

停經後出血與子宮內膜癌

臺北市立聯合醫院中興院區¹婦產科²家庭醫學科³眼科
劉承疆¹ 管舜華¹ 吳岱穎² 蔡景耀³

前言

停經後非預期的陰道出血即為不正常，需要進一步的檢查。最常見的原因為萎縮，而最需要排除的則是子宮內膜癌。根據2020年全世界統計，子宮內膜癌為女性癌症第六位¹，好發於65至75歲²，診斷後多為早期且預後佳³。因為慢性疾病（肥胖、糖尿病）多及生育少等變化，近年來子宮內膜癌的發生率也緩慢上升。而台灣近十年子宮體癌統計，發生率每十萬人從2011年11.1人至2021年17人⁴，為2021年女性癌症第五位⁵，發生年齡多落於50至64歲，是停經後婦女需要有警覺的疾病。本文將簡介停經後出血的鑑別及淺談子宮內膜癌診斷、現階段的分期與治療。

停經後出血

停經後生殖道不正常的出血，除了婦產科生殖道器官外，也需鑑別腸胃道或泌尿道的出血。約4 – 11%停經後婦女曾經歷陰道不正常出血^{6,7}，為了此原因來到婦產科門診約佔門診量5%⁸。檢查前要先確定更年期的狀態（大於一年以上的停經），或利用檢驗濾泡刺激素(FSH)來幫助判斷。

病史詢問應包括⁹：

- 出血的型態、時機、多寡、天數
- 是否使用荷爾蒙製劑、抗凝血藥物
- 有無伴隨痛、發燒、泌尿道或腸胃道症狀
- 最近一次子宮頸抹片狀況
- 糖尿病、多囊性卵巢（長期排卵不規則）、肥胖等子宮內膜癌危險因子

- 家族癌症史（大腸直腸癌、乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌）

理學檢查可檢查是否有凝血功能異常症狀或其他外傷，骨盆檢查可了解出血來源、是否有外傷、異物，及子宮頸、生殖道病灶。此外可以進一步檢查子宮內膜。

陰道超音波不只提供內膜厚度，也可檢查子宮體及卵巢病灶。在出血的個案中，內膜小於4毫米(mm)對於子宮內膜癌有高的陰性預測值¹⁰。若超過可考慮取內膜組織化驗，目前可以取得內膜病理的方式有：

1. 子宮內膜切片

利用細的抽吸管進入子宮腔採樣內膜並化驗，在門診即可執行，無需麻醉。診斷的效果和內膜刮搔差不多，但會因病灶範圍小而採樣不足。

2. 子宮頸擴張及內膜刮搔

麻醉下將子宮內膜做全面的刮搔取樣。目前雖比不上門診的內膜切片方便，但切片後仍持續性不明出血或超音波底下懷疑局部病灶，可搭配子宮腔鏡直接觀看病灶，再行內膜刮搔¹¹。

可能的病理結果如表一，根據最終的病理結果給予相對應的治療¹²。

子宮內膜癌

約1成左右的停經後出血會被診斷為子宮內膜癌，而子宮內膜癌約7 – 9成會出現不正常出血¹³。傳統將內膜癌依致病機轉初分為兩型¹⁴，第一型為最常見，與雌激素刺激有關，預

表一 停經後出血常見病理結果及處置

病理	處置
息肉	手術移除（尤其在服用賀爾蒙製劑或tamoxifen）
萎縮	觀察（大多自行止血） 低劑量陰道外用雌激素治療萎縮性 陰道炎
癌症	癌症治療
肌瘤	觀察（其大小）
內膜增生症	建議子宮切除（簡單性可先嘗試黃體素治療）

後較佳；第二型為高惡性度，與雌激素無關，常見組織型態為漿液性或透明細胞癌，預後較差。除了常見的危險因子外如表二，年紀大、有家族癌症病史、林奇(Lynch)症候群、考登氏(Cowden)症候群等也會有較高風險。

手術及分期

子宮內膜癌採手術分期，分期手術包含全子宮、雙側卵巢及淋巴切除。根據國家綜合癌症網絡(NCCN)子宮體癌指引¹⁵，手術前可安排超音波了解子宮大小、胸部X光了解是否有肺部病灶、骨盆腔核磁共振評估腫瘤侵犯程度、抽CA-125值以便後續追蹤。若為高惡性度腫瘤（如低分化內膜樣、漿液性、透明細胞、未分化及癌肉瘤），建議安排胸至骨盆的電腦斷層評估是否有遠端轉移。近期對於分期手術強調：

1. 針對術前評估腫瘤侷限於子宮內者，若術中由微創轉為剖腹的風險低，建議使用微創

表二 子宮內膜癌之危險因子*

因子	相對風險
純雌激素（無黃體素）治療	2 – 10
Tamoxifen使用	2
多囊性（長期排卵不規則）	3
停經晚（>55歲）	2
未生育	2
肥胖	1.5–7（BMI越高，風險越高）
糖尿病	2

*參考Berek and Novak's Gynecology – Uterine Cancer

- （腹腔鏡或機器手臂輔助）完成分期手術。
2. 導入前哨淋巴的概念而非廓清來提升患者術後生活品質。

對於懷疑子宮外侵犯的患者，考慮是否可行癌症減積手術，術後給予輔助性化學治療或合併體外或近接放射治療。而有遠端轉移或不適手術者，考慮給予化學治療或合併放射治療。

分期綜合美國聯合癌症委員會(AJCC) TNM癌症分期手冊第八版(2017)及國際婦產科學會(FIGO, 2009)如表三。

術後為早期（第一、二期）會根據年紀、組織分化程度及有無淋巴血管間隙侵犯(LVSI)，判斷復發風險高低給予相對應的輔助性放射或化學治療。

分子分型

在2013年，美國癌症基因體圖譜計畫(TCGA)將子宮內膜癌依分子表型分為POLE超

表三 子宮內膜癌之癌症分期

T1	第一期	侷限於子宮體內（含子宮頸內頸腺體侵犯）
T1a	IA	沒有或侵犯子宮肌層一半以內
T1b	IB	侵犯子宮肌層一半或以上
T2	第二期	侵犯子宮頸間質組織，但未至子宮外
T3	第三期	局部或區域擴散
T3a	IIIA	侵犯子宮漿膜層或附屬器官
T3b	IIIB	侵犯陰道或子宮旁(parametrial)組織
N1	IIIC1	骨盆腔淋巴轉移
N2	IIIC2	主動脈旁淋巴轉移
	第四期	侵犯膀胱或腸子黏膜層，或遠端轉移
T4	IVA	侵犯膀胱或腸子黏膜層
M1	IVB	遠端轉移（含腹股溝淋巴、腹腔內轉移、肺、肝、骨轉移）

突變型(ultramutated)、微衛星不穩定(MSI)高突變型(hypermuted)、低拷貝(copy-number low)型(endometrioid)和高拷貝(copy-number high)型(serous-like)¹⁶。隨後越來越多分子生物與臨床預後資料的對應，正名為以下四型^{17,18}：

1. DNA聚合酶 ϵ 突變型(*POLE*mut)

佔內膜癌約7-9%，組織學下常見分化較差、LVSI、腫瘤浸潤淋巴細胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)，預後佳（5年存活率>96%）。

2. 錯配修復蛋白缺乏型(Mismatch repair-deficient, MMRd)

佔內膜癌約26-30%，其蛋白包括

MLH1、PMS2、MSH2、MSH6，與林奇(Lynch)症候群有關。組織學下常見分化較差、LVSI、腫瘤浸潤淋巴細胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)，預後普通，對免疫療法及放射線治療反應佳。

3. 無特異分子型(No specific molecular profile, NSMP或p53wt)

佔內膜癌約45-50%，組織學下常見高分化低惡性度子宮內膜樣腫瘤，預後中上，大多對賀爾蒙療法反應佳。

4. p53異常(p53 abnormal, p53abn)

佔內膜癌約13-18%，組織學下常見LVSI、高惡性度子宮內膜樣腫瘤或漿液性，大多較晚期，預後差（5年存活率約50%），對化學治療反應優於放射線治療。

結語

對於停經後婦女不正常的陰道出血要有警覺，優先轉至婦產科做進一步檢查，而陰道超音波是好的鑑別工具。國際婦產科學會於2023年將基因分子分型整合於傳統分期中，更能提供患者預後資訊，期待國家綜合癌症網絡在新一版的子宮體癌指引列出相對應的治療。

參考文獻

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021; 71(3): 209-49.
2. Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al:

- Endometrial cancer. *Lancet* 2016; 387 (10023): 1094-108.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(1): 7-30.
 4. 台灣癌症登記中心：長期趨勢。 [assessed 2023 15 Dec]; 網址：https://twcr.tw/?page_id=1657.
 5. 衛生福利部國民健康署：110年癌症登記報告。 [assessed 2023 15 Dec]；網址：https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/17639/File_23506.pdf.
 6. Mirkin S, Archer DF, Taylor HS, et al: Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause* 2014; 21(8): 899-908.
 7. Astrup K, Olivarius Nde F: Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(2): 203-7.
 8. Moodley M, Roberts C: Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(7): 736-41.
 9. Sung S, Abramovitz A: Postmenopausal Bleeding. *StatPearls*. edition ed, 2023. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Aaron Abramovitz declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
 10. ACOG Committee Opinion No. 734: The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2018; 131(5): e124-9.
 11. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al: Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120(5): 1160-75.
 12. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, et al: Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7(1): 17-24.
 13. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2015; 125(4): 1006-26.
 14. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1): 10-7.
 15. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al: Uterine neoplasms, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(2): 248-80.
 16. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, et al: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447): 67-73.
 17. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al: Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 88.
 18. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al: Endometrial cancer. *Lancet* 2022; 399(10333): 1412-28. 🇩🇪