（肺癌．2017;57:88-95）
© 2017 The Japan Lung Cancer Society

ORIGINAL ARTICLE

5 年以上生存した IV 期非小細胞肺癌症例の検討

松﨑　達[1]・池村辰之介[1]・中鉢正太郎[1]・中山真吾[1]・岩見枝里[1]・
佐藤美奈子[1]・中島隆裕[1]・江口圭介[2]・寺嶋　毅[1]

The Prognostic Factors for Long-term (≥5 Years) Survival in Stage IV Non-small Cell Lung Cancer

Tatsu Matsuzaki[1]; Shinnosuke Ikemura[1]; Shotaro Chubachi[1]; Shingo Nakayama[1]; Eri Iwami[1]; Minako Sato[1]; Takahiro Nakajima[1]; Keisuke Eguchi[2]; Takeshi Terashima[1]

[1]Department of Respiratory Medicine, [2]Department of Surgery, Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital, Japan.

ABSTRACT —— ***Objective.*** The aim of this retrospective study was to evaluate the prognostic factors for long-term survival (≥5 years) in patients with stage IV NSCLC. ***Methods.*** We reviewed 66 patients with stage IV NSCLC who were diagnosed at our hospital from 10/1/2002 to 9/30/2010. ***Results.*** In comparison to 58 patients who survived for <5 years, 8 patients who survived for ≥5 years were more likely to have an EGFR mutation positive, an early N status (N0, N1), and a single metastatic site. Age <75 years, an early N status (N0, N1), and the absence of liver metastasis were independent prognostic factors. Among the patients who survived for ≥5 years, the rate of EGFR-TKI use was higher, the rate of disease control in patients who were treated with both cytotoxic drugs and an EGFR-TKI was higher, and progression-free survival was longer in patients who were treated with cytotoxic drugs and an EGFR-TKI in comparison to patients who survived for <5 years. ***Conclusion.*** Our results suggest that age <75 years, an early N status (N0, N1), and the absence of liver metastasis may contribute to long-term survival in patients with stage IV NSCLC. We should take these results into consideration when deciding aggressive therapy.

(*JJLC.* 2017;57:88-95)

KEY WORDS —— Long-term survivor, Non-small cell lung cancer (NSCLC), Stage IV

Corresponding author: Tatsu Matsuzaki.
Received September 14, 2016; accepted January 11, 2017.

要旨 —— 目的． 5 年以上生存した IV 期 NSCLC 症例の臨床背景を調査し，長期生存に寄与する予後因子を検討する．**方法．** 2002 年 10 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日までの期間で，東京歯科大学市川総合病院で診断された IV 期 NSCLC 66 例を後方視的に調査した．**結果．** 5 年以上の長期生存者（long-term survivor；LTS）は 8 例存在した．全生存期間が 5 年未満であった（non-LTS）58 例と比較して，EGFR 遺伝子変異陽性，N0 及び N1，遠隔転移臓器が 1 つである症例が多かった．IV 期 NSCLC 66 例を多変量解析したところ，75 歳未満，N0 及び N1，肝転移がないことは長期生存に寄与する独立した予後因子であった．LTS 群は non-LTS 群と比較して，EGFR-TKI を使用した症例が多く，殺細胞性抗癌剤と EGFR-TKI の病勢制御率はともに高く，無増悪生存期間はともに長かった．**結論．** IV 期 NSCLC であっても，75 歳未満の症例，N0 及び N1 症例，肝転移のない症例であれば，長期予後の可能性があり，積極的な治療を検討する際の参考になると考えられた．

索引用語 —— 長期生存者，非小細胞肺癌，IV 期

東京歯科大学市川総合病院 [1]呼吸器内科，[2]外科．
論文責任者：松﨑　達．
受付日：2016 年 9 月 14 日，採択日：2017 年 1 月 11 日．

緒　言

プラチナ製剤を含む抗癌剤治療を施行された進行期非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer；NSCLC）患者の生存期間中央値（median survival time；MST）は8〜9.9ヶ月であり，[1] ゲフィチニブを投与された上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor；EGFR）遺伝子変異陽性患者のMSTは24.3ヶ月と報告されている．[2] 近年では，未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase；ALK）阻害薬などの新たな分子標的薬の登場や，免疫チェックポイント阻害薬である抗programmed death-1（PD-1）抗体の臨床導入で，IV期NSCLC症例でも長期生存が期待できるようになった．

しかし，5年以上の長期生存例は依然として少数であり，その報告は少ない．そこで我々は，当院で診断，治療したIV期NSCLC症例の中で5年以上の長期生存者（long-term survivor；LTS）の臨床背景を調査し，予後因子を検討した．

対象と方法

2002年10月1日から2010年9月30日までの期間で，東京歯科大学市川総合病院で診断されたIV期NSCLC症例を対象に調査を行った．術後再発症例，他部位の悪性腫瘍の既往がある症例，全身検索（胸腹部CT，頭部MRIあるいは頭部CT，骨シンチグラフィーあるいはPET）が施行されていない症例，転帰不明の症例，best supportive care（BSC）のみ施行された症例を除外すると，IV期NSCLC症例は66例であった．そのうちのLTS 8例を対象に検討を行った．

組織分類はWHO分類（第4版）に基づいて診断し，Union for International Cancer Control（UICC）のTNM分類（第7版）に基づきIV期を診断した．なお，UICCの第6版で診断されていた症例は第7版で再評価した．治療効果の判定はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumours（RECIST）version 1.1に準じるように行った．全生存期間（overall survival；OS）のデータカットオフ日は2015年9月30日とした．

LTSと，OSが5年未満であった者（non-LTS）の2群間の比較はFisherの正確検定で行った．予後因子のスクリーニングのために，単変量解析としてlog-rank検定を行った．そして有意になった因子に対してCox比例ハザード回帰を用いて多変量解析を行い，独立した予後因子を決定した．統計解析ソフトはEZRを用いた．[3] Probability value（P value）＜0.05で統計的有意差ありと判断した．

結　果

LTS 8例における個別の臨床背景をTable 1に示し，そのまとめをnon-LTS 58例と比較する形式でTable 2に示した．年齢の中央値は64歳（44〜73歳），男性5例で女性3例であった．喫煙歴は5例に認められ，performance status（PS）は0が3例，1が2例，2が2例，3が1例であった．組織型は全例，腺癌であった．EGFR遺伝子変異は検査を施行した4例中の3例で陽性であった．TNM分類におけるT因子ではT1が1例，T2が1例，T4が6例であった．N因子ではN0が5例，N1が1例，N2が1例，N3が1例であった．初診時の遠隔転移巣は胸膜が3例，骨が2例（2例とも多発），脳が2例（単発1例，多発1例），心膜が1例であった．その後の経過中に，症例2，5，6，7の4例で脳転移が出現し，症例3で骨転移が出現した．最終的に脳が計6例，骨が計3例となった．なお，初診時に遠隔転移臓器が複数ある症例はなかった．

LTS群とnon-LTS群の臨床背景をFisherの正確検定で比較した結果をTable 3に示した．LTS群はnon-LTS群に比して，EGFR遺伝子変異陽性例が多く，N0及びN1症例が多かった（P=0.0108，0.0103）．また，遠隔転移臓器が複数ある症例がLTS群に少なかった（P=0.0445）．

Table 1. The Individual Characteristics of the 8 Long-term (≥5 Years) Survivors

Patient no.	Age	Sex	Smoking history	PS	Histology	EGFR mutation	TNM	Metastatic site
1)	61	M	(+)	1	AC	(+)	T1aN0M1b	Bone (multiple)
2)	70	F	(−)	2	AC	N.E.	T4N0M1a	Malignant pleural effusion
3)	59	M	(+)	1	AC	N.E.	T4N0M1a	Malignant pleural effusion
4)	73	F	(−)	0	AC	N.E.	T4N1M1b	Brain (single)
5)	71	M	(+)	0	AC	(−)	T4N0M1a	Malignant pleural effusion
6)	44	M	(+)	2	AC	(+)	T2bN0M1b	Bone (multiple)
7)	61	M	(+)	3	AC	N.E.	T4N3M1a	Malignant pericardial effusion
8)	67	F	(−)	0	AC	(+)	T4N2M1b	Brain (multiple)

F, female; M, male; PS, performance status; AC, adenocarcinoma; EGFR, epidermal growth factor receptor; N.E., not examined.

Table 2. A Summary of the Characteristics of the 8 Long-term (≥5 Years) Survivors and the 58 Patients with Shorter (<5 Years) Survival

	LTS OS ≥5 years (n=8)	Non-LTS OS <5 years (n=58)
Age: median (range)	64 (44-73)	64.5 (34-84)
Sex: Male/Female	5/3	45/13
Histology: AC/non-AC	8/0	47/11
EGFR mutation: (+/−/N.E.)	3/1/4	2/4/52
T-status: T (1/2/3/4)	1/1/0/6	8/24/5/21
N-status: N (0/1/2/3)	5/1/1/1	9/6/27/16
M-site number: (1/2/3)	8/0/0	36/18/4

LTS, long-term survivor; OS, overall survival; EGFR, epidermal growth factor receptor; N.E., not examined; M-site, metastatic site.

Table 3. The Characteristic Differences of the 8 Long-term (≥5 Years) Survivors and the 58 Patients with Shorter (<5 Years) Survival as Determined by Fisher's Exact Test

	Total (n=66)	LTS OS ≥5 years (n=8)	Non-LTS OS <5 years (n=58)	P-value
Age: <75/≥75	57/9	8/0	49/9	0.5860
Sex: Male/Female	50/16	5/3	45/13	0.3900
Histology: AC/non-AC	55/11	8/0	47/11	0.3340
EGFR mutation: (+/− or N.E.)	5/61	3/5	2/56	0.0108
T-status: T1,2/T3,4	34/32	2/6	32/26	0.1430
N-status: N0,1/N2,3	21/45	6/2	15/43	0.0103
M-site malignant pleural effusion: (+/−)	22/44	3/5	19/39	1.0000
M-site bone: (+/−)	29/37	2/6	27/31	0.4500
M-site brain: (+/−)	20/46	2/6	18/40	1.0000
M-site liver: (+/−)	7/59	0/8	7/51	0.5840
M-site adrenal gland: (+/−)	3/63	0/8	3/55	1.0000
M-site contralateral lung: (+/−)	11/55	0/8	11/47	0.3340
M-site number: (1/≥2)	44/22	8/0	36/22	0.0445

LTS, long-term survivor; OS, overall survival; AC, adenocarcinoma; EGFR, epidermal growth factor receptor; N.E., not examined; M-site, metastatic site.

予後因子をスクリーニングするために，LTS 群と non-LTS 群を合わせた IV 期 NSCLC 66 例の臨床背景について単変量解析を行い，その結果を Table 4 に示した．75 歳未満，女性，EGFR 遺伝子変異陽性，N0 及び N1，肝転移がないこと，遠隔転移臓器が 1 つであることの 6 因子が長期生存に寄与している可能性が示唆された（P=0.0003，0.0239，0.0422，0.0031，0.0154，0.0427）．その 6 因子に対して多変量解析を施行した結果を Table 5 に示した．75 歳未満，N0 及び N1，肝転移がないことが長期生存に寄与する独立した予後因子であった（P=0.0003，0.0080，0.0412）．

なお，IV 期 NSCLC 66 例の年齢別，N 因子別，肝転移の有無別のカプランマイヤー生存曲線を Figure 1，Figure 2, Figure 3 に示した. 75 歳以上の MST は 4.4 ヶ月であり, 75 歳未満では 11.3 ヶ月であった. N2 及び N3 症例の MST は 6.6 ヶ月であり，N0 及び N1 症例では 15.2 ヶ月であった．肝転移のある症例の MST は 4.4 ヶ月であり，肝転移のない症例では 9.9 ヶ月であった．

LTS 8 例における治療に関する個別の臨床背景を Table 6 に示し，そのまとめを non-LTS 58 例と比較する形式で Table 7 に示した．1 次治療としてカルボプラチン（carboplatin；CBDCA）を含む 2 剤併用療法が全例で施行され，7 例でドセタキセル（docetaxel；DTX）が併用されていた．殺細胞性抗癌剤の病勢制御率（disease control rate；DCR）は 100% であり，無増悪生存期間（progression-free survival；PFS）の中央値は 11.1 ヶ月（5.3～16.7 ヶ月）であった．レジメン数の中央値は 3.5 レジメン（1～5 レジメン）であり，合計投与サイクル数の中央値は 23.5 サイクル（2～38 サイクル）であった．維持療法として使用したペメトレキセド（pemetrexed；

Table 4. The Univariate Analysis of the Prognostic Factors (Log-rank Test; n = 66)

Prognostic factor	P-value
Age: (<75/≥75)	0.0003
Sex: (Male/Female)	0.0239
Histology: (AC/non-AC)	0.1010
EGFR: mutation (+/− or N.E.)	0.0422
T-status: (T1,2/T3,4)	0.5740
N-status: (N0,1/N2,3)	0.0031
M-site malignant pleural effusion: (+/−)	0.2340
M-site bone: (+/−)	0.3290
M-site brain: (+/−)	0.4170
M-site liver: (+/−)	0.0154
M-site adrenal gland: (+/−)	0.2540
M-site contralateral lung: (+/−)	0.5080
M-site number: (1/≥2)	0.0427

AC, adenocarcinoma; EGFR, epidermal growth factor receptor; N.E., not examined; M-site, metastatic site.

Table 5. The Multivariate Analysis of the Prognostic Factors (Cox Proportional Hazards Model; n = 66)

Prognostic factor	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value
Age: (<75/≥75)	0.2266	0.1013-0.5067	0.0003
Sex: (Male/Female)	1.6120	0.8485-3.0620	0.1448
EGFR mutation: (+/− or N.E.)	0.4260	0.1478-1.2280	0.1141
N-status: (N0,1/N2,3)	0.4260	0.2267-0.8006	0.0080
M-site liver: (+/−)	2.3460	1.0350-5.3190	0.0412
M-site number: (1/≥2)	0.8392	0.4665-1.5100	0.5583

EGFR, epidermal growth factor receptor; N.E., not examined; M-site, metastatic site.

PEM）を除くと，同じレジメンを連続して施行されたのは最大6サイクルであった．5例においては，1次治療で使用したCBDCA＋DTXを2次治療や3次治療として繰り返し再投与（re-challenge chemotherapy；RC）されていた．

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor；TKI）を1次治療として使用した症例はなく，2次治療として6例で使用されていた．EGFR-TKIのDCRは100%であり，PFSの中央値は34.0ヶ月（10.1～88.8ヶ月）であった．

脳転移を有した5例で定位手術的照射（stereotactic radiosurgery；SRS）が施行され，症例6では全脳照射が施行された．骨転移を有した3例全例でビスホスホネート（bisphosphonate；BP）製剤のゾレドロン酸が使用された．症例6では人工骨頭置換術も施行された．

以上のような全身化学療法と転移巣に対する治療が施行されたLTS 8例のMSTは77.7ヶ月（69.0～98.9ヶ月）であった．

LTS群とnon-LTS群の治療に関する臨床背景をFisherの正確検定で比較した結果をTable 8に示した．LTS群はnon-LTS群に比して，殺細胞性抗癌剤のDCRは高く（P=0.0163），PFSが6ヶ月以上の症例は多く（P=0.0278），合計投与サイクル数が6サイクルを超える症例も多かった（P=0.0007）．そして，殺細胞性抗癌剤のRCをしている症例も多かった（P=0.0003）．EGFR-TKIを使用している症例は多く（P=0.0228），そのDCRは高く（P=0.0239），PFSが6ヶ月以上の症例も多かった（P=0.0039）．

なお，治療に関する臨床背景に関しては，Table 8に示すとおり，測定不能あるいは評価不能な結果も多く，予後因子の予測に必要な単変量解析や多変量解析は行わなかった．

考　察

Okamotoらは，2年以上生存したIV期NSCLC症例の臨床背景について検討している．腺癌，手術や放射線照射による局所制御，N0及びN1，単発の遠隔転移巣，PSが長期生存に影響するとしており，N0及びN1症例に対する手術を含めた積極的治療が長期生存に寄与するとしている．[4] 我々のLTS群においても，non-LTS群と比べてN0及びN1症例が多かった．そして，IV期NSCLC 66例の多変量解析では，N0及びN1症例であることが長期生存への独立した予後因子であり，重要な臨床背景の1つであると考えられた．

LTS群には肝転移を有する症例はなかった．そして，IV期NSCLC 66例の多変量解析では，肝転移がないことは長期生存への独立した予後因子であった．Wuらは，1次治療としてゲフィチニブを投与したIV期肺腺癌において肝転移が予後不良因子であったと報告している．その理由として，肺癌細胞の中で肝転移をするものは治療抵抗性である性質をもつ可能性や，免疫に重要な役割を担う肝臓が傷害をうけることで，腫瘍免疫に異常を来す可能性を挙げている．[5]

我々のIV期NSCLC 66例の多変量解析では，脳転移や骨転移は独立した予後因子にならなかった．Tamuraらは遠隔転移のあるNSCLC症例を後ろ向きに検討し，肝転移と副腎転移が予後不良因子であったのに対して，脳転移と骨転移は予後因子ではなかったと報告している．その理由として，脳転移に対するSRSとEGFR-TKIの使用，骨転移に対するゾレドロン酸の導入を挙げている．[6]

Yamamotoらは前向き研究で，容積が10 ml未満で長径が3 cm未満の転移性脳腫瘍に対してSRSを施行し，

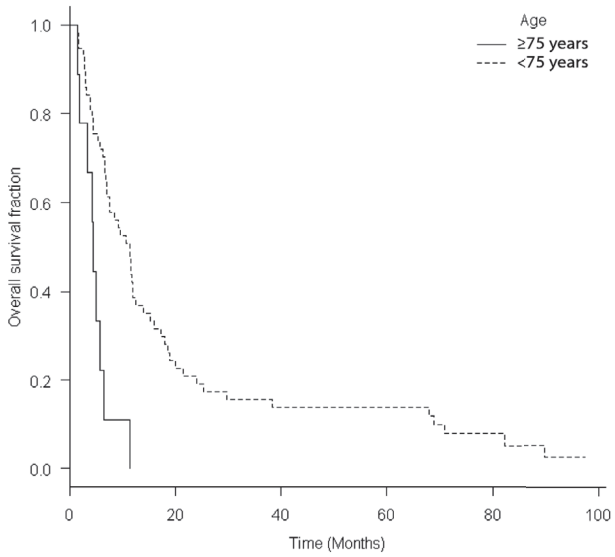

Figure 1. The overall survival curves of patients of <75 years of age and ≥75 years of age among the 66 stage IV NSCLC patients (P = 0.0003).

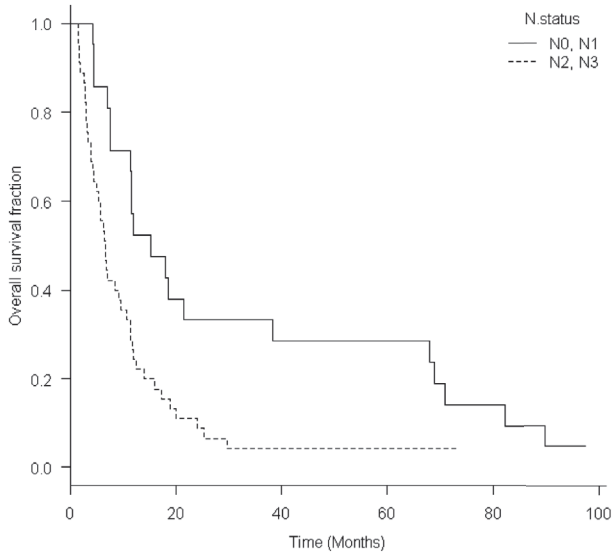

Figure 2. The overall survival curves of the patients with early N status (N0, N1) and an advanced N status (N2, N3) among the 66 stage IV NSCLC patients (P = 0.0031).

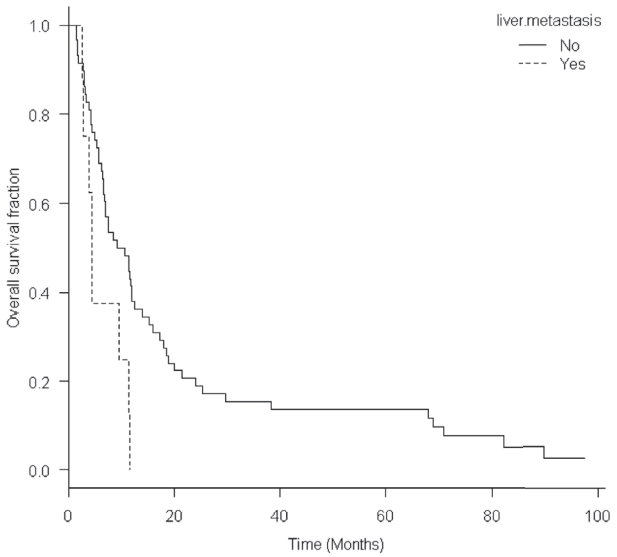

Figure 3. The overall survival curves of the patients with or without liver metastasis among the 66 stage IV NSCLC patients (P = 0.0154).

転移数が 5〜10 個の症例の，2〜4 個に対する MST の非劣性を報告した.[7] Kotecha らは，NSCLC 症例を 41.5% 含む，脳転移がある担癌患者を後ろ向きに調査し，SRS を施行しないことは予後不良因子であったと報告している.[8] SRS は施行期間が短く，繰り返し施行できるため，全身化学療法の継続性を高めることも推察される．Rosen らは，肺癌を中心とした固形癌の骨転移患者において，BP 製剤のゾレドロン酸が骨関連事象の発現率を低下させ，発現時期を延期させることを報告した.[9] 後ろ向き研究ではあるが，Calderone らは骨転移を有する NSCLC 症例に対する化学療法にゾレドロン酸を追加した方が OS は長い傾向にあったと報告している.[10] しかしながら，脳転移や骨転移に対する治療の進歩が OS を延長するというエビデンスは十分ではない．

EGFR 遺伝子変異と ALK 融合遺伝子の検査が日本において保険償還されるようになったのは，それぞれ 2007 年，2014 年からである．我々が調査対象とした期間は 2002 年から 2010 年までであり，遺伝子検査をした症例は少なかった．また，診断においては組織診よりも細胞診によるものが多く，保険適応後に保存検体で遺伝子検査の追加施行をした症例も少なかった．本研究で EGFR 遺伝子変異の有無が独立した予後因子にならなかった理由は，遺伝子変異が判明した症例が少なかったことが考えられる．

LTS 群には 75 歳以上の高齢者はいなかった．そして，IV 期 NSCLC 66 例の多変量解析では，75 歳未満であることも長期生存への独立した予後因子であった．75 歳以上の症例において，積極的治療を繰り返すことは体力的にできない場合が多いことが理由として挙げられる．

Van Damme らは，2 年以上生存した切除不能進行期 NSCLC 症例の臨床背景について検討している．殺細胞性抗癌剤による 1 次治療への良好な反応と 2 次治療までの無治療期間が長いことが長期生存に影響すると報告している．その理由として，長期生存者は癌の増殖速度が

Table 6. The Individual Characteristics of the Treatments of the 8 Long-term (≥5 Years) Survivors

Patient no.	1st line regimen	Response of 1st line	1st line PFS (M)	Cytotoxic regimens and cycles	RC of 1st line regimen	Use of EGFR-TKI	Response to EGFR-TKI	EGFR-TKI PFS (M)	OS (M)
1)	CBDCA + DTX	SD	16.7	4 regimens, total 19 cycles (CBDCA + DTX × 6, CDDP + S-1 × 5, AMR × 6, GEM × 2)	(+)	(+)	SD	11.6	69.9
2)	CBDCA + DTX	SD	N.A.	1 regimen, total 2 cycles (CBDCA + DTX × 2)	(−)	(+)	CR	88.8	91.4
3)	CBDCA + DTX	PR	11.7	4 regimens, total 28 cycles (CBDCA + DTX × 14, GEM × 4, AMR × 4, PEM × 6)	(+)	(−)			69.0
4)	CBDCA + PTX	PR	5.3	1 regimen, total 4 cycles (CBDCA + PTX × 4)	(−)	(+)	PR	61.4	72.0
5)	CBDCA + DTX	PR	11.1	1 regimen, total 38 cycles (CBDCA + DTX × 38)	(+)	(+)	SD	23.4	98.9
6)	CBDCA + DTX	SD	N.A.	5 regimens, total 29 cycles (CBDCA + DTX × 11, GEM × 6, CBDCA + PEM × 4, S-1 × 2, DTX × 6)	(+)	(+)	PR	10.1	83.4
7)	CBDCA + DTX	PR	6.6	3 regimens, total 35 cycles (CBDCA + DTX × 22, GEM × 6, PEM × 7)	(+)	(−)			74.2
8)	CBDCA + DTX	SD	N.A.	4 regimens, total 15 cycles (CBDCA + DTX × 3, GEM × 4, CBDCA + PEM × 1, PEM × 7)	(−)	(+)	SD	44.6	81.2

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; M, months; N.A., not available; CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; DTX, docetaxel; PTX, paclitaxel; GEM, gemcitabine; AMR, amrubicin; PEM, pemetrexed; RC, re-challenge chemotherapy; EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.

Table 7. A Summary of the Treatment Characteristics of the 8 Long-term (≥5 Years) Survivors and the 58 Patients with Shorter (<5 Years) Survival

	LTS OS ≥5 years (n = 8)	Non-LTS OS <5 years (n = 58)
Use of cytotoxic chemotherapy: (+/−)	8/0	53/5
Cytotoxic chemotherapy DCR: (%)	100	50.9
Cytotoxic chemotherapy PFS: median (range) (M)	11.1 (5.3-16.7)	2.97 (0.5-17.7)
Total cytotoxic chemotherapy regimens: median (range)	3.5 (1-5)	1 (1-4)
Total cytotoxic chemotherapy cycles: median (range)	23.5 (2-38)	4 (1-17)
RC of 1st line regimen: (+/−)	5/3	3/55
Use of EGFR-TKI: 1st line/2nd line/No	0/6/2	9/9/40
EGFR-TKI DCR: (%)	100	44.4
EGFR-TKI PFS: median (range) (M)	34.0 (10.1-88.8)	3.3 (4.3-11.4)
MST: (range) (M)	77.7 (69.0-98.9)	7.0 (1.5-38.9)

LTS, long-term survivor; OS, overall survival; DCR, disease control rate; PFS, progression-free survival; M, months; RC, re-challenge chemotherapy; EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; MST, median survival time.

緩徐である可能性を挙げている.[11] 我々のLTS群はnon-LTS群と比べて殺細胞性抗癌剤のDCRは高く，PFSが6ヶ月以上の症例も多く，Van Dammeらの報告と矛盾しない結果であった.

TAX326試験において，シスプラチン（cisplatin；CDDP）とDTXの2剤併用療法はCDDPとビノレルビン（vinorelbine；VNR）の2剤併用療法よりもOSが長く，忍容性やquality of life（QOL）が高いと報告されている．また，CBDCAとDTXの2剤併用療法はCDDPとVNRの2剤併用療法と比較してOSで同等であり，忍容性やQOLが高いとも報告されている．CDDPとCBDCAの選択については，患者の臨床背景や臨床医の考えによると記載されている.[12] 我々の施設では利便性の面でCBDCAを選択することが多く，LTS群においても全例でCBDCAを使用されていたが，長期生存への影響については不明である.

Table 8. The Differences in the Treatments of the 8 Long-term (≥5 Years) Survivors and the 58 Patients with Shorter (<5 Years) Survival (Fisher's Exact Test)

	Total (n = 66)	LTS OS ≥5 years (n = 8)	Non-LTS OS <5 years (n = 58)	P-value
Cytotoxic chemotherapy DCR: CR, PR, SD/PD (/N.A.)	35/26 (/5)	8/0	27/26 (/5)	0.0163
Cytotoxic chemotherapy PFS (M): <6/≥6 (/N.A.)	38/17 (/11)	1/4 (/3)	37/13 (/8)	0.0278
Cytotoxic chemotherapy cycles: ≤6/>6 (/N.A.)	48/13 (/5)	2/6	46/7 (/5)	0.0007
RC of 1st line regimen: (+/−)	8/58	5/3	3/55	0.0003
Use of platinum-doublet as 1st line regimen: CBDCA/CDDP (/No)	53/2 (/11)	8/0	45/2 (/11)	1.0000
Use of EGFR-TKI: (+/−)	24/42	6/2	18/40	0.0228
EGFR-TKI DCR: CR, PR, SD/PD (/N.A.)	14/10 (/42)	6/0 (/2)	8/10 (/40)	0.0239
EGFR-TKI PFS (M): <6/≥6 (/N.A.)	11/10 (/45)	0/6 (/2)	11/4 (/43)	0.0039

LTS, long-term survivor; OS, overall survival; DCR, disease control rate; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; N.A., not available; PFS, progression-free survival; M, months; RC, re-challenge chemotherapy; CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.

Nagano らは，2 剤併用療法の RC を行った症例を後方視的に検討している．そして，DTX を 2 次治療で使用した群よりも RC をした群の方が MST は長いと報告している．[13] Petrelli らは，プラチナ製剤と PEM あるいはタキサン系抗がん剤による 2 剤併用療法の RC をした症例のメタ解析を行っている．RC による奏効率（response rate；RR）は 27.5%（PEM 併用群で 22%，タキサン系併用群で 37.8%），PFS は 3.9 ヶ月，OS は 8.7 ヶ月であった．単剤による 2 次治療の既存の報告と比べて RR は高いが，PFS や OS は類似したものであったとしている．[14] 我々の LTS 群は non-LTS 群と比べて RC をした症例が多かったが，RC が予後に与えた影響は不明である．RC は十分にエビデンスのある治療ではなく，第 III 相試験による有効性や安全性の確認が望まれる．

Kaira らは，5 年以上生存した切除不能進行期 NSCLC 10 例の臨床背景について検討し，良好な PS，腺癌，EGFR-TKI の使用歴の 3 つの因子が長期生存に寄与していると報告している．[15] 我々の LTS 群は non-LTS 群と比べて EGFR-TKI を投与されている症例が多く，その DCR は高く，PFS が 6 ヶ月以上の症例も多く，Kaira らの報告と矛盾しない結果であった．

結　論

IV 期 NSCLC であっても，75 歳未満の症例，N0 及び N1 症例，肝転移のない症例では長期予後の可能性がある．これらの情報は積極的治療を選択する際の参考になると考えられた．今後のさらなる治療の進歩により長期生存者は増えていくと思われる．その臨床背景をさらに明らかにするために，症例の蓄積が必要であると考えられた．

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R, American College of Chest Physicians. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003;123(Suppl):226S-243S.
2. Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4493-4498.
3. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452-458.
4. Okamoto T, Maruyama R, Shoji F, Asoh H, Ikeda J, Miyamoto T, et al. Long-term survivors in stage IV non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;47:85-91.
5. Wu KL, Tsai MJ, Yang CJ, Chang WA, Hung JY, Yen CJ, et al. Liver metastasis predicts poorer prognosis in stage IV lung adenocarcinoma patients receiving first-line gefitinib. *Lung Cancer.* 2015;88:187-194.
6. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015;3:217-221.
7. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK 0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15:387-395.
8. Kotecha R, Vogel S, Suh JH, Barnett GH, Murphy ES, Reddy CA, et al. A cure is possible: a study of 10-year survivors of brain metastases. *J Neurooncol.* 2016;129:545-555.
9. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal me-

tastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-2621.

10. Calderone R, Nimako K, Leary A, Popat S, O'Brien ME. Under usage of zoledronic acid in non-small cell lung cancer patients with metastatic bone disease--a short communication. *Eur J Cancer*. 2011;47:1603-1605.
11. Van Damme V, Govaerts E, Nackaerts K, Dooms C, Wauters I, Vansteenkiste J. Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;79:73-76.
12. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3016-3024.
13. Nagano T, Kim YH, Goto K, Kubota K, Ohmatsu H, Niho S, et al. Re-challenge chemotherapy for relapsed non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;69:315-318.
14. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Ardine M, Barni S. Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: a pooled analysis. *Lung Cancer*. 2013;81:337-342.
15. Kaira K, Takahashi T, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T, et al. Long-term survivors of more than 5 years in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;67:120-123.