



# 家庭計劃通訊

## 長期使用口服避孕藥與乳癌危險率的關係

～美國疾病管制中心對癌症與類固醇荷爾蒙的研究～

莊鎮坤 譯

〔本期譯自美國醫學會雜誌 JAMA 1983；249：1591～1595。譯者現任行政院衛生署科長。〕

### 摘 要

長期使用口服避孕藥或具有其他危險因素者，再使用口服避孕藥，曾經被認為較可能罹患乳癌，本文以美國疾病管制中心對癌症與類固醇荷爾蒙的研究資料，做病例對照研究分析，以八個不同人口群的癌症登記中心初診證實患乳癌而年齡介於 20—54 歲的婦女全部作為研究的對象，對照組是以隨機抽樣的方式選自這八個地區的一般婦女。在 689 個病例與 1077 個對照個案的研究分析顯示，曾經使用口服避孕藥的婦女與從未使用者乳癌的相對危險率是 0.9（95% 可信賴區間 0.8—1.2）。口服避孕藥的使用期間的長短或開始使用的時間均不會改變乳癌的危險率。婦女第一次使用口服避孕藥是在 15 年以前且使用口服避孕藥期間長達 11 年或 11 年以上者，乳癌的相對危險率為 0.8（95% 可信區間 0.5—1.4），對有良性乳部疾病或有乳癌家庭史的婦女而言，口服避孕藥並不會增加他們的乳癌危險率。婦女在第一次受孕以前使用口服避孕藥不會增加乳癌的危險率比使用其他避孕方法來延遲第一次

受孕在統計上更具有顯著的意義。本研究結果不能支持使用口服避孕藥會增加婦女乳癌危險率的說法。

乳癌在美國是婦女癌症死亡的主要原因，美國婦女有 7% 在一生中有乳癌的經驗。很多已知對乳癌具有高度危險的因素，例如：初經年齡過早，高齡初產，停經年齡太晚等，多屬與女性荷爾蒙有關的因素。由動情素（estrogen）與黃體素（progesterin）所合成的口服避孕藥，在美國已有二千五百萬以上的婦女使用，全世界已有一億五千萬的婦女使用。口服避孕藥中的荷爾蒙可能對乳癌危險率的增加或減少具有影響效果。由於口服避孕藥的使用非常廣泛，而乳癌發生情形也非常普遍，因此無論這兩者之間的關係如何對大多數婦女的健康都有重大的影響。

大部分已發表的研究顯示，就口服避孕藥而言，對乳癌危險率的影響極微。然而，這些令人具有信心的結果的重覆保證只能暫時令人信服，主要基於兩個理由：第一，一些研究認為某些特殊的婦女群體使用口服避孕藥可能會增加乳癌的危險率，例如：有乳癌家族史的婦女，有良性乳部疾病的婦女，自然停經婦女，或在第一次足月懷

孕 ( FFTP ) 之前使用口服避孕藥的婦女。其次，所有的研究報告均受到研究年代的限制，尚無法探討長期使用口服避孕藥的影響效果。大部份發表的研究報告是在 1970 年代早期進行的，而美國在 1960 年以前尚未採用口服避孕藥，因此這些研究就無法看出長期使用口服避孕藥對乳癌危險率的影響。

本研究是針對長期使用口服避孕藥對乳癌危險率的影響而設計的。特別是對某些具有較高危險因素婦女之影響。資料是取自類固醇荷爾蒙與癌症的研究。這是美國疾病管制中心正在進行中以不同人口群為基礎。針對口服避孕藥與乳癌、子宮內膜癌及卵巢癌關聯性的個案對照研究。以 689 名新近被診斷為乳癌的婦女做為病例組，並自同一研究地區的一般民衆中選取 1077 名婦女作為對照組，該研究計畫為期 25 個月在此僅提出最初六個月所收集資料的研究分析報告。

## 方 法

位於亞特蘭大的疾病管制中心生殖衛生組 ( The Division of Reproductive Health of the Centers for Disease Control, Atlanta ) 在國立兒童衛生與人類發展研究所人口研究中心 ( Center for Population Research of the National Institute of Child Health and Human Development ) 與馬里蘭州國立癌症研究所 ( National Cancer Institute, Bethesda Md ) 的合作與支持下進行研究，在美國亞特蘭大大都會區、底特律、舊金山、西雅圖、康乃狄格州、愛荷華、新墨西哥及猶他州的四個市郡等八個地區進行資料收集及訪視。

## 病 例 組

由國立癌症研究所流行病學監視中心在八個地區的癌症登記處，將住在各該地區最近初次被診斷確定患乳癌的婦女登記後經快速通報系統提出報告，以做為病例組。所有列入病例組的婦女必需合於下列條件。年齡為 20—54 歲，在 1980 年 12 月 1 日至 1981 年 5 月 30 日間取自乳部的組織經初次診斷為乳癌且為研究地區的居民。病例組一定在診斷後半年內加以訪視，平均則在診

斷後三個月以內就完成訪視。經流行病學監視中心確認合於前述條件的 864 個乳癌婦女中，有 720 個完成訪視 ( 83 % )，144 名不能參加的婦女中有 61 名身體過度虛弱，23 名拒絕參加，41 名因病例的醫生拒絕，19 名因其他的原因，如：遠離研究地區。完成訪視的 720 個病例中又發現有 31 個病例是以前曾被診斷為乳癌再度復發的病例。因此新近初次被診斷為乳癌且完成問卷訪視的病例組共有 689 名。

## 對 照 組

對照組是以 Waksbergs 的隨機號碼盤選自與病例組同一地理區域的婦女。每個月從研究地區的電話號碼簿中隨機抽選，專業調查機構人員以電話進行家戶簡要普查。在所選的電話號碼中，有 90 % 順利接觸，其中有 56 % 是家用電話號碼。在所接觸的 4400 個家戶中有 93 % 願意提供家中 20—54 歲成員的姓名、年齡和性別等資料。

每月的上述篩選過程確認的 20—54 歲婦女資料放在一起，再從其中選出對照組。配合乳癌病例組年齡的分佈以隨機抽樣方式，在每一五歲年齡組中抽選所需數量的對照組，經抽樣選定的婦女，由地方流行病學監視中心與她們接觸，要求她們接受問卷訪問調查，在所有對照組中有 86 % 同意接受訪問調查，10 % 拒絕參加，4 % 已遷移或流行病學監視中心無法和她們聯繫。

## 訪 視

經訓練的訪視員以一份 50 分鐘的詳細問卷，在受訪者家中進行訪問。內容主要偏重於生殖與避孕史、良性乳部疾病、乳癌家族史，其他與乳癌有關的危險因素、醫療照護情形、影響口服避孕藥使用的特質。訪視時盡量不使受訪者知道我們主要的假設與使用口服避孕藥有關聯。

為了使受訪者能正確說出口服避孕藥與其他荷爾蒙的使用情形，我們使用一本印有全美國市售各種口服避孕藥製劑的照片，含有該製劑的商標及荷爾蒙的劑量等內容，以及一本日曆手冊以幫助受訪者回憶使用荷爾蒙的正確日期 ( 可以計算使用期間，第一次使用口服避孕藥日期至訪視或診斷日期的期間—Latency，及最後一次使用口

服避孕藥日期至訪視或診斷日期的期間—Recency)，並記錄每一婦女從初經到停經的資料，及結婚、生育、離婚、配偶、死亡等重要生活記事。使這些較容易回憶的事項與避孕或其他生殖有關的事項聯想在一起，以幫助回憶。

本研究的大部分變項類別均能自我說明。乳癌家族史的分類，將母親、姊妹或女兒中有乳癌的列為第一級親屬，姑母、姨母、舅母、孀母、伯母或祖母中有乳癌的列為第二級親屬。為了避免分類錯誤，如果不清楚第一級或第二級親屬中任何一個是否曾得過乳癌者，均歸類為不詳，良性乳部疾病僅包含外科手術確定的良性乳部疾病。停經狀態是以最後一次月經與更年期症狀出現與否來區分，最後一次月經是在過去六個月以內而正在經歷更年期症狀者歸類為週期停經（Perimenopausal），已過更年期者如因外科手術而停經者歸為手術停經，其他者歸類為自然停經。

## 分 析

本研究以Mantel and Haenszel的方法來估計標準化相對危險率（RRs），以Mantel就上法所推行的Mantel - Haenszel步驟來評估劑量反應趨勢的證據，使用Miettinen具有檢定的方法來計算可信區間。

我們使用二種方法，以控制其他可能說明或遮隱口服避孕藥與乳癌相關的重要干擾變項。首先以分層法及Mantel Haenszel步驟個別控制92個潛在干擾變項，這些變項包括乳癌危險因素，使用口服避孕藥的決定因素，醫療照護使用指標及其他一些感興趣的因素，例如，停經後的動情素治療，這些變項的確認是因它們個別對標準化相對危險率之估計有影響而產生和未標準化率相當差距的作用。以Mantel-Haenszel步驟同時控制這些變項，在本研究結果，有必要者皆以標準化處理，否則就用非標準化相對危險率。其次我們以對數迴歸同時控制先前考慮到的一些潛在性干擾因素，在這個模型所包含的變項是年齡、產次、第一次足月懷孕年齡、低生育力（subfecundity）及不同的流行病學監視中心（SEER Center），由於以對數迴歸分析的結果與以Mantel-Haenszel步驟分析所得的結果大致相

近，本文僅提出Mantel-Haenszel法的分析報告。

## 結 果

有乳癌的婦女其年齡與種族的分佈與對照組大致相近（詳見表一），與對照組比較起來，病例組未產婦較多，初產的年齡較大，第一級親屬有乳癌的疾病史較多，有良性乳部疾病的情況也較多。儘管兩組婦女年齡的分佈非常相近，由於外科手術的關係，病例組尚未停經的婦女似較對照組為多，而對照組已停經婦女似較病例組為多。

曾經使用口服避孕藥達一個月以上的婦女與從未使用口服避孕藥者比較，其乳癌的相對危險率為0.9，95%可信區間0.8—1.2，甚至使用口服避孕藥達11年以上亦不影響婦女乳癌的危險率（詳見表二）。

除了口服避孕藥使用的期間長短外，第一次使用口服避孕藥日期至訪視或診斷日期的期間（latency），也很重要，因為使用口服避孕藥如會引發乳癌，要演變成臨床病徵狀可能需要數年的時間。與未曾使用口服避孕藥的婦女比較，第一次使用口服避孕藥在10年以下，10—12年，13—15年及16年以上的婦女其乳癌的相對危險率分別為1.4，1.2，1.0與0.9（詳見表三），這些相對危險率，均顯示不出統計上的意義。當我們將口服避孕藥使用期間與第一次使用口服避孕藥至訪視或診斷日期的期間（latency）再加以細分，某些項目的婦女數很少，在統計上呈現不穩定狀態。就整體看來，使用口服避孕藥與乳癌並沒有關聯。特別是使用口服避孕藥達11年以上且開始使用是在15年以前的婦女，其相對危險率為0.8（95%可信區間0.5—1.4）。

在研究的各種年齡的婦女中，使用口服避孕藥與乳癌的危險率很少有相關性。不論在曾經使用口服避孕藥的各年齡組或是以使用期間區分的各年齡組中均顯示不出具有統計上的意義。

第一次足月懷孕（FFTP）以前使用口服避孕藥的婦女，未經標準化的乳癌相對危險率為1.9（1.3—2.8）。但是當控制第一次足月懷孕與停經狀態後其相對危險率降低為1.3（0.9—2.0）。第一次足月懷孕以前使用口服避

孕藥的期間並不影響乳癌的危險率（詳見表四））。

乳癌家族史不同或停經狀態不同的婦女之間，使用口服避孕藥與乳癌的危險率沒有相關。同樣的，因良性乳部疾病施行外科手術的婦女，使用口服避孕藥對乳癌危險率的影響也是非常微小（詳見表五）。

## 討 論

本研究發現使用口服避孕藥與婦女乳癌危險率無關。甚至在 15 年以前即開始使用且使用期間達 11 年以上也不會改變乳癌的危險率。先前的一些研究報告認為，有良性乳部疾病的婦女，有乳癌家庭史的婦女或在第一次足月懷孕以前使用口服避孕藥的婦女，口服避孕藥可能會增加其乳癌的危險率，本研究結果並不支持上述的假設，事實上這些婦女使用口服避孕藥與乳癌危險率的增加並沒有相關。

本研究的結果發生誤差的可能性不大，因為類固醇荷爾蒙與癌症的研究其選樣是以不同人口群為基礎，因此無論在病例組或對照組已排除了很多在選樣上可能發生誤差的問題。在特定研究地區所有經組織診斷確定患乳癌的婦女，凡合於研究條件的對象均列入病例組，對照組是以隨機抽樣方式選自與病例組相同的地區。這樣的抽樣程序，已使抽樣發生誤差的可能性減至最低的程度。

乳癌診斷錯誤或口服避孕藥使用情形記錄錯誤的情形影響本研究結果的可能性也不大。因為乳癌病例是經由當地病理學家詳細診斷的。過去的研究發現，由社區病理學家診斷為乳癌的病例，再經病理學專家委員會複診結果，被排除的乳癌病例的不到百分之三。另外我們使用一本印有美國市售所有各種廠牌口服避孕藥的照片及一本載有避孕及生育史與其他生活事件關聯的日曆手冊，以幫助研究對象記憶口服避孕藥使用情形，過去使用此法的研究發現，婦女的避孕史與醫師的記載非常吻合。

過去的研究均一致的指出致乳癌的危險因素，例如未經產、高齡初產婦、良性乳部疾病、及乳癌家族史等因素。在本研究中也獲得證實（詳見表一），這種一致性更進一步支持本研究發現

的效度。

本研究所發現的結果沒有什麼干擾因素可加以解釋。在考慮的各種潛在性干擾因素中，唯一較有影響的是第一次足月懷孕以前使用口服避孕藥。其他的相關因素，並沒有改變相對危險率。而且以對數迴歸分析同時控制可能的干擾因素所獲得的結果與前述情況大致相同。

雖然這只是初步研究的結果，有幾方面值得重視。過去有關口服避孕藥與乳癌的研究，大多是在 1970 年代早期進行的，當時尚不能看出長期使用口服避孕藥對乳癌的影響。因此特別值得一提的是本研究發現長期使用口服避孕藥或多年前開始使用口服避孕藥和乳癌之間並無關聯。甚至開始使用口服避孕藥是在 15 年以前，且服用長達 11 年以上的婦女，其乳癌的相對危險率為 0.8。

由於大部分的婦女是在生育年齡早期使用口服避孕藥，而乳癌大部分發生在晚年。因此，停經婦女在早年使用口服避孕藥並不導致對停經後乳癌危險率的增加是很重要的。以前有兩個研究認為婦女在第一次足月懷孕以前使用口服避孕藥會增加乳癌的危險率。在本研究中有一項重要的發現，如第一次足月懷孕的年齡及停經狀態未加調整時，婦女在第一次足月懷孕以前使用口服避孕藥，乳癌的危險率為 1.9 倍。但當第一次足月懷孕年齡及停經狀態經控制後，乳癌相對危險率就會減為 1.3。這個結果可能意味足月懷孕以前使用口服避孕藥對增加乳癌危險率的因素可能與延遲第一次懷孕年齡有很大的關係。因此以口服避孕藥延遲第一胎比用其他的方法，例如遲婚、禁慾，或以非荷爾蒙方式實施避孕來延遲第一胎並不增加乳癌的危險率。因為這個問題非常重要，第一次懷孕前使用口服避孕藥是否增加乳癌危險率應繼續探究，特別應注意高齡初產婦及有其他的乳癌危險因素的婦女。

幾個研究認為有良性乳部疾病的婦女使用口服避孕藥會增加乳癌的危險率。但是這些研究大部分都沒有區分口服避孕藥是在良性乳部疾病診斷之前或診斷之後使用。本研究將這些情形加以區分，發現乳部良性疾病診斷之前使用口服避孕藥或良性乳部疾病診斷之後才使用口服避孕藥對乳癌危險率的關聯，達不到統計上的顯着水準。

有一個以特定的人口群所作的研究認為有第二級乳癌家族史的婦女，在使用口服避孕藥之後，演變成爲乳癌的危險性較大，本研究並沒有發現這種情形。

這項初步分析所獲得的結果將使服用口服避孕藥的婦女除去疑慮，因為無論是長期或短期使用口服避孕藥，均不會出現乳癌危險率增加的現

象。關於某些特殊的次群體使用口服避孕藥會增加乳癌危險率的假說均不獲支持。將來本研究的分析，應以更多的病例數，以便更詳細的考慮第一次懷孕以前使用口服避孕藥及有關的問題，例如特殊廠牌或劑量的口服避孕藥對乳癌的影響，同時將其他與荷爾蒙有關，對乳癌具有危險的因素有所了解。

表一 乳癌病例組對照組之特性

特 性	病 例 組 % ( N = 689 )	對 照 組 % ( N = 1077 )
<u>年 齡 ( 歲 )</u>		
20 ~ 29	1.6	2.2
30 ~ 39	22.1	18.0
40 ~ 44	17.8	17.4
45 ~ 49	27.3	29.9
50 ~ 54	31.2	32.5
總 計	100.0	100.0
<u>種 族</u>		
白 人	81.7	83.1
黑 人	11.8	10.8
其 他	6.5	6.1
總 計	100.0	100.0
<u>婦女生第一胎時的年齡</u>		
19歲以下	17.8	24.5
20 ~ 22	24.1	27.2
23 ~ 25	22.9	23.9
27 ~ 29	8.8	8.6
30歲以上	7.3	3.8
總 計	80.9	88.0
<u>乳癌家族史</u>		
第一級	12.6	6.0
第二級	16.7	12.8
總 計	29.3	18.8
<u>良性乳部疾病史</u>		
	25.2	9.9
<u>停經狀態</u>		
停經前期	42.7	30.4
停經週期	16.3	22.9
自然停經	14.2	14.7
手術停經	23.7	29.3
其他/不詳	3.1	2.7
總 計	100.0	100.0

表二 口服避孕藥使用期間與乳癌的危險率

口服避孕藥 使用期間	病例組	對照組	相對危險率
未曾使用	294	448	1.0 *
曾經使用(年)	372	599	0.9
< 2	147	265	0.9
2~5	125	157	1.2
6~7	36	55	1.0
8~10	29	61	0.7
≥ 11	35	61	0.9
不詳	23	30	...

\*參考組 趨勢檢定  $X = - .549$

表三 乳癌\*的相對危險率\*\*

第一次使用口服避 孕藥的時間(年前)	口服避孕藥使用期間(年)					所有曾經使用者
	< 2	2-5	6-7	8-10	≥ 11	
< 10	0.7	2.0	2.8	0.8	...	1.4
10~12	1.2	2.0	0.3	0.9	1.2	1.2
13~15	0.9	1.0	1.2	0.8	1.1	1.0
≥ 16	0.9	1.0	0.8	0.7	0.8	0.9

\*\*與從未使用口服避孕藥者之相對危險率

\*按從第一次使用口服避孕藥的時間與口服避孕藥使用期間計算，並排除53名因口服避孕藥使用期間不詳婦女。

表四 第一次足月懷孕以前使用口服避孕藥與乳癌的危險率 \*

第一次足月懷孕以前 使用口服避孕藥的時間	病 例 組	對 照 組	相 對 危 險 率 **
未 使 用	323	542	1.0 ***
使 用	64	57	1.3
< 3 年	45	42	1.3
3 年 或 以 上	19	15	1.3

\*限於經產婦，並排除 136 名停經婦女及 303 名第一次足月懷孕前未使用口服避孕藥婦女  
趨勢檢定  $X = .31$

\*\*停經狀態及第一次足月懷孕年齡兩項因素經標準化

\*\*\* 以第一次足月懷孕以前未使用口服避孕藥的產婦做為參考組

表五 特殊婦女群使用口服避孕藥與乳癌的危險率

特 性	病例組 口服避孕藥 使用人數(%)	對照組 口服避孕藥 使用人數(%)	相對危險率* (95%可信區間)
<u>停經狀態**</u>			
停 經 前	292 ( 69.2 )	327 ( 71.9 )	1.0 ( 0.7~1.4 )
停經週期	112 ( 51.8 )	246 ( 50.8 )	1.1 ( 0.7~1.8 )
停經後(自然)	98 ( 32.7 )	156 ( 39.1 )	0.8 ( 0.4~1.3 )
停經後(手術)	163 ( 49.7 )	315 ( 57.8 )	0.7 ( 0.5~1.0 )
<u>乳癌家族史***</u>			
第 一 級	83 ( 60.2 )	65 ( 52.3 )	1.1 ( 0.6~2.3 )
第 二 級	112 ( 61.6 )	136 ( 68.4 )	0.7 ( 0.4~1.2 )
無	244 ( 57.4 )	456 ( 59.4 )	0.8 ( 0.6~1.1 )
<u>良性乳部疾病史(BBD)****</u>			
是	174 ( 54.6 )	107 ( 59.8 )	0.8 ( 0.5~1.3 )
否	497 ( 58.0 )	965 ( 58.0 )	1.0 ( 0.8~1.2 )
<u>良性乳部疾病與口服避孕藥使用時間關係*****</u>			
疾病前使用	168 ( 36.1 )	104 ( 30.8 )	1.3 ( 0.8~2.2 )
疾病後使用	166 ( 16.9 )	104 ( 19.2 )	0.9 ( 0.5~1.6 )

\*在同一組中曾經使用口服避孕藥者與未曾使用者比較的相對危險率。

\*\*年齡經標準化。排除停經狀態不詳個案病例組 22 名，對照組 29 名。排除口服避孕藥使用情形不詳病例組 2 名，對照組 4 名。

\*\*\*停經狀態經標準化，排除停經狀態不詳個案病例組 22 名，對照組 29 名。排除乳癌家族史不詳個案病例組 226 名，對照組 387 名。排除口服避孕藥使用情形病例組 2 名，對照組 4 名。

\*\*\*\*排除良性乳部疾病史不詳個案病例組 16 名，排除口服避孕藥使用情形不詳個案病例組 2 名，對照組 5 名。

\*\*\*\*\*對象僅限於因良性乳病疾病手術之婦女。排除良性乳部疾病與口服避孕藥使用時期關係不詳之個案，病例組 8 名，對照組 3 名。