

原著

化学療法が小細胞肺癌の予後に及ぼす効果の傾向スコア解析
—2013年から2017年の日本病理剖検輯報データを用いて—
Effect of Chemotherapy on the Prognosis of Small Cell Lung Cancer:
Results from Propensity Score Analysis of the Data in the 2013-2017
Annals of the Pathological Autopsy Cases in Japan

近藤 高明, 長坂 徹郎

要旨

【目的】小細胞肺癌の治療法としての化学療法の効果を評価することを目的とした。

【方法】2013年から2017年までの5年間に刊行された日本病理剖検輯報登録症例のうち、剖検所見で小細胞肺癌が確認された死亡時40歳以上の男性689症例の臨床データを用いた。統計解析モデルでの従属変数は生存期間1年未満群と1年以上群の2値カテゴリーに分類し、予測変数としては、化学療法の有無という2値変数を用いた。共変量には剖検時年齢、ステロイド剤使用、抗生剤使用、外科的治療の有無、輸血・輸液の有無、進行がん所見の有無の6変数を用いた。解析では平均処置効果を推定するため、共分散分析と2種類の傾向スコア解析（逆確率重み付け法と層別化）を実施した。

【結果】傾向スコアを用いた調整後のバランスは適切であった。化学療法によるオッズ比は共分散分析で0.21、傾向スコア解析（逆確率重み付け法）で0.23、傾向スコア解析（層別化）で0.70となり、いずれの手法でも化学療法が生存期間1年以上と有意（ $p < 0.001$ ）に関連していた。傾向スコア算出に用いたロジスティック回帰モデルのC統計量は0.65であった。

【考察】小細胞肺癌は抗癌剤への感受性が良好であるため化学療法が標準治療とされており、本研究結果は化学療法の有効性を示す結果となった。しかしながらC統計量が低いことから、傾向スコア解析モデルでの「強く無視できる割り当て」という前提条件が十分に満たされていない限界に留意する必要がある。

キーワード：剖検輯報, 小細胞肺癌, 傾向スコア, ロジスティック回帰, 平均処置効果

2023年11月30日受付, 2023年12月19日受理

緒言

小細胞肺癌 (SCLC: small cell lung cancer) は世界的には、新規の肺がん診断のうち約13%を占める¹⁾。患者は70歳以上の高齢男性が多く、過去または現在の喫煙歴との関連性が非常に高

い悪性腫瘍である。したがって、喫煙率が低下している先進国ではSCLC罹患率も低下しているが、いまだに喫煙率が高い旧東欧圏やアジアでは、今後の罹患率の増加が予測されている。わが国の肺がん死亡率統計によると²⁾、SCLCでの5年生存率は11.6%であり、非小細胞肺癌 (NSCLC) での47.7%と比較してきわめて低い

といえる。また日本がん治療学会のガイドラインによると³⁾, 限局型SCLCでは化学放射療法が標準治療とされており, 進展型SCLCに対しては化学療法(シスプラチン+エトポシド)が標準治療と考えられている。

日本病理剖検輯報(以下, 輯報と記す)とは, 日本のすべての大学病院や年間10体以上の剖検例をもつ主要病院における病理解剖の記録を収載した刊行物である。輯報は国際的にも類例がない貴重なデータの集積であり⁴⁾, 疫学研究分野でも少数ながらこれまでに輯報データを利用した成果が報告されている⁵⁻¹⁴⁾。輯報を用いた予後解析例としては, 山口らが消化器癌の血行性転移, 特に肺転移の頻度について1979年から1983年までの5年間の輯報データを用いて調査をしている¹⁵⁾。また宮本らは前立腺癌の予後因子検討を, 輯報データの多変量解析により行っている¹⁶⁾。しかしながら, これまで輯報データベースを用いた肺がんの予後に関する研究は報告されていない。そこで今回, 我々は, 剖検時にSCLCの存在が確定された患者のデータを用い, 化学療法による治療効果を評価する目的で, 化学療法とSCLC患者生存期間との関連を解析した。

なお本研究は研究者による要因の操作を伴わない, いわゆる「観察研究(observational study)」であるため, 共変量の分布が独立変数の値によって異なる可能性がある。共変量の影響を除去するためには, これまでも共分散分析による統計解析が利用されてきたが, 本研究ではRosenbaumとRubinが提唱した概念である, 傾向スコアを用いて解析を実施した^{17,18)}。

方法

1. 対象データ

2013年から2017年までの5年間に刊行された日本病理剖検輯報データベースから, 剖検時に肺がん(ICD10コードC33:気管の悪性新生物<腫瘍>及びC34:気管支及び肺の悪性新生物<腫瘍>)の所見が見られ, 死亡時の年齢が40

歳以上の男性症例に関するデータを検索・抽出した。輯報データベースの利用にあたっては, 日本病理学会学術評議員(共著者)から申請手続を行った。その後, 悪性腫瘍数, 化学療法の有無, ステロイド剤使用, 抗生物質の使用, 外科的治療の有無, 輸血・輸液の有無, 肺がん組織型, 進行がん所見の有無, 術後の再発, 浸潤転移数, リンパ節転移数の11の因子について整理されたデータベースを構築した。なお剖検輯報における主診断は, 死因に最も支配的な原因となった基礎疾患名を指しており, 必ずしも最終的な死因には該当しない。

生存期間については, 主たる臨床診断の中で継続治療を受けたものの最長期間を示す病悩期間を, 診断から死亡に至るまでの生存期間とした。入手したデータでは病悩期間が1か月未満, 1~6か月未満, 6か月~1年未満, 1年~5年未満, 5年以上とグループ化されていたため, 各期間の中央値をとり, 1か月未満は0.5か月, 1~6か月未満は3.5か月, 6か月~1年未満は9か月, 1年~5年未満は36か月, 5年以上は84か月と仮定してグループ化を行った。悪性腫瘍数は, 1~3個のものはそれぞれ1群ずつの3群に, 4個以上のものを「4+」として1群にまとめ, 4群にグループ化した。治療法については, 化学療法, ステロイド治療, 抗生物質, 外科的治療, 輸血・輸液の有無により, それぞれ2群にグループ化した。組織型は, 剖検症例数のうち上位7位を占める腺癌, 扁平上皮癌, 小細胞癌, 多形細胞癌, 癌(腫), 大細胞癌, 重複癌をそれぞれグループ化し, それ以外の組織型をその他としてグループ化した。進行がんについては, 臨床経過中に進行がん所見の記載ありとそれ以外の2群にグループ化し, 前者を進行がん有, 後者を無とした。術後の再発は, その有無について2群にグループ化した。浸潤転移数は, リンパ節以外の臓器・組織への転移個数を表し, 1~9個のものをそれぞれ1群ずつの9群に, 10個以上のものを「10+」として1群にまとめグループ化した。リンパ節転移数

は、1～4個のものはそれぞれ1群ずつの4群に、5個以上のものを「5+」として1群にまとめ、グループ化した。

2. 統計解析モデル

本研究では化学療法による生存期間への影響を、平均処置効果（ATE：average treatment effect）として推定した¹⁹⁾。従属変数としての生存期間は、中央値の値に基づき、1年未満群と1年以上群の2値カテゴリーに分類した。予測変数としては、化学療法の有無という2値変数を用いた。編集されたデータベースには11因子が整理されているが、悪性腫瘍数、浸潤転移数、リンパ節転移数は剖検時、すなわち死亡後の所見であり、時間的、理論的に従属変数である生存期間や予測変数である化学療法選択に先行する因子と見なすのは適切ではないと考え、共変量候補から除外した²⁰⁾。また術後再発の有無は外科的治療症例のみに限定される所見であるので、共変量には含めなかった。したがって統計解析モデルに採用した共変量は剖検時年齢に加え、ステロイド剤使用、抗生剤使用、外科的治療の有無、輸血・輸液の有無、進行がん所見の有無の6変数であり、年齢は1歳間隔の連続量、その他は2値をとるカテゴリー変数となる。

傾向スコア推定には、化学療法を従属変数、その他の6変数を独立変数とするロジスティック回帰モデルを用いたが、各独立変数には平均値を用いた中心化を行い、平均値がゼロとなるように値を変換した。また回帰モデルのフィットの良さを判定するため、C（concordance）統計量を求めた。ATE推定手順として、最初に共変量を含む通常のロジスティック回帰分析により、オッズ比と95%信頼区間（CI：confidence interval）を求めた。次いで各症例の傾向スコア値を推定し、1)傾向スコアを用いた逆確率重み付け（IPW：inverse probability weighting）と、2)傾向スコアを用いた層別化（各層でのサンプル数がほぼ同数となるような5層に分割）、の2つの手法による解析を行っ

た²¹⁾。また傾向スコアによるバランスングの評価のため、love plotによる可視化を行った。データ整理にはMicrosoft Excelを使用し、統計解析ではR（version 4.0.5）をPosit Cloud上で実行した。

倫理的配慮

輯報では氏名、施設番号、剖検番号、住所地、職業など個人の特定に結びつく情報は非公開にされており、検索されたデータには含まれていない⁴⁾。本研究実施にあたり、名古屋大学大学院医学系研究科生命倫理審査委員会の承認（承認番号 2020-0195、承認日 2020年9月9日）、及び修文大学研究倫理審査委員会の承認（承認番号 2020SR009、承認日 2020年9月24日）を得た。

結果

期間中に、輯報に登録された40歳以上男性の肺癌症例数は、4,809であった。このうち、生存期間不明例を除外した小細胞癌症例数は689で、剖検輯報に登録された年齢の平均値（最小値、最大値）は73.0（42, 95）歳であった。生存期間が1年未満の症例数は352、1年以上の症例数は337であった。多変量ロジスティック回帰分析の従属変数として、生存期間が1年以上を基準カテゴリーとするモデルを設定した。各変数の分布と解析結果は表1に示すとおりであるが、化学療法非実施に対する実施の調整オッズ比は0.21（95% CI：0.15-0.30）となり、実施により、有意に生存期間1年以上となるオッズ上昇が認められた（ $p < 0.001$ ）。逆に、年齢の1歳毎の上昇は、生存期間1年未満となるオッズ上昇と有意に関連していた（オッズ比：1.03, 95% CI：1.01-1.05, $p = 0.0024$ ）。また外科的治療の実施は、有意ではないが生存期間1年以上との関連傾向を示した（ $p = 0.051$ ）。

図1には、ロジスティック回帰モデルによる傾向スコアの分布を示した。両群の分布範囲は概ね重複しているが、化学療法あり群では一部

表1 化学療法剤使用の有無別特性とオッズ比 (95%信頼区間)

生存期間	1年未満 (n=352)	1年以上 (n=337)	調整オッズ比*	(95%信頼区間)
化学療法				
有	119 (33.8%)	246 (73.0%)	0.21	(0.15-0.30) [#]
ステロイド剤				
使用	46 (13.1%)	65 (19.3%)	0.63	(0.43-1.09)
抗生剤				
使用	91 (25.9%)	88 (26.1%)	1.02	(0.70-1.51)
外科的治療				
有	24 (6.8%)	41 (12.2%)	0.57	(0.32-1.01) ^{&}
輸血・輸液				
有	19 (5.4%)	23 (6.8%)	1.18	(0.59-2.39)
進行がん所見				
有	265 (75.3%)	255 (75.7%)	0.97	(0.66-1.43)
剖検時年齢				
平均±標準偏差	74.7±8.7	71.3±8.5	1.03	(1.01-1.05) ^{\$}

*年齢を連続量, その他の要因は2値変数とし, ロジスティック回帰モデルに全変数を投入して算出した。

$p < 0.001$, & $p = 0.051$, \$ $p = 0.0024$

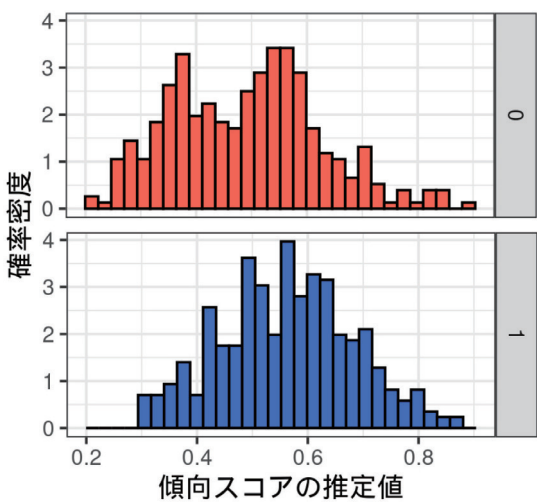


図1 推定傾向スコア値の分布 (上段: 化学療法なし, 下段: 化学療法あり) を示すヒストグラム

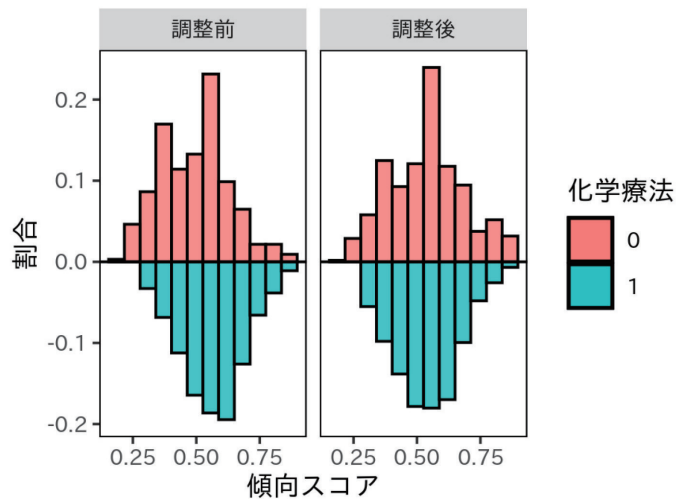


図2 IPWによる重み付け前後の傾向スコア分布 (各図の上段が化学療法なし, 下段が化学療法あり) を示すヒストグラム

に共有サポートが欠けている。なお回帰モデルのC統計量は0.65であった。次いでATEを推定するためにIPW法による重み付けを行った。重みによる調整前後の傾向スコア分布を, 図2に示した。調整により, 化学療法あり群の傾向スコア分布が, 化学療法なし群での分布に近似してきたといえる。図3は調整によって共変量の

バランスが改善したことを示すlove plotである。調整により, すべての共変量について標準化平均値差の絶対値が0.1未満におさまっており, 良好なバランスが得られたと判断できる。IPW法によるATE推定の結果, オッズ比は0.23 (95% CI: 0.19-0.29) であり, 共分散分析による調整オッズ比に近い値が得られた。最

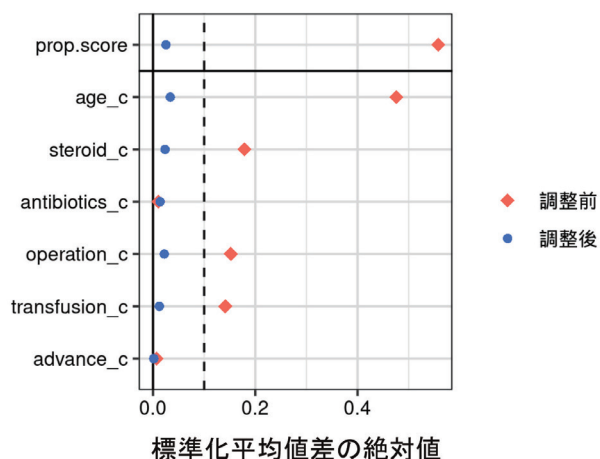


図3 IPWでの重み付けによる各共変量の標準化平均値差の絶対値を示すlove plot

後に、サブクラス数を5層にした層別化による解析でのATE推定を行ったが、図4は各共変量の標準化平均値差の絶対値を示すlove plotである。すべての共変量について標準化平均値差の絶対値が0.1未満におさまっており、この調整でも良好なバランスが得られたと判断できる。層別解析によるオッズ比は0.70 (95% CI: 0.65-0.75) であり、化学療法実施は1年以上の生存と有意な関連を示したが、関連の強さはIPWの結果と比べて小さくなっている。比較のため、表2には各ATE推定法によるオッズ比 (95% CI) の結果をまとめた。

考察

日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインでは、「小細胞肺癌の場合は進展が急速であること、細胞傷害性抗癌薬の感受性が非小細胞肺癌と比較し良好であることなどから、実診療においては薬物療法を優先する機会が多い」と述べられている²²⁾。本研究では、SCLC症例での化学療法の実施が非実施と比較して生存期間延長をもたらす効果が示唆され、ガイドラインの記載を裏付ける結果が得られた。本研究で対象とされた症例はすべて剖検によりSCLC病変が確定されており、正確な病理診断に基づくデータで構成されているという特性に独自性があると見な

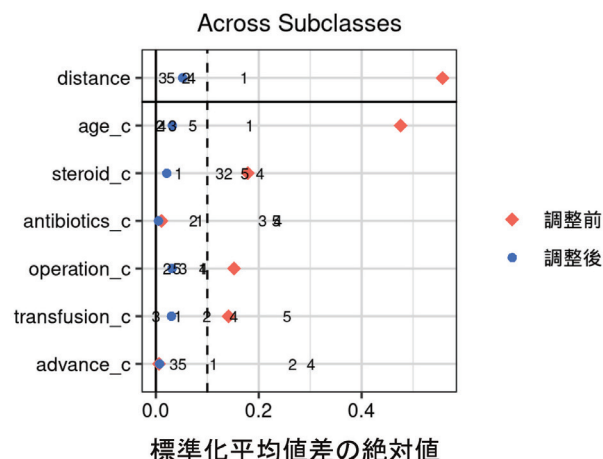


図4 層別解析による各共変量の標準化平均値差の絶対値を示すlove plot

すことができる。

しかしながら輯報データを用いた解析には、いくつかの限界があることに留意すべきである。津田らは、輯報では抽出率が疾患毎に異なることや、対照群が死亡していることが疫学研究での利用に対する障害となっていると指摘している²³⁾。またそのことにより、得られた結果が他の研究デザインと比較できないことも欠点の一つであるとも述べている。さらに藍澤らによると、記述内容が簡略化されているため得られる情報が限定されること、報告医療機関の地域分布に格差があることなども問題点として指摘しうる¹⁰⁾。これらの指摘に関連して、たとえば本研究の対象集団を既往コホートと見なして追跡する研究デザインで生存分析実施を行うことを想定した場合、死亡に至るまでの観察期間の単位が粗であることや追跡打ち切り症例が含まれていないことにより、比例ハザード性の確認が困難なことが障壁となる。そのため本研究では、従属変数を生存期間1年未満と1年以上の2値に分割して、両群間での比較を行うという解析手法を採用した。また化学療法に関して輯報データベースに登録時点で入力されるのは、実施の有無のみであり、療法の内容や開始のタイミングなど詳細は不明である。ところで生存期間が1年未満群では化学療法実施症例が

33.8%と低い(1年以上群では73.0%), 個々の臨床現場での治療法選択に関わる判断基準は, 必ずしも明確に標準化されてはいないと考えられる。ただし類似の状況は, 治療方針が治療者や施設の個々の判断に依存する臨床データを用いた観察研究では常に生じうることであり, 本研究で用いられた傾向スコア解析はそのような状況での共変量調整手法として, 近年, 計量経済学や政策学のみならず, 医学・公衆衛生学分野でも多くの研究で利用されている²⁰⁾。

本研究では傾向スコアを用いた解析手法として, IPW法と層別解析法によるATE推定を行ったが, RosenbaumとRubinらは, 傾向スコアが等しいと見なせる個体をペアにするマッチング法を第一の手法として紹介している¹⁷⁾。傾向スコアマッチング法ではATEを推定できず, 処置群における平均処置効果(ATT: average treatment effect on the treated)が推定されるが, 個体間の距離の設定方法やマッチング手順には多くの選択肢から適切と考えられるものを選ぶ恣意性がある²⁴⁾。さらに傾向スコアをマッチングに利用する手法を疑問視する指摘があり²⁵⁾, 医学論文では不適切なマッチング手法が多く見られるという報告もあることから²⁶⁾, 本研究ではマッチングによる解析を行わなかった。

本研究で得られた共分散分析と2つの傾向スコア解析の結果を比較すると, いずれの場合も化学療法の有意な延命効果が確認できた(表2)。IPW法でのオッズ比は共分散分析での値と近いが, 既知の関数関係を想定する共分散分析に残存するバイアスの影響が, 傾向スコア解析により改善されたと考えられる。しかしなが

ら層別解析の結果は有意ではあるものの, IPW法での結果に比較して化学療法の効果が弱くなっており, この結果がIPW法以上のバイアス改善に起因すると判断してよいかは不明である。IPW法解析と層別解析のいずれにおいてもバランスは良好であり(図3, 図4), 両者に見られた差異の原因を推測するためには, 未知数であるATE真値による検証が必要となる。

ところで傾向スコアを用いた因果効果を推定するためには, 「強く無視できる処置の割り当て(strongly ignorable treatment assignment)」という前提条件を満たすことが要求される^{17,21)}。この条件が成立するためには, 割り当てに影響するすべての交絡要因が共変量に含まれる必要があり, 直接確認することは困難である。そこで, 傾向スコア算出に用いたロジスティック回帰モデルの正判別率指標であるC統計量によるチェックが提唱されている。慣例的に, C統計量が0.8以上であれば間接的に前提条件が満たされていると判断されるが, 本研究では0.65と低かったことから, 前提条件を十分に満たしているとはいえない。前述したごとく, 輯報に登録されているデータは簡略化されたものであり, 臨床情報(治療開始時のステージ, 放射線治療歴, 併存疾患など), 既往歴, 生活習慣(喫煙歴など)といった交絡要因や予後に影響を与える可能性がある候補変数が未知である。したがって, 本研究では輯報データを用いた疫学研究としては先例がない解析手法により診療ガイドラインと矛盾しない知見を得たが, 結論の一般化は今後の課題として残されていると考える。

表2 解析手法による化学療法の生存期間への効果の比較

解析手法	調整オッズ比	(95%信頼区間)
共分散分析	0.21	(0.15 - 0.30)
IPW	0.23	(0.19 - 0.29)
層別解析	0.70	(0.65 - 0.75)

IPW: inverse probability weighting

結論

2013年から2017年に刊行された日本病理剖検輯報登録症例のうち, 小細胞肺癌の所見が確認された40歳以上の男性689症例の臨床データを用いて, 化学療法が予後に及ぼす効果について解析を行った。解析では平均処置効果を推定す

るため、共分散分析と2種類の傾向スコア解析（逆確率重み付け法と層別化）を実施したが、傾向スコアによる調整後のバランスは、どちらの手法でも適切に行われていた。いずれの統計解析手法を用いた場合でも、化学療法の適用は小細胞肺癌の良好な予後に有意に寄与する効果が示された。しかしながら、傾向スコア解析によるバイアスの調整が十分であったかを検証するためには、候補となる適切な共変量を追加した正判別率の高い解析モデルの構築が必要と考えられた。

利益相反

本研究において、開示すべきCOI状態はない。

文献

- 1) Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK: Small-cell lung cancer. *The Lancet*, 378 (9804) : 1741-1755, 2011.
- 2) 統計 肺がんの統計と予後 : <https://www.haigantomoni.jp/know/about/patients03.html> (アクセス確認日 2023年11月26日)
- 3) 日本がん治療学会 がん診療ガイドライン 診療アルゴリズム : <http://www.jsco-cpg.jp/lung-cancer/algo/#III> (アクセス確認日 2023年11月26日)
- 4) 日本病理学会 病理剖検輯報とデータベース : <http://pathology.or.jp/kankoubutu/autopsy-index.html> (アクセス確認日 2023年11月26日)
- 5) 三重野龍彦 : 本邦における肺血栓塞栓症の疫学的検討 (日本病理学輯報に基づいて). *日胸疾会誌*, 26(5) : 448-456, 1988.
- 6) 森田豊彦 : 肺癌症例と比較した肺肉腫 (悪性非上皮性腫瘍) の頻度と推移-日本病理剖検輯報 (1958~1986年) による検討. *日本胸部疾患学会雑誌* 28(1) : 126-134, 1990.
- 7) 円山英昭, 岩崎信二, 大西三朗他 : 日本病理剖検輯報に基づく原発性胆汁性肝硬変の統計的観察 昭和59~62年間の全国PBC剖検例. *肝臓*, 32(10) : 897-904, 1991.
- 8) 南部静洋, 岩田猛邦, 種田和清他 : 剖検症例における肺癌を含む重複癌の検討. *肺癌*, 31(3) : 359-365, 1991.
- 9) 藍澤茂雄 : 日本病理剖検輯報を用いた難病悪性腫瘍合併率の検討. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成3年度業績集 : 123-128, 1992.
- 10) 藍澤茂雄 : 日本病理剖検輯報の疫学研究への応用, 第3回日本疫学会総会講演集. *J Epidemiol*, 3 : 73-76, 1993.
- 11) 森田豊彦 : 剖検症例における肺多発癌の頻度・内容・推移 日本病理剖検輯報 (1958-92年度症例) による検討. *肺癌*, 37(3) : 283-294, 1997.
- 12) Murai Y: Malignant mesothelioma in Japan: analysis of registered autopsy cases. *Arch Environ Health*, 56(1) : 84-88, 2001.
- 13) 陶山芳一 : 急性大動脈解離検死例における autopsy ultrasonography の意義. *超音波医学*, 39(6) : 607-613, 2012.
- 14) 鈴木裕子, 大戸齊, 梅野富輝他 : 日本病理剖検輯報からみた真菌症の疫学-2011年update. *Med Mycol J*, 56(3) : 99-103, 2015.
- 15) 山口豊 : 消化器癌の肺転移に対する外科治療. *日本消化器外科学会雑誌*, 21(8) : 2205-2209, 1988.
- 16) 宮本忠幸, 古川敦子, 田村雅人他 : 多変量解析による前立腺癌の予後因子の検討. *日本泌尿器科学会雑誌*, 81(13) : 21-26, 1990.
- 17) Rosenbaum PR, Rubin DB: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1) : 41-55, 1983.
- 18) Rosenbaum PR, Rubin DB: Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc*, 79(387) : 516-524, 1984.
- 19) 高橋将宜, 石田基広 : 統計的因果推論の理論と実装 (Wonderful R) 初版, Chapter12 傾向スコアによる層別解析法および重み付け ATEの推定 : pp.172-182, 共立出版, 2022.
- 20) 星野崇宏, 岡田謙介 : 傾向スコアを用いた共変量調整による因果効果の推定と臨床医学・疫学・薬学・公衆衛生分野での応用について. *J Natl Inst*

- Public Health, 55(3) : 230-243, 2006.
- 21) 星野崇宏, 繁榊算男: 傾向スコア解析法による因果効果の推定と調査データの調整について. 行動計量学, 31(1) : 43-61, 2004.
- 22) 日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン : https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/1/4/220104000000.html#j_0-1 (アクセス確認日 2023年11月26日)
- 23) 津田敏秀, 山本英二, 馬場園明他: 日本病理剖検輯報を用いた分析疫学研究方法 症例対照研究デザインを用いて. 日本衛生学雑誌, 49(4) : 753-761, 1994.
- 24) 高橋将宜, 石田基広: 統計的因果推論の理論と実装 (Wonderful R) 初版, Chapter11 傾向スコアマッチング ATTの推定 : pp.153-171, 共立出版, 2022.
- 25) King G, Nielsen R: Why propensity scores should not be used for matching. Political Analysis, 27(4) : 435-454, 2019.
- 26) Austin PC: A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. Stat Med, 27(12) : 2037-2049, 2008.

Effect of Chemotherapy on the Prognosis of Small Cell Lung Cancer: Results from Propensity Score Analysis of the Data in the 2013-2017 *Annals of the Pathological Autopsy Cases in Japan*

Takaaki Kondo, Tetsuro Nagasaka

Faculty of Medical Sciences, Shubun University, Nikkocho 6, Ichinomiya, Aichi 491-0938

Summary

Objective: In this study, we aim to evaluate the effects of chemotherapy on the prognosis of small cell lung cancer (SCLC) cases.

Methods: A total of 689 male SCLC cases aged ≥ 40 at death have been identified in the *Annals of the Pathological Autopsy Cases in Japan* during the years of 2013-2017. In the statistical model, the binomial outcome variable (survival length of < 1 -year vs. ≥ 1 -year) was regressed to chemotherapy application as the main predictor. Covariates incorporated for adjustment were age (continuous value), steroid use, antibiotics use, surgical treatment application, use of blood transfusion, and clinical findings of advanced-stage cancer. We estimated average treatment effects by performing analysis of covariance and two types of propensity score analysis, i.e., inverse probability weighting (IPW) and subclassification.

Results: Love plots displayed that propensity score-based adjustment resulted in proper balance for all measured covariates. Odds ratios associated with chemotherapy application were 0.21, 0.23, and 0.70 in the analysis of covariance, IPW analysis, and subclassification analysis, respectively, indicating the survival length of ≥ 1 -year being significantly ($p < 0.001$) attributable to chemotherapy. The logistic regression model used to estimate propensity scores yielded C-statistics of 0.65.

Discussion: Current knowledge has established chemotherapy as the first-line choice in the SCLC treatment as SCLC is known to be highly sensitive to anti-cancer agents. The beneficial effect of chemotherapy in the SCLC treatment indicated in our study results is consistent with the ever-reported guidelines. However, attention should be paid to the limitation that the low C-statistics could not fully meet the "strongly ignorable treatment assignment" requirement.

Keywords: Pathological autopsy case, Small cell lung cancer, Propensity score, Logistic regression, Average treatment effect