

IPF合併肺癌ガイドライン部会報告

研究分担者 岸 一馬（虎の門病院部長）

研究要旨

【背景と目的】特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias: IIPs)には肺癌が高率に合併する。IIPs 合併進行期/術後再発肺癌には化学療法が選択されるが、IIPs の急性増悪を発症し治療に難渋することが多い。化学療法が best supportive care(BSC)と比較し有意に急性増悪を誘発するのか、また予後を改善するか明らかではない。【方法】 2012年1月から2013年12月に全国111施設で診断されたIIPs 合併進行期/術後再発肺癌1,033例のうち、1,007例が解析対象となった。一次治療がBSCだった群297例(男262例/女35例, 平均年齢75.2歳)と化学療法だった710例(男647例/女63例, 平均年齢70.4歳)について患者背景、IIPs および肺癌の臨床情報などを集積した。年齢、性別、肺気腫の有無、喫煙指数、PS、IIPs の臨床診断、HRCTパターン、急性増悪既往の有無、%FVC、%DLCO、KL-6、SP-D、体動時血中酸素飽和度低下の有無、肺癌組織型を用いてPropensity scoreを算出した。Propensity score matchingにより両群から得られた212組を用い、IIPs 急性増悪における治療群の影響を推定し、予後を比較した。【結果】Propensity scoreでmatchingした212組の解析で、化学療法を施行することは有意なIIPs 急性増悪発症の危険因子であった(Odds ratio: 2.744, 95%CI: 1.525-4.940)。化学療法群ではBSC群と比較して有意に予後が改善した(HR: 0.631, 95%CI: 0.505-0.788, p<0.0007)【結論】化学療法は急性増悪発症の危険因子となるが、BSCと比較し予後を改善できる。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) には高率に肺癌が発生し、特に特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) での肺癌の発生率は10~30%、相対リスクは7~14倍とされる[1]。IIPs 合併進行/術後再発肺癌に対しては化学療法や緩和療法 (best supportive care: BSC) が行われるが、化学療法の大規模なコホート研究や前向き臨床試験がなく、効果や安全性に関する検討は十分ではない。また、BSCと比較して化学療法が予後を改善できるかどうかかわかっていない。

歴史的に間質性肺炎合併肺癌は、肺癌の前向きランダム化比較試験や複数レジメンの比較試験の除外基準となってきた。間質性肺炎合併例を対象とした前向き臨床試験は僅少で、非小細胞癌(non-small cell lung carcinoma: NSCLC)に対するカルボプラチン+パクリタキセル療法や小細胞癌(small cell lung carcinoma: SCLC)に対するカルボプラチン+エトポシド療法について、少数例でその安全性や認容性を検討した前向き試験やpilot studyが存在するのみでランダム化試験は皆無である[2-5]。化学療法を実施すると、IIPs 急性増悪による死亡リスクがあることが広く知られているが[6]、BSCと比較して急性増悪発症リスクが増加するかどうか、一定の見解が得られていない。

昨年度私たちは、IIPs 合併進行/術後再発肺癌を対象に初期治療として化学療法が実施された症例を多施設より1,033例集積し、使用されたレジメンの詳細や効果判定、急性増悪の発症率などを詳細に検討し、1次化学療法中の急性増悪危険因子と予後規定因子を同定することを目的とした後ろ向き研究を

実施した。結果、Performance Status(PS)不良、NSCLCの組織型が1次化学療法中のIIPs 急性増悪の危険因子であり、PS不良が予後因子であることが判った[7]。

今回、同じコホートから propensity score で matching した化学療法群と BSC 群の症例を用いて、急性増悪発症危険因子としての化学療法の影響を推定し、両群の予後を比較することを目的とした後ろ向き研究を実施した。

B. 研究方法

本研究はUMINに登録された(ID: UMIN000018227)。111施設より症例の登録があった。登録基準は1) 2012年1月から2013年12月までに各施設で診断した、IIPs 合併臨床病期IV期進行肺癌または術後再発連続症例、2) 肺癌の組織診断例、3) 1次治療として化学療法またはBSCを実施した例、4) 20歳以上の成人、とした。

質問票では1)肺癌診断時基本情報(性別、年齢、喫煙歴、CT上肺気腫の有無、PS)、2)IIPsに関する情報(臨床診断[IPFかnon-IPF]、急性増悪の既往の有無、線維化マーカー[Krebs von den Lungen-6: KL-6, surfactant protein-D: SP-D]、肺機能検査[predicted forced vital capacity: %FVC, predicted diffusing capacity of the lung for monoxide: %DLco]、動脈血酸素分圧 [partial arterial pressure of oxygen: PaO₂]、治療)、3)肺癌に関する情報(組織型、epidermal growth factor receptor [EGFR] 遺伝子変異の有無、anaplastic lymphoma kinase [ALK] 遺伝子 re-arrangementの有無)、4)転帰、死因、生存期間5)実施された化学療法の1次、2次レジメン、response evaluation

criteria in solid tumors (RECIST)による効果判定、治療関連急性増悪の有無について調査した。記載された質問票はデータセンターに蓄積され、管理された。

間質性肺炎の画像パターンは American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/ Japanese Respiratory Society (JRS)/ Latin American Thoracic Association (ALAT) 合同ステートメント [8] に基づき各施設において high-resolution computed tomography (HRCT) により判定された。急性増悪の診断は日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断と治療の手引き [9] に準じて判定された。IPF か non-IPF の臨床診断、急性増悪発症の診断は各主治医により行われた。

収集された臨床情報から、propensity score を推定し化学療法群と BSC 群の患者背景を揃えた症例を用いて、間質性肺炎急性増悪発症における化学療法の影響と両群の予後を解析した。

統計学的手法

年齢、性別、肺気腫の有無、喫煙指数、PS、IIPs の臨床診断、HRCT パターン、急性増悪既往の有無、%FVC、%DL_{CO}、KL-6、SP-D、体動時血中酸素飽和度低下の有無、肺癌組織型を用いて propensity score を算出した。propensity score で matching した 212 組を用い (Table 1)、IIPs 急性増悪の危険因子としての化学療法の影響を解析し、両群の予後を比較した。

IIPs 急性増悪の化学療法の影響 (オッズ比) を推定するために logistic regression model を用いた。両群の予後比較には Log-rank 検定を用いた。検定では $p < 0.05$ を有意とした。両群の生存曲線は Kaplan-Meier 法を使用した。

C. 結果

111 施設より 1,033 例が登録された。登録基準を満たさないもの、HRCT が施行されず IIPs の画像パターンの診断が不確実と判断されたもの合計 26 例が除外され、初期治療に BSC が選択された 297 例と、化学療法が実施された 710 例 (男:女 909:98, 平均年齢 71.8 歳) の合計 1,007 例が解析対象となった (Figure1)。

主な肺癌診断時基本情報、IIPs に関する情報、肺癌に関する情報を Tables 2, 3 に示した。963 例 (平均喫煙指数 56.0 pack-years) が喫煙者であった。PS は 0/1/2 以上がそれぞれ 258/485/264 例だった。IIPs の臨床診断は 594 例 (59.0%) が IPF だった。肺機能検査で %FVC は 86.9% と比較的保たれていたが、%DL_{CO} は 62.5% と中等度低下していた。肺癌の組織型は腺癌 (386 例)、扁平上皮癌 (283 例)、小細胞癌 (249 例) の順に多かった。化学療法群と BSC 群を比較すると、体動時 SpO₂ 低下が見られる症例の割合は BSC 群で有意に高く、%FVC, %DL_{CO}, PaO₂ は BSC 群で有意に低かった。主治医が治療に BSC を選択した理

由 (複数回答許容) は PS 不良、患者の希望 (化学療法拒否)、合併症、在宅酸素導入中、低肺機能などであった (Table 4)。

EGFR 遺伝子変異は検査が行われた 387 例中 15 例が陽性だったが、620 例で未実施だった。ALK re-arrangement は検査が行われた 164 例中 2 例が陽性だったが 843 例には未実施だった (Figure2)。

全症例を用いて治療群と propensity score を共変量とした Logistic 解析を実施したところ、化学療法の施行は有意な IIPs 急性増悪発症の危険因子であった (odds ratio: 2.999, 95%CI: 1.926-4.942)。propensity score で matching 後に背景因子を揃えた 212 組での解析でも化学療法の施行は IIPs 急性増悪発症の有意な危険因子であった (odds ratio: 2.744, 95%CI: 1.525-4.940) (Table 5)。化学療法群では BSC 群と比較して有意に予後が改善した (HR: 0.631, 95%CI: 0.505-0.788, $p < 0.0007$)。 (Figure3)

死因解析では、化学療法群/BSC 群それぞれ、413/169 例 (76%/79%) が肺癌のため死亡したが、84/19 例 (15%/8.8%) は急性増悪が原因で死亡した (Figure4)。

D. 考察

本研究は IIPs 合併進行/術後再発原発性肺癌について、後方視的解析であるが全国 111 施設から 1,033 例と多数例を集積した大規模研究である。昨年、1 次治療で化学療法を施行した群について解析を行い、PS 不良、NSCLC の肺癌組織型が 1 次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子であり、PS 不良が予後因子であることを報告した [7]。これに加え、今回の検討では propensity score で matching した化学療法群と BSC 群の症例の結果から、化学療法の実施により有意に IIPs 急性増悪の発症リスクが高くなるが、BSC と比較し化学療法は予後を有意に延長させることを示した。したがって、特に NSCLC の PS 不良症例では化学療法を施行すべきではないが、IIPs 合併進行/術後再発原発性肺癌症例にも、適切なレジメンを選択すれば通常の肺癌同様に化学療法が選択できると考えられた。

本研究での平均生存期間は化学療法群が 8.6 ヶ月、BSC 群は 4.3 ヶ月であった。Chen ら [10] は化学療法を実施した間質性肺疾患合併 NSCLC のメタアナリシスの結果、平均全生存期間は 8.5 ヶ月と報告した。Kashiwabara ら [11] は化学療法を施行した IIPs 合併 NSCLC 22 例及び SCLC 6 例の OS はそれぞれ 10.6 ヶ月、12.7 ヶ月と報告した。また、BSC では 2.6 ヶ月と報告した。対象とした病期や組織型がそれぞれ異なるので単純な比較は難しいが、本研究の結果は概ね既報における生存期間と同様の結果となった。

IIPs、特に IPF は正常肺と比較して有意に肺癌の発症リスクを上昇させ [1]、IPF 患者に肺癌が合併すると合併しない場合と比較し有意に予後不良となる [12]。本邦の IPF の疫学調査においても 11% が肺癌

で死亡していることから[13]、IIPs 合併肺癌の治療法の確立は急務である。外科手術が可能な症例については、術前に術後急性増悪発症率を予測する因子が同定されて[14]、術後急性増悪による呼吸不全死亡を減少させる試みが進行中である。進行期/術後再発原発性肺癌患者に対する化学療法の見直しは、主に化学療法施行による急性増悪発症リスクや選択されたレジメンの奏効率などを、比較的少数の後方視研究により解析した報告が中心であった[6, 15-20]。化学療法が IIPs の急性増悪、いわゆる triggered acute exacerbation[21]を惹起することが広く知られており、死亡率が高いことも報告されているが[22, 23]、急性増悪による死亡リスクを考慮した場合に、BSC と比較して化学療法自体が予後を延長できるかどうか、一定の結論が出ていなかった。本研究の結果、化学療法が進行期/術後再発原発性肺癌患者の予後を延長することが判明し、これまで広く実施されてきた化学療法の有効性を裏付けるものと考えられた。

進行期/術後再発原発性肺癌患者の1次治療にBSCを選択することも一般的に行われているが、その実態を示した報告は皆無である。一般的にIPF患者は重症度が高い(低肺機能)ほど、健康関連QoLが低下して全身状態が悪化、急性増悪の発症リスクが高いとされる[24]。進行期/術後再発原発性肺癌患者においてもPS不良、低肺機能例にBSCが選択されており、特に化学療法などが実施されなくとも急性増悪率が高い集団であると想定された(Table 4)。今回の研究で化学療法がBSCと比較してIIPsの急性増悪発症リスクであることも示された。昨年のわれわれの報告から、1次治療に化学療法を実施した群の急性増悪発症リスクは肺癌の組織型がNSCLCであることとPS不良であったので[7]、これに今回の結果を加味して、PS不良のNSCLC患者には化学療法は薦められないと考えられた。

1次治療にBSCを選択した症例の背景因子は、化学療法群と比較し、体動時SpO₂の低下がある症例の割合が高く、%FVC、%DLcoが低い傾向にある(Table 2)。一方、主治医が患者さんと治療方針を決定した際の主な理由(Table 4)には、PS不良、患者拒否、在宅酸素導入、低肺機能などが挙げられている。IIPsの合併がなくとも、特にNSCLCではPS不良例に化学療法が行われないので、PS不良がBSC選択理由の上位に上がることは理解可能である。在宅酸素導入中、低肺機能を示す症例では同時にPS不良であることが想定され、急性増悪発症リスクも高いと考えられるので[24]、積極的にBSCが選択されたものと考えられた。一方、患者拒否がその理由の上位であることは、IIPs合併というだけで急性増悪リスクを考慮し積極的にBSCが選ばれている症例がある可能性を示唆し、適切な化学療法を選択すれば有意に予後を延長できる症例がこれらに含まれる可能性があるかもしれない。

進行期/術後再発原発性肺癌患者の主たる死因は肺癌死であったが、化学療法群の15%、BSC群の8.8%が急性増悪による呼吸不全であった。PS不良例に化学療法を避けることで、急性増悪死亡を減らすことができるかもしれない。

本研究は過去最大の多施設大規模研究であるが、後方視的研究である。本研究で示された、化学療法は急性増悪発症リスクになるが進行期/術後再発原発性肺癌患者の予後を延長するという結論は、将来的にレジストリなどの前向き研究で実証されることが望まれる。

PS不良症例では化学療法を施行すべきではないが、IIPs 合併進行/術後再発原発性肺癌症例に対して、化学療法は予後を改善できる。

E. 文献

- [1] びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会 日. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改定第3版: 南江堂; 2017.
- [2] Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 2011; 71: 70-4.
- [3] Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, Mizutani H, Kosaihiira S, Okano T, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 801-7.
- [4] Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, Otoshi T, Kawamura T, Tamai K, et al. The safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab for treating patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1159-66.
- [5] Sekine A, Satoh H, Baba T, Ikeda S, Okuda R, Shinohara T, et al. Safety and efficacy of S-1 in combination with carboplatin in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1245-52.
- [6] Minegishi Y, Takenaka K, Mizutani H, Sudoh J, Noro R, Okano T, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med* 2009; 48: 665-72.
- [7] 宮本篤 岸, 伊達洋至, 高橋和久, 木浦勝行, 道前洋文, 竹内正弘, 本間栄. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事

業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成 29 年度研究報告書 2018. p. 39-56.

[8] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.

[9] びまん性肺疾患診療治療ガイドライン作成委員会編 日. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 第2版: 南江堂; 2011.

[10] Chen YJ, Chen LX, Han MX, Zhang TS, Zhou ZR, Zhong DS. The Efficacy and Safety of Chemotherapy in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease: A PRISMA-Compliant Bayesian Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1451.

[11] Kashiwabara K, Semba H, Fujii S, Tsumura S, Aoki R. Difference in benefit of chemotherapy between small cell lung cancer patients with interstitial pneumonia and patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 1065-71.

[12] Kanaji N, Tadokoro A, Kita N, Murota M, Ishii T, Takagi T, et al. Impact of idiopathic pulmonary fibrosis on advanced non-small cell lung cancer survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 1855-65.

[13] Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 773-9.

[14] Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1604-11 e3.

[15] 渡辺 尚, 谷口 博, 近藤 康, 木村 智, 片岡 健. 間質性肺炎合併進行期非小細胞肺癌の臨床的検討. *肺癌* 2011; 51: 171-6.

[16] Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013; 85: 326-31.

[17] Kenmotsu H, Naito T, Mori K, Ko R, Ono A, Wakuda K, et al. Effect of platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer

patients with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 521-6.

[18] 佐藤 和, 島岡 雄, 林 芳, 鈴木 信, 江部 佑. 間質性肺炎合併肺癌の化学療法後の急性増悪例の臨床的検討. *癌と化学療法* 2009; 36: 1493-7.

[19] Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 260-5.

[20] Togashi Y, Masago K, Handa T, Tanizawa K, Okuda C, Sakamori Y, et al. Prognostic significance of preexisting interstitial lung disease in Japanese patients with small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 304-11.

[21] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-75.

[22] 弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準的的化学療法に関する検討. 労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書 2012. p. 151-6.

[23] 峯岸裕司 弦. 特発性間質性肺炎合併進行/術後再発肺癌の二次治療以降の化学療法に関する実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書 平成 23 年度~平成 25 年度 2012. p. 164-9.

[24] Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 103-10.

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表: なし

2. 学会発表

特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法と間質性肺炎急性増悪の危険因子に関する検討
第 58 回日本呼吸器学会学術講演会 2018.4.28 大阪国際会議場

宮本 篤, 岸 一馬, 伊達洋至, 高橋和久, 木浦勝行, 本間 栄

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

Table 1: Patients' characteristics before/after an adjustment

	Chemo		標準化	p-value	Chemo		標準化	p-value
	therapy	BSC	治療間距離		therapy	BSC	治療間距離	
	<Unadjusted>				<Adjusted>			
N	710	297			211	211		
Age	<70	300	64	<0.001	50	54		0.651
	≥70	410	233	-0.456	161	157	0.044	
Gender	Male	647	262	0.155	192	187		0.421
	Female	63	35	-0.096	19	24	-0.078	
Smoking index (pack · yrs)								
	0	20	15	0.141	10	9		0.747
	0-50	326	123	0.091	87	91	-0.038	
	≥50	353	151	-0.022	111	105	0.060	
	Unknown	11	8	-0.079	3	6	-0.099	
Emphysema								
	Absence	383	140	0.08	105	100		0.626
	Presence	326	157	-0.139	106	111	-0.047	
	Unknown	1	0	0.053	0	0	--	
Performance status								
	0	227	31	<0.001	28	31		0.907
	1	378	107	0.352	108	105	0.028	
	≥2	105	159	-0.895	75	75	0	
Clinical diagnosis of IIPs								
	Non-IPF	296	106	0.198	74	81		0.748
	IPF	406	188	-0.125	133	127	0.058	
	Unknown	8	3	0.011	4	3	0.037	
HRCT pattern								
	Inconsistent with UIP	190	80	0.264	51	53		0.838
	UIP	275	129	-0.096	93	87	0.058	
	Possible	245	88	0.105	67	71	-0.040	
History of acute exacerbation								
	Absence	691	281	0.078	205	203		0.775
	Presence	11	11	-0.135	4	4	0	

Unknown	8	5	-0.047	2	4	-0.080	
Desaturation on exertion							
Absence	420	110	<0.001	95	91	0.696	
Presence	80	98	-0.542	54	50	0.044	
Unknown	210	89	-0.009	62	70	-0.082	
%FVC	≥80	296	71	<0.001	63	61	0.898
50~79	138	48	0.086	36	39	-0.037	
<50	8	9	-0.134	4	6	-0.062	
Not performed	268	169	-0.391	108	105	0.028	
%DLco							
<50	68	27	<0.001	21	24	0.792	
50~100	152	26	0.359	28	24	0.058	
≥100	19	3	0.124	5	3	0.070	
Not performed	471	241	-0.341	157	160	-0.033	
KL-6							
<500	184	69	0.438	51	52	0.986	
500~999	222	83	0.073	59	58	0.011	
1000~1999	125	55	-0.024	41	37	0.049	
≥2000	35	20	-0.077	14	15	-0.019	
Not performed	144	70	-0.080	46	49	-0.034	
SP-D							
<110	203	75	0.388	56	58	0.801	
110~150	73	22	0.101	15	15	0	
150~250	80	39	-0.057	25	26	-0.015	
≥250	52	25	-0.041	26	18	0.124	
Not performed	302	136	-0.066	89	94	-0.048	
Histology of lung cancer							
SCLC	216	33	<0.001	32	30	0.783	
NSCLC	494	264	-0.490	179	181	-0.027	

Note: BSC: best supportive care; %DLco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia;

Table2: Patients' characteristics

N	Total		Chemotherapy BSC		p value
Age	71.8±7.49	70.4±6.90	75.2±7.82	<.0001	
Gender male/female	909/98	647/63	262/35	n.s.	
Smoking history					
yes/no/unknown	962/35/10	686/20/4	276/15/6	0.020	
Smoking index (pack yrs)	56.0±31.1	55.5±30.3	57.2±33.0	n.s.	
Emphysema					
yes/no/unknown	483/523/1	326/383/1	157/140/0	n.s.	
Performance status				<.001	
0	258	227	31		
1	485	378	107		
2	155	85	70		
3	73	16	57		
4	36	4	32		

Table 3: Clinical profiles for interstitial pneumonia

	Total	Chemotherapy BSC		
N	1,007	710	297	p value
Clinical diagnosis of IIPs				
IPF/non-IPF/unknown	594/402/11	406/296/8	188/106/3	n.s.
HRCT pattern				
UIP pattern	404	275	129	n.s.
Possible UIP pattern	333	245	88	
Inconsistent with UIP pattern	270	190	80	
History of acute exacerbation				
yes/no/unknown	22/972/13	11/691/8	11/281/5	
n.s.				
Desaturation on exertion				
Yes/no/unknown	178/530/299	80/420/210	98/110/89	n.s.
PaO ₂	76.7±17.3	78.4±16.2	73.1±19.0	0.006
%FVC (%)	86.9±19.5	88.5±19.1	81.2±19.6	<0.0001
%DLco (%)	62.5±23.2	64.0±22.5	56.2±25.3	0.038
KL-6 (U/mL)	947±994	923±983	1,007±1,019	n.s.
SP-D (ng/mL)	143±123	136±102	160±162	n.s.
Treatment				
None	945	679	266	0.002
PSL	34	16	18	
PSL+IS	13	5	8	
PFD	11	7	4	
NAC	2	1	1	
PFD+NAC	1	1	0	
PFD+PSL	1	1	0	

Note: %DLco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; IS: immunosuppressants; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NAC: inhaled N-acetylcysteine; PaO₂: partial arterial pressure of oxygen; PFD: pirfenidone; PSL; prednisolone; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia

Table4: The seasons why best supportive care was chosen

Poor performance status	172
Patients' refusal for chemotherapy	120
Complications	70
Long term oxygen therapy	70
Declined lung functions	70
Others	34

Table5. The risk of acute exacerbation

Variables		OR	95%CI
N=1,007			
Unadjusted	chemotherapy	2.983	1.922-4.630
Adjusted	chemotherapy	2.999	1.926-4.924
	Propensity score*	1.019	0.443-2.342
N=212 pairs: Propensity score matching			
	Chemotherapy	2.744	1.525-4.940

*: Propensity score model including age; sex; smoking index; PS; HRCT patterns for UIP; clinical diagnosis of IIPs; %FVC; %DLco; KL-6; SP-D; histology of lung cancer; and presence or absence of emphysema on CT scan, history of acute exacerbation, and desaturation on exertion.

Note: CI: confident interval; %DLco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias; KL-6: Krebs von den Lungen-6; OS: overall survival; PS: performance status; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia;

Figure1

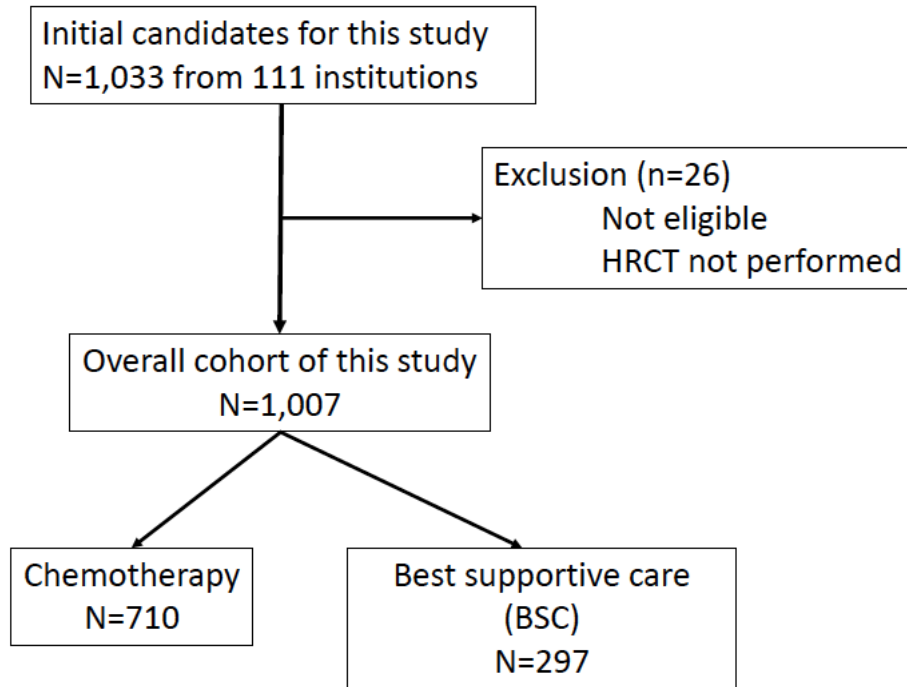


Figure2

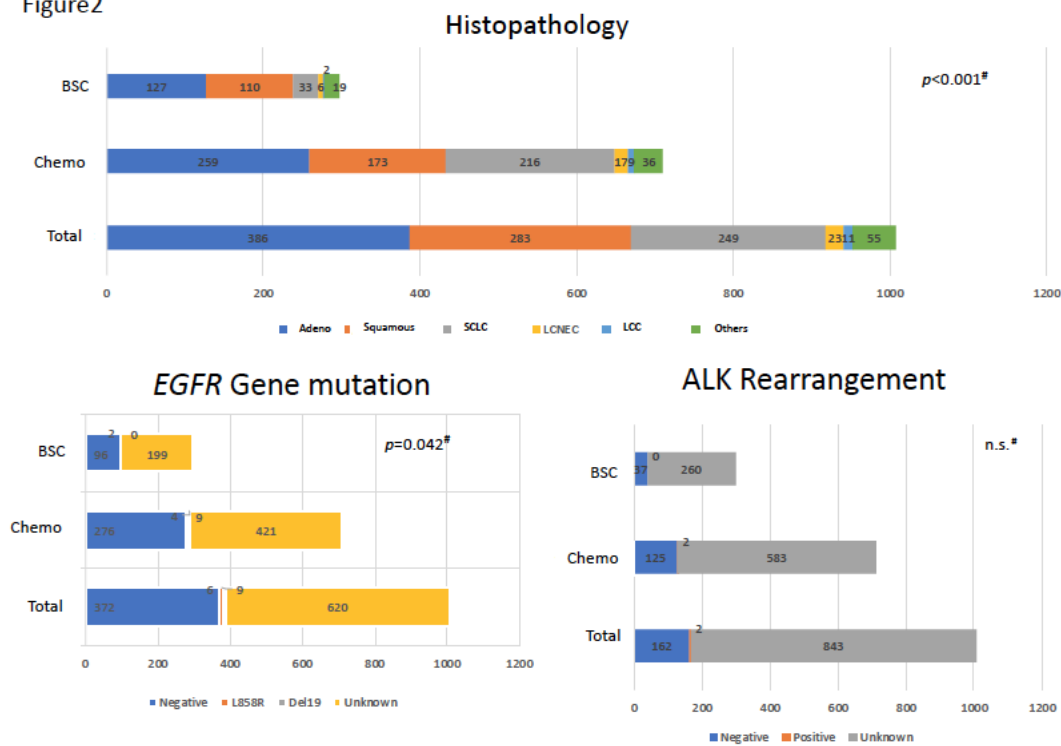
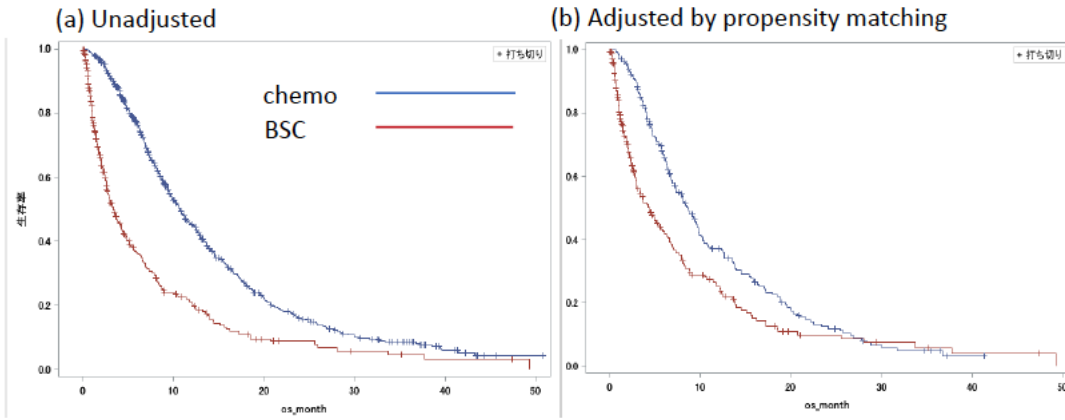


Figure3



(a)	Group	Total	death	censored	MST	Log rank test	HR (95%CI)
	BSC	297	215	82	3.4 (2.6-4.2)	<.0001	0.432(0.368 - 0.507)
	Chemo	710	542	168	10.8(9.7-11.6)		

(b)	Group	Total	death	censored	MST	Log rank test	HR (95%CI)
	BSC	212	149	63	4.3 (3.0-5.8)	0.0007	0.631 (0.505 - 0.788)
	Chemo	212	163	49	8.6 (7.1-9.8)		

Figure4

