

晚期子宮內膜癌：pembrolizumab + lenvatinib、dMMR 與分子分型決策

Endometrial cancer: pembrolizumab + lenvatinib and dMMR-directed therapy

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：晚期子宮內膜癌 (Advanced endometrial carcinoma)

DOI: 10.5281/zenodo.20115042 · 此版本 10.5281/zenodo.20115043 ·

<https://lin.hsiehting.com/posts/2026/endometrial-cancer-immuno-tki-dmmr>

摘要 · ABSTRACT

晚期子宮內膜癌 2023–2024 年改寫教科書：NRG-GY018、RUBY、AtTEnd 三大第三期試驗將 PD-1 阻斷劑加入第一線化療，dMMR 族群 mPFS 翻倍；KEYNOTE-775 的 pembro+lenva 為失效後標準二線；TCGA 四亞型 (POLE / dMMR / p53 / NSMP) 開始指導 adjuvant 強度。

晚期或復發性子宮內膜癌的第一線在 2023–2024 年間被三個 NEJM / Lancet Oncol 第三期試驗改寫：**NRG-GY018** (pembrolizumab + paclitaxel/carboplatin)、**RUBY** (dostarlimab + 化療)、**AtTEnd** (atezolizumab + 化療) 一致顯示，將 PD-1 / PD-L1 抑制劑加入第一線化療可延長無惡化存活，**dMMR / MSI-H 族群效益最大** (RUBY dMMR mPFS HR 0.28；NRG-GY018 dMMR HR 0.30)。化免失效後，**KEYNOTE-775 確立 pembrolizumab + lenvatinib 為標準二線** (mOS 18.3 vs 11.4 個月)。同時，TCGA 四個分子亞型 (POLE / dMMR / p53-abn / NSMP) 開始進入臨床決策，指導 adjuvant 強度與第一線方案選擇。

閱讀對象

本文設定讀者為剛確診晚期、復發性或高風險子宮內膜癌、想了解第一線是否該打免疫的病友與家屬，以及對 NRG-GY018 / RUBY / AtTEnd 三足鼎立與 TCGA 分子分型臨床落地感興趣的同業。本文不取代主治醫師的個別評估。



為什麼子宮內膜癌的治療地圖在 2023 年大翻盤？

過去十年子宮內膜癌晚期治療幾乎沒有突破，第一線就是 paclitaxel + carboplatin，mPFS 約 13 個月，復發後選擇有限。轉折點是兩件事：

1. **MMR / MSI 成為可治療標記**：2017 年 pembrolizumab 在 MSI-H 實體癌取得 tissue-agnostic 核准，子宮內膜癌的 dMMR 比例高達 25–30%，遠高於大多數實體癌。

2. **TCGA 分子分型成熟**：2013 年 Kandoth 等人在 *Nature* 將子宮內膜癌分為四個分子亞型，其中 POLE-mut 與 dMMR 兩群本身就是「高突變、高新抗原、高免疫浸潤」表型，提供生物學基礎，預測對免疫治療有反應。

接著 2022 年 KEYNOTE-775 顯示 pembrolizumab + lenvatinib 在化療失效族群延長存活；2023 年 NRG-GY018 與 RUBY 同月 NEJM 同步發表，把免疫治療從二線推到一線。2024 年 AtTEnd 與 DUO-E 補強這個格局。

一線標準：三大化免試驗怎麼選？

NRG-GY018 / RUBY / AtTEnd / DUO-E 比較表

試驗	方案	對照	n (總/dMMR)	dMMR mPFS (HR)	pMMR mPFS (HR)	主要 endpoint
NRG-GY018	pembrolizumab + PC ×6 → pembro 維持	placebo + PC	816 / 225	NR vs 7.6 (HR 0.30)	13.1 vs 8.7 (HR 0.54)	PFS ✓
RUBY part 1	dostarlimab + PC ×6 → dostar 維 持	placebo + PC	494 / 118	NR vs 7.7 (HR 0.28)	9.9 vs 7.9 (HR 0.76)	PFS / OS ✓ (OS 16.4% 改善)
AtTEnd	atezolizumab + PC ×6–8 → atezo 維持	placebo + PC	549 / 125	NR vs 6.9 (HR 0.36)	10.1 vs 8.9 (HR 0.74)	PFS ✓ (dMMR) / OS borderline
DUO-E	durvalumab + PC → durva + olaparib 維持	placebo + PC	718 / 143	31.8 vs 7.0 (HR 0.41 , dMMR durva)	15.0 vs 9.7 (HR 0.55 , pMMR durva+olap)	PFS ✓
KEYNOTE- 775 (≥ 2L)	pembrolizumab + lenvatinib	doxorubicin 或 paclitaxel	827 / 130	—	mOS 17.4 vs 12.0 (HR 0.68)	OS / PFS ✓

PC = paclitaxel + carboplatin ; NR = not reached ; mPFS 單位月。dMMR / pMMR 為次群 stratified analysis。

跨試驗比較的限制

NRG-GY018、RUBY、AtTEnd、DUO-E 雖然設計相似，但 stage 分布（含 stage III vs 復發性）、histology（含或不含 carcinosarcoma）、之前 adjuvant 化療間隔（ ≥ 6 vs ≥ 12 個月）、PD-1 vs PD-L1 抗體、維持治療時長都不同。上表 HR 與 mPFS 用來理解效益方向，不應作為跨藥物 head-to-head 排序。台灣現況以健保給付與藥物可及性為實務考量。

dMMR 怎麼選？

dMMR / MSI-H 病人在四個試驗都看到極顯著效益（HR 約 0.28–0.41）。實務上：

- **NRG-GY018 dMMR cohort**：pembrolizumab 是目前較多臨床醫師熟悉的選項，藥物可及性高。
- **RUBY dMMR**：dostarlimab + 化療有 **OS 整體族群顯著改善**（part 1 OS HR 0.69），是目前少數在 ITT 族群達到 OS 統計顯著的化免試驗。
- 任一方案 dMMR 第一線 mPFS 都未達到（NR），整體 ORR 約 70–80%。

pMMR 怎麼選？

pMMR 族群效益較小但仍顯著。重點：

- NRG-GY018 pMMR mPFS HR 0.54、AtTEnd HR 0.74、RUBY HR 0.76、DUO-E（durva + olaparib 維持）HR 0.55。
- DUO-E 在 pMMR 加 olaparib 維持，是目前 pMMR 表現最好的方案，但代價是更多血液毒性與 olaparib 副作用。
- 美國 FDA 2024 對 DUO-E 的核准限定在 **dMMR**（durvalumab + 化療）與 **pMMR**（durvalumab + olaparib 維持）兩個分群分別有適應症。

二線標準：KEYNOTE-775 pembrolizumab + lenvatinib

化免失效（或不適合一線免疫、僅曾接受過化療）的晚期子宮內膜癌，**pembrolizumab + lenvatinib** 是 NCCN / ESMO 共識的標準二線：

- **KEYNOTE-775**（Makker NEJM 2022）：N = 827，pembro+lenva vs 醫師選擇之化療（doxorubicin / paclitaxel）。
- 整體族群 **mOS 18.3 vs 11.4 個月（HR 0.62）**，mPFS 7.2 vs 3.8 個月（HR 0.56）。
- pMMR subset（n = 697）mOS 17.4 vs 12.0（HR 0.68），mPFS 6.6 vs 3.8（HR 0.60）。
- ORR 整體 31.9% vs 14.7%。
- 在化免主導第一線的時代，KEYNOTE-775 主要適用：(a) 一線只用過化療、未用免疫；(b) 一線化免失效後 ≥ 6 個月復發、再嘗試 lenva 加 pembro 維持；(c) dMMR 但僅接受過 PD-1 單藥的二線。

一線化免後 pembro+lenva 還有效嗎？

這是 2024–2026 年最大未答疑問。KEYNOTE-775 是「免疫 naïve」族群，化免取代第一線後，pembro+lenva 在「曾用過 anti-PD-1」族群效益尚未被前瞻 RCT 驗證。回顧分析顯示反應率約降至 15–20%，但仍優於單藥化療。LEAP-001 與多個 IIT 正在前線評估 pembro+lenva 取代化療的可能性。

TCGA 分子分型：四個亞型怎麼分、怎麼用

2013 年 Kandoth 等人在 *Nature* 公布 TCGA 子宮內膜癌泛癌分析，將 373 例分為四群。後續 ProMisE、TransPORTEC 演算法用 IHC + sequencing 做臨床版本，2023 年 WHO 第 5 版婦科腫瘤分類正式納入：

四個分子亞型臨床特徵

亞型	比例	診斷方式	預後	治療意涵
POLE-ultramutated	≈ 7%	POLE exonuclease domain hotspot mutations (NGS)	極佳 (5-yr OS > 95%)	PORTEC-4a 等試驗評估降階或省略 adjuvant；不論 grade 都可能省略放化療
dMMR / MSI-H	≈ 28%	MLH1 / MSH2 / MSH6 / PMS2 IHC，或 MSI PCR / NGS	中間	第一線化免 (NRG-GY018 / RUBY)；考慮 Lynch syndrome 諮詢
p53-abnormal / copy number high	≈ 26%	p53 IHC (aberrant pattern) 或 TP53 NGS	差 (5-yr OS ≈ 50%)	需強化 adjuvant (放化療 sandwich)；HER2 陽性可加 trastuzumab；DUO-E pMMR + p53-abn 是潛在 olaparib 受惠族群
NSMP / copy number low	≈ 39%	排除前三型	中間	依 grade、ER、stage 個別化；ER+ 可考慮荷爾蒙治療；RAINBO blue arm 評估 progestin ± 內分泌

怎麼把分子分型整合到臨床流程？

第一步：新診斷子宮內膜癌就做 MMR IHC

所有新診斷子宮內膜癌應接受 **MLH1 / MSH2 / MSH6 / PMS2 四項 IHC**。任一項缺失 → 進一步做 MLH1 promoter methylation (區分散發性 vs Lynch syndrome)。MMR IHC 是分子分型的入口，也是是否轉介遺傳諮詢的依據。

第二步：高風險或晚期病人加做 POLE 與 p53

Stage II 以上、Grade 3、深肌肉層浸潤、淋巴血管侵犯、或非子宮內膜樣組織型 (serous、clear cell、carcinosarcoma)，建議同時做 **POLE exonuclease domain sequencing** (NGS panel 含) 與 **p53 IHC**。這三項加 MMR 即可分到 ProMisE 四群。

第三步：分子分型導向治療選擇

- **POLE-mut**：考慮加入 PORTEC-4a / RAINBO 試驗，避免不必要的 adjuvant 化放療。
- **dMMR**：第一線晚期 / 復發優先化免 (NRG-GY018 pembro 或 RUBY dostar)；Lynch syndrome 篩查。
- **p53-abn**：強化 adjuvant、HER2 IHC + ISH (陽性可加 trastuzumab)、考慮 PARP 研究。
- **NSMP**：依 ER、grade、stage 個別化；ER+ low-grade 可保守觀察或荷爾蒙。

第四步：晚期 / 復發第一線

- dMMR → pembrolizumab + PC ×6 → pembro 維持 (NRG-GY018) 或 dostarlimab + PC ×6 → dostar 維持 (RUBY)。
- pMMR → pembrolizumab + PC ×6 → pembro 維持 或 durvalumab + PC → durva + olaparib 維持 (DUO-E pMMR)。
- 完全無法用免疫 (自體免疫嚴重活動) → paclitaxel + carboplatin 單獨。

第五步：失效後二線

- 化免失效 ≥ 6 個月：pembrolizumab + lenvatinib (KEYNOTE-775)。
- 化免失效 < 6 個月 或 lenva 不耐受：考慮 trastuzumab deruxtecan (HER2-low 或 HER2+，DESTINY-PanTumor02 ORR 57.5%)、cabozantinib + nivolumab、或臨床試驗。

適應症、禁忌症、副作用整理

適應症 (已核准或國際指引納入)

- **NRG-GY018 / RUBY / AtTEnd**：stage III-IV 或復發性子宮內膜癌、上一次化療 ≥ 6 (NRG-GY018) 或 ≥ 12 個月 (RUBY) 以上、ECOG PS 0-1、可測量病灶。
- **KEYNOTE-775 pembro+lenva**：晚期或復發性子宮內膜癌、曾接受過至少一線 platinum-based 化療失效、非 dMMR 為主要適應族群 (dMMR 可考慮 pembro 單藥)。
- 所有方案均要求主要器官功能完好 (血液、肝、腎、心)。

一般禁忌症與謹慎使用

- **免疫相關**：活動性自體免疫疾病（lupus、IBD、活動性甲狀腺炎）使用 PD-1 / PD-L1 抑制劑須權衡；曾因免疫治療發生第 3 級以上 irAE 者通常不再嘗試。
- **Lenvatinib 特有**：未控制的高血壓、近 3 個月內動脈血栓事件、活動性出血、嚴重蛋白尿、QTc 顯著延長者不建議；接受 lenva 前須優化降壓、評估甲狀腺與心臟。
- **PARP 抑制劑 (olaparib)**：嚴重骨髓抑制、未恢復的化療毒性、活動性 MDS / AML 病史。
- 妊娠與授乳期一律避免。

主要副作用與管理重點

- **化免方案**：嗜中性白血球下降、貧血、周邊神經病變、過敏、免疫相關甲狀腺炎（15–25%）、肺炎（3–5%）、肝炎、大腸炎、腎上腺功能不全。
- **Pembrolizumab + lenvatinib (KEYNOTE-775)**：第 3 級以上不良反應 88.9%、停藥率 33%。最常見：高血壓（38%）、體重下降、腹瀉、手足症候群、蛋白尿、疲倦、甲狀腺低下、QTc 延長。多數可靠 lenva 減量（standard 20 mg → 14 mg → 10 mg → 8 mg）控制。
- **Durvalumab + olaparib (DUO-E)**：除化免常見毒性外加 olaparib 之貧血、噁心、疲倦；長期維持需監測 MDS / AML 風險（< 1.5%）。

特別提醒：lenvatinib 高血壓不是小事

KEYNOTE-775 中第 3 級以上高血壓達 38%，是 lenva 最常見的 grade ≥ 3 不良反應。開始治療前血壓應 < 140/90 mmHg；治療期間建議每日自測，第一週至少測 2 次／日。出現持續 > 150/100 mmHg 或頭痛、視力模糊應立即聯絡團隊，先優化降壓藥再考慮 lenva 減量，不可自行停藥。

確認你的 MMR / MSI 狀態

所有新診斷子宮內膜癌都應做 MMR IHC 或 MSI 測試。這一項就決定一半的治療方向，沒做就無法判斷該不該優先用免疫。

詢問醫師關於分子分型

高風險或晚期病人請主動詢問：「我有沒有做 POLE 與 p53？我屬於哪一個 ProMisE 亞型？」這會影響 adjuvant 強度與第一線方案選擇。

一線就是化免，不再只是化療

2023 年後的標準是 PD-1 / PD-L1 + paclitaxel/carboplatin，dMMR 病人收益尤其大。若被建議單獨化療而沒有討論免疫，請詢問原因。

與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. MMR IHC 四個蛋白結果？有沒有 Lynch syndrome 風險？
2. 有沒有做 POLE、p53、HER2？分子亞型是哪一群？
3. 第一線是 NRG-GY018、RUBY 還是 DUO-E 路線？為什麼？
4. 若 lenva 副作用太重，有沒有替代方案？
5. 是否適合加入臨床試驗（PORTEC-4a、RAINBO、LEAP-001 等）？
6. 副作用怎麼監測？血壓、甲狀腺、肝腎功能多久測一次？



參考文獻

1. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. **Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer** (KEYNOTE-775 / Study 309). *N Engl J Med*. 2022;386(5):437-448. [doi:10.1056/NEJMoa2108330](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108330)
2. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. **Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer** (NRG-GY018). *N Engl J Med*. 2023;388(23):2159-2170. [doi:10.1056/NEJMoa2302312](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302312)
3. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. **Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer** (RUBY). *N Engl J Med*. 2023;388(23):2145-2158. [doi:10.1056/NEJMoa2216334](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334)
4. Colombo N, Biagioli E, Harano K, et al. **Atezolizumab and chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer** (AtTend). *Lancet Oncol*. 2024;25(9):1135-1146. [doi:10.1016/S1470-2045\(24\)00334-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00334-6)
5. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. **Durvalumab plus Carboplatin/Paclitaxel followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Endometrial Cancer** (DUO-E). *J Clin Oncol*. 2024;42(3):283-299. [doi:10.1200/JCO.2023.02132](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.02132)
6. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. **Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma**. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. [doi:10.1038/nature12113](https://doi.org/10.1038/nature12113)

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)。

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/endometrial-cancer-immuno-tki-dmmr>

CITATION 林協霆. 晚期子宮內膜癌：pembrolizumab + lenvatinib、dMMR 與分子分型決策. 林協霆·臨床筆記. 2026/05/11. doi:10.5281/zenodo.20115042

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。