

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002325

基于 SEER 数据库分析 142 007 例乳腺癌诊断时婚姻状态与预后的关系

陈茂山¹,李芳芳²,杨宏伟¹,樊莉¹,侯令密³,杨光伦⁴

(1. 遂宁市中心医院乳腺甲状腺外科,遂宁 629000;2. 遂宁市中心医院手术室,遂宁 629000;
3. 川北医学院附属医院乳腺甲状腺外科,南充 637000;4. 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科,重庆 400010)

【摘要】目的:探讨乳腺癌诊断时的婚姻状态与乳腺癌特异生存(breast cancer specific survival,BCSS)的关系。**方法:**提取美国癌症监测、流行病学和结果(the Surveillance,Epidemiology,and End Results,SEER)数据库 2010 年至 2014 年病理诊断为浸润性乳腺癌的病例资料,回顾性分析诊断时婚姻状态(已婚、未婚、离婚、分居和丧偶)与 BCSS 的关系,采用单因素和多因素 Cox 风险比例模型分析婚姻状态对乳腺癌及不同亚型患者 BCSS 的影响。**结果:**共纳入 142 007 例患者,中位随访 28 个月(IQR:2~59 个月),乳腺癌特异死亡 6 685 例。不同婚姻状态患者间的年龄、肿瘤分期、组织学分级、雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor 2,HER2)、分子分型及手术、化疗、放疗分布不均衡($P<0.001$)。多因素 Cox 风险模型分析显示,相比已婚患者,未婚($HR=1.26,95\%CI=1.18\sim 1.35,P<0.001$)、离婚($HR=1.11,95\%CI=1.07\sim 1.16,P<0.001$)、分居($HR=1.18,95\%CI=1.16\sim 1.20,P<0.001$)和丧偶($HR=1.10,95\%CI=1.03\sim 1.18,P<0.001$)是乳腺癌患者的不良预后因素。根据分子分型进行亚组分析,分居不影响 HR-/HER2+、HR+/HER2+和 HR-/HER2-患者的预后($P>0.05$),离婚不影响 HR-/HER2-患者的预后($P>0.05$)。经年龄校正,未婚是各年龄段乳腺癌患者的不良预后因素;离婚是 60~69 岁年龄段患者的不良预后因素($HR=1.18,95\%CI=1.10\sim 1.27,P<0.001$);分居影响 49 岁以下及 60~69 岁年龄段患者的预后($P<0.05$);丧偶是 ≥ 70 岁患者的不良预后因素($HR=1.10,95\%CI=1.07\sim 1.13,P<0.001$)。**结论:**诊断时婚姻状态与乳腺癌预后显著相关,未婚、离婚、分居和丧偶是患者预后的不良因素,婚姻状态对不同年龄段及不同分子亚型乳腺癌患者预后的影响不甚相同。

【关键词】乳腺癌;婚姻状态;预后;SEER 数据库**【中图分类号】**R737**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-05-20

Analysis of association between marital status at diagnosis and prognosis in 142 007 patients with breast cancer based on SEER database

Chen Maoshan¹,Li Fangfang²,Yang Hongwei¹,Fan Li¹,Hou Lingmi³,Yang Guanglun⁴

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery,Suining Central Hospital;2. Operation Room,Suining Central Hospital;3. Department of Breast and Thyroid Surgery,Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College;
4. Department of Endocrine and Breast Surgery,The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective:To investigate the association between marital status at diagnosis and breast cancer specific survival(BCSS).**Methods:**Data of patients who were diagnosed with breast cancer between 2010 and 2014 were extracted from the Surveillance,Epidemiology,and End Results(SEER) database. Association between marital status(married,single,divorced,separated and widowed) and BCSS was retrospectively analyzed by univariate and multivariate Cox proportional hazards models. **Results:**A total of 142 007 patients were enrolled,with a median follow-up of 28 months(IQR:2~59 months),and 6685 patients were died with specific breast cancer. There were significant imbalances in clinicopathologic characteristics[age,tumor stage,histological grade,estrogen receptor

作者介绍:陈茂山,Email:snsms@126.com,

研究方向:乳腺癌临床研究与大数据分析。

通信作者:杨光伦,Email:guanglunyang@163.com。

基金项目:四川省卫计委科研课题资助项目(编号:17PJ599)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20191010.1601.012.html

(2019-10-12)

(ER),progesterone receptor(PR),human epidermal growth factor 2(HER2),molecular type,chemotherapy and radiation therapy] between patients with different marital status(all $P<0.001$). Multivariate Cox proportional hazards model analyses showed that the single($HR=1.26,95\%CI=1.18$ to $1.35,P<0.001$),the divorced($HR=1.11,95\%CI=1.07$ to $1.16,P<0.001$),the widowed

($HR=1.10, 95\%CI=1.03$ to $1.18, P<0.001$) and the separated($HR=1.18, 95\%CI=1.16$ to $1.20, P<0.001$) were bad prognostic factors for breast cancer patients when compared with married patients. Subgroup analysis showed that separation had no influences on patients with a subtype of HR-/HER2+, HR+/HER2+ or HR-/HER2-, and divorce was not associated with the BCSS in HR-/HER2- subtype patients($P>0.05$). After the correction of age, single was a poor prognostic factor for breast cancer patients of all ages. Divorce was a poor prognostic factor for patients aged 60 to 69 years old($HR=1.18, 95\%CI=1.10$ to $1.27, P<0.001$). Separation influenced the prognosis of patients aged less than 49 years old and 60 to 69 years old($P<0.05$). Widowhood was a poor prognostic factor for patients aged 70 years old or older($HR=1.10, 95\%CI=1.07$ to $1.13, P<0.001$). **Conclusion:** Marital status at diagnosis is significantly correlated with prognosis of breast cancer and has different influences on the prognosis of patients with different age groups and molecular subtypes.

[Key words] breast cancer; marital status; prognosis; SEER database

乳腺癌发病率已位居女性恶性肿瘤首位, 严重威胁女性身心健康^[1]。随着对乳腺癌分子生物学研究的不断深入和诊疗水平的不断提升, 乳腺癌患者的预后得到显著改善^[2-3]。此外, 社会支持的增多对乳腺癌患者也起到积极的作用, 不仅能提高患者生活质量, 还有助于改善预后^[4]。婚姻家庭是癌症患者获得家庭支持的重要来源, 在肾癌、胃癌等多种恶性肿瘤中婚姻状态与预后密切相关^[5-7]。目前, 有研究报道了婚姻状态与乳腺癌分期和发病的关系, 而诊断时的婚姻状态与患者预后的关系不甚清楚^[8-9]。美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果(the Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库详细登记了美国部分州县 1973 年以来患者的发病、治疗、病理及生存等信息^[10-11]。本研究提取 SEER 数据库 2010 年至 2014 年病理诊断为浸润性乳腺癌患者的临床病理和预后数据, 分析乳腺癌诊断时的不同婚姻状态与乳腺癌特异生存(breast cancer specific survival, BCSS)的关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过 SEER*Stat v8.3.5 软件提取 SEER 数据库中 2010 年至 2014 年病理诊断为浸润性乳腺癌患者的病例资料。

1.2 筛选标准

纳入标准: 诊断年龄 ≥ 18 岁; 性别女; 确诊年份为 2010 年至 2014 年; 病理编码为 ICD-O-3 的 8500/3。排除标准: 多源性肿瘤; 婚姻状态、肿瘤分期、组织学分级及分子分型数据不完整; 随访信息不完整。

1.3 提取数据

提取患者的诊断年龄、种族、婚姻状况、肿瘤分期、组织学分级、分子分型、治疗信息、生存时间及生存结局等资料。婚姻状态包括已婚、未婚、离婚、丧偶和分居 5 种状态。采用第 7 版 UICC/AJCC 的 TNM 分期系统对病例进行肿瘤分期; 根据激素受体(hormone receptor, HR)和人表皮生长因子受

体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)的状态, 将患者划分为 HR+/HER2-、HR+/HER2+、HR-/HER2+ 和 HR-/HER2-(TNBC, 三阴性)4 种乳腺癌分子亚型。

1.4 统计学处理

应用 Stata SE13.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间对比采用 t 检验或方差分析。计数资料采用率表示, 组间对比采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 生存率比较采用 log-rank 法, 多变量分析采用 Cox 风险比例模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入病例特征

142 007 例患者符合要求纳入分析, 平均年龄(59.42 ± 13.42)岁(范围 18~108 岁), 中位随访 28 个月(IQR: 2~59 个月)。其中已婚患者 83 648 例(58.90%), 未婚患者 22 568 例(15.89%), 离婚患者 16 013 例(11.34%), 丧偶患者 18 048 例(12.71%), 分居患者 1 640 例(1.15%)。白色人种已婚率为 61.04%(67 675/110 878), 黑色人种已婚率为 36.79%(5 950/16 174)。不同婚姻状态患者间的种族、肿瘤 TNM 分期、组织学分级、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER2、分子分型、是否手术、是否化疗及是否放疗的分布存在差异($P<0.001$)(表 1)。

2.2 婚姻状态与 BCSS 关系

采用 Kaplan-Meier 曲线绘制诊断时不同婚姻状态乳腺癌患者的乳腺癌特异生存曲线, 经 log-rank 检验提示差异存在统计学意义($\chi^2=856.15, P<0.001$)(图 1)。经单变量 Cox 模型分析, 婚姻状态为未婚($HR=1.26, 95\%CI=1.18\sim 1.35, P<0.001$)、离婚($HR=1.11, 95\%CI=1.07\sim 1.16, P<0.001$)、分居($HR=1.18, 95\%CI=1.16\sim 1.20, P<0.001$)和丧偶($HR=1.10, 95\%CI=1.03\sim 1.18, P<0.001$)患者的 BCSS 较已婚患者差。对临床病理因素做单因素分析显示, 患者的肿瘤 TNM 分期、组织学分级、ER、PR、HER2 及是否手术、放疗、化疗与 BCSS 有相关性(表 2)。将上述乳腺癌 BCSS 相关变量纳入多变量 Cox 比例风险模型进行分析(分子分型未引入, 因分子分型与 ER、PR 和 HER2 变量效应重叠)。结果显示, 相比已婚患者, 诊断时患者未婚、离婚、分居和丧偶均是乳腺癌不良预后因素($P<$

0.001)。

2.3 诊断时婚姻状态与不同乳腺癌亚型 BCSS 的关系

根据 HR 和 HER2 状态划分为 4 个乳腺癌亚型,采用多变量 Cox 比例风险模型对比不同婚姻状态与预后的关系。对比已婚患者,未婚和丧偶是 4 种亚型乳腺癌患者预后的不良因素;离婚是 HR+/HER2-、HR-/HER2+ 和 HR+/HER2+ 患者预后的不良影响因素,不影响 HR-/HER2- 患者的预后;分居

是 HR+/HER2- 亚型的不良预后因素,不影响 HR+/HER2+、HR-/HER2+ 及 HR-/HER2- 患者的预后(表 3)。

2.4 不同年龄段婚姻状态与 BCSS 的关系

根据年龄将病例划分为 <40 岁、40~49 岁、50~59 岁、60~69 岁和 ≥70 岁 5 个阶段,每个年龄段分别采用单因素和多因素法分析婚姻状态与 BCSS 的关系。未婚是各年龄段乳腺癌患者的不良预后因素;离婚是 60~69 岁年龄段患者的不良预

表 1 不同婚姻状态乳腺癌患者的基本特征 ($\bar{x} \pm s, n, \%$)

参数	已婚 (n=83 648)	未婚 (n=22 568)	离婚 (n=16 103)	丧偶 (n=18 048)	分居 (n=1 640)	检验值	P 值
平均年龄/岁	57.56 ± 12.19	54.57 ± 13.20	59.78 ± 11.43	74.20 ± 10.80	54.14 ± 11.03	8 214.0	0.000
种族							
白种	67 675(80.90)	15 062(66.74)	12 579(78.12)	14 429(79.95)	1 133(69.09)	5.6 × 10 ³	0.000
黑种	5 950(7.11)	5 308(23.52)	2 410(14.97)	2 144(11.88)	362(22.07)		
其他/NA	10 023(11.98)	2 198(9.74)	1 114(6.92)	1 475(8.17)	145(8.84)		
TNM 分期							
I 期	44 522(53.23)	9 658(42.80)	7 996(49.66)	9 257(51.29)	681(41.52)	1.3 × 10 ³	0.000
II 期	27 885(33.34)	8 201(36.34)	5 424(33.68)	5 882(32.59)	599(36.52)		
III 期	8 365(10.00)	3 155(13.98)	1 836(11.40)	1 963(10.88)	250(15.24)		
IV 期	2 874(3.44)	1 554(6.89)	847(5.26)	946(5.24)	110(6.71)		
组织学分级							
1 级	17 441(20.82)	3 811(16.89)	3 245(20.15)	3 840(21.28)	233(14.21)	541.171	0.000
2 级	34 709(41.49)	8 851(39.22)	6 528(40.54)	8 013(44.40)	658(40.12)		
3 级	31 489(37.66)	9 906(43.89)	6 330(39.31)	6 195(34.33)	749(45.67)		
ER 状态							
阳性	67 471(80.66)	17 627(78.11)	12 821(79.62)	14 816(82.09)	1 236(75.37)	141.754	0.000
阴性	16 177(19.34)	4 941(21.89)	3 282(20.38)	3 232(17.91)	404(24.63)		
PR 状态							
阳性	59 304(70.90)	15 347(68.00)	11 116(69.03)	12 844(71.17)	1 073(65.43)	107.911	0.000
阴性	24 344(29.10)	7 221(32.00)	4 987(30.97)	5 204(28.83)	567(34.57)		
HER2 状态							
阳性	14 816(17.71)	4 355(19.30)	2 763(17.16)	2 578(14.28)	331(20.18)	191.909	0.000
阴性	68 832(82.29)	18 213(80.70)	13 340(82.84)	15 470(85.72)	1 309(79.82)		
分子分型							
HR+/HER2-	58 193(69.57)	14 870(65.89)	11 120(69.06)	13 321(73.81)	1 033(62.99)	381.213	0.000
HR+/HER2+	10 285(12.30)	3 086(13.67)	1 891(11.74)	1 694(9.39)	227(13.84)		
HR-/HER2+	4 531(5.42)	1 269(5.62)	872(5.42)	884(4.90)	104(6.34)		
HR-/HER2-	10 639(12.72)	3 343(14.81)	2 220(13.79)	2 149(11.91)	276(16.83)		
是否手术							
手术	79 804(95.40)	20 432(90.54)	15 004(93.18)	16 363(90.66)	1 496(91.22)	1.2 × 10 ³	0.000
未手术	3 251(3.89)	1 821(8.07)	967(6.01)	1 567(8.68)	119(7.26)		
未知	593(0.71)	315(1.40)	132(0.82)	118(0.65)	25(1.52)		
是否化疗							
化疗	39 822(47.61)	11 669(51.71)	7 390(45.89)	4 467(24.75)	949(57.87)	3.7 × 10 ³	0.000
未化疗/未知	43 826(52.39)	10 899(48.29)	8 713(54.11)	13 581(75.25)	691(42.13)		
是否放疗							
放疗	46 993(56.18)	11 416(50.58)	8 768(54.45)	8 048(44.59)	850(51.83)	901.718	0.000
未放疗/未知	36 655(43.82)	11 152(49.42)	7 335(45.55)	10 000(55.41)	790(48.17)		
乳腺癌特异死亡数	2 870(3.43)	1 450(6.43)	849(5.27)	1 407(7.8)	109(6.65)	861.162	0.000

后因素($HR=1.18, 95\%CI=1.10\sim 1.27, P<0.001$);分居影响 49 岁以下及 60~69 岁年龄段患者的预后;丧偶是 ≥ 70 岁患者的不良预后因素($HR=1.10, 95\%CI=1.07\sim 1.13, P<0.001$) (表 4)。

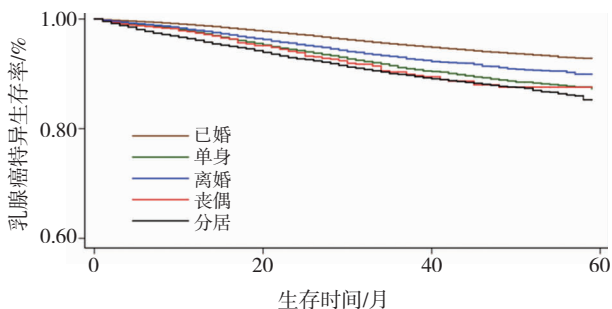


图 1 不同婚姻状态乳腺癌患者的生存曲线

表 2 影响乳腺癌患者生存因素的单变量和多变量分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
婚姻状态				
已婚	1		1	
未婚	1.92(1.81~2.06)	<0.001	1.26(1.18~1.35)	0.000
离婚	1.24(1.19~1.29)	<0.001	1.11(1.07~1.16)	0.000
分居	1.23(1.22~1.26)	<0.001	1.18(1.16~1.20)	0.000
丧偶	1.28(1.20~1.37)	<0.001	1.10(1.03~1.18)	0.003
TNM分期				
I 期	1		1	
II 期	4.99(4.52~5.51)	<0.001	3.27(2.94~3.64)	0.000
III 期	4.31(4.11~4.53)	<0.001	3.72(3.52~3.93)	0.000
IV 期	4.26(4.12~4.40)	<0.001	3.62(3.48~3.77)	0.000
组织学分级				
1 级	1		1	
2 级	4.48(3.85~5.21)	<0.001	1.83(1.57~2.14)	0.000
3 级	3.64(3.39~3.92)	<0.001	2.08(1.92~2.24)	0.000
ER 状态				
阴性	1		1	
阳性	0.28(0.27~0.29)	<0.001	0.60(0.56~0.65)	0.000
PR 状态				
阴性	1		1	
阳性	0.27(0.25~0.28)	<0.001	0.48(0.45~0.52)	0.000
HER2 状态				
阴性	1		1	
阳性	1.23(1.15~1.30)	<0.001	1.57(1.48~1.67)	0.000
是否手术				
未手术	1		1	
手术	0.19(0.16~0.22)	<0.001	0.60(0.50~0.72)	0.000
是否化疗				
未化疗	1		1	
化疗	1.84(1.75~1.93)	<0.001	0.63(0.60~0.67)	0.000
是否放疗				
未放疗	1		1	
放疗	0.49(0.46~0.51)	<0.001	0.72(0.69~0.76)	0.000

表 3 婚姻状态与不同分子亚型乳腺癌患者预后关系的

多因素 Cox 分析			
分子亚型	病例数	HR(95%CI)	P
HR+/HER2-	98 537		
已婚	58 193	1	-
未婚	14 870	1.20(1.09~1.33)	0.000
离婚	11 120	1.10(1.04~1.17)	0.001
分居	1 033	1.11(1.01~1.22)	0.033
丧偶	13 321	1.18(1.16~1.21)	0.000
HR+/HER2+	17 183		
已婚	10 285	1	-
未婚	3 086	1.34(1.11~1.61)	0.003
离婚	1 891	1.15(1.02~1.28)	0.018
分居	227	1.10(0.94~1.30)	0.225
丧偶	1 694	1.15(1.09~1.21)	0.000
HR-/HER2+	7 660		
已婚	4 531	1	-
未婚	1 269	1.36(1.10~1.69)	0.005
离婚	872	1.24(1.10~1.39)	0.000
分居	104	1.08(0.88~1.33)	0.438
丧偶	884	1.15(1.09~1.21)	0.000
HR-/HER2-	18 627		
已婚	10 639	1	-
未婚	3 343	1.18(1.06~1.32)	0.002
离婚	2 220	1.00(0.94~1.08)	0.815
分居	276	1.08(0.96~1.21)	0.222
丧偶	2 149	1.05(1.01~1.08)	0.005

3 讨论

乳腺癌患者的预后与肿瘤分期、诊疗水平及社会支持等因素密切相关,婚姻家庭是患者生活的基本单元和获得社会支持的重要来源^[2,4,12]。本研究基于美国 SEER 数据库中的大样本量病例,分析乳腺癌患者诊断时的婚姻状态与预后的关系。经年龄和多因素校正后的结果显示,未婚是各年龄段乳腺癌患者的不良预后因素;离婚是 60~69 岁年龄段患者的不良预后因素;分居影响 49 岁以下及 60~69 岁年龄段患者的预后;丧偶是 70 及以上患者的不良预后因素。根据乳腺癌分子分型进行亚组分析,结果显示离婚不影响 HR-/HER2- 患者的预后,分居不影响 HR+/HER2+、HR-/HER2+ 及 HR-/HER2- 患者的预后。

本研究发现,未婚、离婚、丧偶和分居状态的乳腺癌患者预后均较已婚患者差,提示已婚是乳腺癌患者的保护因素。赵亚婷等^[8]分析不同婚姻状态对

表 4 不同年龄段婚姻状态与 BCSS 的分析

不同年龄段	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
<40 岁				
已婚(n=5 441)	1	-	1	-
未婚(n=2 799)	1.558(1.303~1.864)	<0.001	1.262(1.053~1.513)	0.012
离婚(n=503)	1.115(0.928~1.339)	0.244	1.024(0.850~1.233)	0.806
分居(n=138)	1.346(1.138~1.593)	0.001	1.223(1.037~1.454)	0.017
丧偶(n=32)	1.161(0.874~1.544)	0.303	1.118(0.840~1.487)	0.443
40~49 岁				
已婚(n=17 558)	1	-	1	-
未婚(n=5 333)	1.895(1.650~2.176)	<0.001	1.367(1.189~1.572)	0.000
离婚(n=2 679)	1.202(1.089~1.327)	<0.001	1.041(0.943~1.150)	0.423
分居(n=439)	1.318(1.169~1.487)	<0.001	1.203(1.066~1.358)	0.003
丧偶(n=327)	1.167(1.044~1.304)	0.007	1.004(0.897~1.124)	0.943
50~59 岁				
已婚(n=23 744)	1	-	1	-
未婚(n=6 514)	1.948(1.732~2.192)	<0.001	1.158(1.027~1.306)	0.016
离婚(n=4 681)	1.120(1.110~1.288)	<0.001	1.067(0.990~1.150)	0.088
分居(n=568)	1.142(1.007~1.295)	0.038	0.978(0.862~1.109)	0.727
丧偶(n=1 384)	1.131(1.067~1.200)	<0.001	1.004(0.946~1.065)	0.893
60~69 岁				
已婚(n=22 506)	1	-	1	-
未婚(n=5 039)	1.977(1.719~2.273)	<0.001	1.265(1.098~1.458)	0.001
离婚(n=5 058)	1.330(1.237~1.430)	<0.001	1.179(1.096~1.268)	0.000
分居(n=359)	1.319(1.149~1.516)	<0.001	1.155(1.005~1.327)	0.042
丧偶(n=4 019)	1.142(1.097~1.188)	<0.001	1.039(0.998~1.082)	0.059
≥70 岁				
已婚(n=14 399)	1	-	1	-
未婚(n=2 883)	1.784(1.525~2.088)	<0.001	1.314(1.121~1.539)	0.001
离婚(n=3 182)	1.285(1.189~1.388)	<0.001	1.050(0.971~1.135)	0.222
分居(n=136)	1.255(1.029~1.531)	0.025	1.116(0.915~1.363)	0.279
丧偶(n=12 286)	1.213(1.183~1.244)	<0.001	1.101(1.074~1.130)	0.000

乳腺癌发病的影响,结果显示已婚患者的淋巴结转移率低于离异/丧偶患者,提示可能预后更好。一项系统评价分析了婚姻状态与肿瘤分期的关系,结果发现未婚患者比已婚患者的乳腺癌诊断时分期更晚^[9]。本研究纳入病例中,已婚患者中 I、II 期乳腺癌比例较其他婚姻状态患者的占比高。这与已婚患者的社会经济状况好于未婚人群,同时配偶可以提供更多的社会支持和积极参与肿瘤早期筛查有关,使肿瘤诊断时分期更早^[6,13-14]。未婚患者常常延误诊断,进而影响预后^[13]。乳腺癌的预后除与肿瘤诊断时分期早晚有关外,还与是否接受规范治疗密切相关^[3]。本研究发现,已婚患者中接受手术、放疗的比例较其他婚姻状态更高。因已婚患者拥有更好的经济状况和医疗保险,患病后更倾向于进行规范的治疗^[14-15]。同时,癌症患者患病后常常合并心理痛苦、焦虑、抑郁等心理问题,而配偶可以部分分担情感负担并提供一定的心理支持^[14,16]。相反,未婚、离婚、丧偶和分

居的患者,缺少配偶承担的部分社会支持和心理照顾,独自生活也可能养成不良生活习惯和嗜好,同时孤独和与社会的隔离本身对肿瘤存在负效应^[15,17]。此外,已婚女性体内性激素水平高于未婚女性,不仅能起到增强免疫的作用,也对预后起积极的作用^[18-20]。丧偶患者在肿瘤分期、组织学分级、分子分型方面存在良好的预后因素,然而预后最差。确切的原因有待进一步探索。本研究纳入数据中丧偶组患者较其他组的年龄较大,老年患者合并更多基础疾病,医生考虑治疗副反应对治疗强度有所控制^[21]。本研究发现,在 70 岁以上患者中丧偶是 BCSS 的不良因素。有研究表明,配偶死亡后患者压力增加和处于抑郁状态,从而降低治疗依从性,影响预后^[22-23]。

乳腺癌的治疗已进入基于分子分型的分类治疗时代,不同分子亚型的预后及治疗敏感性存在明显差异^[3]。本研究对不同乳腺癌分子亚型进行亚组分析,发现分居不影响 HR+/HER2+、HR-/HER2+及

HR-/HER2-患者的预后,离婚不影响 HR-/HER2-患者的预后。确切原因尚不清楚,一方面 HER2+乳腺癌需靶向治疗,给患者带来沉重经济负担;另一方面 HER2+和 HR-/HER2-的乳腺癌亚型恶性程度高、预后差^[24-25]。因此,分居和离婚可能在该亚型中未能体现对预后的预测价值。在不同年龄阶段的乳腺癌患者,经年龄校正后发现,未婚是各年龄段乳腺癌患者预后的不良因素,而离婚、分居和丧偶对不同年龄段患者的预后存在负面影响,可能与不同年龄段患者对婚姻家庭的照护需求不同有关,确切原因有待进一步研究。

本研究存在以下局限性:①通过 SEER 数据库未能获得详细治疗信息;②数据更新存在一定滞后性,目前随访更新至 2016 年,更远期的预后尚不能评价;③婚姻状态可能在疾病诊断后发生变化,数据库仅提供诊断时的婚姻状态。尽管存在一些局限性,基于 SEER 数据库的大数据分析发现,婚姻状态与乳腺癌预后存在显著相关性,在不同年龄段和不同乳腺癌分子亚型中作用权重存在一定差异,各婚姻状态影响力度不同。保持良好的婚姻状态为乳腺癌患者提供更多社会支持,对改善患者的预后具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] O'Sullivan CC, Loprinzi CL, Haddad TC. Updates in the evaluation and management of breast cancer[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(6): 794-807.
- [3] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(10): 2153.
- [4] Falagas ME, Zarkadoulia EA, Ioannidou EN, et al. The effect of psychosocial factors on breast cancer outcome: a systematic review[J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(4): R44.
- [5] Zhou R, Yan S, Li J. Influence of marital status on the survival of patients with gastric cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4): 768-775.
- [6] Boeding SE, Pukay-Martin ND, Baucom DH, et al. Couples and breast cancer: women's mood and partners' marital satisfaction predicting support perception[J]. *J Fam Psychol*, 2014, 28(5): 675-683.
- [7] Zhang J, Gan L, Wu Z, et al. The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of adult patients with gastric cancer: a population-based study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22385-22405.
- [8] 赵亚婷, 胡万宁, 张景华, 等. 不同婚姻状态对乳腺癌发生及预后的影响[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(7): 923-925.
- [9] Buja A, Lago L, Lago S, et al. Marital status and stage of cancer at diagnosis: a systematic review[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2018, 27(1): e12755.
- [10] Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(6): djv48.
- [11] 王俊男, 闫枫尚, 徐拯, 等. 基于 SEER 数据库的甲状腺髓样癌预后因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(5): 547-552.
- [12] Dean LT, Gehlert S, Neuhauser ML, et al. Social factors matter in cancer risk and survivorship[J]. *Cancer Causes Control*, 2018, 29(7): 611-618.
- [13] Qiu M, Yang D, Xu R. Impact of marital status on survival of gastric adenocarcinoma patients: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21098.
- [14] Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3869-3876.
- [15] Osborne C, Ostir GV, Du X, et al. The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 93(1): 41-47.
- [16] Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: prevalence and associated factors[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(6): 1661-1669.
- [17] Shi X, Zhang TT, Hu WP, et al. Marital status and survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: a population-based study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28526-28543.
- [18] Barrett ES, Tran V, Thurston SW, et al. Women who are married or living as married have higher salivary estradiol and progesterone than unmarried women[J]. *Am J Hum Biol*, 2015, 27(4): 501-507.
- [19] Kandrik M, Hahn AC, Fisher CI, et al. Are physiological and behavioral immune responses negatively correlated? Evidence from hormone-linked differences in men's face preferences[J]. *Horm Behav*, 2017, 87: 57-61.
- [20] Duggan C, Stanczyk F, Campbell K, et al. Associations of sex steroid hormones with mortality in women with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 155(3): 559-567.
- [21] 李聪, 娄春, 任廷律, 等. 70 岁以上女性乳腺癌临床病理特征及预后分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(11): 1547-1552.
- [22] Martikainen P, Valkonen T. Mortality after the death of a spouse: rates and causes of death in a large Finnish cohort[J]. *Am J Public Health*, 1996, 86(8): 1087-1093.
- [23] Dimatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(14): 2101-2107.
- [24] Kale HP, Carroll NV. Self-reported financial burden of cancer care and its effect on physical and mental health-related quality of life among US cancer survivors[J]. *Cancer*, 2016, 122(8): 283-289.
- [25] Lee SB, Sohn G, Kim J, et al. A retrospective prognostic evaluation analysis using the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(2): 257-266.

(责任编辑:唐秋姍)