



家庭計畫通訊

乳癌與口服避孕藥之關係：最新資料

江千代譯

本文譯自 Ronald H. Gray 等所編 Breast Cancer and Oral Contraceptives: An Update. 刊於 No.1, Vol 10, 1990 之 Postgraduate Obstetrics and Gynecology. 譯者現任台北市家庭計畫推廣中心主任。

一、前言

過去三十年間，有許多流行病學之研究，探討服用混合型口服避孕藥與事後發生乳癌是否有關係。此係基於以下理由，使得人們要深入探討此問題：(1)口服避孕藥之使用非常普遍，全世界有六千萬婦女正在使用，且在美國約有60%之婦女，在其一生中之某一時期曾服用。(2)在美國每十一位婦女中有1人(9%)患乳癌，其診斷後之五年活存率約有75%。乳癌是惡性腫瘤中最主要之死因，故是公共衛生及臨床上之重要問題。(3)內分泌因素及生育狀況可能會影響乳癌之發生。婦女若初經期較早(11歲以前)或停經期晚(50歲以後)患乳癌之機率增加；此外30歲以後才生第一胎或仍未生育者，患乳癌之危險機率增加。長期哺乳者，其患乳癌之機率似可減半。

其有關之機轉目前仍不清楚，雖然一般認為卵巢所分泌之荷爾蒙扮演很重要之角色，因高濃度之動情素及黃體素會增加乳房組織細胞分裂之

活性，而有些乳癌組織亦有這些荷爾蒙之接受體，切除卵巢或使用抗動情素藥可有效控制已有轉移病灶之乳癌。此外，高脂肪食物及肥胖會增加乳癌之危險機率，此可能係腎上腺分泌之男性素在脂肪組織中芳香化 (aromatization) 以後，形成動情素之故。若長時間促乳激素(prolactin) 均呈高濃度時，可能會導致乳癌，因第一個足月生產後促乳激素濃度會減低之期間長達數年，且動物實驗亦認為促乳素是乳癌輔助導致因子之一。

口服避孕藥含有合成之女性荷爾蒙，故邏輯上來說可能會影響乳癌。然由於乳癌之生物學仍不明，目前仍無學理上之理由來認定避孕藥會增加或減少乳癌。假若荷爾蒙對它有生物學上之作用時，這作用應是對腫瘤之促進作用，(promotor)而非是促成腫瘤產生之作用(initiator)。故若口服避孕藥對乳癌有任何作用時，我們應可觀察到一個「劑量與反應」之關係，也就是服用避孕藥愈久，或服用劑量愈

大時，罹患乳癌之危險機率就愈高。然而避孕藥因可減少卵巢及子宮內膜癌之機會，或許也有防止乳癌的作用，因為這些癌症與乳癌有一些共同之流行病學特質。患良性乳房疾病者有較高機率會有乳癌，而口服避孕藥可減少婦女罹患良性乳房疾病（纖維腺瘤或纖維囊腫），故間接亦可保護乳房罹患乳癌。

二、流行病學之研究

1. 研究方法之問題

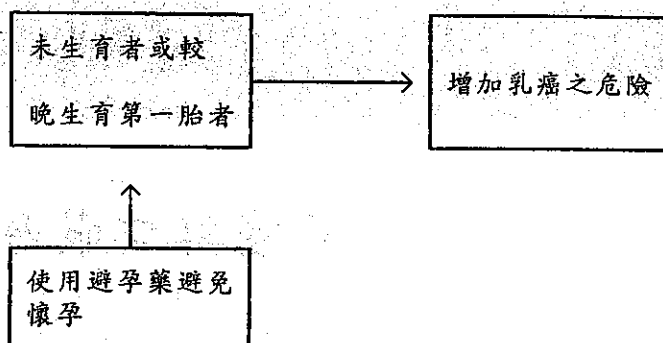
有關乳癌與曾服用口服避孕藥關係之流行病學研究非常複雜，在研究之設計、分析及解釋上問題頗多。為了說明其基本的問題，將簡要的複習一下其研究基本之條件並舉一些例子說明其研究之缺陷。做研究需先蒐集研究對象其一生中之避孕史，何時開始第一次使用，第一次懷孕前的使用情形，使用期間，最後使用至今有多久等，因這些資料可能很重要。有關的已知乳癌危險因子：例如病人之生育史，家族有無乳癌或良性乳房疾病等，亦要蒐集。此外影響診斷的若干因素，例如自我檢查，用乳房攝影或活體組織法等的頻度，亦是需要蒐集的。

避孕方法的使用加上其他危險因子之存在，及乳癌臨床篩檢之方式等交錯關係，均影響診斷，因此分析上十分複雜，如圖1所示，若一婦女使用避孕藥來延緩第一胎時，我們可能觀察到避孕藥與乳癌間之假性關係，因不是避孕藥導致乳癌，而是延緩生育增加乳癌之危險機率（圖1-A）。使用避孕藥之婦女通常會比用其他避孕方法者較常做乳房自我檢查，且較常由醫師檢查其乳房，故我們會碰到診斷之偏差，也就是使用避孕藥者發現較多有早期乳癌硬塊的情形（圖1-B）。此外若乳癌病人回顧其過去使用避孕藥之經驗，比未患有乳癌之對照群較完整時，則患有乳癌這一組會比對照組過度回想其有服

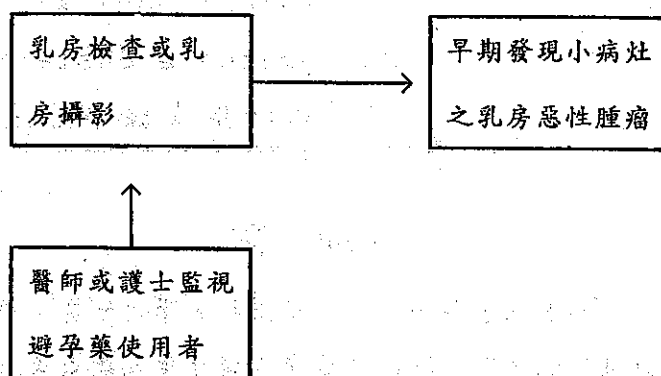
用避孕藥，因而亦導致研究上之偏差。

圖1研究口服避孕藥與乳癌關係中，有關混淆資料、診斷偏差及發現乳房惡性腫瘤之偏差的例子。

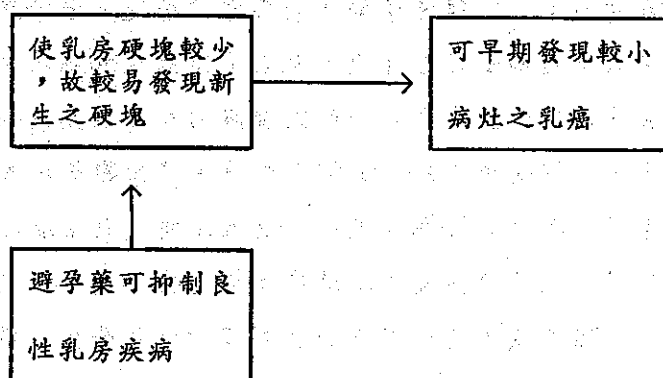
A. 混淆的資料



B. 診斷之偏差



C. 發現乳房惡性腫瘤之偏差



沒有一個流行病學之研究是完全沒有這些或其他問題之偏差或完全沒有出現混淆之地方，故需注意研究者是否小心，以及是否許多流行病學之研究均有一致性之結論，來證明避孕藥對乳癌有壞之影響，我們才能下此結論。流行病學不能證明避孕藥會導致癌症，它們只能證明其相關性。唯有當影響之程度很大時，許多研究之結論均有一致性時，其相關性十分確實的時（避孕藥之服用早於乳癌之發生），特別是避孕藥與乳癌之間有「劑量與反應」之相關性時（即服用愈久，乳癌危險機率愈高），兩者之間的因果關係才有可能。此外需小心這些研究之統計學上之解釋，因這些研究均做多重之比較，故有一些統計上有意義之結果可能僅是碰巧之結果而已。故僅其中單一項統計上的顯著差異，其可信度卻很低了。

另一複雜的地方就是，乳癌可能在很年輕時就產生，但其潛伏期可能很久（至少10~20年之後），才產生臨床上之侵襲性癌。早期的暴露可能影響癌症之產生，其後之暴露則可能加速癌症之臨床變化。因避孕藥直至1960年代初期才上市。但廣泛且長期性被年輕婦女使用僅在1960年代末期及1970年代才開始。任何對乳癌有影響之危險性必需等10至20年才會出現，故需至1980年代之後才看得出來。此外避孕藥之成份已改變很大，目前之成份其動情素與黃體素均減低劑量很多。故1960年代及1970年代早期使用的高劑量引起之影響可能與目前使用低劑量的有很大之不同，最普遍之流行病學研究是用回溯性之「個案與控制組」之對照研究方法，將患有乳癌者之特性與未患者之特性做比較（控制組/研究個案組），例如過去有無服用口服避孕藥及其他危險因子等。患有乳癌者，其暴露於某一危險因子之程度是以 odds ratio 來計算（通常叫相對危機 Relative

risk），odds ratio顯著大於1時，表示此疾病與暴露之危險因子有正相關，若顯著小於1，則表示負相關，反而有保護作用，若近於1，則表示無相關。另一較少使用之流行病學研究方法是世代研究法，此法需觀察一大群服用避孕藥者及另一大群未服用避孕藥者，經過一段時間後，其發生乳癌情形之比較。此時暴露者與未暴露者的乳癌發生率，以此兩值之比計算其相關之情形（稱為relative risk, 相對危機）。

2. 已發表文獻之回顧

有關口服避孕藥與乳癌之相關之評估，自從1960年代之晚期至今，至少共有7個世代研究及25個「個案與控制組」研究。1980年代以前所發表有關口服避孕藥與乳癌之研究均未證明其有害處或有好處，但這些結論所提出之再保證似乎是沈默的，因口服避孕藥使用至今，仍未有足夠之經過時間（僅1960年代才開始使用）來評估乳癌之發生，以及乳癌之潛伏期可能需經10~20年後才會出現臨床症狀。而1980年代之研究結果有了極大之改變，我們選了一些1980年後所發表之研究結果列於表一。此表顯示60歲以下婦女其服用避孕藥與乳癌之關係，其均有中度或可忽略程度的增加，但不呈「劑量與反應」之相關性。但較年輕婦女（45歲以下），其結論較有爭議。1981年Pike發表一洛杉磯年輕婦女之個案與控制組研究之初步報告時，發現有增加乳癌之危險，其後1983年所完成之314研究個案之調查報告指出25歲以前使用且持續服用5年或更久時，有明顯增加乳癌之危險。若使用避孕藥5-6年時，其危險機率增三倍，若服用期間比6年長時，則其危險機率增為五倍。此研究亦暗示混合型避孕藥中之黃體素可能是致癌之物質。Pike之帶頭研究雖引起爭論，但英國Mc Pherson等於1983年所發表之中間報告亦有相似之結

果，謂第一次足月生產時而非Pike所指之25歲前已開始服用避孕藥者，其乳癌之危險率增為三倍。然1986年美國一大型有關癌症與類固醇荷爾蒙之研究 (Cancer and Steroid Hormone Study 簡稱CASH)，係由美國疾病控制中心主持的，其報告4711位乳癌個案與4676位控制個案，年齡介於20至54歲之對照研究，並未發現服用避孕藥會增加乳癌之危險。此研究值得注意的是不論年齡、服用期間、最後使用至今之時間或避孕藥之種類等，其發生乳癌之相對危機均為1。此CASH研究是一極嚴謹且資料具有全國代表性之大型個案與控制組研究。波士頓Miller之研究(1986年)亦未發現服避孕藥與乳癌有相關，支持CASH之研究發現。其後繼起之相反研究結果，使得學術界之爭論繼續發生。

在北歐(Meirik, 1986)，英國(McPherson, 1987)所做相當不錯之個案與控制組研究及1988英國Kay所做之一大型世代研究均報告使用避孕藥會增加乳癌之危險性，同樣之結果在一些小型研究亦可看到。然美國(Lipnick, 1986)，紐西蘭(Poul, 1986)及義大利(La Vecchia, 1986)等研究均未證明服用避孕藥會有導致乳癌之不利影響。但CASH之研究被重新分析時(1988)，卻發現較年輕即服用避孕藥之一群有增加乳癌之機會，且CASH研究之早期發現被認為其結論太過樂觀。此再分析之研究結論，更使原本已複雜混淆之情形更加重。此外波士頓(Miller, 1986)早期研究是負關係之發現，但在第二次報告卻又呈正相關之新發現(1989)。最後英國之Pike等在1989年報告一大型且嚴謹之「個案與控制組」研究，針對755個36歲以下即被發現有乳癌之個案做研究，發現乳癌與使用口服避孕藥之期間有顯著關係，但與是否在第一次足月生產前服用無關。該報告指出服用避孕藥4~8年患乳癌之機率增加43

%，服用達9年或更久時，則患乳癌機率增加74%(相對危機各為1.43及1.74)，但用含50 µg 以下動情素之低劑量避孕藥或用僅含黃體素之迷你丸時，則未發現有增加危險機率。

最近Schlesselman(1989)對上述之研究做變異數分析 (metanalysis)，發現第一次足月生產前服用避孕藥之總期間與45歲前即被診斷有乳癌者，增加乳癌危險率的增加，可能呈現「劑量與反應」之相關性。然這些研究間仍有矛盾，以致於無法有因果之肯定結論。

總括，目前我們仍處於有矛盾之狀況，使得流行病學家為難，亦把臨床家弄糊塗。1980年前之研究均一致呈負相關，然1980年代針對被診斷有乳癌之年輕婦女，卻往往發現服用避孕藥會增加乳癌之機率。有增加危險機率之婦女，大都限於停經前即被發現有乳癌之婦女，且她們在生育期之早期即開始服用避孕藥。然而乳癌危險機率之程度仍有很大不同。這些研究主要之不一致性包括服用避孕藥期間，何時開始服用避孕藥所引起之危險機率情形，此外避孕藥中動情素及黃體素之成份對乳癌之影響，其結論亦有衝突。然而我們對這些正相關之發現是不可把它當做人為造成而草草了事。

3. 已發表研究報告之說明

本文無法說明為何這許多研究有不同之結論。正相關及負相關之研究均是由有經驗且很嚴謹之研究者做的，故若責備他們之研究不科學是無法解決此難題的。(1)使用避孕藥之情形不同可能是一重要關鍵，像北歐、英國及美國西岸年輕婦女在1960年代即已開始服用避孕藥，在其他地方，年輕婦女廣泛使用避孕藥僅在1970年代才開始。故較早年代即已開始服用避孕藥地方的人，就有可能被觀察到避孕藥與乳癌有正相關，而較晚期

才開始服用避孕藥的地方的人，可能仍無足夠潛伏時間可觀察到暴露於口服避孕藥與乳癌之關係，故觀察到的情形是負相關。然將使用口服避孕藥情形之人口資料再重新檢查時，仍無法合理的支持此爭論，且1960年代及1970年代年輕未婚婦女使用避孕方法之資料極少。(2)乳癌個案回憶過去服用避孕藥情形之偏差，可能亦是一重要關鍵，尤其在1980年代大眾傳播媒體針對此問題大肆渲染時期，可能使此偏差更明顯。然回憶之偏差亦無法解釋研究結論之矛盾情形，因世代研究中使用口服避孕藥情形之資料是來自病歷記錄的。然甲研究之結論是有增加危險性，乙研究之結論卻是無相關性(見表一B)。此外有數個「個案與控制組」研究亦試著從病歷中去證實其服用避孕藥之情形，但研究結論亦出現矛盾之處。(3)雖然研究者設法控制乳癌檢查及乳房攝影之頻率，但診斷之偏差可能亦是一重要關鍵。避孕藥可抑制良性乳房疾病之發生，故一新生之乳房硬塊係惡性之可能性就較高，婦女及醫師均會較機警。但未服用避孕藥的人，其呈現有良性乳房疾病的情形較多，故一新生之乳房惡性腫瘤常被原本已有之良性乳房疾病掩蓋而忽略了，因而引發診斷上之偏差。「較謹慎之診斷」或「超前時間發現病症」之偏差，使得服用避孕藥者中之乳癌者可早期診斷發現。且因乳癌隨年齡增加發生率快速增加，故導致服用避孕藥物者中患乳癌之危險機率呈假性之增加。此影響亦有應證：婦女使用避孕藥者比未服用者其乳癌通常較小，病灶較集中，轉移較少。故避孕藥間接使乳癌不易被掩蓋，而非促進原本存在之癌症。此種「超前時間發現病症」之偏差，對僅研究年輕婦女群時有嚴重之影響，因使用避孕藥這一群之年輕婦女其被早期發現乳癌之情形，無法與未服用者延遲發現乳癌之情形相抵銷。研究對象

若包括較老之婦女時，結果發現服用避孕藥者患乳癌之機率隨年齡有些降低。

最後有一警告必需提出：以流行病學之方法來研究複雜之疾病是有受限的地方。流行病學對推測病因、藥物副作用等很重要，且各研究之一致性是成立因果關係假設之基石。對於避孕藥，流行病學之研究一致證明服用避孕藥可減少卵巢癌、子宮內膜癌、良性乳房疾病、子宮外孕、缺鐵性貧血、及骨盆腔感染。此外亦同樣有一致性的證明避孕藥會增加深部靜脈栓塞、肺栓塞及心肌梗塞之情形。(這些亦是含高劑量動情素之避孕藥才會發生，目前用低劑量的則無增加危險)。然相反的，避孕藥與乳癌之關係卻出現不一致之結論，這使我們體會到此問題可能不是一般之流行病學研究方法可解決的。最後之回答可能要靠更基本的去瞭解生物學上致乳癌之因素，以及瞭解合成性荷爾蒙如何去改變此基本生物學而努力。

三、臨床上及公共衛生學上之影響

乳癌在美國之死亡率均維持在一穩定之水準約為每十萬之口中有27人。但乳癌之發生率卻由1940年代末期之每十萬婦女中74.6人增至1983~1984年每十萬婦女中有97.4人發生，增加率為百分之三十一。大部分之增加係在1970年代，但大部分之增加主要在年紀較大之婦女(大於55歲)，這些婦女不大可能曾使用過避孕藥。流行病學研究有關避孕藥對乳癌之不利影響，主要均發生在年輕婦女身上，通常在停經期之前。故這些全國性之統計資料似乎並不說明避孕藥與乳癌增加有關。事實上，延緩生育較可能是致乳癌之原因。而且，45歲以下發生乳癌之機率較少(僅佔全部乳癌之百分之十三)，故縱使避孕藥會增加乳癌之機率，對乳癌患者總數也不致有太大影響。故我們似乎不會面臨因避孕

表一、一九八〇年後，有關口服避孕藥與乳癌關係之主要研究報告

A. 個案與控制組之研究

作者、年代、國家	人數		年齡範圍	主要發現
	個案組	控制組		
Pike, 1981, 美國	163	270	<33	第一胎足月生產前即服用避孕藥會增加乳癌之危險率，且有「劑量與反應」之相關性。
Kelsey, 1981, 美國	332	1352	45-74	無增加危險機率。
Brinton, 1982, 美國	962	858	≥35	無增加危險機率。
Harris, 1982, 美國	112	469	35-54	無增加危險機率。
Lubin, 1982, 加拿大	577	826	30-80	僅最近使用避孕藥者有增加危險機率。
Pike, 1983, 美國	314	314	<37	25歲以下服用者，有增加危險機率，且有「劑量與反應」之相關性。
McPherson, 1983, 英國 (初步報告)	247	247	<45	第一胎足月生產前即服用避孕藥會增加乳癌之危險率，且有「劑量與反應」之相關性。
CASH, 1983, 美國 (初步報告)	689	1077	20-54	無增加危險機率。
Vessey, 1983, 英國	1176	1176	16-50	無增加危險機率。
Janerich, 1983, 美國	278	520	≤45	無增加危險機率。
Hennekens, 1984, 美國	989	989	30-55	無增加危險機率。
Rosenberg, 1984, 美國與加拿大	1191	5026	20-59	無增加危險機率。
Talamini, 1985, 意大利	368	373	All ages	無增加危險機率。
CASH, 1986, 美國	4711	4676	20-54	無增加危險機率。
Ellery, 1986, 澳洲	141	279	25-64	無增加危險機率。
Meirik, 1986, 瑞典與挪威	422	722	<45	第一胎足月生產前即服用避孕藥會增加乳癌之危險率，且有「劑量與反應」之相關性。
Miller, 1986, 美國	521	521	<45	無顯著增加危險機率。
Paul, 1986, 紐西蘭	433	897	25-54	無顯著增加危險性，但在25~34歲群可能有劑量與反應相關性。
La Vecchia, 1986, 意大利	776	1282	<60	無增加危險機率。
McPherson, 1987, 英國	1125	1125	16-64	第一胎足月生產前即服用避孕藥會增加乳癌之危險率，且有「劑量與反應」之相關性。
Lee, 1987, 哥斯達黎加	171	826	25-58	懷疑有增加危險性。
Schleselman, 1987, 美國	1679	1689	20-36	30~36歲婦女長期使用會增加危險性。
Ravnihar, 1988, 南斯拉夫	534	1989	25-54	長期使用會增加危險性。
Stadel (CASH), 1988, 美國 (reanalysis)	2954	2646	20-54	初經在13歲以前者，若在第一胎前長期服用避孕藥會增加危險性。
Miller, 1989, 美國	407	424	25-54	有增加危險性，且有劑量與反應之相關性。

B. 世代研究

作者、年代、國家	研究之人口數	年齡範圍	主要發現
Jick, 1980, 美國	68,948婦女年	31-55	45歲以上婦女服用避孕藥有增加危險性。
RCGP, 1981, 英國 (初步報告)	23,000避孕藥使用者 23,000未使用者	15-45	35歲以下婦女其服用避孕藥有增加危險性。
Vessey, 1981, 英國 (初步報告)	17,023婦女	25-39	無增加危險性。
Trapido, 1981, 美國	95,519婦女	25-57	無增加危險性。
Lipnick, 1986, 美國	121,964婦女	30-55	無增加危險性。
Kay (RCGP), 1988, 英國	18,000婦女	25-54	35歲以下婦女服用避孕藥會增加危險，且有些許「劑量與反應」之相關性。
Vessey, 1989, 英國	17,023婦女	25+	無增加危險性。

藥引起乳癌流行之問題。

美國食品藥物管理局之「生育與母體健康藥物諮詢委員會」，於1989年元月開會檢討避孕藥引起乳癌之證據。他們申明：「委員們均認為這些研究未能建立口服避孕藥與乳癌間的因果關係。這些研究互為矛盾且不一致，故建議除繼續討論這些研究外，目前對避孕藥之用法不要改變，對目前避孕藥之標籤亦不要改變」。世界衛生組織之委員們亦發表同樣之結論：謂這些研究發現有衝突，無法明顯地去解釋它，此外可能目前的研究方法可能有瑕疵，因而產生這些研究之結果。這些研究結果仍未能解決之矛盾處，使臨床家面臨相當大之難題，尤其是大眾傳播媒體大肆渲染避孕藥對乳癌有不利之情況下

更是為難。臨床家該給想要服用避孕藥的婦女什麼建議呢？本文原作者以一個流行病學家之立場慎重提出一些指導臨床家該如何照顧病人之重點：(1)若婦女希望服避孕藥且無服用避孕藥之禁忌時，則毫無疑問的，服避孕藥之好處是多於任何可能之危險。這些好處包括可避孕、減少卵巢癌、子宮內膜癌、良性乳房疾病、骨盤腔感染及貧血等。(2)由於口服避孕藥與乳癌關係之研究發現目前仍有許多矛盾處，且目前未有肯定結論。故我們仍相當有把握的可以告訴病人，服用避孕藥並不會有顯著增加乳癌之危險。不過(3)必須鼓勵婦女定期做乳房自我檢查，以及每次回去給醫師檢查時，要做乳房之檢查。

參 考 文 獻

1. Wharton C, Blackburn R: Lower-dose pills. *Popul Rep* [A] 7:November 1988
2. Pike MC: Fertility and its effects on health. in *Natural Human Fertility, Social and Biological Determinants*, Edited by R Diggory. M Potts, S Teper. London, Macmillan Press, 1988, p 161
3. Schlesselman JJ: Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 40:1, 1989
4. Kleinberg DL: Prolactin and breast cancer. *N Engl J Med* 316:269, 1987
5. McPherson K, Coope PA, Vessey MP: Early oral contraceptive use and breast cancer: theoretical effects of latency. *J Epidemiol Community Health* 40:289, 1986
6. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosario I, Gray GE: Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 43:72, 1981
7. Pike MC, Henderson BE, Kráillo MD, Duke A, Roy S: Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 2:926, 1983
8. McPherson K, Neil A, Vessey MP, Doll R: Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 2:1414, 1983
9. Sattin RW, Rubin GL, Wingo PA, Ory HW: Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer: the Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 315:405, 1986
10. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Schottenfeld D, Stolley PD, Shapiro S: Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 68:863, 1986
11. Meirik O, Lund E, Adami H-O, Bergstrom R, Christoffersen T, Bergsjö P: Oral contraceptive use and breast cancer in young women: a joint national case-control study in Sweden and Norway. *Lancet* 2:650, 1986
12. McPherson K, Vessey MP, Neil A, Doll R, Jones L, Roberts M: Early oral contraceptive use and breast cancer: results of another case-control study. *Br J Cancer* 56:653, 1987
13. Kay CR, Hannaford PC: Breast cancer and the pill: a further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br J Cancer* 58:675, 1988
14. Lipnick RJ, Buring JE, Hennekens CH, Rosner B, Willet W, Bain C, Stampfer MJ, Colditz GA, Peto R, Speizer FE: Oral contraceptives and breast cancer: a prospective cohort study. *JAMA* 255:58, 1986
15. Paul C, Skegg DCG, Spears GFS, Kaldor JM: Oral contraceptives and breast cancer: a national study. *Br Med J* 293:723, 1986
16. La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Franceschi S, Gentile A, Negri E, Parazzini F, Tognoni G: Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract: interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 54:311, 1986
17. Peto J: Oral contraceptives and breast cancer: is the CASH study really negative? *Lancet* 1:552, 1989
18. Pike MC, Bernstein L: Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1:615, 1989
19. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Stolley P, Warshauer ME, Shapiro S: Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use: new findings. *Am J Epidemiol* 129:269, 1989
20. U.K. National Case-Control Study Group: Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1:973, 1989
21. Prentice RL, Thomas DB: On the epidemiology of oral contraceptives and disease. In *Advances in Cancer Research*, Edited by G Klein, S Weinhouse. Orlando, Florida, Academic Press, 1987, p 285
22. Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, Pollack ES, Brown CC, Horn JW, Percy CL, Myers MH, McKay FW, Fraumeni JF Jr: Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. *J Natl Cancer Inst* 79:701, 1987

Questions for Volume 10, Lesson 1

1. **A true statement about the epidemiology of breast cancer is**
 - A. breast cancer affects 1 in 11 women during their lifetimes
 - B. death rates for breast cancer have fallen rapidly over the past 30 years
 - C. later age at first birth or nulliparity decreases the risks of breast cancer
 - D. early age at menarche and late age at menopause decrease the risk of breast cancer
 - E. there is a short latent period between initiation of neoplasia and the onset of clinical breast cancer
2. **A true statement about oral contraceptives is**
 - A. approximately 120 million women currently are using oral contraceptives
 - B. oral contraceptives containing synthetic estrogens and progestins are thought to be promoters of breast cancer
 - C. oral contraceptives protect women from benign breast disease
 - D. oral contraceptives cause decreased mitosis of breast cells
 - E. oral contraceptive formulations have not changed over time
3. **A true statement about epidemiologic studies of the pill and breast cancer is**
 - A. women using the pill generally have less frequent breast examinations and thus are less likely to detect early malignancies
 - B. women who use the pill to delay the first birth may have an increased risk of breast cancer as a result of delayed reproduction rather than as a result of a biologic effect of the pill
 - C. women using the pill have more breast lumps due to benign breast disease and thus may detect new early malignant lesions less readily
 - D. the odds ratio, or relative risk, is not used as a measure of association between breast cancer and oral contraceptive use
 - E. epidemiologic studies can prove directly that the pill causes breast cancer
4. **A true statement about the findings of epidemiologic research is**
 - A. the CASH study, which thus far is the largest investigation of the pill and breast cancer, failed to find an increased risk of breast cancer associated with oral contraceptive use
 - B. studies published before 1980 reported an increased risk of breast cancer with oral contraceptive use
 - C. the latency period between initiation and clinical diagnosis in early studies of breast cancer and the pill has permitted sufficient time between first use and onset of disease
 - D. epidemiologic studies of oral contraceptives and breast cancer since 1980 give reassuring results
 - E. most epidemiologic studies of breast cancer and the pill are cohort studies
5. **A conclusion or recommendation made by the Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee of the United States Food and Drug Administration is**
 - A. there is evidence of a dose-response relationship between oral contraceptive use and the risk of breast cancer
 - B. studies do not show a cause-and-effect relationship between oral contraceptive use and breast cancer
 - C. women should not use oral contraceptives if they have any risk factors for breast cancer (e.g., family history, delayed first birth)
 - D. there should be major changes in the present use of oral contraceptives
 - E. there should be major changes in the labeling of oral contraceptives
6. **Of the following statements the true one is**
 - A. positive studies that report an increased risk of breast cancer associated with the pill have focused on cancers diagnosed before age 45
 - B. fifty percent of all breast cancers occur among women under 45 years of age
 - C. the incidence of breast cancer does not increase with age
 - D. women using oral contraceptives should have annual mammograms
 - E. women over 60 years of age have had an opportunity to use oral contraceptives
7. **Epidemiologic studies of oral contraceptive safety have shown consistently that the pill**
 - A. do not affect the risk of myocardial infarction
 - B. increases the risk of pelvic inflammatory disease
 - C. decreases the risks of ovarian and endometrial cancers
 - D. decreases the risk of deep vein thrombosis and thromboembolism
 - E. does not affect the risk of ectopic pregnancy
8. **Of the following statements the true one is**
 - A. breast cancer has no epidemiologic similarity to ovarian or endometrial cancer
 - B. the pill improves survival rates among patients with breast cancer
 - C. cohort studies consistently have shown a higher incidence of breast cancer among pill users than among nonusers
 - D. contradictory findings from epidemiologic studies generally are due to bias and confounding data
 - E. most breast cancers occur in premenopausal women