

# 不同婚姻状态对乳腺癌发生及预后的影响

赵亚婷<sup>1</sup>, 胡万宁<sup>1</sup>, 张景华<sup>1</sup>, 叶晓玲<sup>2</sup>, 赵海潞<sup>3</sup>

1. 唐山市人民医院乳腺外科, 河北 唐山 063000; 2. 南昌市第九医院, 江西 南昌 330002;  
3. 桂林医学院基础医学院, 广西 桂林 541004

**摘要:** **目的** 探讨不同婚姻状态对乳腺癌发病及其预后情况, 以达到早预防, 早诊断, 早治疗的目的。**方法** 回顾分析 2010 年 1 月至 2011 年 1 月在唐山市人民医院乳腺科门诊就诊的 8 395 例患者, 分为现婚、离异、丧偶、未婚和单身 4 组, 统计 4 组乳腺癌的发生情况。回顾分析唐山市人民医院 2010 年 6 月至 2011 年 6 月住院经穿刺或手术切除病理检查证实为乳腺浸润性癌, 未行术前新辅助化疗的根治术后患者 177 例, 将其分为现婚和婚姻状态不良两组, 婚姻状态不良组又分为离异和丧偶, 通过分析根治术后患者的淋巴结转移情况, 雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)的表达情况, 随访 2 年后远处脏器的转移情况, 进行统计分析。**结果** 门诊收治的 8 395 例患者, 以不同婚姻状态分为现婚组 7 953 例, 离异组 246 例, 丧偶组 38 例和单身未婚组 158 例, 各组乳腺癌的患病率分别为 6.0%、9.3%、31.6%、1.9%。丧偶组患者乳腺癌患病率均明显高于其他 3 组( $P$  均  $< 0.01$ )。现婚组患者乳腺癌患病率与离异组、单身未婚组比较差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。离异组患者乳腺癌患病率与单身未婚组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。在乳腺癌患者中, 现婚组 ER+ 表达和 HER-2 过表达发生率与离异/丧偶组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论** 单身未婚者、现婚者乳腺癌患病率明显低于丧偶者、离异者, 丧偶者乳腺癌患病率明显高于离异者。在乳腺癌患者中, 现婚者的预后要好于离异/丧偶者。

**关键词:** 婚姻状态; 乳腺癌; 雌激素受体; 孕激素受体; 人表皮生长因子受体 2; 预后

**中图分类号:** R 737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)07-0923-03

乳腺癌是世界上最常见的女性恶性肿瘤之一, 发病率占全身各种恶性肿瘤的 10%, 全球每年新增乳腺癌病例约 120 万。与二十多年前相比, 我国乳腺癌的发病率增长约一倍, 病死率年均上升 6.9%, 发病年龄提前, 发病高峰年龄段为 40~45 岁, 比西方妇女提前 10~15 年。而 2012 年在我国共依法办理离婚手续的夫妇约有 310.4 万对, 较 2011 年增长 8.0%, 离婚年龄最高峰在 40~45 岁, 与乳腺癌发病高峰年龄相同。目前中国离婚率较高的几大城市, 北京、上海、深圳、广州, 其乳腺癌的发病率也高于其他城市。乳腺癌的病因已不是单纯的生物学因素, 目前认为其与雌激素水平高、抑郁情绪、负性生活事件等关系密切相关。婚姻状态不良会导致长期的心理抑郁, 对健康影响极大<sup>[1]</sup>。本文通过分析不同的婚姻状态下, 乳腺疾病的发生率及乳腺癌的预后情况, 探讨婚姻状态对乳腺疾病的发生及乳腺癌的预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2011 年 1 月, 在唐山市人民医院乳腺科门诊就诊的患者 8 395 例, 年龄 11~78 岁, 中位年龄 47 岁。以及 2010 年 6 月至 2011 年 6 月, 在唐山市人民医院乳腺科住院的患者 177 例, 均经穿刺或手术切除病理检查证实为乳腺浸润性癌, 肿瘤直径约 2 cm, 术前未触及明显肿大淋巴结, 未行术前新辅助化疗。患者发病年龄 32~57 岁, 中位年龄 40.5 岁。

### 1.2 淋巴结转移及免疫组化判定标准

**1.2.1 淋巴结转移** 所有病例均通过乳腺癌根治术后清扫腋下淋巴结获取标本, 经病理检验证实。

**1.2.2 雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)阳性结果的标准** 在细胞核中出现棕黄色或棕褐色的染色, 根据切片中的阳性细胞比例将其分为: 阳性细胞数  $< 5\%$  为(-), 阳性细胞数  $6\% \sim 25\%$  为阳性(+), 阳性细胞数  $26\% \sim 75\%$  为阳性(++), 阳性细胞数  $> 75\%$  为阳性(+++)。

**1.2.3 人表皮生长因子受体 2(HER-2)基因蛋白判断标准** 标准根据国际公认的 ASCO/CAP 指南推荐的评分系统<sup>[2-3]</sup>, 结果判读标准(按每张切片计)。

0:完全没有着色或 <10% 的肿瘤细胞有细胞膜着色; 1+: <10% 的肿瘤细胞呈现微弱、不完整的细胞膜着色; 2+: >10% 的肿瘤细胞呈现弱至中度完整的细胞膜棕黄色着色和 <30% 的肿瘤细胞呈现强的且完整的细胞膜棕褐色着色; 3+: >30% 的肿瘤细胞呈现强的、完整的细胞膜棕褐色着色, 对于 2+ 的病例, 应采用荧光原位杂交(FISH)进一步检测。

1.2.4 远处脏器转移 随访的 10 例患者均通过影像学资料证实脏器转移, 其中肝转移 2 例, 肺转移 3 例, 骨转移患者 3 例, 多脏器转移 2 例, 肝脏转移通过上腹部增强 CT 和腹部彩超共同诊断, 肺转移通过胸部 CT 扫描诊断, 骨转移通过骨扫描和骨窗 CT 扫描共同诊断。

1.3 统计学方法 采用 PASW 18.0 软件进行数据分析, 计数资料采用 Fisher 确切概率法和  $\chi^2$  检验。检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 不同婚姻状态下乳腺癌患病情况比较 将 2010 年 1 月至 2011 年 1 月门诊收治的 8 395 例患者, 以不同婚姻状态分为现婚组 7 953 例, 离异组 246 例, 丧偶组 38 例和单身未婚组 158 例。患病情况详

见表 1。丧偶组患者乳腺癌患病率均明显高于其他 3 组( $P$  均 < 0.01)。现婚组患者乳腺癌患病率与离异组、单身未婚组比较差异有统计学意义( $P$  均 < 0.05)。离异组患者乳腺癌患病率与单身未婚组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.2 不同婚姻状态对乳腺癌患者预后的影响 2010 年 6 月至 2011 年 6 月唐山市人民医院乳腺科住院的患者 177 例, 婚姻状态良好者 134 例, 其中淋巴结转移者 32 例, ER+ 者 64 例, PR+ 者 52 例, HER-2 过表达者 18 例, 远处转移者 5 例; 婚姻状态不良者 43 例, 淋巴结转移者 16 例, ER+ 者 13 例, PR+ 者 12 例, HER-2 过表达者 20 例, 远处转移者 4 例。其中 ER+、HER-2 过表达发生率两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

表 1 4 组患者乳腺癌患病率比较

组别	例数	乳腺癌例数	发生率 (%)
丧偶组	38	12	31.6
现婚组	7953	474	6.0 <sup>a</sup>
离异组	246	23	9.3 <sup>ab</sup>
单身未婚组	158	3	1.9 <sup>abc</sup>

注: 与丧偶组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与现婚组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与离异组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$ 。

表 2 不同婚姻状态乳腺癌患者的预后情况 例 (%)

组别	例数	淋巴结转移	ER+	PR+	HER-2 过表达	远处转移
现婚组	134	32(23.9)	64(47.8)	52(38.8)	18(13.4)	5(3.7)
离异/丧偶组	43	16(37.2)	13(30.2)	12(27.9)	20(46.5)	5(11.6)
$\chi^2$ /Fisher 值		2.93	4.07	1.68	21.13	3.81
$P$ 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	>0.05

## 3 讨论

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 其发病是一个多因素参与、多步骤的结果。情志因素在乳腺癌的发病中有很重要的影响, 不良的情志因素可降低机体的免疫功能, 诱发癌的形成和促进癌的发展, 亦可影响神经内分泌调节功能, 引起机体内稳态的失调, 使细胞生长失控、突变, 最终导致癌症发生。婚姻状态不良的女性更易受情志创伤而影响神经内分泌激素的平衡, 长期不良的情绪可导致乳腺上皮细胞的过度增生而发生癌变。早在 90 年代挪威的一项研究表明, 离婚对乳腺癌的发病率没有影响<sup>[4-5]</sup>; 但是同样的研究表明, 离婚的乳腺癌患者死亡风险增高<sup>[6]</sup>。在这一类人群中间, 生育孩子的患者与未生育孩子的患者相比, 死亡的风险又进一步增加<sup>[6]</sup>。离婚的乳腺癌患者所生女孩比正常婚姻状态家庭中女孩成年后患乳腺癌的风险增高<sup>[7]</sup>。上述研究证实乳腺癌与

长期的心理抑郁有关, 离异可加重乳腺癌患者的抑郁情绪, 预后更差。更多的循证医学证明与乳腺癌的预后有关的生物学因素包括, 淋巴结转移、ER、PR、HER-2、远处脏器转移、年龄等。正常乳腺上皮细胞内存在 ER、PR, 细胞癌变可导致部分的 ER、PR 部分或完全的缺少, 如果已经癌变的细胞内存在 ER、PR, 那么它仍然受激素的调控, 可以行内分泌治疗, 预后较佳; 如果细胞内 ER、PR 缺失, 那么肿瘤的生长和增殖将不受内分泌的调控, 预后较差。HER-2 在乳腺癌发生、发展、转移和预后中有重要作用, 对指导乳腺癌的治疗有十分重要的价值, 其在正常乳腺组织中呈低表达, 在乳腺癌组织中表达率为 30% ~ 40%, 表现为基因扩增或过度表达, HER-2 高表达与肿瘤细胞的高转移活性密切相关。HER-2 的高表达与 ER 状态及淋巴结的转移情况有同等重要的地位。远处脏器转移说明患者的总生存期下降, 预后更差。婚姻状态不良的乳腺癌患者淋巴结转移率较高, ER 的表达

较低,HER-2 的过表达更高,均提示预后欠佳。在离婚和丧偶之间,丧偶对乳腺癌的影响又较离婚更大。

基于婚姻对健康的影响巨大,所以考虑将婚姻状态作为一个独立因素来研究其对乳腺癌患病率及乳腺癌免疫组化的影响。通过分析在婚和非在婚两组人群乳腺癌的患病率,比较在婚和非在婚两组乳腺癌患者免疫组化 ER、PR、HER-2 表达的差异,显示非在婚人群患乳腺癌的风险要高于在婚人群。乳腺癌患者中非在婚患者 ER 的表达率较在婚者低;而 HER-2 过表达率较高,差异有统计学意义;而 PR 的表达率较在婚者低,但差异无统计学意义。这可能是 PR 有一部分表现和 ER 不同源,尚需要大量的临床资料来继续研究。本研究说明在婚状态可降低乳腺癌症的发病率。

早在 20 世纪 60 年代,曼彻斯特医科大学对 1968 至 1971 年在该地区登记的癌症患者的统计学调查表明,离婚女性的子宫颈癌比在婚女性的发病率高,而高发病率主要为 50 岁以下丧偶和离婚女性<sup>[8]</sup>。1981 年,芬兰的研究者对 10 808 名女性生活压力事件与乳腺癌的关系进行对比研究,结果表明,丧失配偶或亲近者的患病风险增加了 1 倍<sup>[9]</sup>。20 世纪 90 年代挪威的一项研究表明,离婚对乳腺癌的发病率无影响<sup>[4-5]</sup>;但是同样的研究表明,离婚的乳腺癌患者死亡风险增高<sup>[6]</sup>。瑞典的家庭癌症数据库的中对 47 000 名鳏居和 60 000 名离异者的研究表明,丧失配偶的任何一方,由于生活方式的改变,均影响着任何一种癌症的病死率<sup>[10]</sup>。

目前认为乳腺癌的发病是一个多因素参与、多步骤的结果。在对生活事件与乳腺癌相关性的研究过程中发现,重大的打击性事件如丧偶、离婚、家人死亡、好友死亡、亲人患病等对乳腺癌的影响巨大,可使人免疫系统受抑制<sup>[11]</sup>。婚姻是女性情感的最高平台,婚姻状态不良是女性生活中严重的不良事件,婚姻状态不良的女性常伴有严重的抑郁情绪,通过下丘脑-垂体-肾上腺轴导致抗原介导的内分泌系统紊乱、皮质醇增加、内环境改变、降低机体抗肿瘤机能<sup>[12]</sup>;其次内分泌紊乱还可引起激素水平变化,导致乳腺上皮细胞的过度增生而发生癌变<sup>[13-14]</sup>。

要降低乳腺癌的发病率,提高其治疗水平,不能仅依靠药物治疗和诊断技术的提高,更应该从社会、人文的层面去关注乳腺癌,注意到婚姻状态不良对女性的影响,关注女性的身心健康,降低离婚率才能到达降低乳腺癌的发病率及取得较好的治疗效果。

targeted treatment in breast cancer[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(2):e58-68.

- [2] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*,2010,6(4):195-197.
- [3] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*,2013,31(31):3997-4013.
- [4] Kvikstad A, Vatten LJ, Tretli S, et al. Widowhood and divorce related to cancer risk in middle-aged women. A nested case-control study among Norwegian women born between 1935 and 1954 [J]. *Int J Cancer*,1994,58(4):512-516.
- [5] Kvikstad A, Vatten LJ, Tretli S, et al. Death of a husband or marital divorce related to risk of breast cancer in middle-aged women. A nested case-control study among Norwegian women born 1935-1954 [J]. *Eur J Cancer*,1994,30(4):473-477.
- [6] Kvikstad A, Vatten LJ, Tretli S. Widowhood and divorce in relation to overall survival among middle-aged Norwegian women with cancer [J]. *Br J Cancer*,1995,71(6):1343-1347.
- [7] Byrne J, Fears TR, Steinhorn SC, et al. Marriage and divorce after childhood and adolescent cancer[J]. *JAMA*,1989,262(19):2693-2699.
- [8] Leck I, Sibary K, Wakefield J. Incidence of cervical cancer by marital status [J]. *J Epidemiol Community Health*,1978,32(2):108-110.
- [9] Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, et al. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study [J]. *Am J Epidemiol*,2003,157(5):415-423.
- [10] Hemminki K, Li X. Lifestyle and cancer: effect of widowhood and divorce [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2003,12(9):899-904.
- [11] Mundy-Bosse BL, Thomson LM, Yang HC, et al. Psychological stress is associated with altered levels of myeloid-driven suppressor cells in breast cancer patients [J]. *Cell Immunol*,2011,270(1):80-87.
- [12] Saxton JM, Scott EJ, Daley AJ, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating intervention on indices of psychological health status, hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and immune function after early-stage breast cancer: a randomised controlled trial [J]. *Breast Cancer Res*,2014,16(2):R39.
- [13] Mahoney MC, Bevers T, Linos E, et al. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction [J]. *CA Cancer J Clin*,2008,58(6):347-371.
- [14] Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*,2008,26(6):971-982.

收稿日期:2015-02-16 修回日期:2015-03-09 编辑:王宇

## 参考文献

- [1] Bianchini G, Gianni L. The immune system and response to HER2-