



家庭計劃通訊

口服避孕丸與腫瘤問題的爭論

林義雄節譯

黃瑞雄編審

本文節譯自1977年5月美國華盛頓大學醫學院出版之人口報告口服避孕丸：第四篇。

目 錄

一、緒 言.....	1
二、口服避孕丸與人類腫瘤的研究.....	2
三、動物實驗.....	3
四、乳房腫瘤.....	4
五、子宮頸腫瘤.....	6
六、子宮體腫瘤.....	8
七、肝腫瘤.....	9
八、其他器官之腫瘤.....	10
九、結論.....	11

一、緒 言

口服避孕丸的普遍使用，以及公眾對因之引起的性行為、社會價值觀念改變的爭論，已經引起了醫學研究人員對這種生育控制方法的密切注意，而使口服避孕丸的使用者幾乎成為醫學史上最受人注目與議論的一群人。這種注目與議論引起了許多的醫學爭論，其中一項即為口服避孕丸的使用與腫瘤（包括良性與惡性）發生間的關係。事實上，這項問題可能是所有問題中爭論最久而又最無定論的。

為了以下這些理由，學者專家們已經花了很多的精力去尋找口服避孕丸的使用與腫瘤間的關係：

1. 某些動物的實驗中，顯示卵巢荷爾蒙有時能改變腫瘤發生率。

2. 流行病學研究顯示內源性荷爾蒙（即體內自己產生者）可能影響乳房與子宮內膜腫瘤的發生。
3. 某些報告報導有些婦女單獨服用動情素或口服避孕丸曾引起腫瘤之發生。
4. 從家庭計畫門診、醫院、癌症檢查作業及私人開業醫的紀錄上容易獲得口服避孕丸使用者的各種資料，如癌症及其他疾病之發生等，因而易進行分析研究。
5. 公眾對癌症的普遍關心。

本期“人口報告”首先將討論研究「影響人類腫瘤發生的可能因素及其機轉」的方法及困難之處。這篇文章強調口服避孕丸與腫瘤間關係的種種流行病學上的研究，因為這些研究提供最多有用的消息。同時，流行病學研究能產生最清晰、中肯的消息，它可由許多不同族動物、不同的荷爾蒙治療方法及不同年齡組層的比较中找出問題的真相。這並不是說有關口服避孕丸使用的流行病學研究結果的意義是明明白白的，相反地，要解釋這些結果非常困難。這是因為各種腫瘤的本質互有不同、有關腫瘤發生原因及發展的智識尚缺乏以及關於腫瘤的診斷、分類標準尚未一致的緣故。

動物實驗提供了一些不容置疑的證據：至少在某些動物而言，荷爾蒙可能影響生殖器官某些癌症的發生。因此，這篇文章摘要了部分有關動物與荷爾蒙實驗的結果，並討論其應用上的困難。

這篇文章同時也將摘要說明老年婦女單獨服用動情素以治療更年期症狀而引起乳癌與子宮內膜癌的報告。這些研究很多是最近才做的，結果也都很令人感興趣。可是，與動物實驗一樣，這些個案能否與口服避孕丸使用者相提並論也是一個問題：口服避孕丸包括黃體脂酮 (progestin) 與動情素 (estrogen)，這兩種成分在體內交互作用的影響有異於任何一種成分的單獨作用。

這篇文章中，將討論流行病學研究及動物實驗的用途與問題，以便提出荷爾蒙與腫瘤在某些最令研究學者注意的位置——乳房、子宮頸、子宮體、肝、腦下垂體及卵巢——上的相關證據。每節中，如果可能，將簡單重述流行病學上的證據，以說明或假設口服避孕丸的使用中，其荷爾蒙成分可能與人類或動物腫瘤的關係。這種證據因位置不同而有不同。有最强的證據顯示口服避孕丸使用者比起不使用者，較有可能產生良性肝腫瘤，但較少可能產生乳房良性腫瘤。有些證據也顯示單獨使用動情素的年老婦女，其發生子宮內膜癌或癌前期組織病灶的機會較不使用者大些。使用連續性口服避孕丸 (Sequential Oral pills) 一現在大多數國家已不採用，而從前也沒被普遍使用過一的年輕婦女也可能會發生類似情形。當然，證據是薄弱的。混和型口服避孕丸 (Combined Oral pills) 從未被發現會增加子宮內膜的腫瘤發生。關於乳癌——已開發國家中婦女最常見的癌症——及子宮頸癌——在很多開發中國家婦女最常見的癌症——的種種證據比較不清楚。子宮頸癌與乳癌很清楚地受性行為及生產經驗次數的影響，而後二者又與不同的避孕方法間有互相的影響。這使得研究這兩種癌症跟口服避孕丸的關係特別困難。

有些研究發現：在有腫瘤發生與無腫瘤發生的兩群類似婦女之間，她們在使用口服避孕丸上有富意義的區別存在。不過這種發現彼此並不一致，在生物學上也難以解釋。可能受研究環境的限制及或然率的影響所致。

摘要來說，這篇“人口報告”係針對兩個問題：(1) 關於口服避孕丸的使用和腫瘤發生間各種關係的證據為何？(2) 為何對各種可能關係的答案仍不能肯定？

二、口服避孕丸與人類腫瘤的研究

流行病學——也就是研究人類疾病的分佈狀況與決定因素的一種學問——提供研究學者一種探討口服

避孕丸與婦女腫瘤疾病關係的方法。有四種方法將在本文中應用到，即個案研究報告、疾病發生率趨勢的調查、個案比較研究與團體世代研究 (Cohort Study)。每一種方法，有其適用的特定條件，同時每一種方法都能幫助了解腫瘤與影響腫瘤的各種因素。(參考表二) 然而這些方法也不能單獨決定是否口服避孕丸或其他環境因素能造成腫瘤。他們所表現的證據必須基於它的內在強度，及它與其他證據的一致性。(參考表一) 到目前為止，評估原因與結果之間的關係仍舊是判斷方面的問題。

表一：評估暴露於某種環境因素與某種疾病發生的關係之標準。

1. 因素與疾病間的相關性強度。
2. 與用其他方法研究所獲得結果的一致性。
3. 因素與疾病間相關的特殊性。
4. 合理的時間性關係。(暴露必須早於疾病發生)
5. 疾病的發生機會與暴露的時間或量的關係。(劑量與反應的相關性)
6. 用單一致病學說來一貫解釋所有證據的可能性。
7. 相似疾病與其致病原因間之類似性。
8. 能與有關疾病及人類生物學上較廣泛的智識相一致。

表二：四種運用於研究口服避孕丸與腫瘤問題關係的流行病學方法。

方法	內容說明	功能	限制
個案研究報告。	描述病人、他的疾病與暴露的環境因素的相互關係。	常常是疾病原因探討的第一手資料，鼓勵更多的研究。	結論較少。
疾病發生率趨勢調查。	在某特定大群人口中調查疾病發生率與死亡的一般狀況。	可以與暴露於環境因素的傾向相比較，可助評估該疾病對公共衛生的衝擊力。	為了能測知疾病發生率的改變，暴露於環境因素的機會在人口中必須普遍，且必須改變疾病發生率。
個案比較研究。	對有病與無病的兩個團體，比較其暴露於環境因素下的差異情形(時間、次數等)	可以決定有病者與無病者在暴露上的差異，適用於稀有疾病或想很快得到結論時。	不能決定兩個團體的發生率。數據大多依賴參加者的記憶或記錄，易錯誤。
團體世代研究。	比較暴露與不暴露於某種因素下的疾病發生率。	適合於所需資料充足或需要多種疾病的資料時。	往往費時甚多，且需調查較大的團體，尤其是少見疾病時。

特殊困難問題

腫瘤複雜的本質使流行病學的研究其原因遭遇到很大的困難。第一、腫瘤病例一般罕見，極難收集足夠的病案以供研究，同時腫瘤的發生率並不迅速改變，很難找出特別致病因素。第二、腫瘤可能在被發現以前就存在好幾年，因此研究學者在尋找致病原因時，必須憑記憶及舊記錄，而其並不十分可靠。同時，對懷疑的病因則須費時多年，也許幾十年，以觀察其是否會造成腫瘤的發生。第三、腫瘤似乎是由基因、環境與行為等可變因素複雜交互作用的結果。需加以考慮的可變因素愈多，研究便越趨困難，況且可能還有未知的其他重要因素存在。第四、對於腫瘤的定義與分類目前極不一致，尤其當只有組織切片可做為分類的依據時。研究學者常不能確定自己所研究的腫瘤種類是否與其他學者所研究的腫瘤種類相同或不同。此外，腫瘤的分類乃基於每個研究學者本身的態度、診斷及治療方法上的判斷。

從某些資料發現：在某種特定情況下，某些荷爾蒙是能影響腫瘤的發生。但目前的問題是如何及是否能應用這些資料於口服避孕丸的使用上，例如：

- 某些乳癌會受到動情素 (estrogen) 的影響。當動情素出現時，乳癌會長大，消失時，則乳癌退化。
- 在某些特定的情況下，某些荷爾蒙會改變某些動物的乳腺與生殖器官的腫瘤發生。
- 根據最近流行病學的研究，發現更年期時或更年期後，婦女使用動情素者，其發生子宮內膜癌的機會較那些沒有使用的婦女為高。
- 婦女有乳房或子宮內膜癌時，其體內之內源性荷爾蒙的組成狀態與那些沒有長癌的婦女相比，顯然有差異存在。

這些證據顯示口服避孕丸與腫瘤的問題確值研究。但是有關這些證據與使用口服避孕丸間的相關性的智識仍很缺乏，以下為一些未能解決的問題：

- 婦女生殖器官與肝臟的良性、惡性腫瘤間的關係如何？
- 如何評估並重視受到及沒有受到荷爾蒙影響的組織所產生的腫瘤之差異性？我們是否能夠運用現知的有關非荷爾蒙癌與荷爾蒙癌的智識？
- 口服避孕丸的週期性服用性質與它包含兩種交互作用的成份的事實 (動情素與黃體素) 佔有何種重要性？單獨使用動情的結果證據能用以說明及

運用到口服避孕丸的使用上嗎？

- 口服避孕丸的不同劑量與成分組成有何重要影響？
- 人類以及各種動物種族間，生殖系統及其產生的腫瘤均有很大的不同。那麼，動物實驗的結果與證據是否能運用在人類身上呢？
- 由開始暴露於可疑的致病因素到產生腫瘤的時間到底要多久？
- 荷爾蒙對不同的腫瘤是否有不同的影響？對腫瘤進化的各個時期是否有不同的影響？
- 使用口服避孕丸者的行為習慣與不使用者是否有不同？此不同點是否可能影響到腫瘤的發生？
- 從暴露於可疑致病因素至腫瘤大到能被人們查出的時間可能要多久呢？

因為這些重大問題仍未解決，同時人類的腫瘤學說仍不一致，因此研究學者不僅不易設計研究所有相關因素的方法，而且解釋研究結果的能力也受到很大的限制。

三、動物實驗

有關動物實驗的結果，越來越使人關心卵巢荷爾蒙與腫瘤發生的關係，因此這些結果必須仔細的分析。雖然結果常互相衝突，但大致已同意荷爾蒙 (包括口服避孕丸) 對幾種動物器官 (特別是乳房、子宮體、子宮頸、卵巢、肝臟及腦下垂體) 的產生腫瘤有關。我們仍未能明瞭其中關係的特殊本質，主要是因為我們對哺乳類動物生殖系統及腫瘤產生原理的基本知識仍缺乏的緣故。

使用方法與難題

大多數我們所知有關人類代謝及生理學的智識是由動物研究獲得，因為動物實驗有下面幾個優點值得信賴：

- 有些動物實驗，尤其是齧類動物 (rodents)，身體小且生命週期短，使我們易於照顧並觀察其整個生命週期。
- 影響疾病發生率的可變因素，如遺傳、配對及食物等皆可加以控制。
- 道德觀念阻止我們以人類為實驗對象。
- 它們提供了有價值的線索，以作為研究人類時的依據。
- 當有關人類的資料不全時，動物實驗結果常被政

府藥物管理局作為政策制定的基礎。

但是動物實驗也有某些限制，首先一個尚無結論的問題是動物實驗如何能預測人類的反應。例如：某一物質能使動物發生腫瘤，是否也會引發人類腫瘤呢？如果不會使動物發生腫瘤，是否人類使用它時也安全呢？雖然目前這些問題仍難解答，但稍微的比較，已使我們知道：沒有一種動物（即使是猴類）與人類相似到足以提供我們“口服避孕丸是否能夠引發人類腫瘤”的肯定答案。不幸的是在不同的種族中，生殖器官的差異比其他器官更大。例如，只有人類與 Old world 猴類才有週期性的經期。可靠的定論需要對更多不同種動物的檢查以及其種族交叉趨向的檢查，但這些趨向有時不明顯，因此可靠性的問題仍然存在。

另一個限制是在研究設計與結果分析時缺乏標準化。由1930年代以來，就開始研究動情素、黃體素以及其他性荷爾蒙對腫瘤的效力，已經發現有很多可變因素會改變其結果，例如劑量、使用時間、觀察時間、使用的動物種類與性別、荷爾蒙使用方法、是否加上已知的某致癌物質以及使用時間的年齡等等。因為這些因素的差異使研究的比較與分析變得困難，即使在最好的情況下，也只能查出一般的傾向而已。

某些如病灶、增生、腫瘤、結節及重要的，良性、惡性瘤等名詞的缺乏標準定義，也是另一個難題。定義是一個很基本而重要的條件，因為誘導“惡性”腫瘤是比“良性”腫瘤要嚴重多了。腫瘤分類的歧異是從開始到目前的研究中一直存在的老問題。

動物實驗的方法仍會繼續存在，因為它能提供我們用其他方法所不易或不能獲得的資料。但我們應深切瞭解這些資料的限制性。

四、乳房腫瘤

良性乳房瘤

使用口服避孕丸的婦女產生良性乳房瘤的機會似乎比那些沒有使用的婦女為少。從1970年以來的9個有關研究報告中，有7個報告認為使用口服避孕丸的婦女，發生良性乳房瘤的比不使用者為少。另外兩個報告則認為有與無良性乳房瘤的兩組婦女，她們在口服避孕丸使用上的差異沒有統計學上的意義。目前研究的結果，認為口服避孕丸使用者發生良性乳房瘤的危險率為不使用者的25~80%不等。使用越久則越少有發生良性乳房瘤的機會。此事實幫助我們解釋危險

率評估的差異，而且亦加強了口服避孕丸減低良性乳房瘤發生率的結論。大部分的研究發現這種保護性的效果只是在連續使用口服避孕丸2年以上或4年以上的婦女才有。長期使用者會有顯著降低的結果。英國的報告發現使用5年以上時減低一半的發生機會。另外一些報告則認為較短期使用亦有效果，特別是年青的婦女。

依據英國某世代分析研究結果顯示：口服避孕丸中的黃體素 (progestin) 可能是這種保護性效果的主要原因。在英國有一家藥廠出品三種商標的口服藥，它包含了0.05mg的動情素 (ethinyl estradiol) 以及不同劑量的黃體素 (Nor-ethisterone Acetate)。因此它們的不同效果可能是因為不同黃體素劑量的關係。良性乳房瘤在使用含高劑量黃體素的避孕丸 (4 mg) 的婦女的發生率只有那些使用小劑量婦女的一半，大約為每千婦女年3.5個與每千婦女年7個之比。使用3 mg黃體素的一組則為每千婦女年4.27個。

這種保護的效果可能對乳房囊腫病大於對纖維腺瘤 (此二者為最常見的良性乳房瘤)。囊腫是乳房病變最常見的，而以中年婦女發生最多。它們可以被用針抽液而不必做組織切片。纖維腺瘤則發生於年青婦女較多，且要做切片檢查。三個流行病學研究報告口服避孕丸只能有意義的減低囊腫病的發生率，其中一個報告指出對纖維腺瘤雖有降低，但沒有統計學上的意義。另有一個報告則認為對纖維腺瘤的保護作用較多。而也有報告指出保護作用對兩者一樣。臨床診斷的定義不同可能會影響到某些研究的結果。並且因為囊腫病例多於纖維腺瘤病例，因此囊腫病的降低較易造成統計上的有意義。

目前並沒有理由懷疑有任何良性乳瘤的形成與口服避孕丸的使用有關。在某些例子中，口服避孕丸可以改變纖維腺瘤的外觀，有時如懷孕婦女乳房的外觀一樣。但是目前仍無證據認為外來荷爾蒙會產生這種腫瘤。大多數使用口服避孕丸的婦女，其良性乳房瘤與沒有用者的瘤並沒有辦法區別。

良性乳房瘤與繼發乳房癌的關係

曾經有過良性乳房瘤的婦女比那些沒有過的婦女較容易產生乳房癌，這是過去30年來許多國家研究獲得的結論。雖然過去的研究方法有若干缺點，但較現代的研究仍證實這種關係，認為良性乳房瘤與繼發的乳癌有關係，但並不一定是良性腫瘤最後會發展出癌

細胞，而可能是因某些未確定的因素，如荷爾蒙的環境因素，才導致良性乳瘤與惡性乳癌二者的共同發生。

既然使用口服避孕丸者較少發生良性乳房瘤，她們也可能比較少有發生惡性乳癌的機。但是，目前流行病學研究所獲得的資料還不能證明這種關係。

在假設防止良性乳房瘤發生就是防止惡性乳房癌發生時，須要注意下列幾點：

第一、有些良性與惡性乳房瘤的流行病學特徵不同，表示二者的發生有不同的致病因素存在。

第二、荷爾蒙可能與放射線或某些致癌化學品一樣，可先抑制組織發育，然後刺激腫瘤發生。

第三、口服避孕丸可能防止一種良性瘤發生，而這種良性瘤則與後來發生的癌無關連。

乳 癌

目前大多數流行病學的研究找不出乳癌與短期（4年以下）使用口服避孕丸的關係。1975年有兩個結果相反的報告，一個為加州相當規模的病案比較研究，發現在某些乳癌病人的小團體內，使用口服避孕丸的人比預期的為多。但是英國另一個研究報告則發現：比較有乳癌與無乳癌的類似小團體婦女，其使用口服避孕丸與不使用的情形並無有意義的區別。如果研究學者比較很多小團體時，則可能會發現一、二個統計學上有有意義的區別，而其存在乃由於偶然性（by chance）。

大多數有關更年期後婦女單獨使用動情素的研究發現與乳癌並無關係。但在1976年大規模的研究中，發現經過12年以上追蹤之婦女，動情素的使用與其乳房癌增加率有關。較早的某些研究有規模小與方法上的缺點。

另外尚有許多證據顯示不論內源性或外來性的動情素與乳癌發生有某些關係。例如：

- 流行病學研究發現：暴露於內源性動情素越久，乳癌發生的機會越高。因為：男人很少發生乳癌；婦女在青春以前很少發生乳癌；婦女在年青時切除卵巢比那些到正常年齡才進入更年期的婦女較少患乳癌。

雖然營養會影響初經的年齡，但較早初經與較晚更年期的婦女確比較易發生乳癌。

- 在某些特定情況下，使用動情素的動物也會產生乳癌。

- 三分之一的乳癌有動情素依賴性，如果停用動情素，則會——或至少短時期內會——退化。

- 在某些變性人（基因為男性者），服用動情素促進乳房發育後會發生乳癌。

單獨一項動情素是不能與口服避孕丸相提並論的。口服避孕丸除了動情素外，另含有黃體素，會與動情素相作用。

目前美國與英國正進行更多的流行病學研究（包括許多團體世代分析研究）以尋求乳癌與口服避孕丸的關係。這些研究比過去的研究包括更多的項目，將可能提供一些更可靠的證據來清楚顯示兩者間的關係。

荷爾蒙的作用

因為在大多數已開發國家，乳癌是婦女最常見的癌症，因此它已被廣泛的研究。研究的結果，使我們獲得了荷爾蒙與乳癌兩者之間錯綜複雜的流行病學相關性，以及互相衝突的種種有關資料與結論。因此，到目前為止，仍未能完全解開荷爾蒙在乳癌發生中所扮演的真正角色。

內源性動情素的某些成分已被認為有致癌性，但另外有些成分則有抗致癌性。以上發現乃基於下列事實而言：乳癌的流行病學研究結果一包括觀察較年輕即生第一胎的婦女，有較不易生乳癌的傾向；動物的實驗結果；乳癌婦女與非乳癌婦女的荷爾蒙值比較分析；以及在群眾中存在著不同乳癌的發生率等等。這理論已受到研究外來性荷爾蒙與乳癌（及子宮內膜癌）關係的研究學者的密切注意。但它與某些研究結果卻相衝突，如某荷爾蒙值比較研究、最近的一個流行病學研究，以及動情素各種成分對乳房組織作用的基本生物學的資料等。三種不同的動情素對產生乳癌的作用可能不相同，但這種作用的本質仍難瞭解。因此運用內源性動情素成份的理論於外來動情素或口服避孕丸的時機似乎尚未成熟。另外三種荷爾蒙，即雄性素（androgen）、黃體素（progesterone）與催乳素（prolactin）也一直被懷疑與產生乳癌有關，但仍然沒有被證實。因此，必須有更進一步的研究，才能將荷爾蒙與乳癌發生關係的學說運用於預防乳癌及預測那些婦女係處於高危險率的環境中。

動物的乳房腫瘤

雖然某些荷爾蒙看起來似乎能夠影響動物乳房癌

的發生，但許多研究的報告則彼此有爭論。因此，肯定而統一性的結論報告是不可能的。也有些研究報告老鼠、狗使用動情素或口服避孕丸後會改變乳房癌發生率，但在猴子則不會。因此爭論認為種屬的不同，使齧類與狗類的實驗不適於人類乳癌的運用。雖然 Old World 猴類像人一樣有週期性經期，可能比較適合實驗對象，但它的乳房發育與人類却又不同。人類的腫瘤形式與其他種屬動物也有不同，例如人類最常見的乳癌——硬性癌，在齧類與狗類却不曾發生。

小老鼠(mice)：有三種因素似乎與小老鼠乳房癌的發生有關，即濾過性病毒、遺傳性與荷爾蒙環境。乳房癌病毒(MTV)可經由哺乳而傳到下一代。帶有這種病毒的小老鼠群，自然性乳癌的發生率會高到百分之百，而不帶病毒的一群則發病率甚低。相類似的病毒曾經在人類乳汁與乳癌組織中發現，但這並不直接證明與人類乳癌有關係。與濾過性病毒無關的遺傳因素，似乎亦與小老鼠的腫瘤有重要關係，但目前對其機轉瞭解甚少。荷爾蒙因素則在1916年因為 A. Lathrop 與 L. Loeb 報告卵巢切除的小老鼠自然腫瘤發生率大為降低而首次被認為有關連。1930 年代 A. Lacassagne 發現卵巢物質的提煉物也能使某些雄性動物發生乳癌，其後很多實驗也證實動情素能使很多高發生率(病毒帶原者)的雄性老鼠產生乳癌。高發生率的雌性已經顯示了很高的發生率，動情素並不影響它的發生率。低發生率(不帶病毒)的雄、雌兩性皆少引起腫瘤，其發生率也不受動情素的影響，單獨使用黃體素則有各種不同影響的實驗報告。除了少數例外，口服避孕丸如安無姪(Enovid)、易無姪(Ovulen)等對高發生率與低發生率的小老鼠並無明顯增加其乳房癌的發生率。

鼠(Rats)：鼠的乳房癌發生原因並不如小老鼠般的被人明瞭。血統不同與濾過性病毒皆為可能之因素，但只有荷爾蒙的因素曾被廣泛研究。其結果也是變化很大，動情素能使大部分的族類發生腫瘤，但改變可變因素如劑量、合用動情素與已知的致癌因素或配合黃體素，即可能不引發腫瘤，或甚至會抑制腫瘤的發育。口服避孕丸到目前為止，除了兩個研究報告外，並無發現會改變腫瘤的發生率。這兩個研究報告則認為在某種情況下發生率會增加。

不像小老鼠的乳房腫瘤，鼠的腫瘤不管是自然發生、致癌物質引起或動情素引起，都像某些人類乳癌一樣，具有荷爾蒙依賴性的傾向。因為鼠與人類的某些乳房癌對荷爾蒙的依賴性極為相似，因此用鼠類做

研究可能有助於研究學者對人類乳房癌的瞭解與治療。鼠類乳房組織對荷爾蒙的反應及腫瘤發育的特性也因其屬類不同而有差異。

狗(Dogs)：因為狗的實驗發現含有某幾種黃體素的口服避孕丸會增加母狗的乳癌發生率，因此在某些國家已禁止出售或限制使用該種避孕丸。但此些報告與決定很快地就引起爭論。爭論的中心點有三：第一、為有關小獵犬對黃體素引起的腫瘤的感受性如何。因為有人認為黃體素對作用器官的效應以及它的代謝都因種屬不同而有很大的差異，因此認為小獵犬實驗的結果不適宜預測黃體素對人類腫瘤發生率的影響。第二、為有關於因黃體素引發的腫瘤種類。雖然小獵犬的自然性或黃體素引發的乳房癌與人類相若，但最常見的黃體素引發的乳房癌——混合型乳房癌，在人類或其他動物甚為少見。狗混合型乳房癌的獨特表現顯示這種人狗之間的差異可能不只是內分泌系統不同，乳房癌的發源與本質可能亦不相同。

猴子(Monkeys)：雖然猴子不是理想的實驗動物，但因為種屬發生的關係與人類接近，因此它的腫瘤特別引人注意。因為飼養與照顧不易，實驗對象數目有限，因此在實驗中只有較明顯的發生率差異能被查出。雖然 Old World 猴子與人類一樣有經期，但也有種族的差異，即：猴子的乳房在懷孕時才發育，而不是在青春期就開始發育。此外，自然發生與被引發的乳房癌在非人類的靈長類(primates)中甚為少見，使人認為猴子也不適於做實驗的動物。在猴子的實驗中，發現動情素或口服避孕丸並不引起腫瘤發生率的增加。曾經發生一隻猴子服用口服避孕丸後促成一種與人類極為相似的乳癌，但無法認定其是否自然發生或由荷爾蒙所引起。

五、子宮頸腫瘤

惡性與惡性前趨病灶

研究口服避孕丸使用者的子宮頸癌與其前趨病灶的結果，彼此間有極大的差異。大多數沒有找到兩者之間有何相關性。但有些報告則認為有肯定的相關，另外有些則認為完全沒有關係。這種差異可能是因為子宮頸癌的流行病學研究特別困難所造成的。因為 papa 染色法抹片檢查能幫助我們迅速的作大團體檢查，使得子宮頸癌的研究似乎容易進行，也因此有關口服避孕丸使用者的子宮頸癌與前趨病灶的流行病學

研究報告已在30個以上。但是由於缺乏診斷及前趨病灶進化的統一定義，使我們很難解釋其結果，因而易導致偏差。例如，目前的研究都容易忽略影響子宮頸癌的最重要因素——即初次性交的年齡。

婦女在青春期的性交經驗的比那些較晚才有性交經驗的婦女易罹患子宮頸癌。婦女在較早就開始有性交行為多多少少比那些較晚開始者較會選擇使用口服避孕丸。因此在研究時忽略了初次性交的年齡，將導致偏差。雖然唯一探討初次性交年齡與選擇避孕方法間關係的研究，發現使用不同避孕方法的婦女群中，平均初次性交年齡並無大差異存在，但它並沒有將在早年青春期的初次性交的婦女群分開，分析其避孕方法之選擇。其他的研究報告則發現：因某未知的因素，較高子宮頸癌危險率的婦女（即較易得到子宮頸癌者）比其他婦女較傾向選用口服避孕丸。當然，也有其他報告認為沒有這樣的關係。

由於高危險率子宮頸癌與青春期的性交以及有幾個不同的性交對象有關，因而使人相信某些非荷爾蒙因素是促發子宮頸癌的主要原因。這種子宮頸癌的流行病學形態，使人熱心於尋求一種能夠經由性交傳染的致癌因子，以及尋求解釋青春期中子宮上皮細胞的易感受性。被懷疑為DNA——可能促發子宮頸上皮細胞的惡性變化——的來源有生殖器泡疹、濾過性病毒（HSV 2，一種能產生生殖器疼痛的性病病毒）與精蟲頭部。如果子宮頸癌係經由性交傳遞物引起的話，則如流行病學研究的結論所示，阻攔式的避孕方法可以預防其發生。有一個有關於青春期的易感性的假設是：活動性的鱗狀上皮細胞變生（即暴露於陰道環境中的子宮頸柱狀上皮處，發生鱗狀上皮細胞的正常過程）在青春期中容易發生，此外也發生於產前、妊娠前幾個月內，而在這種時期，細胞內外的DNA接觸機會加大。變生而有癌前趨病灶的徵兆，最近曾在青春期中少女身上觀察到。

當大家懷疑某性交傳遞物是子宮頸癌的主要致病原因時，另一個學說又提出口服避孕丸與之的關係。有一個學說認為子宮頸粘液可因口服避孕丸而增厚，進而能更有效地抵制致癌因子的侵入。這種效用在青春期中可能尤其重要，因為在此時期無排卵性月經週期占大部分之比率，子宮頸粘液很薄，可能易於成為傳遞致癌因子的工具。另一方面，有人認為使用口服避孕丸，易子宮頸腫脹外翻，使內子宮頸外翻到外子宮頸口，而易於引起變生作用，以及增加組織易感性。

僅有少數的證據顯示使用口服避孕丸的婦女比那

些不使用者較易發生鱗狀上皮變生作用。可能是因為避孕丸使用者一方面產生子宮頸粘液變厚，一方面增加子宮頸外翻程度，兩種因素互相抵消的結果。

良性病灶

使用口服避孕丸的婦女曾被報導可能產生不同程度的良性子宮頸病灶，有些含大部分的鱗狀細胞，有些則大部分為柱狀細胞。五個已發表的流行病學研究報告中，有四個認為口服避孕丸與鱗狀上皮細胞變生間有正關係存在。變生是一種因內源性荷爾蒙或物理變化而發生的正常過程，而可能不是與生俱來的癌症前趨病灶。但是也有學說認為生長迅速的變生細胞可能會因暴露於致癌因子而發生惡性變化。因此，在對口服避孕丸與變生現象間及變生與癌症間的關係未有較好的了解與定義前，實不能遽下結論。

腺瘤病灶——它主要由含有粘液的，如柱狀細胞似的細胞構成——也可能因口服避孕丸中的黃體素影響而發生。它的程度從較少見的幾公分長息肉瘤到較常見的腺樣細胞排列不一。腺瘤病灶的組織構造看起來可能與癌類似，但細胞檢查則為良性，腺瘤病灶大部分都會在停用避孕丸後很快退化掉。

動物的子宮頸腫瘤

到目前為止，很少實驗證明動物飼用口服避孕丸後會產生子宮頸腫瘤。

小老鼠 (mice)：小老鼠飼用口服避孕丸後發生子宮頸癌者甚為少見，暗示其子宮頸受荷爾蒙的影響不如乳房。但是，由動情素而引發子宮頸腫瘤的報告從1930年代中期以來就出現。這種報告中的腫瘤是一種發生率低，疑似癌症變化，同時大部分是直接用於子宮頸上才引起的。因為對照組動物很少發現子宮頸癌，因此可知動情素對此腫瘤的發生有某些作用存在。黃體素對腫瘤的影響報告不一，但有些報告認為它對某類發生的腫瘤有影響。大致而言，口服避孕丸並不增加子宮頸癌的發生率。

鼠 (Rats) 少數幾個有關實驗指出動情素或口服避孕丸均不刺激鼠的腫瘤成長。

猴子 (Monkeys)：子宮頸癌與其他類腫瘤一樣，很少在猴子上發生。因此口服避孕丸到目前為止並不引起任何猴子腫瘤的發生。與乳癌一樣，猴子子宮頸癌在組織與發展方面，與人類子宮頸癌相似，並且

亦會轉移到膀胱、淋巴腺及肺臟。較早的實驗使用天然動情素產生子宮頸鱗狀上皮細胞變生，有些也被診斷為癌前趨病灶。大部分變生會因停用荷爾蒙而退化。雖然動情素的效力可能不像早期研究學者假設那麼不利，但是8隻獼猴在合用動情素與一種化學致癌物質後，有4隻產生被認為是癌症前趨病灶的細胞結構不良 (Dysplasia)。

六、子宮體腫瘤

子宮內膜：美國最近曾有懷疑子宮內膜癌與連續型口服避孕丸 (Sequential Oral Pills) 有關連的個案報告出現。這些個案報告中的婦女大部分是使用連續型口服避孕丸 (一種月經週期中大部分時間只單獨使用動情素，然後再於週期末幾天加上黃體素的避孕丸)，而在美國最近幾年，出售的口服避孕丸中只有5~10%是屬於這種型式的。

某些報告的個案，其兩者之間的關連，可能是因為這種連續型的避孕丸常被用於治療不正常的子宮出血，而這種出血可能是由於未被診斷出來的子宮內膜癌。在30個年齡40歲以下，有子宮內膜癌的口服避孕丸使用婦女中，沒有幾個使用連續型的婦女會有更年期前婦女子宮內膜癌的共同特徵，例如：未曾生產、肥胖與卵巢囊腫。反之，其他報告發現了使用混合型避孕丸的婦女所發生的子宮內膜癌特徵與那些不曾使用避孕丸且年齡低於40歲的一樣。這顯示子宮內膜癌的產生與使用混合型避孕丸乃是巧合的事。這些已報告的使用連續型避孕丸，幾乎都是一種特別的劑量——即每天使用0.1mg的 ethinyl estradiol，連續21天，另在最後5天每天加25mg的 dimethisterone (黃體素)。由於連續型避孕丸的避孕效果不如混合型避孕丸的好，加以上面所提的種種報告，目前美國與加拿大藥廠已不再生產該避孕丸。因此想進一步作流行病學的分析以證明連續型避孕丸的作用已屬不易。而過去也沒有比較肯定的報告出現過。

最近有一個調查發現使用連續型避孕丸時間越久，則產生子宮內膜增生症機會越大。子宮內膜增生似乎是長期動情素刺激的結果，如果動情素的刺激不停止或不被黃體素阻斷，則增生可能進行成非典型的腺瘤性增生、局部性癌，甚致最後變成子宮內膜癌。據統計，大約有10%的腺瘤性增生會進行變成癌。

更年期使用動情素

最近美國的研究報告顯示更年期或更年期以後，單獨使用動情素會增加子宮內膜癌的發生率。這個用個案比較方法的研究報告發現：得子宮內膜癌的婦女，使用動情素比那些未得子宮內膜癌的婦女高了許多倍。有三個報告發現動情素使用越久，則癌發生率越高。美國年老婦女子宮內膜癌發病率的增高，已被歸罪於用動情素治療更年期症狀的增加。

雖然用個案比較方法來研究子宮內膜癌有若干點遭受批評，例如：個案發現偏差的可能性、配對控制數不夠、誤診、處方偏差 (如用動情素治療未被診斷出來的疾病所引起的不規則子宮出血) 及缺乏暴露於動情素到疾病發生的時間資料等等。但是，有其他的證據也顯示單獨使用動情素與子宮內膜癌的發生有所關連。這些證據包括：

- 子宮內膜癌婦女的個案報告中有以前因為卵巢功能不足而長期使用動情素者。
- 曾有婦女長期使用動情素引起子宮內膜增生的報告。
- 很多學說認為婦女常不排卵者，可能面臨較大的子宮內膜增生與癌發生率。這可能是因為缺乏黃體素去對抗動情素的刺激。
- 某些報告顯示患有能製造動情素的卵巢瘤的婦女較正常的婦女易得子宮內膜癌。

雖然單獨使用動情素的資料與口服避孕丸並不直接相關，但確實顯示了荷爾蒙的平衡可避免子宮內膜癌的重要性。

黃體素與週期治療

黃體脂酮或黃體素與動情素合併的週期性使用，可能防止癌症的發生。雖然到目前為止，仍然沒有流行病學的研究以比較單獨使用動情素的婦女，產生子宮內膜癌或增生的比例，是否與使用混合型避孕丸婦女的比例有所差異。但有其他證據使我們認為黃體素具有保護作用，如：

- 有正常分泌功能的黃體 (分泌黃體素) 之婦女比那些因不能排卵而沒有黃體的婦女較少罹患子宮內膜癌。
- 黃體素能使子宮內膜增生症或局部在位癌 (carcinoma in situ) 萎縮或消失。混合型避孕丸曾經成功地治療更年期前的子宮內膜增生症。
- 大劑量的黃體素能使大約30%病例的轉移性子宮內膜癌消失。這種使用法的黃體素有 medroxy-

progesterone acetate，即為注射用長期避孕藥 Depo-provera。

這種黃體素的有利效果，目前並未能完全解釋。可能在細胞層，黃體素能減少子宮內膜細胞內與動情素結合的分子位置之數目，而降低動情素對細胞生長的刺激。在組織內，細胞種類與其環境的關係，就如種族的進化受其週圍環境影響一樣，有些細胞在某種環境下比較容易生存與再生。則某些細胞種類在持續不平衡的荷爾蒙環境下，例如卵巢不排卵或單獨使用動情素時，會過度生長與再生（即惡性細胞），而比其他細胞有較佳的生存與繁殖機會。但如果黃體素也存在時，則由於這兩種荷爾蒙互相制衡作用，會使任何細胞種類無法單獨地過度增生。週期性的服用混合型避孕丸，使子宮內膜有週期性的剝離，其作用就如子宮內膜腫瘤的生理橡皮擦一樣。

其他子宮腫瘤

英國的團體世代調查發現：使用口服避孕丸的婦女發生子宮肌瘤（Fibroids）的機會約為不使用者的一半以下。子宮肌瘤是一種子宮肌肉的良性瘤，不會有惡性變化，但會產生子宮大出血與懷孕時的危險。口服避孕丸有避免肌瘤發生的功效，並不因下述發現而被否定，即：研究發現患子宮肌瘤婦女大都為較低生殖力的，因此也較少可能使用避孕丸，同時口服避孕丸常會減少子宮月經大出血的機會，而使子宮肌瘤不易被發現。這兩個因素可能是造成有些研究結果差異的原因。另外一個英國的團體世代分析報告則無法找出使用口服避孕丸、子宮帽或子宮內避孕裝置之間，子宮肌瘤發生率的差異。

最近一篇英國的研究報告認為葡萄胎治療之後不久服用口服避孕丸會增加絨毛膜上皮腫瘤發生的機會。葡萄胎是一種不正常的早期胎盤發育。在美國，大約二千個懷孕婦女中有一個會發生。在用子宮內容物括除術治療後，有些滋養層細胞（包圍胚胎的纖組細胞）會繼續存留在子宮內，有時甚致會達幾個月之久。大部分的個案，滋養層細胞會消失，但大約2~3%病人會發展成癌症。因此接受治療的病人還須繼續作小便 H.C.G. 定量檢查。如果 H.C.G. 降到一般未懷孕婦女的正常值，表示滋養層細胞已消失。在611個治療過的葡萄胎病人中，65個在 H.C.G. 沒有恢復正常值就開始服用口服避孕丸的病人，幾乎有25%必須回來接受絨毛膜上皮細胞腫瘤的細胞化學治療

，而另一組464個不服用避孕丸的病人，只有9%而已。在 H.C.G. 恢復正常值之後才服用避孕丸則並沒有影響以後治療的需要。

動物的子宮內膜腫瘤

到現在為止，還沒有動物的實驗報告發現飼用口服避孕丸後會增加子宮內膜腫瘤的發生率。

小老鼠：在大部分實驗動物，子宮內膜瘤的原因仍不明白，動情素與黃體素可能會影響小老鼠的子宮內膜瘤，但研究學者對其效果仍無一致意見。由某種已知的致癌物質引起的腫瘤，可能受到黃體素的影響，但口服避孕丸並沒有產生腫瘤的作用。

鼠：試圖用動情素或口服避孕丸以引發鼠的子宮內膜癌的實驗一直沒有成功。

天竺鼠、田鼠、兔：到目前為止，沒有口服避孕丸與子宮內膜癌關係的研究報告。有些學者觀察了使用動情素後會產生良性病灶，其中有些具荷爾蒙依賴性。但黃體素則能使已存在的腫瘤消失或抑制致癌物質的引發腫瘤作用。兔子與人類一樣，常有自然性之子宮內膜癌發生，同時增生會進化成腫瘤，其過程也與人類相似。但是它的生殖系統與生殖過程則與人類不同。

猴子：與猴子其他腫瘤相同，只有很少數的自生性子宮內膜癌曾被報告。使用動情素（甚致大劑量）幾乎沒有產生腫瘤的報告，在許多研究中，只有一組實驗報告有腫瘤的產生。猴子月經與人類相似，平均約27天一次，每次3—5天，同時荷爾蒙之彼此作用也可能相似。因此，某些種類的猴子似乎很適宜用來研究人類的子宮癌。

七、肝 腫 瘤

過去五年來已發表的婦女使用口服避孕丸而併發良性肝腫瘤的病例，據統計已超過一百人。另外有兩個個案比較研究及其他流行病學的證據顯示某種良性肝瘤較常在使用口服避孕丸的婦女發生，尤其是那些長期使用者。而不使用避孕丸的婦女則較少見。儘管長期服用避孕丸者有較高的危險性，但整個罹患總數仍然很低。在美國，每年婦女良性肝瘤的發生率（包括使用與不使用口服避孕丸者）約為每十萬人口0.5人。另外，美國東部都市地區的統計則為每十萬人口0.04人。

與口服避孕丸有關係的肝癌大部分為肝細胞腺瘤 (Hepatocellular adenoma) 與局部性結節增生 (Focal nodular hyperplasias)。腺瘤是一種大血管瘤，其組織看起來正常，但血流則不正常。局部性結節增生則由許多腺樣結節組成，並且也有不正常的血流現象。腺瘤可以因為破裂造成腹腔內大出血，而使人致命。局部性結節增生則往往沒有症狀，且少有併發症發生。

口服避孕丸的長期使用使發生良性肝癌的危險性增加很多，在58個有充足資料可查的婦女中，其平均使用時間為5年，而85%的人曾繼續使用4年以上之久。另一個美國國家調查則發現110個口服避孕丸使用者中，有40%的人使用時間超過5年。短期使用者（短至4個月）雖也曾有肝癌發生的病例，但其是否使用避孕丸的結果，則是個問題。兩個個案比較研究發現肝細胞腺瘤的發生率因使用時間越久而增加；但對局部性結節增生的人，美國的調查則發現因使用時間可分為兩類：即31個病例中，15個使用時間短於2年，12個則超過5年以上。

除了個案比較研究顯示的劑量與肝細胞腺瘤有關外，下列所述證據亦顯示口服避孕丸與肝細胞腺瘤及局部性結節增生症有關：

- 在美國，使用避孕丸而有良性肝癌的婦女，平均年齡與一般口服避孕丸使用者相似，即最高發生率在20幾歲。而不使用者患肝癌的人，其發生則隨年齡增加而增加。
- 在美國，調查所有肝癌時發現口服避孕丸使用者之患者有四分之三為良性，而不使用之婦女則僅有二分之一為良性。
- 調查發現全部肝癌中，有一半發生於使用避孕丸之婦女，而生殖年齡婦女使用避孕丸之比例只為四分之一到三分之一。
- 不使用避孕丸的肝細胞腺瘤患者，常併存著的某些特徵，如因膽囊疾病、子宮肌瘤或切除乳房良性瘤而住院等，在那些使用者的肝癌患者身上，並不常見。
- 至少有4個病例，在切除肝細胞腺瘤後，繼續使用避孕丸，結果肝細胞腺瘤又復發。
- 男人很少發生良性肝癌，表示女性荷爾蒙可能與其發生有密切關係。

幾個學說試圖解釋避孕丸類固醇如何引起良性肝癌，大部分牽涉到肝對類固醇的代謝作用，但類固醇的真正作用則不太清楚。動情素是被認為最有關係的

物質，因為有單獨使用動情素而引起的病例。但是也至少有4個病例却是因為單獨使用黃體素而發生。（當然，也可能為巧合而已）另外，有幾個報告認為 Mestranol 比 ethinyl estradiol 易引起肝癌，因為使用避孕丸而有良性肝癌者中，用 Mestranol 者較多。但這可能與1960年代這兩種動情素在商場上的分配比例有關。

大約有兩打以上的原發性惡性肝癌病例曾在避孕丸使用者中發生。但目前的證據仍不能證明避孕丸是否會增加原發性惡性肝癌的發生率。惡性肝癌也曾在使用同化性雄性素 (anabolic androgen) 的男性與小孩中發生，而雄性素的化學構造與黃體脂酮類似。肝細胞腺瘤與局部性結節增生皆不被認為癌前趨病灶，雖然後者似乎較前者可能些。然而曾經在一個使用口服避孕丸的肝細胞腺瘤患者的肝內發現惡性組織，同時美國陸軍病理學院曾經報告：在79個肝細胞腺瘤的病例中，有1個病例因發生惡性變化而需要再行手術治療，而此例是一個沒有使用口服避孕丸的婦女。

動物的肝癌

目前的證據認為口服避孕丸可能使小老鼠與鼠的肝癌發生率增加，但對狗與猴子則沒有這種生瘤的效果。

小老鼠與鼠：肝癌會在小老鼠與鼠自然發生，且通常被認為係惡性者。其發生率可因種類、食物、荷爾蒙變化與飼養環境等因素而有差異；有些研究認為外來動情素可傷害肝細胞或其功能，但只有少數研究認為動情素會刺激腫瘤發生。因此，口服避孕丸的影響有著彼此衝突的結果報告。

狗與猴子：與以不同劑量的口服避孕丸，並不引起狗與猴子肝臟的不正常變化。

八、其他器官之腫瘤

腦下垂體：無月經症是服用口服避孕丸後偶見的副作用。但因為無月經也是腦下垂體腫瘤或功能不正常的常見症狀，因此有人認為口服避孕丸會造成腦下垂體的不良反應或甚至引發腫瘤。最近曾有一個研究總共有191個次發性無月經症病人的報告發現：其中69個曾服口服避孕丸的婦女中有26%有腦下垂體腫瘤，而其他不曾使用避孕丸的人則只有13%，此為統計上有意義的差異。目前正計劃進行更多有關口服避孕

丸與腦下垂體間的研究。

動物實驗，尤其是小老鼠，顯示避孕丸可能引發腦下垂體的腫瘤。美國醫藥衛生安全委員會發現用幾種不同成份的避孕丸飼用小老鼠之後，均會增加其腦下垂體腫瘤的發生率，因此該委員會建議服用避孕丸的婦女要注意無月經或視丘下部一腦下垂體功能異常的其他症狀出現。避孕丸對鼠的作用則不能確定，因幾個研究中對照組的發生率本身即有明顯的差異。

自從1936年，就有使用動情素引起小老鼠與鼠腦下垂體瘤的報告出現。外來動情素首先引起的反應是腦下垂體的腫大，然後才形成良性或惡性的腫瘤，後者可由轉移病灶來證實。

卵巢：幾個研究結果，仍無法顯示避孕丸使用者會有較多的卵巢腫瘤發生率。有兩個研究報告避孕丸與卵巢良性囊之發生沒有關連，反而避孕丸似乎能避免功能性卵巢囊腫（一種非真正腫瘤）的發生。第三個研究發現臨床診斷為卵巢腫瘤（大部分為卵巢囊腫）的婦女中，使用避孕丸者的發生率為不使用者的三分之一而已。（此研究中，功能性卵巢囊腫與真正腫瘤可能沒有分開。）

少數的動物實驗結果也顯示避孕丸並不增加小老鼠、鼠或猴子等的卵巢腫瘤發生率。

1960年代一連串的報告則發現黃體素及另二種黃體脂酮—Norethidrone 與 Norethynodrel—與某一種小老鼠卵巢瘤發生率增加有關，但後來的實驗却不能證實該種結果。用動情素 Stilbestrol 或動情素、黃體素合用以飼餵狗類，曾經引發具荷爾蒙依賴性的腫瘤。但對猴子的實驗，則單獨動情素、動情素加黃體素或一般口服避孕丸均沒有顯示致瘤的效果。

九、結 論

到目前為止，仍然沒有明確的證據顯示口服避孕丸會引起任何種類癌症的發生。但越來越多的證據認為口服避孕丸會影響乳房與肝良性腫瘤的發生。在英美兩國，使用流行病學的研究方法發現口服避孕丸的使用者發生良性乳房瘤的機會比不使用者為少。這種保護效果似乎與黃體素的劑量及使用時間長短有關係，更顯示了乃是由於黃體素的藥理作用效果。口服避孕丸的使用，尤其是長期使用，似乎會增高某種型態的良性肝瘤發生率。這種結論是由個案報告、個案比

較研究法及使用與不使用者所生肝瘤的不同流行病學特性中顯示的。儘管用避孕丸可能增加發生率，但整體而言，這種腫瘤之病例仍舊是很少見的。

雖然目前仍無足夠證據認為混合型避孕丸與子宮內膜腫瘤發生率改變有關，但個案報告發現許多子宮內膜癌的年青婦女患者曾經使用過連續型避孕丸，因此這種避孕丸（連續型）已從美國與其他國家市場上收回了。連續型避孕丸一直在所有的避孕丸使用中只佔一小部分，其效果也不如普遍使用的混合型避孕丸好。最近的個案比較研究發現年老婦女患子宮內膜癌的人，比那些沒有患的老年婦女有較多的機會單獨使用動情素，因此更加强人們懷疑以動情素為主的連續型避孕丸之可能副作用了。但上述研究中，並沒有顯示混合型避孕丸與子宮內膜癌有關係存在。

子宮頸與乳房是世界各國婦女最常見長癌的器官，因此，也成為研究口服避孕丸影響效果的兩個重要器官。目前口服避孕丸與子宮頸及乳房癌間的關係，也是最難研究的問題。事實上，本篇所述對子宮頸癌的研究最多，而所遭遇的困難也最多。

大多數的研究都發現乳癌的發生在避孕丸使用者與不使用者的差異很少，而此小差異也常可用或然率來解釋。這些研究中，有些所含範圍很小，並且包括那些短時期使用者，因此可靠性有限。有幾個研究認為避孕丸與乳房癌及子宮頸癌間有重要關係存在，但其診斷上及生物學解釋上的問題，使得其結論曖昧可疑。當然，今後當會有更多的研究，使我們能繼續瞭解並建立避孕丸與腫瘤間的真正關係。

口服避孕丸已使幾千萬的婦女減輕了懷孕的負擔與恐懼，同時對家庭幸福、性生活、良好健康與生活水準改善上提供了很大的貢獻。更進一步言，避孕丸也減少了因懷孕而引起的疾病與死亡，並減輕了人口快速成長的壓力。因此，它的好處與功勞是不可抹滅的事實。到目前為止，在腫瘤發生方面，並沒有已知不良作用掩蓋過上述的優點，或讓人去爭辯限制其使用。由於我們對腫瘤與荷爾蒙的基本智識知道有限，而對其間相互關係的研究又很困難，因此我們不能預測將來研究的結果。但過去十七年來，幾億婦女使用混合型避孕丸的經驗與結果，並無任何證據顯示避孕丸有引起癌症的跡象。由這點，我們已經得到了莫大的鼓舞了。