



家庭計劃通訊

使用口服避孕藥與子宮內膜癌危險率的關係

～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

摘 要

已經有研究報告提出，使用混合型口服避孕藥會降低婦女子宮內膜癌的危險率。為了進一步研究這個問題，本研究以亞特蘭大疾病管制中心所做的癌症與類固醇荷爾蒙的研究資料，做病例對照(case-control)的分析研究。從八個癌症登記處獲得20~54歲婦女初診確定為子宮內膜癌的所有病例。並且從這八個地區的人口中隨機抽選對照組，在最初的187個病例與1,320個對照素的比較分析顯示，使用混合型口服避孕藥者子宮內膜癌的危險率為從未使用者的0.5(95%可信區間0.4~0.8)。連續使用混合型口服避孕藥12個月以上的婦女，對子宮內膜癌具有保護作用，這種保護作用在口服避孕藥停止使用十年以上仍持續存在。尤其是對未產婦的保護效果最為顯著。在未產婦中，使用混合型口服避孕藥者子宮內膜癌的危險率為從未使用者的0.4倍(95%可信區間0.2~0.9)。這些結果並不僅因為病例組與對照組在健康狀態、產次、不孕症、或其他可能影響的因素等方面之不同所致。從這個研究我們估計美國婦女過去和現在使用口服避孕藥的結果，每年約減少2,000名左右的子宮內膜癌患者。

子宮內膜癌在美國婦女佔所有癌症發生率的第三位。依估計1982年美國婦女中有39,000名子宮

內膜癌的新病例，有3,000人因此而死亡。

已知與子宮內膜癌有關的危險因素包括肥胖、從未生育、初經過早、停經太晚、使用體外動情素(exogenous estrogens)、高血壓病史、糖尿病、Stein-Leventhal 症候群(美國婦產科醫師所發現的，是一種婦女續發性停經及排卵停止的症狀)等一些與女性荷爾蒙有關的因素。由於這些因素很多都和婦女的荷爾蒙狀況有關，因此很多人認為使用口服避孕藥會影響婦女子宮內膜癌的危險率。

在美國使用口服避孕藥的婦女超過四千萬。由於口服避孕藥使用非常廣泛，而子宮內膜癌的發生情形也非常普遍，因此無論這兩者的關係如何，對大多數婦女的健康都有重大的影響。

目前已有三個探討口服避孕藥與子宮內膜癌關係的主要流行病學研究。這些都屬病例對照的研究對象較少，其結果認為曾經使用混合型口服避孕藥者發生子宮內膜癌的危險率為未曾使用口服避孕藥者的一半。

本研究的資料取自美國疾病管制中心正在進行的，多地區並有人口母群基礎的「癌症與類固醇荷爾蒙研究」計畫。該計畫是針對長期使用口服避孕藥與子宮內膜癌、乳癌與卵巢癌危險率關聯性的病例對照研究。這篇報告是最初十個月的研究結果，本研究的發現，支持以往認為使用混合型口服避孕藥對子宮內膜癌具有保護作用的說法。

方 法

「癌症與類固醇荷爾蒙研究計畫」是在美國國立癌症研究所 (National Cancer Institute) 和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) 支持下由疾病控制中心的健康促進與教育中心的家庭計畫評價組 (Family Planning Evaluation Division of The Center for Health Promotion And Education, Centers for Disease Control) 召集協調，自一九八〇年十二月開始由國立癌症研究所在亞特蘭大都會區、底特律市、舊金山市、西雅圖市和康乃狄格州、愛荷華州、新墨西哥州、及猶他州的四個市郡等八個地區流行病學監視中心登記搜集子宮內膜癌患者資料。有關方法細節可參見美國醫學會雜誌 1983；249：1591 頁。

病 例 組

病例組是住在八個報告地區的20~54歲婦女，於一九八〇年十二月一日至一九八一年九月三十日期間經初診確定罹患各種組織型態的初期子宮內膜癌患者。患者在診斷後六個月之內接受訪視，平均在診斷後三個月內完成訪視。

262名合於規定條件的子宮內膜癌病例中有210名病例(80%)列入研究的對象。另52名未列入研究對象的病例，有10名因身體過份衰弱或死亡，13名拒絕(其中7名遭病例的醫師拒絕)及22名因其他理由未參加，例如遠離研究地區及語言上的問題。在210名病例中再進一步排除23名，係於一九八〇年十二月一日以前做過子宮擴張刮除術(dilation and curettage)而不明其結果者，因此不清楚這些病例是否為研究期間內新診斷出的病例。

對 照 組

對照組的對象是採用魏克氏(Waksberg's)隨機號碼盤的抽樣方法，摘自與病例組同一地區的婦女。(詳見美國醫學會雜誌1983；249：1591頁)。為了配合本研究中乳癌婦女的年齡分佈，就每個

五歲的年齡群，選擇適當的比例作為可能的對照組。在抽出的2,208個對照組婦女中有84.8%同意參加，10.6%拒絕參加，4.6%無法訪視。從1,873名同意參加者中因下列的理由再排除553名：33名在一九八〇年十二月一日以前因原因不明實施子宮擴張刮除術，517名在訪視前子宮切除，3名口服避孕藥使用情形不詳，剩餘的1,320名婦女做為對照組。

訪 視

調查是使用經過預試，長約50分鐘的標準問卷，在受查者的家中進行訪問。問卷內容主要針對生殖與避孕史，醫療史、影響使用避孕方法的因素及與子宮內膜癌危險率有關的因素如使用體外動情素，體重、醫療照護使用指標等。訪視時儘量不使受訪者知道我們主要的假設是關於使用口服避孕藥和癌症的關係。為了導引出受訪者使用口服避孕藥與其他荷爾蒙的正確歷史，在訪視時使用二種補助回憶的器材：(1)一本印有全美各地出售的口服避孕藥品牌的照片。(2)重要生活事件的日曆冊子，以幫助受訪者更正確的回憶避孕器材使用的情形。

名 詞 定 義

產次 (parity)：婦女曾經懷孕七個月以上的次數。

孕次 (gravidity)：婦女曾經懷孕的次數。

停經 (menopausal)：40歲以上婦女在過去六個月內無任何來經的情形者。

週期停經 (perimenopausal)：婦女有過停經的症狀，目前仍有月經來潮者。

不孕症 (infertility)：經醫師診斷不能生育者。

低生育力 (subfecundity)：指連續十二個月沒有使用任何避孕方法而沒有懷孕的婦女。

Quetelet's index: 測量肥胖的指標；計算方法為體重(以公克計)除以身高的平方(以公分計)。

混合型口服避孕藥使用者 (combination OC user)：婦女只使用每一粒藥丸中都含有動情素加上黃體素的口服避孕藥者。

順序型口服避孕藥使用者 (sequential OC user)：婦女只使用一種每月週期前十六天含動情素而後五天動情素加上黃體素的口服避孕藥者。

所有其他口服避孕藥使用類型者 (all other OC users)：婦女不知道自己使用那一型的口服避孕藥者，或使用僅含黃體素的口服避孕藥者，或在混合型、連續型及黃體素型口服避孕藥中用過二種或三種以上的婦女。

曾經使用口服避孕藥者 (ever-use of OCS)：婦女使用口服避孕藥期間在一個月以上者。

分 析

本研究以 Mantel and Haenszel 的方法推算粗相對危險率 (crude relative risk) 與標準化相對危險率 (standardized relative risk)，以 Miettinen 可考驗的方法來計算可信區間。並以 Mantel 從 Mantel-Haenszel 步驟所作的延伸來做直線趨勢的統計顯着性考驗。

本研究使用兩種方法以控制干擾變項。首先以 Mantel-Haenszel 步驟逐個地對每個表列結果控制 92 個潛在的干擾變項，包括人口學變項，體積指標，初經及停經年齡，使用體外動情素，高血壓病史、糖尿病、低生育力、不孕症、骨盆檢查頻度。然後把那些在標準化相對危險率和未標準化危險率估計值之間差距頗大的變項確認出來，再以 Mantel-Haenszel 步驟同時控制這些變項。其次再以對數迴歸控制先前假設考慮到的一些潛在于干擾因素。在這個模型所包含的變數是年齡、產次、停經年齡、Quetelets 指標，曾經醫師診斷為不孕症、使用體外動情素，或治療糖尿病或高血壓因素，及從那個流行病學監視中心所搜集到的病例等。既然以對數迴歸分析的結果與用 Mantel-Haenszel 步驟所獲得的結果大致相近，本文僅提出以 Mantel-Haenszel 方法分析的結果報告。

結 果

與對照組比較，有子宮內膜癌的婦女年齡較大，白人較多，未產婦和肥胖者及停經後婦女也較多，不孕症者、使用體外動情素者、高血壓患者及糖尿病患者似乎也較多 (詳見表 1)、對照組與子宮內膜癌病例組在年齡有關變項上的差別只有部分是

由於對照組配合乳癌病例的年齡分佈所致。為了便於比較對照組與病例組年齡以外的變項，表 1 將對照組對病例組年齡標準化 (用直接方法) 後的分佈情形表示出來。

在一生中某一段時間使用混合型口服避孕藥的婦女得到子宮內膜癌的機會似乎只有從未使用者的一半 (表 2)，然而使用順序型口服避孕藥者和所有其他型式口服避孕藥者，得到子宮內膜癌的危險率比起從未使用者大很多。其相對危險率分別為 2.1 與 1.8。當非避孕使用動情素因素 (例如代替治療) 被控制後，並沒有改變表 2 的結果。

由於順序型口服避孕藥使用並不普遍，且其效果與使用混合型口服避孕藥正好相反，本研究再繼續分析時將曾經使用順序型口服避孕藥者的 14 名子宮內膜癌婦女與 60 名對照婦女排除掉。

使用口服避孕藥一年以上的婦女其子宮內膜癌危險率的降低達到統計上的顯着水準 (表 3)。

曾經使用口服避孕藥者與未曾使用口服避孕藥者比較，另一次使用口服避孕藥在 10~14 年以前者，子宮內膜癌的危險率為 0.5，第一次使用口服避孕藥在超過 14 年以前者，子宮內膜癌的危險率為 0.7 (表 4)。在訪視前已停止使用口服避孕藥 10 年或 10 年以上者與從未使用口服避孕藥者比較，子宮內膜癌的相對危險率為 0.8 (表 5)。將口服避孕藥使用期間調整後這些分析的結果並沒有改變。由於表 4 與表 5 在各不同分層 (strata) 中病例數很少，因此危險率降低趨勢達不到統計的顯着水準。

未產婦使用口服避孕藥可以防止子宮內膜癌是可以確定的。在未產婦中，口服避孕藥使用者子宮內膜癌的危險率為從未使用口服避孕藥者的 0.4 倍 (表 6)。本研究將產次的資料改以孕次的資料分析所獲得的結果大致相似。

討 論

本研究分析的結果顯示，使用混合型口服避孕藥至少一年以上者子宮內膜癌的危險率只有從未使用口服避孕藥者的一半左右。這種效果對未產婦來說最為明顯。

既然本研究是具有人口母群基礎的設計，則選擇性偏差的可能性已減除。研究地區中所有子宮內膜癌病例均納為研究對象。對照組則以隨機抽樣方

式選自與病例組相同的地區。本研究所發現的，使用混合型口服避孕藥比從未使用者會減少子宮內膜癌的危險率，而使用順序型口服避孕藥者反會增加子宮內膜癌的危險率，更進一步支持結果並無偏差的可能性。因為我們很難想像在同一個研究中的一種偏差會引起兩種不同方向的結果。

由於子宮內膜癌診斷錯誤的偏差對本研究結果可能稍有影響。因為子宮內膜癌與非典型的良性子宮內膜增生很不容易區別。當三位病理學專家在複查一連串的子宮內膜組織玻片時，看法一致的僅有74%。一項最近的研究中顯示，在病理學家中，以交互觀察的方式來診斷子宮內膜癌，看法不同的百分比從2%到16%。假如這樣分類錯誤的情形存在（這在本研究的組織複查完成以前是無法確知的），並且假設這種情形在不同型式口服避孕藥使用者中是隨機發生的，將會使相對危險率的估計接近1.0，也就是觀察到的保護效果低估於實際的保護效果。換句話說，低估了口服避孕藥對子宮內膜癌的保護效果。

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生活記事本，以幫助受訪者回憶避孕與生殖史，使得口服避孕藥使用情形記錄發生偏差的可能性減少，本研究結果與過去已發表的其他研究結果一致，更進一步支持本研究資料的正確性。

表1在僅控制年齡後指出，肥胖、沒有生產經驗、使用非避孕的動情素、不孕症史、糖尿病及高血壓等因素與子宮內膜癌的發展有關。然而本研究的結果不可能受到干擾變項的影響。因為我們使用兩種不同的方法，在結果中已將對相對危險率估計有影響的干擾變項加以調整。

本研究發現使用混合型口服避孕藥對子宮內膜癌有預防的效果與其他研究的結果是一致的。有三個「病例對照研究」發現，曾經使用混合型口服避孕藥者子宮內膜癌的相對危險率為從未使用口服避孕藥者的0.5左右。一項口服避孕藥影響的前瞻性研究發現，口服避孕藥使用者子宮內膜癌的相對危險率為從未使用者的0.4~0.6。另一項前瞻性研究發現，動情素—黃體素使用者子宮內膜癌的發生率為十萬分之五十二點七；未使用女性荷爾蒙製劑的婦女，其發生率為十萬分之一百九十八。英國的二個有關口服避孕藥影響的大型前瞻性研究資料中，雖

然其中只含少數子宮內膜癌的病例，也一致認為口服避孕藥對子宮內膜癌具有保護作用。

一項以電話訪問收集資料的病例對照研究發現，使用口服避孕藥與子宮內膜癌並無關聯，但是調查者並未將口服避孕藥製劑的型態加以區分。

Kaufman 等人發現使用混合型口服避孕藥一年以下者對子宮內膜癌沒有保護作用。他們發現增加口服避孕藥的使用期間，就會增加其對子宮內膜癌的保護作用，使用口服避孕藥達三年或三年以上顯出最大的保護作用。Hulka 等人發現使用混合型口服避孕藥五年或五年以上者比使用五年以下者對子宮內膜癌的保護作用稍大一些。雖然這些結果可能是機會造成的。

過去的報告發現，混合型口服避孕藥對子宮內膜癌的保護作用，在口服避孕藥停用後至少可持續五年的效果。而且所有對口服避孕藥與子宮內膜癌關係的研究，其涵蓋的對象均以老的較多，這些對象可能是過去曾使用口服避孕藥者，而不是目前正在使用者，本研究對這個爭論的問題，雖然沒有達統計顯著水準的結果，却對它提供進一步的支持。

就沒有生產經驗這個因素本身而言，長久以來就被認為是子宮內膜癌的危險因素之一。然而使用口服避孕藥對子宮內膜癌的保護作用主要發生在未生產婦女，就我們所知，以前從未有過類似的報告。

這之間容易引起爭論的是，婦女沒有生產經驗是不孕症的一種表徵，而不能懷孕的婦女較可能有子宮內膜癌，而不會去使用口服避孕藥。因此沒有生產經驗者使用口服避孕藥較不使用者子宮內膜癌危險率低這種關係，可能受到不孕症的干擾。但是本研究就沒有這個問題。我們在未產婦的分析中，控制了低生育力或不孕症之後，比較使用口服避孕藥12個月以上者與從未使用者其子宮內膜癌的危險率為0.2（95%可信區間0.1~0.6）。

混合型口服避孕藥的保護作用與女性荷爾蒙對子宮內膜的生物作用是一致的。雖然幾個研究指出，停經後婦女使用非抑制性的動情素（unopposed estrogens）和子宮內膜增生及子宮內膜癌危險率的增加有關聯。一些研究却顯示，在動情素治療中加入足量的黃體素正好改變了上述的結果。黃體素之所以能抑制動情素的反應，是由於能減少子宮內膜中動情素接受者的數目，並能增加子宮內膜轉化強力動情素（17- β estradiol 天然雌素二醇）為

弱動情素 (estrone) 的速率以及逆轉子宮內膜中動情素為硫氧基 (Sulfurylation) 的速率。要產生這樣的結果，每月至少必須要有六天的黃體素治療。

本研究對於使用順序型口服避孕藥與子宮內膜癌關聯的發現，雖然研究對象的數目很少，但與 Weiss 及 Sayvetz 的研究結果很類似，且與一系列的病例報告是一致的。在使用順序型口服避孕藥當中所發生的五天弱黃體素的使用，並不足以倒轉十六天非抑制性動情素在子宮內膜的刺激作用。

將本研究的研究結果應用到國立癌症研究所得

的人口母群資料以及本研究對照組所得的口服避孕藥使用資料，我們估計在1982年美國婦女由於使用混合型口服避孕藥的結果，減少2,000名左右的子宮內膜癌可能新病例。

本研究的初步分析結果對使用混合型口服避孕藥的婦女非常重要，特別是對子宮內膜癌危險率較高的未產婦。未來我們將探討新增的問題，例如口服避孕藥中特殊品牌與劑量對子宮內膜癌的影響及使用體外動情素對婦女同期停經症狀的影響等，在研究上將需要較大量的樣本。

表 1 子宮內膜癌婦女與對照組之特性

特 性	病例組% (N=187)	對照組% (N=1320)
年齡 (歲)		
20 ~ 34	4.8	10.9
35 ~ 44	26.2	31.1
45 ~ 54	69.0	58.0
總 計	100.0	100.0
種 族 *		
黑 人	90.4	83.3
白 人	6.4	9.6
其 他	3.2	7.1
總 計	100.0	100.0
產 次 *		
0	28.9	8.8
1 ~ 2	35.8	34.3
3 ~ 4	24.1	38.6
> 4	10.7	17.8
不 詳	0.5	0.5
總 計	100.0	100.0
Quetelet's 指數 *		
< 2.25	39.6	54.8
2.25~2.74	31.5	33.4
> 2.74	27.8	11.2
不 詳	1.1	0.6
總 計	100.0	100.0
初經年齡 (歲) *		
12歲或以下	50.8	45.9
12歲以上	49.2	53.6
不 詳	0.0	0.5
總 計	100.0	100.0

停經狀態*		
停經前期	26.2	35.8
停經週期	38.2	33.6
停經後期	29.9	27.9
其他/未詳	7.5	2.7
總計	100.0	100.0
病歷史*		
使用動情素	16.6	8.4
不孕症	6.4	3.9
高血壓	30.5	14.4
糖尿病	4.3	2.7

* 對照組分佈百分比以病例組年齡分佈直接標準化

表2 使用口服避孕藥類型與子宮內膜癌的危險率*

使用口服避孕藥	病例組	對照組	相對危險率** (95%可信區間)
從未使用	99	540	1.0 (參考值)
僅使用混合型	32	525	0.5 (0.3~0.8)
僅使用順序型	5	26	2.1 (0.8~5.8)
所有其他使用 類型者***	51	227	1.8 (1.2~2.8)
總計	187	1,318	

* 排除對照組中2名懷孕次數不詳者

** 年齡及懷孕次數經標準化

*** 包括兼用混合型及順序型口服避孕藥者(病例組6名,對照組31名),僅用黃體素口服避孕藥者(病例組2名,對照組1名),及使用口服避孕藥類型不詳者(病例組43名,對照組195名)。

表3 口服避孕藥使用期間與子宮內膜癌的危險率*

口服避孕藥 使用期間(年)	病例組	對照組	相對危險率** (95%可信區間)
從未使用	99	540	1.0 (參考值)
< 1	33	175	1.1 (0.7~1.8)
1.5	16	266	0.4 (0.2~0.7)
> 5	21	251	0.6 (0.4~0.9)
總計	169	1,232	

* 排除曾用過順序型口服避孕藥者病例組14名,對照組60名及口服避孕藥使用期間不詳者病例組4名,對照組28名。

** 年齡經標準化。以使用口服避孕藥一年以下者為參考組作趨勢檢定

$X = -3.005, P(\text{雙側}) = 0.002$ 。使用口服避孕藥一年以下者指使用一個月至十一個月者。

表 4 第一次使用口服避孕藥至調查為時期間與子宮內膜癌的危險率 *

第一次使用口服避孕藥至調查為時期間(年)	病例組	對照組	相對危險率 ** (95%可信區間)
未使用	99	540	1.0 (參考值)
曾經使用	47	604	0.6 (0.4~1.0)
<10	7	78	0.7 (0.3~1.7)
10—14	11	213	0.5 (0.2~1.0)
≥15	29	313	0.7 (0.4~1.2)

* 排除曾用順序型口服避孕藥者病例組14名，對照組60名，開始使用口服避孕藥時間不詳者病例組27名，對照組114名，及懷孕次數不詳的對照組2名。

** 年齡及懷孕次數經標準化。以第一次使用口服避孕藥不到十年以前者為參考組作趨勢檢定 $X=0.274$ $P(\text{雙側})=.784$

表 5 最後一次使用口服避孕藥至調查為時期間與子宮內膜癌的危險率 *

從最後一次使用口服避孕藥至調查為時期間(年)	病例組	對照組	相對危險率 ** (95%可信區間)
未曾使用	98	532	1.00 (參考的)
曾經使用	46	603	0.7 (0.4~1.0)
<5	10	169	0.6 (0.3~1.2)
5~9	9	165	0.6 (0.3~1.2)
≥10	27	269	0.8 (0.5~1.3)

* 排除曾使用順序型口服避孕藥者病例組14名，對照組60名，最後一次口服避孕藥使用時間不詳者病例組27名，對照組114名及第一次懷孕年齡不詳的對照組11名。

** 年齡及第一次懷孕年齡經標準化。以最後一次使用口服避孕藥不到五年以前者為參考組作趨勢檢定 $X=0.725$ $P(\text{雙側})=.468$ 。

表 6 產次與子宮內膜癌的危險率 *

產次	病例組	對照組	曾經使用口服避孕者 %		相對危險率 ** (95%可信區間)
			病例組	對照組	
0	49	125	33	46	0.4 (0.2~1.0)
1~2	61	459	48	64	0.8 (0.4~1.3)
≥3	59	669	46	54	1.0 (0.6~1.6)

* 排除曾用順序型口服避孕藥者病例組14名，對照組14名，產次不詳者病例組1名，對照組5名，及最後一次月經年齡不詳者病例組3名，對照組2名。

** 曾經使用口服避孕藥者與從未使用口服避孕藥者之比較。最後一次月經年齡經標準化。