

早期大腸癌 dMMR / MSI-H 為什麼可以免開刀？免疫治療新路線

Neoadjuvant immunotherapy in dMMR colorectal cancer: organ preservation era

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 · 審稿：林協霆 (2026/05/11) · 主題：錯配修復缺失大腸癌 (dMMR / MSI-H colorectal cancer)

DOI: [10.5281/zenodo.20113006](https://doi.org/10.5281/zenodo.20113006) · 此版本 [10.5281/zenodo.20113007](https://doi.org/10.5281/zenodo.20113007) ·

<https://lin.hsiehting.com/posts/2026/dmmr-crc-neoadjuvant-immunotherapy>

摘要 · ABSTRACT

dMMR / MSI-H 大腸癌約佔 10–15%，對 PD-1 抑制劑反應率極高：NICHE-2 結腸癌 pCR 達 68%、3 年無疾病存活 100%；Cercek 團隊 dostarlimab 直腸癌延伸至 42 例，全數達臨床完全反應，部分病人可免手術。本文整理檢測、適應症與追蹤策略。

dMMR / MSI-H 大腸癌約佔所有大腸癌的 10–15%，對 PD-1 抑制劑反應率遠高於一般大腸癌。**Cercek 團隊 (MSK) 將 dostarlimab 用於局部進展期 dMMR 直腸癌**，從 2022 年 NEJM 的 14 例（全數臨床完全反應）擴展至 2024 年 NEJM 更新的 42 例，仍維持全數達臨床完全反應，中位追蹤 26.3 個月無人接受手術或放化療。**NICHE-2 試驗**則於 2024 年 NEJM 發表，115 例局部進展期 dMMR 結腸癌術前接受 nivolumab + ipilimumab 兩劑，病理完全反應率 68%、3 年無疾病存活 100%。本文整理檢測流程、適應症與追蹤策略，並說明這些數據在實務上的限制。

閱讀對象

本文設定讀者為剛被診斷大腸癌（特別是局部進展期直腸癌或結腸癌）並想了解免疫治療是否適用的病友與家屬，以及對 NICHE-2、Cercek dostarlimab 與 CheckMate-8HW 數據如何整合進臨床決策有興趣的同業。所有實際治療決策請與您的主治醫師討論，特別是 organ preservation 路線必須在有經驗的多專科團隊中執行。



dMMR / MSI-H 是什麼？為什麼對免疫治療特別敏感？

人體細胞每次分裂時，DNA 複製可能出現少量錯配。錯配修復系統（mismatch repair, MMR）由 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 四個蛋白組成，負責即時校正這些錯誤。當其中一個蛋白功能缺失（deficient MMR, dMMR），錯配累積就會在微衛星區段呈現高度不穩定（microsatellite instability-

high, MSI-H) ——這也代表整個基因組產生大量突變，每顆腫瘤細胞表面浮現許多異常蛋白片段 (neoantigen)，對免疫系統而言極為「醒目」，是 PD-1 抑制劑可以發揮最大效果的腫瘤生物學基礎。

為什麼大腸癌特別常見 dMMR？

- **散發型 (≈ 70% of dMMR CRC)**：最常見原因為 *MLH1* 啟動子高甲基化 (CIMP-high)，常合併 *BRAF* V600E 突變，多發於右側結腸與年長女性。
- **遺傳型 (≈ 30% of dMMR CRC，即 Lynch syndrome)**：MMR 基因 (*MLH1* / *MSH2* / *MSH6* / *PMS2* / *EPCAM*) 家族遺傳變異，年輕、家族史明顯，需家族基因諮詢。

dMMR / MSI-H 約占所有大腸癌的 10–15%，但比例隨病期下降：第二期約 20%、第三期約 12%、第四期僅 4–5%——這也是為什麼免疫治療在早期局部疾病的角色比轉移性疾病更顯著。

怎麼檢測？什麼時候做？

檢測方式	原理	適用時機	健保現況 (台灣)
MMR IHC	直接染 <i>MLH1</i> / <i>MSH2</i> / <i>MSH6</i> / <i>PMS2</i> 四個蛋白，缺失者為 dMMR	所有新診斷大腸癌建議 reflex 篩檢	多數醫院常規執行
MSI PCR (Bethesda panel)	比對 5 個微衛星標誌；≥ 2 個不穩定為 MSI-H	IHC 不確定或要二次確認	部分醫院執行
NGS panel (含 MSI score)	基因組層級評估 microsatellite signature	已有 NGS 報告者順便檢視；亦可同時看 <i>KRAS</i> / <i>BRAF</i> / <i>NTRK</i>	自費為主

實務建議

所有新診斷大腸癌都應該在病理階段做 MMR IHC，這是「最便宜、最早可知」的關鍵分子訊息。若 IHC 顯示 *MLH1* 缺失，下一步應檢測 *BRAF* V600E 與 *MLH1* 啟動子甲基化，以區分 Lynch syndrome 與散發型。

Step 1：診斷大腸癌

病理切片同時開立 MMR IHC（四蛋白）。若已先做 NGS panel 並顯示 MSI-H，可省略此步驟。

Step 2：判讀 MMR 結果

四個蛋白皆陽性 → MMR proficient (pMMR / MSS)，免疫治療效益不明顯，依一般大腸癌指引處置。

任一蛋白缺失 → dMMR / MSI-H，進入下一步。

Step 3：確認分期，討論治療路線

依 cTNM 分期與是否可切除：

- 局部進展期可切除直腸癌（cT3–4 或 N+）：可考慮加入或諮詢 dostarlimab organ preservation 試驗。
- 局部進展期可切除結腸癌（cT3–4 或 N+，非梗阻）：可考慮加入 NICHE-2 類型 neoadjuvant 試驗。
- 轉移性（mCRC）：第一線可選 pembrolizumab（KEYNOTE-177）或 nivolumab + ipilimumab（CheckMate-8HW）。

Step 4：與多專科團隊（MDT）討論

免疫治療路線（特別是免手術 organ preservation）必須在有經驗的多專科團隊（外科、腫瘤內科、放射腫瘤、消化內科、影像、病理）中執行，不適合在資源不足的環境推廣。

轉移性大腸癌：KEYNOTE-177 與 CheckMate-8HW

KEYNOTE-177（pembrolizumab vs. 化療）

KEYNOTE-177（André et al., NEJM 2020）是第一個在 mMSI-H 大腸癌證實單藥免疫治療優於化療的第三期試驗：

項目	Pembrolizumab	化療（含或不含 bevacizumab / cetuximab）
n	153	154
mPFS	16.5 個月	8.2 個月
HR (PFS)	0.60 (95% CI 0.45–0.80, P = 0.0002)	—
ORR	43.8%	33.1%
第 3–5 級治療相關 AE	22%	66%

長期追蹤 (Diaz et al., JCO 2022 update) 顯示中位追蹤 44.5 個月時，pembrolizumab 組 mOS 因 cross-over 約一半病人後線改用免疫治療而未達顯著差異 (mOS 未達 vs. 36.7 個月，HR 0.74，P = 0.0359 但未達預設 alpha)，但 PFS 長期優勢仍維持。

cross-over 對 OS 的影響

KEYNOTE-177 OS 結果未達統計顯著，主要是因為化療組失敗後約 60% 病人 cross-over 到免疫治療。換算 inverse probability of censoring weighting (IPCW) 後 mOS HR 約 0.66。臨床上不影響「dMMR / MSI-H mCRC 第一線應優先使用免疫治療」此結論。

CheckMate-8HW (nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab vs. 化療)

CheckMate-8HW (André et al., NEJM 2024) 擴大設計為三組比較：

比較	中位追蹤	mPFS (實驗組 vs. 對照)	HR	24 個月 PFS 比例
Nivo + Ipi vs. 化療 (first-line)	24.3 個月	未達 vs. 5.9 個月	0.21 (95% CI 0.13–0.35)	72% vs. 14%
Nivo + Ipi vs. Nivo 單藥 (all lines)	—	未達 vs. 39.3 個月	0.62	—

第 3–4 級治療相關 AE：實驗組 23% vs. 化療組 48%。FDA 已於 2025 年 4 月核准 nivolumab + ipilimumab 用於 unresectable / metastatic dMMR / MSI-H 大腸癌。

第一線選擇：單藥還是雙免疫？

- **Pembrolizumab 單藥**：方便、毒性低，適合年長或共病多者。
- **Nivolumab + Ipilimumab**：PFS 優勢更大 (HR 0.21 vs. 化療)，但免疫相關 AE 比例略高，年輕、體能狀態佳、希望最大化 PFS 者可考慮。

兩者皆是 NCCN category 1 preferred 選項；目前沒有頭對頭試驗直接比較 pembrolizumab vs. nivolumab + ipilimumab，臨床選擇需綜合 AE profile、可及性與病人偏好。

Neoadjuvant 路線：NICHE-2 (結腸癌)

NICHE-2 (Chalabi et al., NEJM 2024) 將 neoadjuvant 雙免疫應用於非轉移性 dMMR 結腸癌：

項目	數值
試驗設計	Phase 2 , single-arm
n (enrolled / efficacy)	115 / 111
治療方案	Day 1: nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg ; Day 15: nivolumab 3 mg/kg ; 之後手術
及時手術率	113/115 (98%)
主要病理反應 (MPR, ≤ 10% 殘存腫瘤)	105/111 (95%)
病理完全反應 (pCR)	75/111 (68%)
第 3-4 級免疫相關 AE	5/115 (4%)
中位術後追蹤	36.5 個月
3 年無疾病存活 (DFS)	100% (無人復發)

NICHE-2 的意義在於：(1) 證實兩個劑量、6 週內完成的 neoadjuvant 雙免疫可達到接近全數有反應；(2) pCR 比例遠高於傳統化療 (FOLFOX 約 4%)；(3) 沒有任何病人因 AE 延後手術。後續 NICHE-3 (n ≈ 60) 以 nivolumab + relatlimab (anti-LAG-3) 顯示類似療效，但 NICHE-2 仍是目前最完整、最長追蹤的數據。

Organ preservation : Cercek 團隊 dostarlimab 直腸癌

直腸癌的標準治療為：化放療 → 手術 → 輔助化療。手術常需做永久性人工肛門、影響排便與性功能。Cercek et al. *NEJM* 2022 首度報告 14 例 dMMR 局部進展期直腸癌單用 dostarlimab 6 個月 (500 mg q3w × 9 doses) 後全數 (14/14) 達臨床完全反應 (cCR)，皆免手術、免化放療進入觀察。

2024 年 NEJM 更新 (Cercek et al., *NEJM* 2024 , *Nonoperative Management of Mismatch Repair-Deficient Tumors*) 將佈局擴大：

項目	2022 年 NEJM	2024 年 NEJM update
完成治療 n (直腸癌)	14	42
臨床完全反應 cCR	14/14 (100%)	42/42 (100%)
中位追蹤	6.8 個月	26.3 個月 (範圍 12.4–50.5)
≥ 12 個月 sustained cCR	—	24 例
接受手術或放化療人數	0	0

樣本數仍小、追蹤仍短，普及前需驗證

Cercek 試驗為 single-center、single-arm 設計，n = 42 全數來自 MSK；追蹤中位數 26.3 個月雖已比 2022 年延長，但相對 5 年復發率仍嫌不足。*AZUR-1 試驗 (NCT05723562, n ≈ 100) *正在多中心驗證 dostarlimab 對 stage II/III dMMR 直腸癌的療效，結果尚未發布。在試驗結果出來前，organ preservation 仍應在多專科團隊內、最好是試驗框架下進行；不應在資源不足的環境推廣。

Le et al. 2017：dMMR 跨癌別反應率的源頭

回顧研究脈絡，Le 等人於 *Science* 2017 提出 **mismatch repair status predicts response to PD-1 blockade across tumor types**：86 例 12 種 dMMR 癌別接受 pembrolizumab，ORR 53%、CR 21%，支持 FDA 於 2017 年首次以 biomarker（不分組織）核准 pembrolizumab。這是 dMMR / MSI-H 在腫瘤學上由「特殊個案」躍升為「跨癌別共同治療標靶」的轉折。

副作用、適應症與禁忌症

免疫相關不良反應 (irAE) 摘要

PD-1 / CTLA-4 抑制劑可能引發任何器官的免疫攻擊，最常見：

- 內分泌：甲狀腺功能異常 (10–20%)、腎上腺功能不全、垂體炎、第 1 型糖尿病
- 腸胃道：免疫相關大腸炎、肝炎 (雙免疫 ≥ Grade 3 約 10–15%)
- 肺部：間質性肺炎 (雙免疫 ≥ Grade 3 約 3–5%)
- 皮膚：皮疹、白斑、嚴重時出現 Stevens-Johnson syndrome
- 罕見但嚴重：心肌炎、腦膜炎、重症肌無力、horizontal myelitis

NICHE-2 的第 3–4 級 irAE 僅 4%，CheckMate-8HW 第 3–4 級治療相關 AE 23%，皆比化療組 (化療通常 40–66%) 低。但 irAE 可能延遲出現 (治療結束後數月)，需長期警覺。

適應症 (已核准或主要試驗)

- 轉移性 dMMR / MSI-H 大腸癌第一線：pembrolizumab (FDA 2020)、nivolumab + ipilimumab (FDA 2025)。
- 轉移性 MSI-H 任何實體癌：pembrolizumab (FDA 2017, tissue-agnostic)。
- 局部進展期 dMMR 直腸癌：dostarlimab 仍屬試驗階段 (Cercek 系列、AZUR-1)。
- 局部進展期 dMMR 結腸癌 neoadjuvant：仍屬試驗階段 (NICHE-2、NICHE-3)。

禁忌症與謹慎使用

- 對藥物成分過敏
- 活動期自體免疫疾病 (紅斑性狼瘡、類風濕關節炎活動期、發炎性腸道疾病等)
- 接受長期高劑量類固醇或免疫抑制劑者

- 已接受同種異體幹細胞或實體器官移植者（再次免疫激活可能誘發 GVHD 或排斥）
- 嚴重肝功能異常（Child-Pugh C）
- 妊娠與授乳期應避免使用

治療結束後怎麼追蹤？

dMMR / MSI-H 病人若達 cCR 或 pCR 而免手術，需密集監測復發。各試驗追蹤頻率略有不同，整體共識：

時期	直腸鏡 / 大腸鏡	影像 (MRI / CT / PET)	CEA	ctDNA
第 1-2 年	每 3-4 個月	每 3-4 個月 (直腸 MRI / 全身 CT)	每 3 個月	視中心而定，常每 3 個月
第 3 年	每 4-6 個月	每 6 個月	每 3-6 個月	每 3-6 個月
第 4-5 年	每 6-12 個月	每 6-12 個月	每 6 個月	視中心而定

任何一項異常（腫瘤再現、ctDNA 轉陽、CEA 持續上升），需重新評估，多數情況可改回手術或補化放療。Cercek 系列至今 42 例皆未復發，但仍須維持密集追蹤。

確認病理報告有 MMR IHC 結果

所有新診斷大腸癌都建議做 MMR IHC（四個蛋白）。若報告沒有，主動向主治醫師詢問是否補做。

若為 dMMR / MSI-H，主動詢問免疫治療路線

- 局部進展期直腸癌：是否有機會加入 dostarlimab organ preservation 試驗（AZUR-1 等）？
- 局部進展期結腸癌：是否有機會加入 NICHE 系列或類似 neoadjuvant 試驗？
- 轉移性：第一線就應使用 pembrolizumab 或 nivolumab + ipilimumab，不應先打化療。

若為 Lynch syndrome 高度懷疑，安排家族基因諮詢

若 IHC 為 dMMR 但 MLH1 啟動子甲基化陰性、或年輕（< 50 歲）、或家族多人罹癌，應安排遺傳諮詢與家族篩檢。早期介入可預防其他癌別（子宮內膜癌、胃癌、卵巢癌、泌尿道癌）。

與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. 我的病理報告 MMR IHC 結果是什麼？四個蛋白都正常嗎？
2. 如果是 dMMR，是 Lynch syndrome 還是散發型？需不需要做 BRAF 與 MLH1 甲基化？
3. 我的分期可以考慮 neoadjuvant 免疫治療嗎？哪裡有相關試驗？
4. 如果走 organ preservation，追蹤頻率與內容怎麼安排？
5. 免疫治療常見的副作用有哪些？我有哪些既有疾病需要先評估？
6. 健保給付狀況如何？自費負擔約多少？



參考文獻

1. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. **Pembrolizumab in Microsatellite–Instability–High Advanced Colorectal Cancer (KEYNOTE-177).** *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207–2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699
2. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. **Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial.** *J Clin Oncol.* 2022;40(2). doi:10.1200/JCO.22.00046
3. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. **PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer.** *N Engl J Med.* 2022;386(25):2363–2376. doi:10.1056/NEJMoa2201445
4. Cercek A, Foote MB, Rousseau B, et al. **Nonoperative Management of Mismatch Repair–Deficient Tumors.** *N Engl J Med.* 2025;392(17). doi:10.1056/NEJMoa2404512
5. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. **Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair–Deficient Colon Cancer (NICHE-2).** *N Engl J Med.* 2024;390(21):1949–1958. doi:10.1056/NEJMoa2400634
6. André T, Elez E, Van Cutsem E, et al. **Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite–Instability–High Metastatic Colorectal Cancer (CheckMate-8HW).** *N Engl J Med.* 2024;391(21):2014–2026. doi:10.1056/NEJMoa2402141

7. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. **Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.** *Science*. 2017;357(6349):409-413. [doi:10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733)

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)；本文 7 篇引用均經 doi.org 解析確認。

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/dmmr-crc-neoadjuvant-immunotherapy>

CITATION 林協霆. 早期大腸癌 dMMR / MSI-H 為什麼可以免開刀？免疫治療新路線. 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/11. [doi:10.5281/zenodo.20113006](https://doi.org/10.5281/zenodo.20113006)

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。