

肝內膽管癌 (ICC) 的 IDH1、FGFR2、HER2 標靶與免疫合併 (2026 更新)

Targeted therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma 2026

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期: 2026/05/11 · 最後更新: 2026/05/11 · 審稿: 林協霆 (2026/05/11) · 主題: 肝內膽管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)

DOI: 10.5281/zenodo.20115189 · 此版本 10.5281/zenodo.20115190 · <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/icc-targeted-therapy-2026/>

摘要 · ABSTRACT

肝內膽管癌 (ICC) 2026 年治療地圖: IDH1 (ivosidenib)、FGFR2 fusion (pemigatinib、futibatinib)、HER2 (zanidatamab)、BRAF V600E 都有對應標靶, 一線化療再加上 durvalumab (TOPAZ-1) 或 pembrolizumab (KEYNOTE-966) 已成新標準。

肝內膽管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 在 2020 年以前幾乎只能依賴 gemcitabine + cisplatin 化療, mOS 約 11 個月。2020–2024 年間, IDH1、FGFR2、HER2、BRAF 等四個分子變異分別有對應藥物獲 FDA 核准, 加上 TOPAZ-1 與 KEYNOTE-966 改寫一線標準為「化療 + 免疫」, 整個治療地圖已不一樣。本文整理 2026 年最新一線方案、後線標靶選擇, 以及為什麼 NGS 多基因檢測在 ICC 是「必做」而不是「考慮」。

閱讀對象

本文設定讀者為剛被告知肝內膽管癌、想了解化療之外是否還有標靶選項的病友與家屬, 以及對 ICC 分子分型與一線免疫合併治療有興趣的同業。實際治療決策請與您的主治醫師討論。



ICC 為什麼一定要做基因檢測?

膽道癌 (biliary tract cancer, BTC) 依解剖位置分為肝內膽管癌 (ICC)、肝外膽管癌 (eCCA)、膽囊癌 (GBC) 三大類。這三類分子變異分布差異很大: FGFR2 fusion 與 IDH1 突變幾乎集中在 ICC, 而 HER2 擴增則以 eCCA/GBC 較多。換句話說, 肝內膽管癌病人若沒有做 NGS, 等於放棄一半以上的可治療標靶機會。

分子變異	在 ICC 比例	對應藥物	重要試驗
IDH1 突變	13–20%	Ivosidenib (口服 IDH1 抑制劑)	ClarIDHy (Lancet Oncol 2020)
FGFR2 fusion / rearrangement	10–15%	Pemigatinib、Futibatinib (口服 FGFR1–3 抑制劑)	FIGHT-202、FOENIX-CCA2
HER2 過量表現 / 擴增	5–10%	Zanidatamab (雙特異性 HER2 抗體)	HERIZON-BTC-01
BRAF V600E	1–5%	Dabrafenib + Trametinib	ROAR basket
NTRK fusion / MSI-H / TMB-H	< 2%	Larotrectinib、Pembrolizumab	tumor-agnostic 核准

檢體與時機

NCCN v2.2026 建議在診斷不可切除 / 轉移性 ICC 時就送 NGS (建議涵蓋 IDH1、FGFR2、HER2、BRAF、NTRK、MSI、TMB)。腫瘤檢體量不足時可改抽血做 ctDNA panel，但 FGFR2 fusion 與 HER2 擴增的偵測敏感度仍以組織為佳。

一線：化療 + 免疫已是新標準

TOPAZ-1 與 KEYNOTE-966 兩個第三期試驗讓「gemcitabine + cisplatin + 免疫檢查點抑制劑」取代單純化療，成為 NCCN v2.2026 對所有不可切除 / 轉移性膽道癌的一線 category 1 preferred 方案。

TOPAZ-1 vs. KEYNOTE-966 對照

項目	TOPAZ-1 (durvalumab)	KEYNOTE-966 (pembrolizumab)
收案人數	685	1,069
受試族群	不可切除／轉移 BTC (ICC 56%、eCCA 19%、GBC 25%)	不可切除／轉移 BTC (ICC 59%、eCCA 18%、GBC 22%)
化療骨幹	Cis + Gem × 8 cycles，之後 durvalumab 維持	Cis + Gem 直到進展，pembrolizumab 維持
mOS (試驗組 vs. 對照組)	12.8 vs. 11.3 個月	12.7 vs. 10.9 個月
HR for OS (95% CI)	0.80 (0.66–0.97)	0.83 (0.72–0.95)
mPFS	7.2 vs. 5.7 個月 (HR 0.75)	6.5 vs. 5.6 個月 (HR 0.86)
ORR	26.7% vs. 18.7%	28.7% vs. 28.5%
≥ Grade 3 AE	75.7% vs. 77.8%	70% vs. 69%

跨試驗比較的限制

TOPAZ-1 與 KEYNOTE-966 的受試族群、化療療程設計、PD-L1 採用判讀方式都不完全相同；上表只供概念性對照，不應視為兩種免疫藥的直接 head-to-head。實際選擇要依藥物可及性、健保給付與毒性 profile 個別判斷。

後線：依分子變異分流

一線化療 + 免疫進展之後，2026 年的後線地圖分成「有可治療變異」與「沒有可治療變異」兩條路。

IDH1 突變 : ivosidenib

ClarIDHy (Lancet Oncol 2020, n = 185) : 對 IDH1 突變、至少一線化療失敗的進展期膽管癌 (91% 為 ICC) , ivosidenib 500 mg QD vs. 安慰劑 mPFS 2.7 vs. 1.4 個月 (HR 0.37, 95% CI 0.25–0.54) ; DCR 53% vs. 28% ; 經 rank-preserving 校正交叉設計後 mOS 10.3 vs. 5.1 個月。常見副作用為噁心、腹瀉、疲倦 ; 少數 QT 延長與膽紅素上升 , 需定期心電圖與肝功能監測。

FGFR2 fusion/rearrangement : pemigatinib 或 futibatinib

FIGHT-202 (Lancet Oncol 2020, n = 107 FGFR2 fusion subset) : pemigatinib 13.5 mg QD (2 週用 1 週停) ORR 35.5%、mDOR 7.5 個月、mPFS 6.9 個月、mOS 21.1 個月。

FOENIX-CCA2 (NEJM 2023, n = 103) : futibatinib 20 mg QD (連續服用) ORR 41.7%、mDOR 9.7 個月、mPFS 9.0 個月、mOS 20.0 個月。

兩藥都常見高磷血症 (FGFR class effect) , 需限磷飲食、必要時磷結合劑 ; 其他注意 : 指甲毒性、視網膜病變 (建議基線眼底檢查)、口腔黏膜炎。Pemigatinib 與 futibatinib 之間目前沒有 head-to-head ; FGFR2 抑制劑之間有部分交叉抗藥 (gatekeeper 突變 V565F 等) 。

HER2 過量/擴增 : zanidatamab

HERIZON-BTC-01 (Lancet Oncol 2024, n = 80) : zanidatamab (HER2 雙特異性抗體, 結合 ECD4 與 ECD2) 對 HER2 過量/擴增 (IHC 3+ 或 IHC 2+/ISH+, 多為 GBC 與 eCCA) 化療失敗後的 BTC, ORR 41.3%、mDOR 12.9 個月、mPFS 5.5 個月。膽道癌中 HER2 陽性以 eCCA/GBC 居多, ICC 較少, 但有 5–10% 比例仍值得檢測。常見副作用為腹瀉、infusion reaction, 心臟毒性 (LVEF 下降) 發生率低於 trastuzumab + pertuzumab 雙抗體組合。

BRAF V600E : dabrafenib + trametinib

ROAR basket trial (Lancet Oncol 2020, n = 43) : 對 BRAF V600E 的 BTC, dabrafenib 150 mg BID + trametinib 2 mg QD ORR 47%、mDOR 9 個月、mPFS 9 個月、mOS 14 個月。FDA 已對 BRAF V600E 實體腫瘤給予 tumor-agnostic 核准。常見副作用為發燒、皮疹、疲倦。

沒有可治療變異 : FOLFOX 或臨床試驗

ABC-06 : fluorouracil + oxaliplatin (FOLFOX) 二線 vs. 最佳支持療法, mOS 6.2 vs. 5.3 個月 (HR 0.69) 。雖然絕對獲益有限, 仍是 NCCN 對「無 actionable mutation」病人的標準後線。建議積極轉介臨床試驗 (HER3-DXd, claudin 18.2、TIGIT 等) 。

適應症、禁忌症與副作用整理

適應症 (依各藥仿單)

- **Ivosidenib** : IDH1 突變、至少一線化療後進展之膽管癌成人病人。
- **Pemigatinib** : FGFR2 fusion/rearrangement、至少一線化療後進展之膽管癌。
- **Futibatinib** : FGFR2 fusion/rearrangement、至少一線化療後進展之 ICC。
- **Zanidatamab** : HER2 IHC 3+ 或 IHC 2+/ISH+、化療失敗後之 BTC (FDA 2024 加速核准) 。

- **Durvalumab/Pembrolizumab + Cis/Gem**：不可切除或轉移性 BTC 一線。

一般禁忌症與謹慎使用

- 對藥物成分或相同類別藥物嚴重過敏者
- 嚴重肝功能異常 (Child-Pugh C)
- 妊娠與授乳期應避免
- 活動性自體免疫疾病 (影響 durvalumab/pembrolizumab)
- 嚴重心臟疾病、QT 延長病史 (影響 ivosidenib)
- 中/重度視網膜病變 (影響 FGFR 抑制劑)

各類藥物常見不良反應

類別	任何級別 AE	≥ Grade 3 重點
Ivosidenib	噁心、腹瀉、疲倦、食慾下降	QT 延長 < 5%、膽紅素上升 < 5%
FGFR 抑制劑	高磷血症 (>60%)、指甲毒性、口腔黏膜炎、視網膜剝離	高磷血症 ≥ G3 約 12–14%、無症狀 ALT 上升
Zanidatamab	腹瀉、infusion reaction、疲倦	LVEF 下降 < 3%、infusion reaction ≥ G3 < 2%
Durvalumab/ Pembrolizumab	疲倦、皮疹、甲狀腺異常	免疫相關 AE 約 10–15% (肺炎、肝炎、大腸炎、腎上腺功能不全)
Cis + Gem	嗜中性白血球下降、貧血、噁心、腎毒性	嗜中性白血球下降 ≥ G3 約 50%

FGFR 抑制劑的視網膜與磷代謝

Pemigatinib 與 futibatinib 都需要在開始治療前安排眼底檢查 (視網膜下漿液性剝離可逆但需早期偵測)，治療期間每月監測血磷；血磷 ≥ 7.0 mg/dL 時建議暫停或減量，並加上低磷飲食與磷結合劑 (如 sevelamer)。這是與 IDH1/HER2 抑制劑很不一樣的監測重點。

確認是否做了 NGS 多基因檢測

開始討論二線治療之前必備：(1) IDH1 突變、(2) FGFR2 fusion/rearrangement、(3) HER2 IHC (建議含 FISH 驗證)、(4) BRAF V600E、(5) NTRK fusion、(6) MSI/dMMR。組織量不足可改 ctDNA，但 fusion 與擴增類變異建議以組織為主。

一線就先問清楚免疫合併治療

NCCN v2.2026 已將 cis/gem + durvalumab 或 cis/gem + pembrolizumab 列為一線 category 1 preferred。健保 2025 年起對符合條件的不可切除/轉移性 BTC 有 durvalumab 給付，請主動詢問是否符合資格、與自費差異。

與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. 我的 NGS 結果有沒有 IDH1、FGFR2、HER2、BRAF？
2. 一線是否加上 durvalumab 或 pembrolizumab？健保是否給付？
3. 若進展，二線是化療還是直接走標靶？
4. 標靶副作用怎麼監測？(血磷、視網膜、QT、肝功能)
5. 有沒有合適的臨床試驗 (HER3-DXd、FGFR2 第二代、claudin 18.2)？
6. 體能狀態與膽道支架/黃疸控制是否影響用藥？



參考文獻

1. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. **Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation (ClarIDHy).** *Lancet Oncol.* 2020;21(6):796-807. doi:10.1016/S1470-2045(20)30157-1
2. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. **Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (FIGHT-202).** *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-684. doi:10.1016/S1470-2045(20)30109-1
3. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. **Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma (FOENIX-CCA2).** *N Engl J Med.* 2023;388(3):228-239. doi:10.1056/NEJMoa2206834
4. Oh DY, He AR, Qin S, et al. **Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer (TOPAZ-1).** *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVIDoa2200015. doi:10.1056/EVIDoa2200015
5. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. **Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin for biliary tract cancer (KEYNOTE-966).** *Lancet.* 2023;401(10391):1853-1865. doi:10.1016/S0140-6736(23)00727-4
6. Pant S, Fan J, Oh DY, et al. **Zanidatamab in previously-treated HER2-positive biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01).** *Lancet Oncol.* 2024;25(10):1273-1284. doi:10.1016/S1470-2045(23)00574-0

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)；本文引用 DOI 已逐一交叉驗證 Crossref。

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/icc-targeted-therapy-2026/>

CITATION 林協霆. 肝內膽管癌 (ICC) 的 IDH1、FGFR2、HER2 標靶與免疫合併 (2026 更新). 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/11. doi:10.5281/zenodo.20115189

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。