

小型肺腺癌における喫煙の影響についての検討

堤田英明 後藤正道 米澤 傑

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
人体がん病理学

要約

肺癌は、死亡原因の1位を占める疾患であり、診断法の進歩により診断可能になった小型肺癌においても、外科的根治術後に予後不良の経過をとる症例がある。一方喫煙は、肺癌の危険因子として知られているが、肺腺癌の外科切除可能症例における、喫煙の有無あるいは喫煙指数による予後の研究は比較的まれである。

目的：小型肺腺癌における喫煙の予後への影響を解析する。

方法：1994年から2000年までの3 cm以下の原発性肺腺癌の症例を、喫煙指数により高喫煙指数群（Brinkan's index：500以上）と低喫煙指数群（Brinkan's index：500未満）、喫煙者と非喫煙者に分類し、臨床病理学的所見との関係を解析するとともに無再発期間、生存期間の違いを検討する。さらに、原発性肺腺癌905症例において、喫煙状況による生存期間を検討した。

結果：単変量解析にて喫煙群、高喫煙指数群ともに、65歳以上の高年齢、男性、術前の血清CEA（腫瘍マーカー）の上昇に関係していた。又、喫煙群、高喫煙指数群ともに有意に無再発期間、生存期間において短縮することが明らかになった。全てのstageの肺腺癌においても、喫煙群においてT,M因子の進行に関係しており、生存期間の短縮を認めた。

総括：切除可能な小型肺腺癌において、喫煙が予後不良因子として同定された。喫煙群においては、非喫煙群に比較して自覚症状で発見され、切除時に進行している症例が多く、今後、喫煙により発生する腫瘍の悪性度の検討とともに、喫煙、非喫煙の両群の検診率の比較検討も必要であると考えられた。

目的

原発性肺腺癌における、術後の喫煙による予後への影響を検討する

対象と方法

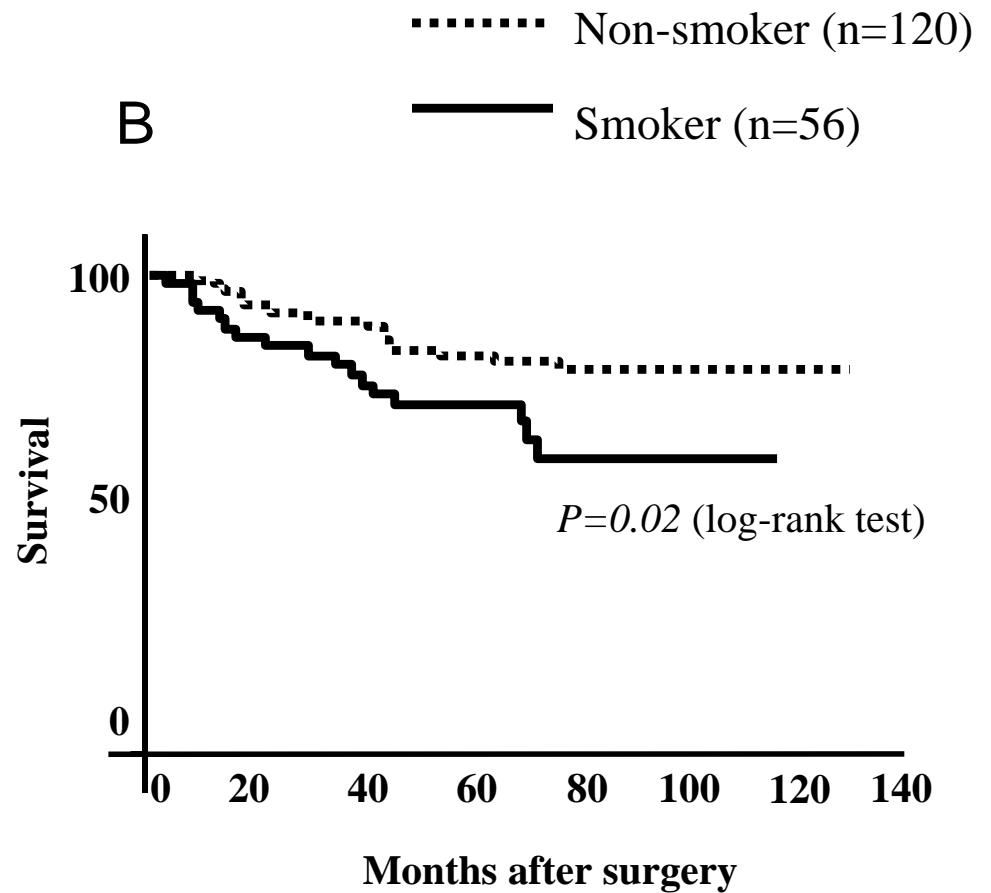
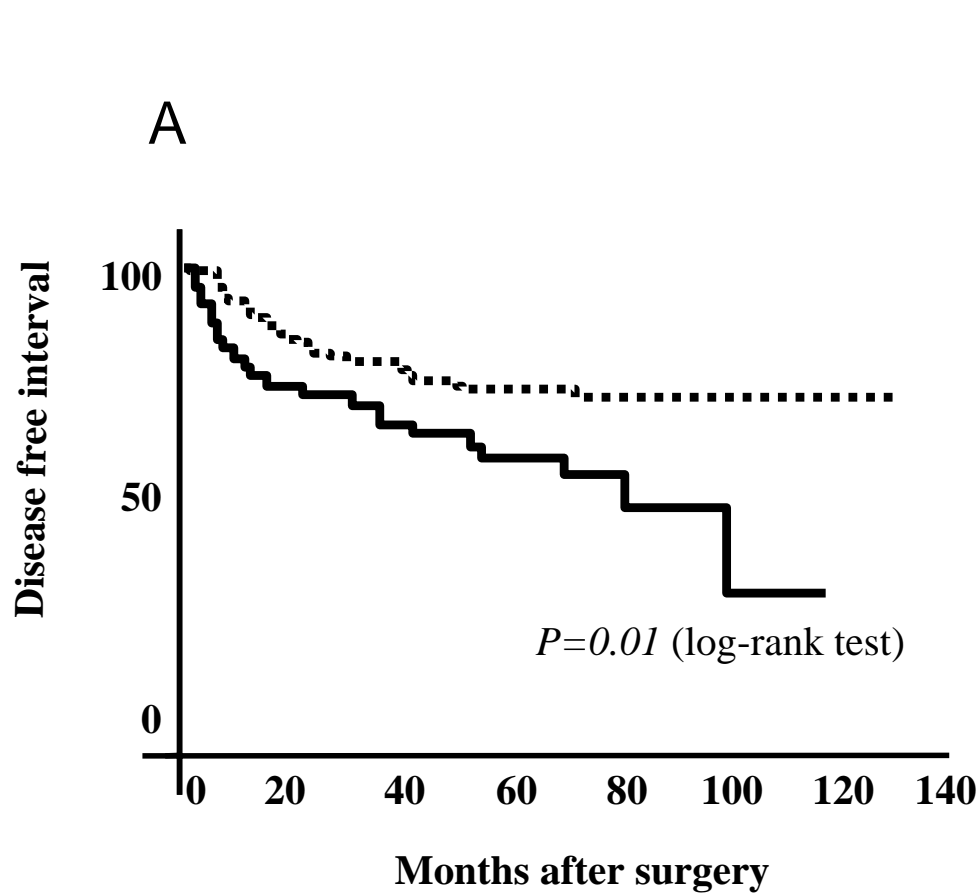
国立南九州病院において1994～2000年までの、3cm以下の原発性肺腺癌のうち、根治術施行症例され、喫煙状況と予後の明らかな176症例を対象に、臨床病理学的因子との関係、無再発期間生存期間を検討する。

国立南九州病院において1987～2003年までの、原発性肺腺癌において、喫煙状況と予後の明らかな905症例を対象に、生存期間とともに、pTNM因子との相関関係を検討する。

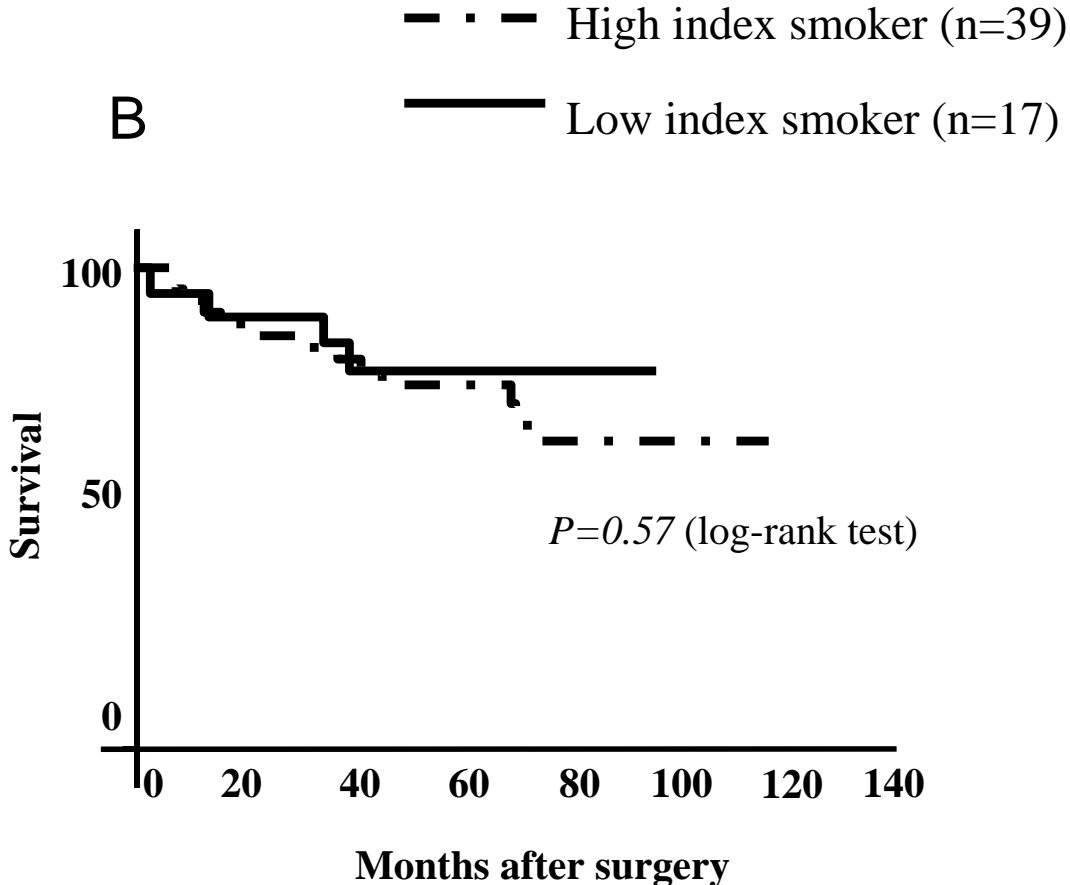
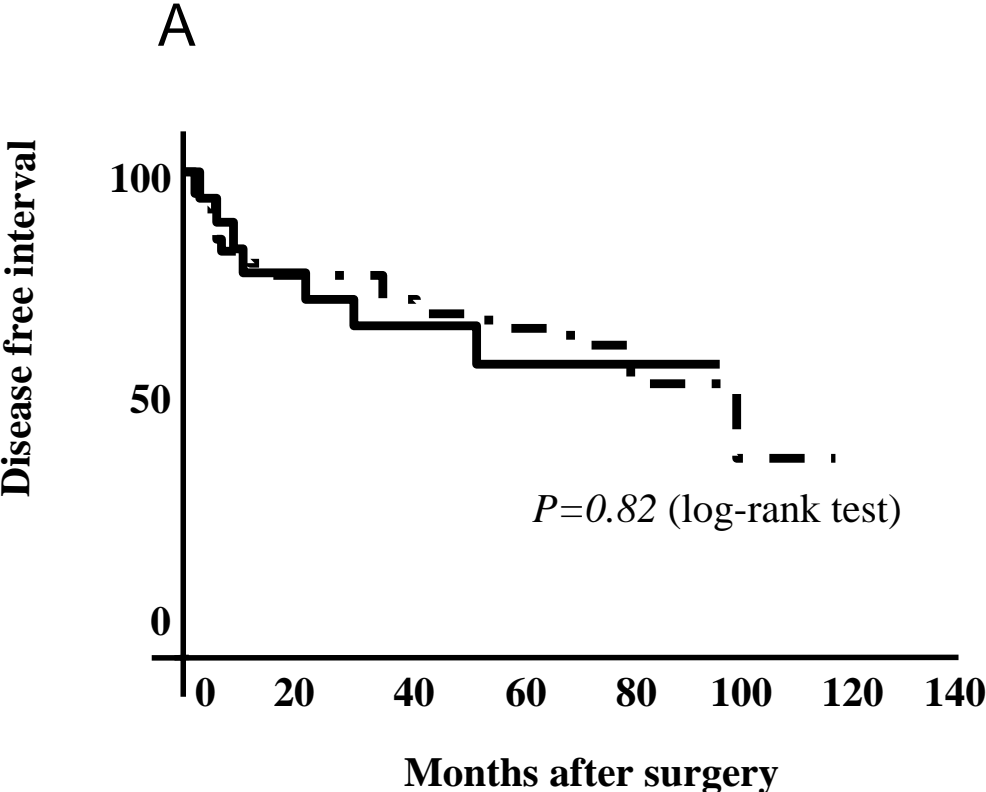
Correlation between clinicopathological factors and smoking status in small size lung adenocarcinoma

Category		No. of Patients	Smoking		P value	Brinkman's index		P value
			negative	positive		<500	500≤	
Age(years)	≤ 65	76	60(34.1)	16(9.1)	0.007	69(39.2)	7(4.0)	0.0002
	> 65	100	60(34.1)	40(22.7)		68(38.6)	32(18.2)	
Gender	Men	64	13(7.4)	51(29.0)	<0.001	27(15.3)	37(21.0)	<0.001
	Women	112	107(60.8)	5(2.8)		110(62.5)	2(1.1)	
Primary tumor	= T1	159	109(61.9)	50(28.4)	0.74	122(69.3)	37(21.0)	0.28
	≥ T2	17	11(6.3)	6(3.4)		15(8.5)	2(1.1)	
Tumor size	≤ 20mm	68	45(25.6)	23(13.1)	0.65	53(30.1)	15(8.5)	0.98
	>20mm	108	75(42.6)	33(18.8)		84(47.7)	24(13.6)	
Lymph node metastasis	Negative	153	106(60.2)	47(26.7)	0.42	122(69.3)	31(17.6)	0.12
	Positive	23	14(8.0)	9(5.1)		15(8.5)	8(4.6)	
Lymphatic invasion	Negative	114	78(44.6)	36(20.6)	0.95	91(52.0)	23(13.1)	0.50
	Positive	61	42(24.0)	19(10.9)		46(26.3)	15(8.6)	
Venous invasion	Negative	137	95(54.3)	42(24.0)	0.68	108(61.7)	29(16.6)	0.74
	Positive	38	25(14.3)	13(7.4)		29(16.6)	9(5.1)	
Cerum CEA	Negative	134	97(58.1)	37(22.2)	0.047	110(65.9)	24(14.4)	0.02
	Positive	33	18(10.8)	15(9.0)		21(12.6)	12(7.2)	

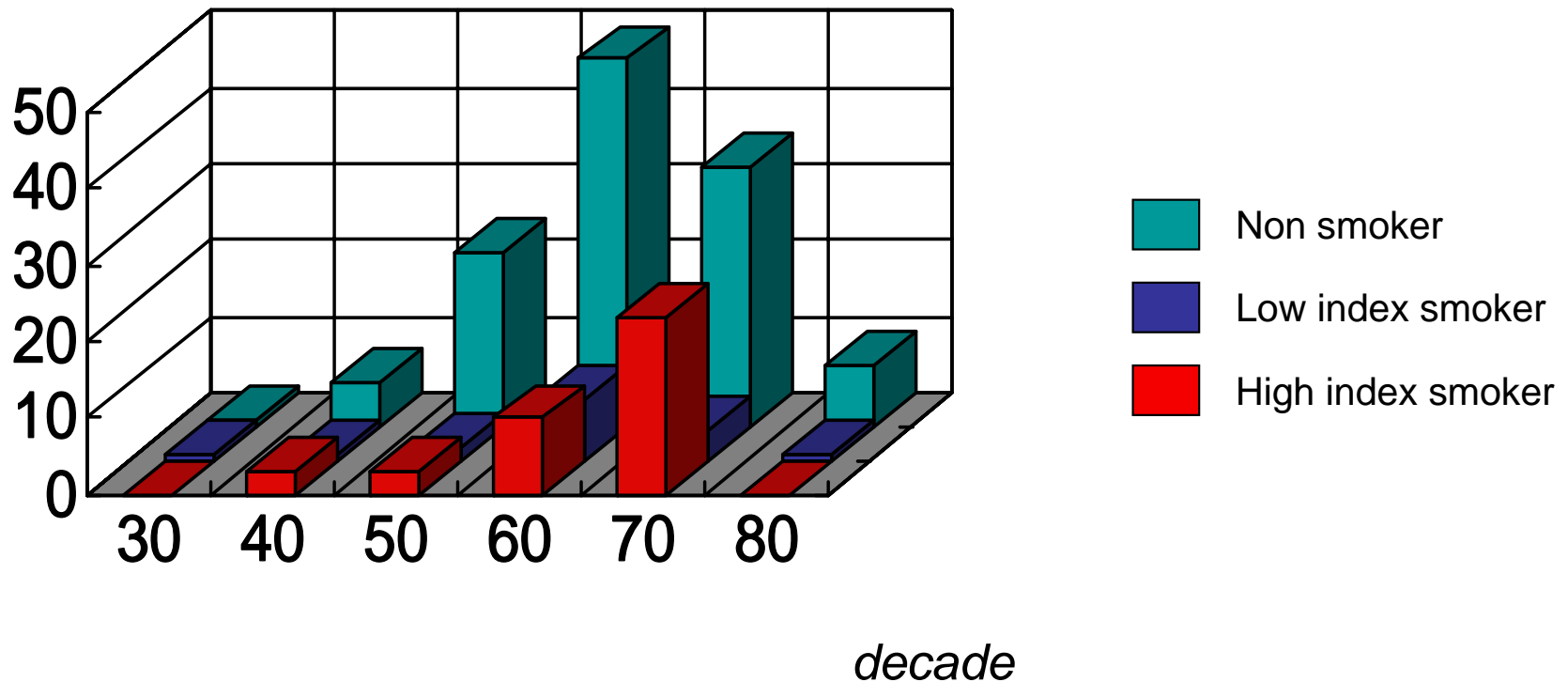
Disease free interval and Survival in smokers and non smokers



Disease free interval and Survival in low and high index smoker



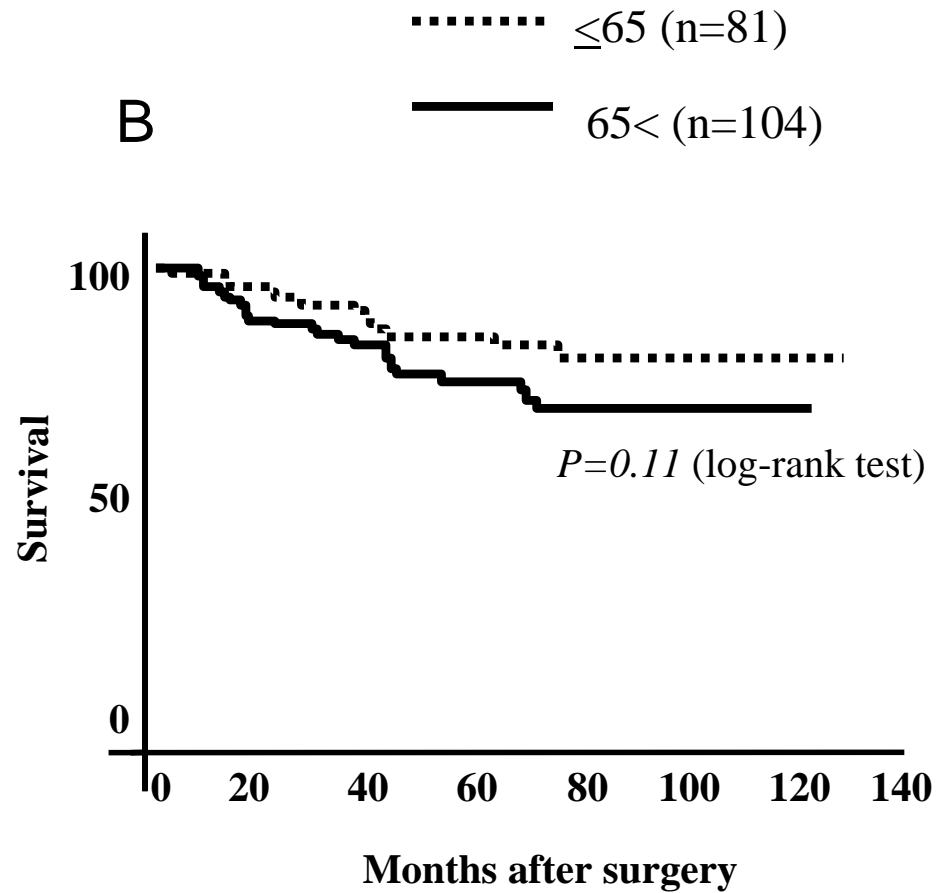
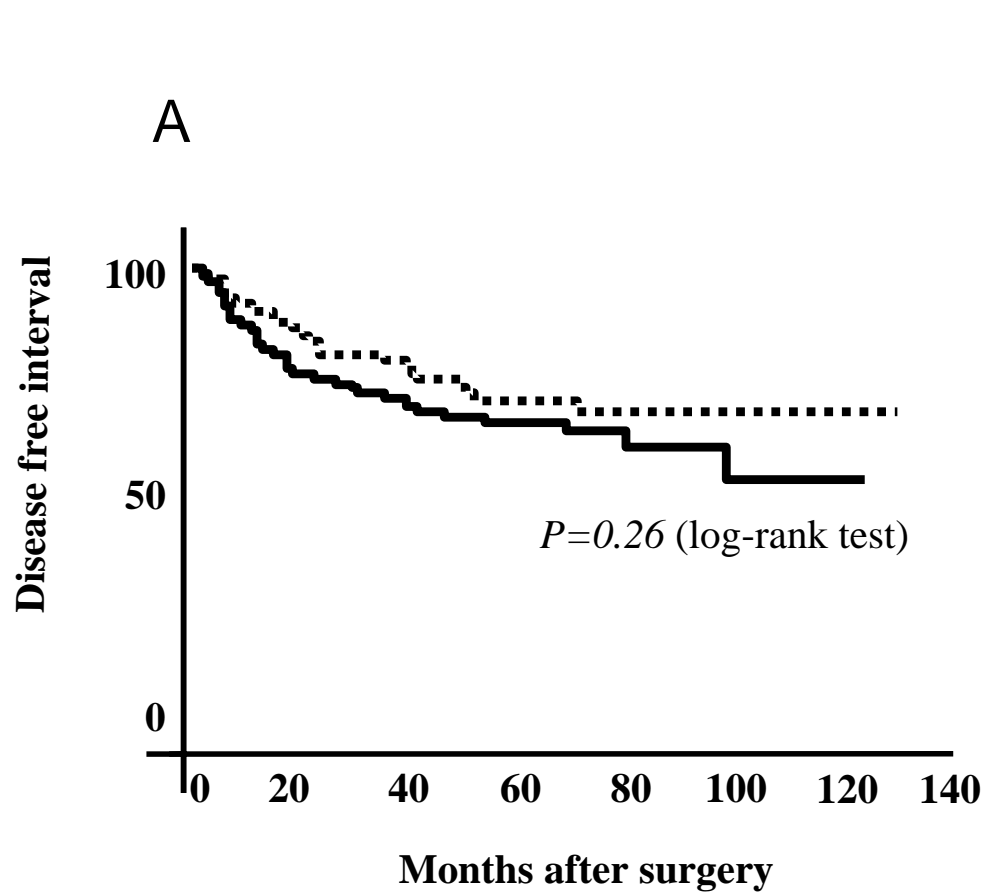
Brinkman's index and age in small size lung adenocarcinoma



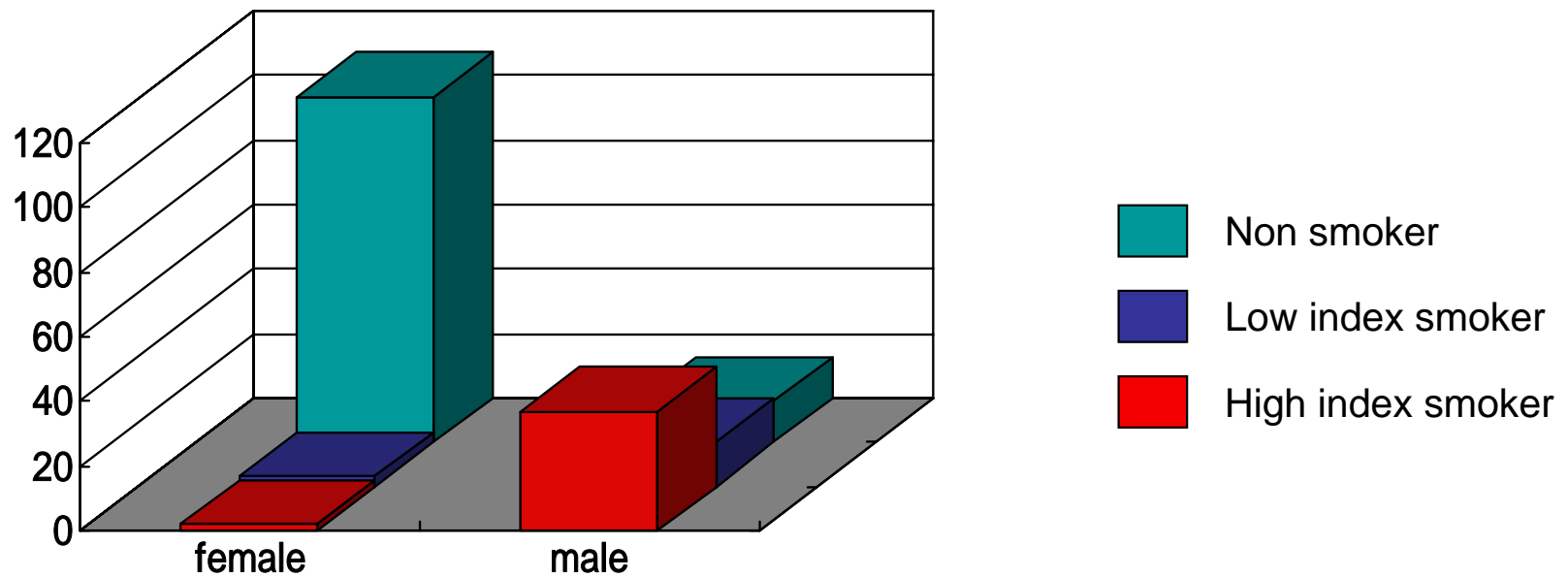
Brinkman's index	<i>decade</i>						Total
	4th	5th	6th	7th	8th	9th	
0 (Non smoker)	1	6	23	48	34	8	120
<500 (Low index smoker)	1	1	2	8	4	1	17
500 (High index smoker)	0	3	3	10	23	0	39

Pearson $P=0.027$

Disease free interval and survival in lower age and higher age



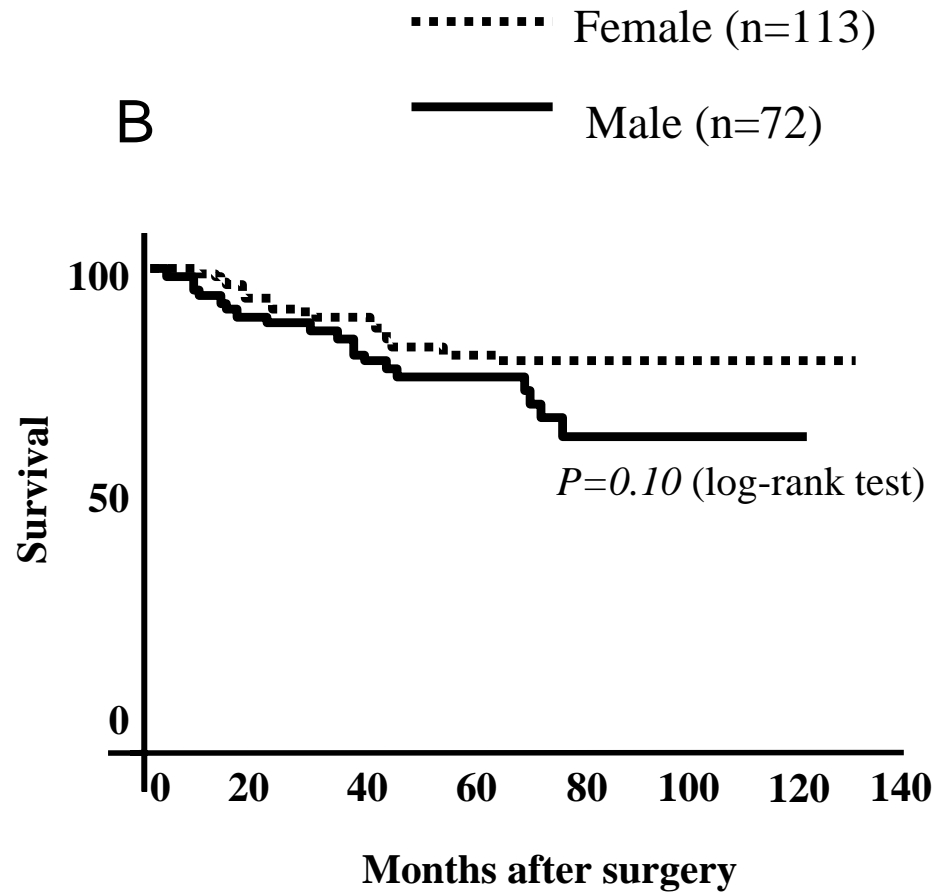
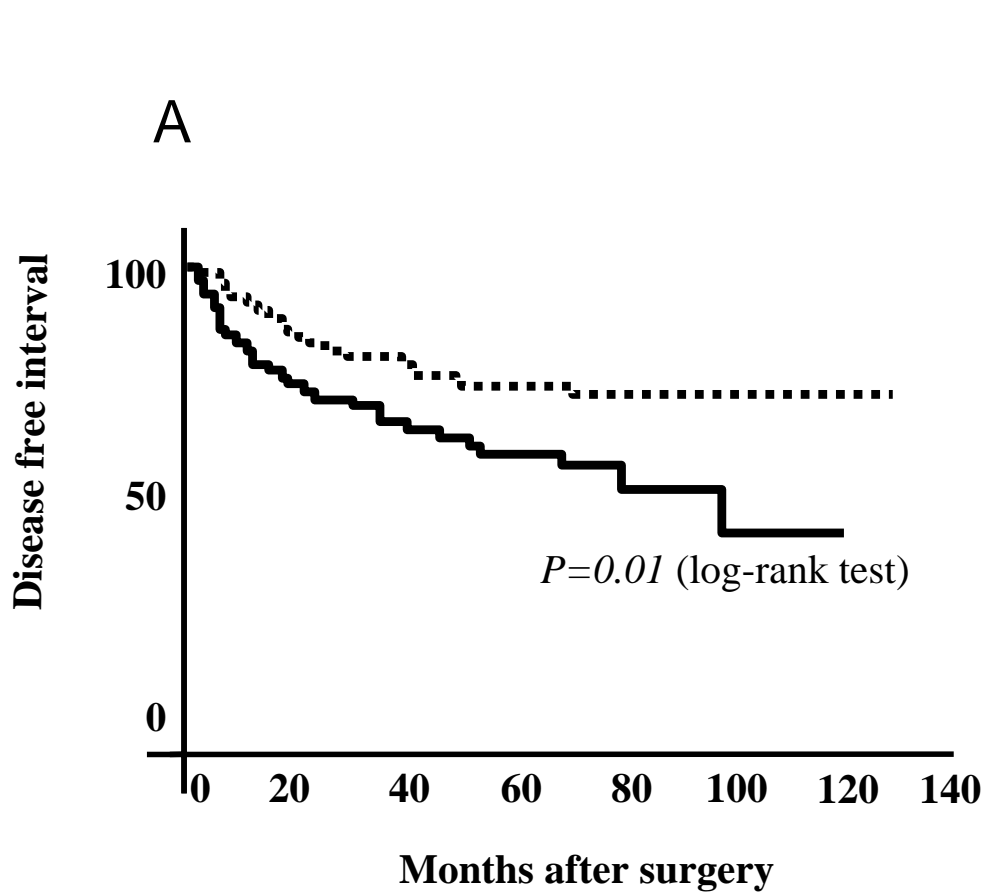
Brinkman's index and gender in small size lung adenocarcinoma



Brinkman's index	<i>Gender</i>			Total
	Female	Male		
0 (non smoker)	107	13		120
<500 (low index smoker)	3	14		17
500 (high index smoker)	2	37		39

Pearson $P < 0.001$

Disease free interval and survival in male and female



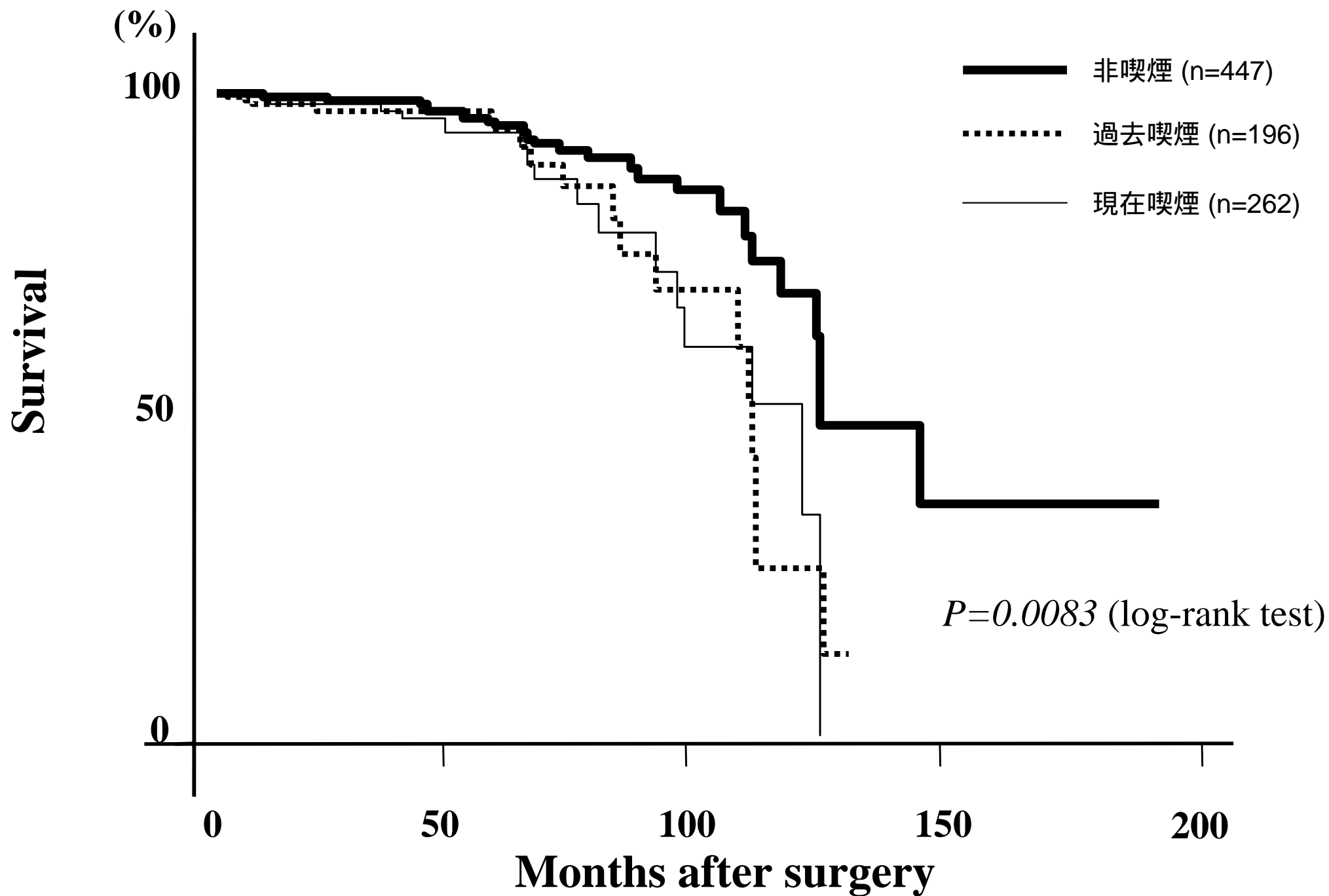
Correlation between clinicopathological factors and smoking status in small size lung adenocarcinoma

Category		No. of Patients	DFI		Survival	
			log rank test	multivariate analysis	log rank test	multivariate analysis
Smoking	negative	56	0.01	0.58	0.02	0.38
	positive	120				
Age	≤ 65	76	0.26	0.76	0.11	0.43
	> 65	100				
Gender	Men	64	0.01	0.65	0.10	0.94
	Women	112				
Serum CEA	Negative	134	<0.0001	0.0001	<0.01	0.01
	Positive	33				

Correlation between IHC and smoking and Brinkman's index in small size lung adenocarcinoma

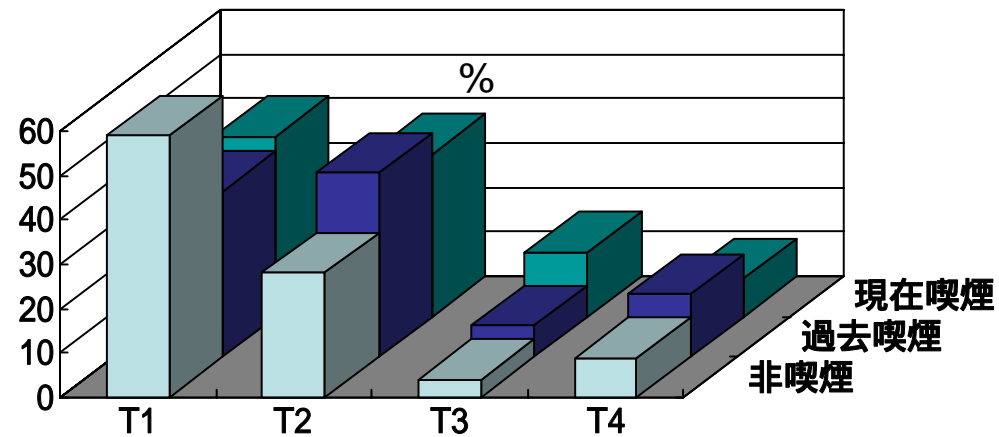
Category		No. of Patients	Smoking		<i>P value</i>	<i>Brinkman's index</i>		<i>P value</i>
			negative	positive		<500	500≤	
MUC1	High	163	112(68.7)	51(31.3)	<i>0.59</i>	128(78.5)	35(21.5)	<i>0.44</i>
	Low	13	8(61.5)	5(38.5)		9(69.2)	4(30.8)	
SP-A	High	49	36(73.5)	13(26.5)	<i>0.35</i>	40(81.6)	9(18.4)	<i>0.45</i>
	Low	127	84(66.1)	43(33.9)		97(76.4)	30(23.6)	
MUC4	High	22	15(68.2)	7(31.8)	<i>1.00</i>	16(72.7)	6(27.3)	<i>0.54</i>
	Low	154	105(68.2)	49(31.8)		121(78.6)	33(21.4)	
ERbb2	High	39	25(64.1)	14(35.9)	<i>0.52</i>	28(71.8)	11(28.2)	<i>0.39</i>
	Low	125	87(69.6)	38(30.4)		98(77.8)	27(21.6)	
P27	High	56	39(69.6)	17(30.4)	<i>0.79</i>	43(76.8)	13(23.2)	<i>0.99</i>
	Low	108	73(67.6)	35(32.4)		83(76.9)	25(23.2)	
CEA	High	30	21(70.0)	9(30.0)	<i>0.81</i>	23(77.8)	7(23.3)	<i>0.87</i>
	Low	146	99(67.8)	47(32.2)		114(78.1)	32(21.9)	
MUC5AC	High	32	21(65.6)	11(34.4)	<i>0.73</i>	24(77.8)	8(25.0)	<i>0.67</i>
	Low	144	99(68.8)	45(31.3)		113(78.5)	31(21.5)	
p16	High	89	59(66.3)	30(33.7)	<i>0.54</i>	69(77.5)	20(22.5)	<i>0.84</i>
	Low	85	60(70.6)	25(29.4)		67(78.8)	18(21.2)	

Smoking and survival in 905 cases



Relation of smoking and T factor

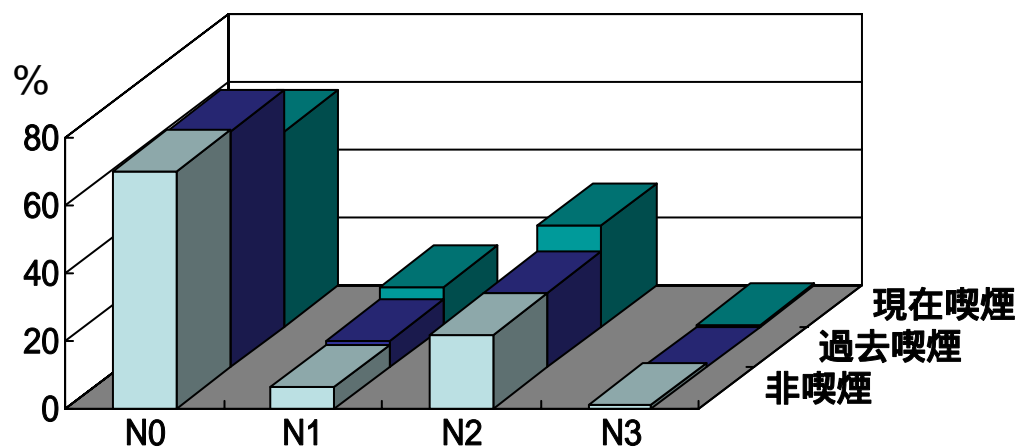
	T1	T2	T3	T4	
非喫煙	176(58.9)	84(28.1)	12(4.0)	27(9.0)	299
過去喫煙	37(37.4)	41(41.4)	7(7.1)	14(14.1)	99
現在喫煙	62(40.5)	56(36.6)	22(14.4)	13(8.5)	153
	275(49.9)	181(32.9)	41(7.4)	54(9.8)	551



Pearson $P < 0.001$

Relation of smoking and N factor

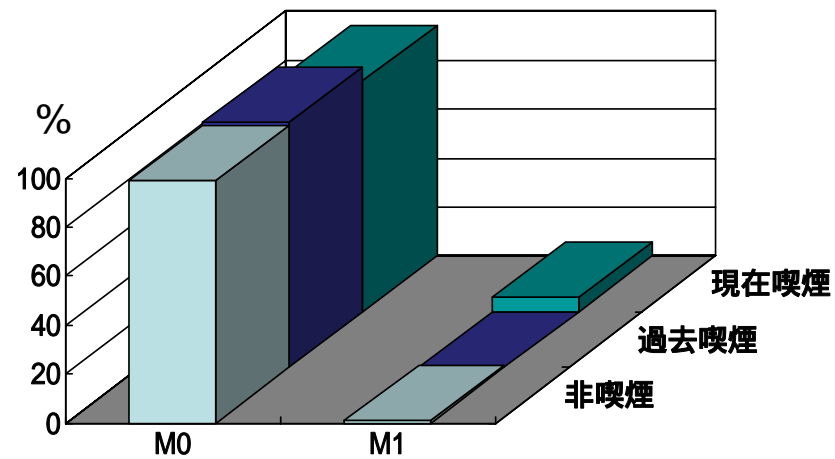
	N0	N1	N2	N3	
非喫煙	209 (70.1)	20(6.7)	65(21.8)	4(1.3)	298
過去喫煙	69(69.7)	8(8.1)	22(22.2)	0(0)	99
現在喫煙	88(57.5)	18(11.8)	46(30.1)	1(0.7)	153
	366	46	133	5	550



Pearson $P=0.08$

Relation of smoking and M factor

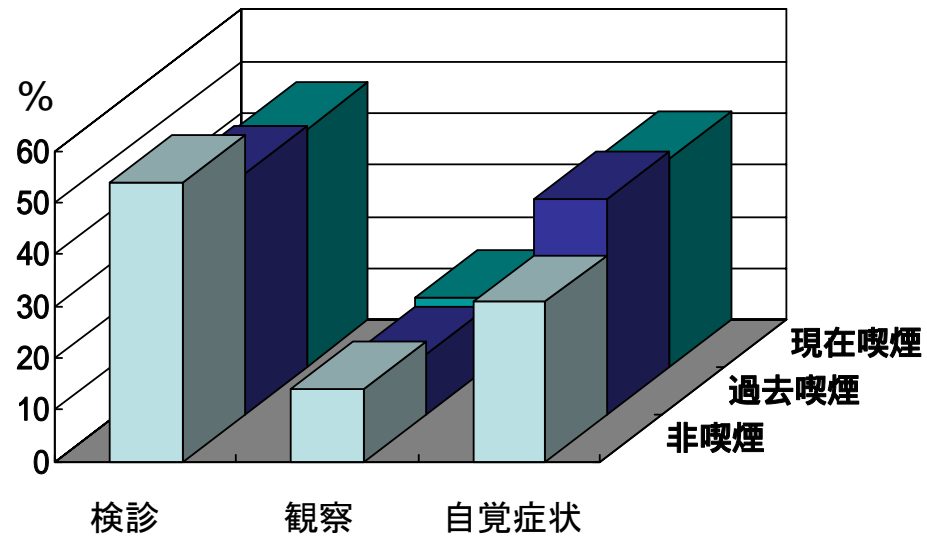
	M0	M1	
非喫煙	296 (99.0)	3 (1)	299
過去喫煙	98 (100)	0 (0)	98
現在喫煙	144 (94.1)	9 (5.9)	153
	538	12	550



Pearson $P=0.0009$

Opportunity for detection

	検診	他疾患観察中	自覚症状	
非喫煙(%)	250(53.8)	63(13.9)	139(30.8)	452
過去喫煙(%)	93(46.7)	23(11.6)	83(41.7)	199
現在喫煙(%)	122(46.0)	36(13.6)	107(40.4)	265
	465	122	329	916



Pearson $P=0.027$

総括

切除可能な小型肺腺癌において、喫煙が予後不良因子として同定された。

喫煙群においては、非喫煙群に比較して自覚症状で発見され、切除時に進行している症例が多く、今後、喫煙により発生する腫瘍の悪性度の検討とともに、喫煙、非喫煙の両群の検診率の比較検討も必要であると考えられた。