^[59]	29 位 BRAF V600E 突變之固體腫瘤患者	ORR: 38% mPFS: 11.4 個月
Adagrasib	第 II 期單臂試驗 (KRYSTAL-1) ^[60]	64 位 KRAS G12C 突變固體腫瘤患者 (含 8 例膽管癌 CCA、3 例壺腹癌、1 例膽囊癌)	[膽道與壺腹癌族群] ORR 41.7% (膽管癌: 50.0%; 壺腹癌: 33.3%; 膽囊癌 0%) mOS: 15.1 個月 mPFS: 6.9 個月

Larotrectinib: 100 mg PO BID

Selpercatinib: 160 mg PO BID

Dabrafenib: 150 mg PO BID; **Trametinib:** 2 mg PO QD

Adagrasib: 600 mg PO BID

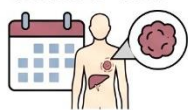
DOR: duration of response; HR: hazard ratio; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; mPFS: median progression-free survival. RCT: randomized controlled trial; TRAEs: treatment-related adverse events.

第六章、膽道癌之追蹤與支持性療法

6.1 膽道癌之追蹤

復發概況

復發高峰期



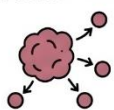
高達60-70%
之復發集中於此

中位復發時間



約9.5個月

復發位置



遠端轉移
較常見

追蹤時程 (可參考)



術後2年內：每3-6個月安排一次影像檢查
第2-5年：每6-12個月安排一次
或依臨床需求調整

影像追蹤建議



• 胸部CT (±顯影劑)



• 腹部及骨盆CT (建議含顯影劑)或 MRI

腫瘤標記追蹤建議



可考慮追蹤標記作為
檢測復發之部分參考



CEA



CA 19-9

追蹤原則

目前國際尚無單一標準時程

臨床建議參考

Capecitabine



BILCAP
試驗模式

BILCAP試驗追蹤模式

個別評估



由多專科團隊
個別化評估

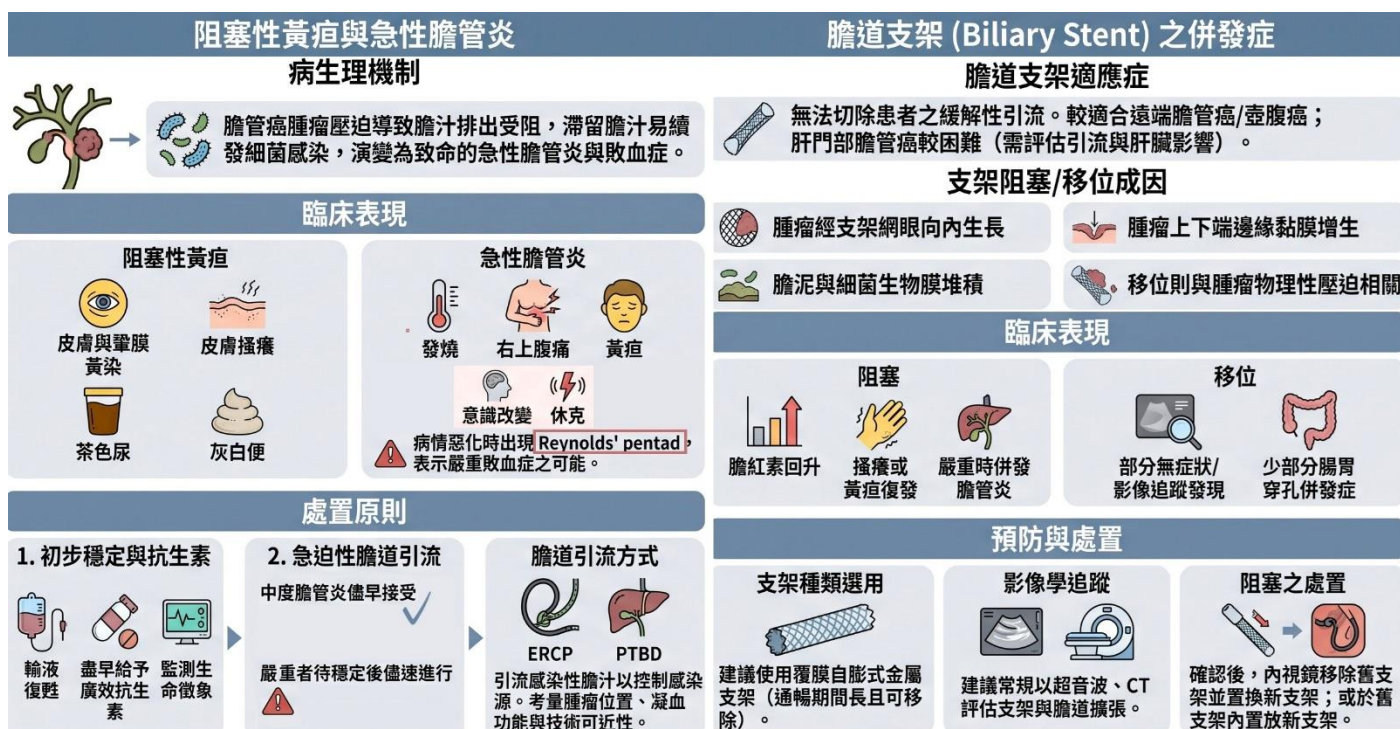
6.1.1 膽道癌復發概況與追蹤要點^[8]

- 復發高峰期：高達 60-70%之復發集中於術後 2 年內 (中位復發時間約 9.5 個月)，且以遠端轉移較常見。[61]
- 追蹤原則：目前國際尚無單一標準時程，臨床建議參考 Capecitabine 的 BILCAP 試驗追蹤模式，並由多專科團隊個別化評估。

6.1.2 手術後追蹤建議^[8]

- 可參考之追蹤時程：建議患者於術後 2 年內需每 3-6 個月安排一次影像檢查，第 2-5 年每 6-12 個月安排一次，或依臨床需求調整。
- 影像追蹤建議：胸部 CT (±顯影劑) + 腹部及骨盆 CT (建議含顯影劑)或 MRI。
- 腫瘤標記追蹤建議：可考慮追蹤 CEA 與 CA 19-9 兩種標記作為檢測復發之部分參考。

6.2 膽道與壺腹癌併發症之照護



6.2.1 阻塞性黃疸與急性膽管炎^[62]

- **病生理機制**：膽管癌腫瘤直接壓迫管腔導致膽汁排出受阻，滯留之膽汁極易續發腸道細菌逆行性感染，演變為致命的急性膽管炎與敗血症。
- **臨床表現**：
 - **阻塞性黃疸**：皮膚與鞏膜黃染、皮膚搔癢、茶色尿、灰白便 (陶土便)
 - **急性膽管炎**：典型表現為 Charcot's triad (發燒、右上腹痛、黃疸)。病情惡化時可出現 Reynolds' pentad (再加上意識改變與休克)，表示嚴重敗血症之可能。
- **處置原則**：
 - **初步穩定與抗生素**：輸液復甦、盡早給予廣效抗生素、監測生命徵象
 - **急迫性膽道引流**：中度膽管炎建議儘早接受內視鏡或經皮穿肝膽道引流。較嚴重之患者則待生命徵象與血液動力學穩定後，儘速進行膽道引流。
 - **膽道引流方式**：可選擇內視鏡 ERCP 或經皮 PTBD，將滯留之感染性膽汁引流以達到感染源控制。需綜合考量腫瘤位置 (腫瘤擴散風險)、病人凝血功能與技術可近性。

6.2.2 膽道支架 (Biliary Stent) 之併發症：支架阻塞/移位^[63]

- **膽道支架適應症**：對於無法切除患者之緩解性引流方式。較適合使用於遠端膽管癌或是壺腹癌；對於肝門部膽管癌則較困難 (需評估單側或雙側引流與對肝臟影響)。
- **支架阻塞/移位成因**：腫瘤經支架網眼向內生長、腫瘤上下端邊緣的黏膜增生反應、膽泥 (sludge) 與細菌生物膜堆積於支架管腔。移位則與腫瘤物理性壓迫較相關。

- **臨床表現：**
 - **支架阻塞：**膽紅素回升、搔癢或黃疸復發，嚴重時會併發膽管炎。
 - **支架移位：**部分患者無症狀，並由影像追蹤時意外發現。少部分患者可能有腸胃穿孔併發症。
- **預防與處置：**
 - **支架種類選用：**建議使用具有覆膜的自膨式金屬支架 (Covered self-expandable metal stent)，因其通暢期間長，且具有可移除性。
 - **影像學追蹤：**建議常規以超音波、CT 評估支架位置與膽道擴張程度。
 - **阻塞之處置：**經超音波或 CT 確認後，以內視鏡療法進行**舊支架移除與置換新支架**。部分情況下無法移除舊支架，則可能於**支架內置放新支架**。

6.3 膽道癌用藥副作用之管理

6.3.1 膽道癌化療藥物相關副作用

- 膽道癌症最常使用的化療藥物包括晚期與轉移性全身性療法首選的 **Gemcitabine 與白金類藥物**；其次為輔助療法使用的 **Capecitabine**。其餘為二線療法可能用的 5-FU、Oxaliplatin 與 Irinotecan。詳細之注意事項與預防照護如下表：

表 6.3.1 膽道癌化療藥物常見副作用之預防與處置

膽道癌化療藥物	常見副作用	預防與照護
Gemcitabine	皮疹、肝功能上升、骨髓抑制	● 輸注時間限制在 30 分鐘 ● 監測 CBC、肝功能與皮膚狀況
Cisplatin	噁心嘔吐、腎毒性、離子異常、周邊神經毒性、耳毒性 (耳鳴、高音頻聽力喪失)	● 給予標準高致吐性預防組合療法 ● 給予足夠的前後 Hydration ● 監測 CBC、腎功能、$K^+/Mg^{2+}/Ca^{2+}$，追蹤患者手麻腳麻狀況、聽力檢查
Carboplatin	血小板低下、嗜中性白血球低下、蓄積性過敏反應	● 按照 Calvert formula 準確計算劑量 ● 監測 CBC、腎功能、輸注期間過敏反應
Capecitabine, 5-FU	手足症候群 (紅斑/脫屑/起水泡)、口腔黏膜炎	● 皮膚照護：預防性塗抹尿素保濕乳霜 ● 監測 CBC、黏膜狀況、腸胃道症狀
Oxaliplatin	骨髓抑制、周邊神經病變	● 監測 CBC 追蹤患者手麻腳麻狀況
Irinotecan, Liposomal irinotecan	早發性/晚發性腹瀉、嗜中性球低下	● 預防性給予 Atropine 0.25-1 mg ● 晚發性腹瀉給予 loperamide 4 mg 治療 ● 監測 CBC、腸胃道症狀

6.3.2 免疫相關副作用 (Immune-Related Adverse Events, irAEs)^[64]

- 免疫檢查點抑制劑 (ICIs) 為目前轉移性膽道癌首選療法組成之一，免疫相關副作用 (irAEs) 之預防與照護相當重要。

免疫檢查點抑制劑 (ICIs) 之相對禁忌症	免疫療法相關副作用機制	irAEs 常見部位與表現	irAEs 分級處置原則
非絕對但 irAE 風險更高 自體免疫疾病 高達四至五成患者曾發生惡化 (flare)。僅控制良好且嚴重度低者考慮使用。 慢性病毒感染 給藥前需仔細確認感染之控制狀況。 固體器官移植 可能大幅增加排斥移植植物之可能，一般不建議使用。 血液幹細胞移植 可能大幅提升 GvHD 風險，一般不建議使用。		皮膚 皮疹、搔癢 (最常見，通常早期出現)。 腸胃道 腹瀉、結腸炎。需監測排便次數，排除感染。 內分泌 甲狀腺功能異常、腦下垂體炎、第一型糖尿病。通常永久性，需長期荷爾蒙補充。 肺部 間質性肺炎 (最嚴重且可能致死)。症狀：咳嗽、呼吸困難、血氧下降。 肝臟 肝指數 (AST/ALT) 升高。	Grade 1 (輕微) 維持 ICI 治療。給予症狀治療並密切追蹤。 Grade 2 (中度) 暫停免疫治療。考慮中等劑量類固醇 (Prednisone 0.5-1 mg/kg/day)，待緩解後慢慢減量 (taper)。(皮膚可用強效外用；腸胃可用口服不吸收性；肺炎需儘早高劑量) Grade 3 (嚴重) 暫停免疫治療。立即開始高劑量類固醇 (Prednisone 1-2 mg/kg/day 或 IV)。需4-6週內緩慢減量。若48-72小時無改善，考慮其他免疫抑制劑 (如 Infliximab，肝毒性禁用)。 Grade 4 (危及生命) 通常永久停止 ICI 治療 (內分泌除外)。需住院，給予高劑量類固醇並加上更强免疫抑制療法。

- 免疫檢查點抑制劑之相對禁忌症 (非絕對但 irAE 風險更高)：
 - 自體免疫疾病**：高達四至五成具有自體免疫疾病背景的患者，在免疫檢查點抑制劑治療期間曾發生自體免疫疾病惡化 (flare) 之情形。僅控制良好且自體免疫疾病嚴重度低之患者可能考慮使用 ICI。
 - 慢性病毒感染**：如曾感染 HCV、HBV、HIV。給藥前需仔細確認感染之控制狀況。
 - 固體器官移植**：使用 ICI 可能大幅增加排斥移植植物之可能，一般來說不建議使用 ICI。
 - 血液幹細胞移植**：曾移植過患者，使用免疫檢查點抑制劑可能會大幅提升 GvHD 風險，一般來說不建議使用 ICI。
- 免疫療法相關副作用機制**：免疫檢查點抑制劑透過活化 T 細胞攻擊腫瘤，同時也可能導致正常組織被攻擊。irAEs 可發生在任何器官，發作時間不可預測。

irAEs 常見部位：

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

- **肝臟**：肝指數 (AST/ALT) 升高。

irAEs 分級處置原則：

- **Grade 1 (輕微)**：維持 ICI 治療，給予症狀治療並密切追蹤。
- **Grade 2 (中度)**：暫停免疫治療，直到副作用緩解至 Grade 1 或消失。若持續不退，考慮開始使用中等劑量全身性類固醇 (Prednisone 或 Methylprednisolone IV 0.5-1 mg/kg/day)，待緩解後慢慢減量 (taper)。
 - 若為皮膚毒性則可使用強效外用類固醇。
 - 腸胃毒性則可考慮使用口服不吸收性類固醇。
 - 若為二級之間質性肺炎，經排除其他原因應儘早給予高劑量全身性類固醇 (Prednisone 或 Methylprednisolone IV 1-2 mg/kg/day)。
- **Grade 3 (嚴重)**：暫停免疫治療。立即開始高劑量全身性皮質性類固醇 (Prednisone 1-2 mg/kg/day 或 IV methylprednisolone)。類固醇需在 4-6 週內緩慢減量。若 48-72 小時內嚴重程度未能有效降低，需考慮其他免疫抑制劑 (如 Infliximab，但肝毒性病患禁用)。
- **Grade 4 (危及生命)**：通常永久停止 ICI 治療 (內分泌副作用除外)。需住院並給予高劑量類固醇並加上更強的免疫抑制療法。

6.3.3 標靶藥物相關副作用

膽道癌症使用標靶之患者佔少數，須按照特定標靶藥物之副作用進行預防與處置。

選擇性FGFR2抑制劑	HER2單株抗體/ 雙特異性抗體	BRAF抑制劑 + MEK抑制劑	NTRK抑制劑	RET抑制劑
 Pemigatinib Futibatinib Erdafitinib  皮膚毒性 (皮疹、甲溝炎)  乾眼症 需預防性給予人工淚液  高血磷 持續追蹤血磷，必要時低磷飲食/磷結合劑  味覺障礙	  心臟毒性  腹瀉  皮疹 T-DXd  特別注意間質性肺炎 (ILD) 嚴重副作用 Tucatinib  腹瀉非常常見，建議用藥前使用 loperamide 預防 Zanidatamab / Zenocutuzumab  特別注意輸注相關不良反應較高	 Dabrafenib Trametinib  噁心  腹瀉  皮疹  罕見但嚴重則為惡性高熱	 Larotrectinib Entrectinib Repotrectinib  須注意獨特的中樞神經毒性  頭暈  運動失調  感覺異常  記憶障礙	 Selpercatinib  高血壓 定期監測血壓  肝毒性 定期監測肝指數  QTc間隔延長 治療前測基準ECG，並定期監測
選擇性KRAS G12C抑制劑			IDH抑制劑	
 Adagrasib  噁心嘔吐 監測排便情況  肝毒性 定期監測肝指數			 Ivosidenib  腹瀉 監測排便情況  QTc間隔延長 治療前測基準ECG，並定期監測	

- **選擇性 FGFR2 抑制劑** (如 Pemigatinib、Futibatinib、Erdafitinib)：常見副作用為皮膚毒性 (皮疹、甲溝炎)、乾眼症、高血磷與味覺障礙。需預防性給予人工淚液，並持續追

蹤血磷數值，必要時行低磷飲食甚至服用磷結合劑。

- **HER2 單株抗體/雙特異性抗體**：共通之副作用為心臟毒性、腹瀉與皮疹。T-DXd 則需特別注意間質性肺炎 (ILD) 之嚴重副作用；Tucatinib 造成之腹瀉非常常見，仿單建議開始用藥前必須使用 loperamide 預防；而 Zanidatamab 與 Zenocutuzumab 等 BsAb 則需特別注意輸注相關不良反應較高。
- **IDH 抑制劑** (如：Ivosidenib)：常見副作用為腹瀉與 QTc 間隔延長。治療前需測基準 ECG，並定期監測 ECG 與排便情況。
- **BRAF 抑制劑 + MEK 抑制劑**：副作用包括噁心、腹瀉與皮疹，罕見但嚴重則為惡性高熱。
- **NTRK 抑制劑**：須注意其獨特的中樞神經毒性，包括頭暈、運動失調、感覺異常與記憶障礙。
- **RET 抑制劑**：常見副作用為高血壓、肝毒性與 QTc 間隔延長。治療前需測基準 ECG，並定期監測血壓、ECG、腸胃毒性與肝指數
- **選擇性 KRAS G12C 抑制劑** (如：Adagrasib)：常見副作用為腹瀉、噁心嘔吐、肝毒性與 QTc 間隔延長。治療前需測基準 ECG，並定期監測 ECG、腸胃毒性與肝指數。

表 6.3.3 膽道與壺腹癌相關標靶藥物副作用之預防處置

膽道癌標靶藥物	常見副作用	預防與照護
Trastuzumab; Pertuzumab	皮疹、腹瀉、心毒性 (可逆性)	● 追蹤心臟超音波 LVEF 數值 ● 監測皮疹、腹瀉
T-DXd	骨髓毒性、間質性肺炎 (ILD)	● 監測並衛教病人觀察呼吸道症狀變化 ● 若發生 2 級以上 ILD 永久停藥並給予全身性高劑量類固醇
Tucatinib	嚴重腹瀉、肝指數異常	● 治療初期衛教病人備妥 Loperamide，若發生 2 級以上 (含) 腹瀉及時服藥。 ● 追蹤肝指數
Zanidatamab Zenocutuzumab	輸注相關不良反應	● 給予預防輸注反應藥物，輸注期間密集監測
Pemigatinib Futibatinib Erdafitinib	皮膚乾燥、甲溝炎、乾眼症、味覺障礙、掉髮、高血磷症	● 追蹤血磷並減少高磷食物攝取 ● 常規給予無防腐劑人工淚液
Larotrectinib Entrectinib Repotrectinib	頭暈、運動失調、感覺異常與記憶障礙、便秘	● 服藥期間注意防範跌倒，避免操作危險機械或駕駛

Selpercatinib	高血壓、肝毒性、QTc 間隔延長、出血、傷口癒合不良	- 追蹤肝指數與血壓，若過高應服用降血壓藥物 (如 CCB/ACEI) - 術前至少暫停藥物七天
Dabrafenib + Trametinib	噁心、腹瀉、皮疹、惡性高熱	追蹤皮膚、腸胃道不良反應。
Adagrasib	噁心嘔吐、腹瀉、QTc 間隔延長、肝毒性	- 追蹤排便狀況、肝指數 - 監測與追蹤 ECG
Ivosidenib	疲倦、關節痛、皮疹、QTc 間隔延長	監測與追蹤 ECG

ECG: electrocardiography; LVEF: left ventricular ejection fraction; ILD: interstitial lung disease. *本表格資訊整理自各藥物美國 FDA 仿單，詳細劑量調整與完整警語請參閱各藥物最新版仿單。

結語

1. 膽道癌依解剖位置分為肝內、肝門、遠端膽道癌與膽囊癌四大類，慢性膽道發炎為推動膽道上皮癌化之危險因子。而壺腹癌則為另一種癌症。
2. 初期影像評估依賴多相位 CT 搭配 MRCP 進行分期，診斷則以 ERCP 直視膽道鏡切片為主要方式。
3. 進行根治性手術以達成 R0 切緣為唯一治癒方式，遠端膽管/壺腹癌採 Whipple 術式、膽囊癌採擴大膽囊切除、肝門膽管癌則採取半肝併尾狀葉切除。
4. 由於膽道癌術後復發率仍高，且以遠端復發為主，術後患者建議進行 6 個月的口服 Capecitabine 輔助療法。
5. 轉移性/不可切除之膽道癌，第一線標準療法為 Durvalumab/Pembrolizumab 加上雙藥化療 GEMCIS，二線療法首選 FOLFOX。

References :

1. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Abdomen. In: Gray's Anatomy for Students. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2015:251-418. Accessed August 5, 2026. <https://www.clinicalkey.com/>.
2. Definition of liver and bile duct cancer. NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute. Accessed August 5, 2026. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/liver-and-bile-duct-cancer>.
3. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. Lancet. 2021;397(10272):428-444.
4. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014;34:112-115.
5. Nakanuma Y, Kakuda Y, Sugino T, et al. Pathologies of Precursor Lesions of Biliary Tract Carcinoma. Cancers (Basel). 2022;14(22):5669.
6. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.
7. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan. Taiwan Cancer Registry Annual Report 2022. Ministry of Health and Welfare; 2024.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Biliary Tract Cancers. Version 1.2026. Published March 10, 2026. Accessed August 6, 2026. <https://www.nccn.org/>.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients: Gallbladder and Bile Duct Cancers. Published 2025. Accessed August 6, 2026. <https://www.nccn.org/patients/>
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ampullary Adenocarcinoma. Version 2.2026. Published February 10, 2026. Accessed August 6, 2026. <https://www.nccn.org/>
11. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
12. Felder SI, Menon VG, Nissen NN, Margulies DR, Lo S, Colquhoun SD. Hepaticojejunostomy using short-limb Roux-en-Y reconstruction. JAMA Surg. 2013;148(3):253-258.
13. Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. J Clin Oncol. 2016;34(3):219-226.
14. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(5):663-673.
15. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10372):195-203.
16. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer. 2002;95(8):1685-1695.
17. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. 2019;37(8):658-667.
18. Jeong H, Kim KP, Jeong JH, et al. Adjuvant gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine in node-positive extrahepatic cholangiocarcinoma: the STAMP randomized trial. Hepatology. 2023;77(5):1540-1549.
19. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. Br J Surg. 2018;105(3):192-202.

20. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2617-2622.
21. Dominguez DA, Wong P, Chen YJ, et al. Adjuvant Chemoradiation in Resected Biliary Adenocarcinoma: Evaluation of SWOG S0809 with a Large National Database. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(8):4896-4904.
22. Tsilimigras DI, Kurzrock R, Pawlik TM. Molecular Testing and Targeted Therapies in Hepatobiliary Cancers: A Review. *JAMA Surg*. 2025 May 1;160(5):576-585.
23. Hakeem AR, Papoulas M, Menon KV. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer - A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(2):83-91.
24. Chaudhari VA, Ostwal V, Patkar S, et al. Outcome of neoadjuvant chemotherapy in "locally advanced/borderline resectable" gallbladder cancer: the need to define indications. *HPB (Oxford)*. 2018;20(9):841-847.
25. Thorsten Oliver Goetze et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone followed adjuvant therapy in biliary tract cancer: Final results from the phase III AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial.. *J Clin Oncol* 43, 4008-4008(2025).
26. Engineer R, Patkar S, Lewis SC, et al. A phase III randomised clinical trial of perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB): study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028147. Published 2019 Jun 27.
27. Park SY, Kim JH, Yoon HJ, Lee IS, Yoon HK, Kim KP. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol*. 2011;66(4):322-328.
28. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):51-59.
29. Scharzt DA, Porter M, Scharzt E, et al. Transarterial Yttrium-90 Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2022;33(6):679-686.
30. Cercek A, Boerner T, Tan BR, et al. Assessment of Hepatic Arterial Infusion of Floxuridine in Combination With Systemic Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):60-67.
31. Franssen S, Rousian M, Filipe WF, et al. Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma-PUMP-2 Trial. *J Clin Oncol*. 2026;44(6):455-465.
32. Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2015;111(2):213-220.
33. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-1281.
34. Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 versus gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- MITSUBA). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2023;30(1):102-110.
35. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):690-701.
36. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVIDoA2200015.

37. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10391):1853-1865.
38. Williams KJ, Picus J, Trinkhaus K, et al. Gemcitabine with carboplatin for advanced biliary tract cancers: a phase II single institution study. *HPB (Oxford)*. 2010;12(6):418-426.
39. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4581-4586.
40. Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2019;30(5):788-795.
41. Sahai V, Catalano PJ, Zalupski MM, et al. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine as First-line Treatment of Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1707-1712.
42. Borbath I, Bridgewater J, Morizane C, et al. Efficacy and tolerability of zenocutuzumab in advanced NRG1 fusion-positive cholangiocarcinoma: results from the eNRGy phase II trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(24):2876-2884.
43. Choi IS, Kim KH, Lee JH, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2021;154:288-295.
44. Yoo C, Saborowski A, Hyung J, et al. Liposomal irinotecan for previously treated patients with biliary tract cancer: A pooled analysis of NIFTY and NALIRICC trials. *J Hepatol*. 2025;83(4):909-916.
45. Chen L. Next-generation isoform-selective fibroblast growth factor receptor inhibitors. *Trends Pharmacol Sci*. 2025;46(11):1091-1104.
46. Pant S, Schuler M, Iyer G, et al. Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(8):925-935.
47. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671-684.
48. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228-239.
49. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):47-58.
50. Cannon TL, Rothe M, Mangat PK, et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients With Biliary Tract Cancer With ERBB2/3 Alterations: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(27):3228-3237.
51. Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y, et al. Tucatinib and Trastuzumab for Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer (SGNTUC-019): A Phase II Basket Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5569-5578.
52. Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):772-782.
53. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796-807.

54. 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.
55. 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.
56. Schenker M, Burotto M, Richardet M, et al. Randomized, open-label, phase 2 study of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors of high tumor mutational burden. *J Immunother Cancer*. 2024;12(8):e008872. Published 2024 Aug 6.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *J Clin Oncol*. 2023;41(25):4097-4106.
61. Margonis GA, Gani F, Buettner S, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gallbladder cancer: a multi-institution analysis from the US Extra-hepatic Biliary Malignancy Consortium. *HPB (Oxford)*. 2016;18(11):872-878.
62. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(4):593-607.
63. Moy BT, Birk JW. An Update to Hepatobiliary Stents. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):67-77.
64. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126.
65. Nassour I, Hynan LS, Christie A, et al. Association of Adjuvant Therapy with Improved Survival in Ampullary Cancer: A National Cohort Study. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(4):695-702.
66. Narang AK, Miller RC, Hsu CC, et al. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Radiat Oncol*. 2011;6:126. Published 2011 Sep 28.
67. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012;308(2):147-156.
68. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-2406.
69. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011-1024.