

IPF合併肺癌ガイドライン部会報告

研究分担者 岸 一馬（東邦大学教授）

研究要旨

【背景】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 急性増悪(AE)の発症リスクがあり、その治療法は確立していない。【対象と方法】2012年1月から2013年12月までに全国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(一次治療がBest supportive care(BSC)だった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])が解析対象となった。今回Propensity score matchingで得られた212組424例における各患者背景因子について、AE発症リスク(Odds Ratio)と死亡リスク(Hazard Ratio)のサブグループ解析を実施した。【結果】年齢、組織型はサブグループによらず化学療法が有意にOSを改善した。%FVC、%DLco、性別、肺気腫の有無、PS、体動時SpO<sub>2</sub>の低下の有無、IIPsの臨床診断、HRCTパターン、KL-6、SP-Dはどのサブグループでも化学療法がOSを有意に延長するか、延長する傾向にあった。年齢>70歳、男性、喫煙指数50 pack-year、急性増悪の既往なし、体動時SpO<sub>2</sub>低下なし、PS 2、癌の組織型がNSCLC、IIPsの臨床診断が非IPF、HRCTパターンがpossible / inconsistent with UIP pattern)、肺気腫なし、%FVC 80%、50% %DLco<100%は化学療法による急性増悪発症リスクが有意に高かった。【結論】1)年齢/組織型によらず化学療法によりOSが改善し、SCLCでは化学療法により急性増悪発症リスクは上昇しなかった、2)全てのサブグループで化学療法がOSを有意に改善するか、改善できる傾向にあった。3)既報告から比較的急性増悪発症低リスクとされる因子のうち、体動時SpO<sub>2</sub>低下がない、急性増悪の既往なし、臨床診断がIPFではない、HRCTがUIPパターンではない、気腫がない、拘束性障害なし(%FVC 80%)、軽度~中等度%DLco低下などは、化学療法により急性増悪発症リスクが高まった。

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<sup>1</sup>。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第3相臨床試験がなく、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わからなかった。

一方、間質性肺炎合併肺癌に対するカルボプラチン併用化学療法の前向き研究は国内からいくつか実施されている<sup>2-7</sup>。化学療法は、IIPs 急性増悪の死亡リスクとなることが報告されているが<sup>8-11</sup>、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かった。

2017~2018年度に私たちは、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propensity score matchingで抽出した化学療法群とBSC群の症例を解析し、化学療法が急性増悪発症と予後に与える影響を検討した。化学療法はIIPs 急性増悪発症の有意な危険因子であり、BSCと比較して予後を有意に改善できることを示した<sup>11</sup>。

今回Propensity scoreを算出するのに使用した各患者背景因子について、急性増悪発症リスク(Odds Ratio: OR)と死亡リスク(Hazard Ratio: HR)のサブグループ解析を実施した。

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、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: PaO<sub>2</sub>]、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<sup>12</sup>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<sup>13</sup>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、化学療法群と BSC 群それぞれについて propensity score を推定した。化学療法群と BSC 群を propensity score matching させることで両群の患者背景を揃え、化学療法の間質性肺炎急性増悪発症と予後に対する影響を解析した。propensity score で matching した 212 組を解析した結果、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り (OR: 2.744, 95%CI: 1.525-4.940)、また化学療法群では 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)。しかし、患者背景因子を層としたサブグループにおける詳細な検討はされていない。そこで、Propensity score を推定するのに使用した各患者背景因子について、IIPs 急性増悪発症リスクと死亡リスクのサブグループ解析を実施した。

#### 統計学的手法

年齢 (70 vs <70)、性別 (男性 vs 女性)、肺気腫の有無、喫煙指数 (喫煙歴なし vs <50 vs 50 pack-years)、PS (0 vs 1 vs 2)、IIPs の臨床診断 (IPF vs IPF 以外の IIPs)、HRCT パターン (UIP パターン vs possible UIP パターン vs inconsistent with UIP パターン)、急性増悪既往の有無、%FVC (<50 vs 50, <80 vs 80%)、%DL<sub>co</sub> (<50 vs 50, <100 vs 100%)、KL-6 (<500 vs 500, <1000 vs 1000, <2000 vs 2000 U/mL)、SP-D (<110 vs 110, <150 vs 150, <250 vs 250 ng/mL)、体動時血中酸素飽和度低下の有無、肺癌組織型 (NSCLC vs SCLC) を用いて propensity score を推定した。propensity score で matching した 212 組を用い、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<sup>11</sup>。IIPs 急性増悪の化学療法の影響 (OR) は logistic regression model で推定した。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。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 (Figure 1)。

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 Table 1, 2 に示した。Propensity score matching で得られた 212 組での解析で化学療法は IIPs 急性増悪発症の有意な危険因子であった

(OR: 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)。

OS に対するサブグループ解析の結果を Figure 2 と Table 3 に示す。年齢、肺癌の組織型はサブグループにかかわらず化学療法が有意に OS を改善させた。それ以外のサブグループでは化学療法が OS を有意に延長できるか、延長できる傾向にあった。

急性増悪発症リスクに対するサブグループ解析の結果を Figure 3 と Table 3 に示す。年齢 70 歳、男性、喫煙指数 50 pack-year、AE の既往がない、体動時 SpO<sub>2</sub> 低下なし、PS 2、癌の組織型が NSCLC、IIPs の臨床診断が IPF ではない、HRCT パターンが possible / inconsistent with UIP pattern、肺気腫なし、%FVC 80%、50% %DL<sub>co</sub><100% は BSC と比較して化学療法による急性増悪発症リスクが有意に高かった。年齢<70 歳、喫煙指数 50 pack·year、体動時 SpO<sub>2</sub> 低下あり、PS 0,1、癌の組織型が SCLC、臨床診断が IPF、HRCT パターンが UIP パターン、肺気腫あり、50% %FVC<80%、%DL<sub>co</sub> <50% は化学療法による急性増悪発症リスクは変わらなかった。

#### D. 考察/結論

OS のサブグループ解析の結果は、化学療法が BSC と比較して OS を有意に改善するという全体解析の結果を支持するものになった。いずれのサブグループにおいても化学療法は BSC よりも有意に OS を改善し、化学療法が BSC よりも有意に OS を悪化させるサブグループは同定されなかった。ただし、IIPs の予後不良因子である %FVC<50%、急性増悪の既往ありなどのサブグループは症例数が 20 例以下であり、解釈には注意を要する。

化学療法が IIPs 急性増悪発症に与える影響について、これまでに報告されてきた IPF の肺癌非合併例における急性増悪発症リスクと比較検討し、以下の 3 つの傾向が認められた (Table 4)。第 1 に、既報告で急性増悪高リスクとされる因子のうち、高齢<sup>14</sup>、男性<sup>15</sup>、PS 不良といった因子は今回のサブグループ解析で化学療法により有意な急性増悪発症リスクの上昇があり、化学療法の施行にあたって特に注意を要するグループである。第 2 に、喫煙指数高値<sup>16</sup>、体動時 SpO<sub>2</sub> 低下あり<sup>17</sup>、IIPs の臨床診断が IPF、HRCT が UIP パターン<sup>14,18</sup>、肺気腫あり<sup>16,19</sup>、低肺機能<sup>17,18,20-23</sup> といった因子は、BSC と比較し化学療法施行による急性増悪リスクは有意に上昇しなかったが、既報告により急性増悪発症の高リスク因子であり BSC/化学療法いずれを選択しても急性増悪に対して注意が必要であると考えられた。第 3 に非高齢者、PS 良好といった因子は既報告では急性増悪発症低リスクで、今回の検討でも化学療法施行により急性増悪発症リスクは上昇しなかった。一方、喫煙指数低値、体動時 SpO<sub>2</sub> 低下なし、臨床診断が IPF 以外の IIPs、HRCT が UIP パターン以外、肺気腫なし、肺機能良好、

急性増悪の既往なし<sup>24</sup>といった因子は既報告から急性増悪低リスクであるが、今回の検討により化学療法施行により急性増悪発症の有意なリスク因子となり、化学療法施行にあたり注意が必要である。

特筆すべきは、肺癌の組織型が NSCLC または SCLC に関わらず、化学療法は有意に OS を延長するが、NSCLC では化学療法により急性増悪発症リスクが有意に上昇し、SCLC では上昇しなかったことである。現在この理由について明確な見解はないが、NSCLC を合併する IIPs と SCLC を合併する IIPs の背景因子が異なる可能性、治療に使われるレジメンの急性増悪発症への影響が異なる可能性などが推定される。前者の相違について検討した研究はないが、後者について、われわれは本研究の化学療法群 710 例に実施された化学療法レジメンの詳細を報告した<sup>25</sup>。NSCLC に対して最も頻用された一次治療レジメンはカルボプラチン+パクリタキセル(113 例, 22.9%)、SCLC に対してはカルボプラチン/シスプラチン+エトポシド (195 例, 89.9%)であった。SCLC は比較的均一な治療レジメンが実施されているが、NSCLC では多くの種類のレジメンが実施されている関係上直接比較することは難しく、今後の検討課題と考えられた。

全てのサブグループ解析において、化学療法が BSC と比較して OS を延長できることがわかった。急性増悪発症リスクはそれぞれのサブグループにより異なる可能性があり、急性増悪発症予測モデルの確立が必要である。

#### 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. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 改訂第3版 ed: 南江堂; 2017.
2. Minegishi Y, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol.* **6**, 801-807. (2011)
3. Minegishi Y, 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.* **71**, 70-74. (2011)
4. Shimizu R, 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.* **74**, 1159-1166. (2014)
5. Sekine A, 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.* **77**, 1245-1252. (2016)
6. Asahina H, et al. A prospective phase II study of carboplatin and nab-paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer and concomitant interstitial lung disease (HOT1302). *Lung Cancer.* **138**, 65-71. (2019)
7. Hanibuchi M, et al. A multicenter, open-label, phase II trial of S-1 plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Lung Cancer.* **125**, 93-99. (2018)
8. Minegishi Y, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med.* **48**, 665-672. (2009)
9. Collard HR, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* **194**, 265-275. (2016)
10. 弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準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. 151-156. (2012)
11. 宮本篤 岸一馬, 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. p.39-56. (2018)
12. Raghu G, 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.* **183**, 788-824. (2011)
13. びまん性肺疾患診療治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 改訂第2版 ed: 南江堂; 2011.
14. Kenmotsu H, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol.* **6**, 1242-1246. (2011)
15. Collard HR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* **176**, 636-643. (2007)
16. Mura M, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J.* **40**, 101-109. (2012)
17. Collard HR, et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical

- trials. *Respir Res.* **14**, 73. (2013)
18. Taya T, et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia in patients undergoing lung cancer treatment. *Jpn J Clin Oncol.* **49**, 1126-1133. (2019)
  19. Usui K, et al. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology.* **16**, 326-331. (2011)
  20. Kondoh Y, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* **27**, 103-110. (2010)
  21. Enomoto Y, et al. Low forced vital capacity predicts cytotoxic chemotherapy-associated acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* **96**, 63-67. (2016)
  22. Song JW, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* **37**, 356-363. (2011)
  23. Kishaba T, et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* **192**, 141-149. (2014)
  24. Reichmann WM, et al. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* **15**, 167. (2015)
  25. 宮本篤 岸一馬, 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(難治性疾患政策研究事業)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(Pert 1)2017:39-56.

#### 謝辞

本研究にご参加いただきました、各御施設の皆様に深謝いたします。

NHO 姫路医療センター、NHO 東京病院、大阪赤十字病院、日本医科大学付属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、奈良県立医科大学付属病院、石川県立中央病院、東京都済生会中央病院、神戸市立医療センター中央市民病院、聖隷三方原病院、公立陶生病院、大垣市民病院、長岡赤十字病院、天理よろづ相談所病院、札幌医科大学付属病院、杏林大学付属病院、東邦大学医療センター大森、船橋市立医療センター、三井記念病院、NTT 東日本関東病院、済生

会熊本病院、岡山赤十字病院、国際医療研究センター、大阪府済生会中津病院、聖隷浜松病院、昭和大学付属病院、奈良県立医科大学付属病院、岩手県立中央病院、名古屋第一赤十字病院、岡山大学病院、長野市民病院、順天堂大学医学部付属順天堂医院、NHO 金沢医療センター、埼玉県立がんセンター、自治医科大学付属病院、豊見城病院、佐野厚生総合病院、大阪大学医学部付属病院、産業医科大学病院、北里大学医学部付属病院、宮崎大学医学部付属病院、東海大学医学部付属八王子病院、NHO 災害医療センター、前橋赤十字病院、沖縄県立中部病院、徳島大学医学部付属病院、熊本地域医療センター、高松赤十字病院、NHO 旭川医療センター、千葉県がんセンター、信州大学医学部付属病院、順天堂大学医学部付属浦安病院、大分大学医学部付属病院、金沢大学付属病院、NHO 高崎総合医療センター、JCHO 北海道病院、NHO 千葉東病院、浜松医科大学医学部付属病院、NHO 渋川医療センター、富山大学医学部付属病院、横浜市立大学付属市民総合医療センター、済生会新潟第二病院、KKR 平塚共済病院、昭和大学付属横浜市北部病院、新潟大学歯学総合病院、順天堂大学医学部付属練馬病院、高知大学医学部付属病院、KKR 札幌医療センター、帝京大学医学部付属病院、新潟県立がんセンター新潟病院、龍ヶ崎済生会病院、日本赤十字社医療センター、大津赤十字病院、久留米大学医学部付属病院、京都大学医学部付属病院、明石医療センター、群馬県立がんセンター、NHO 長崎医療センター、小牧市民病院、NHO 茨城東病院、国立がん研究センター中央病院、順天堂大学付属静岡病院、聖マリアンナ医科大学付属病院、聖マリアンナ医科大学付属横浜市西部病院、八尾徳洲会総合病院、磐田市立総合病院、宮城厚生協会坂総合病院、NHO 九州医療センター、東京慈恵会医科大学付属病院、日本大学医学部付属板橋病院、聖路加国際病院、群馬大学医学部付属病院、NHO 福岡病院、大阪市立大学医学部付属病院、トヨタ記念病院、長崎みなとメディカルセンター市民病院、筑波大学医学部付属病院、神戸市立医療センター西市民病院、亀田総合病院、鳥取県立中央病院、東北大学病院、NHO 奈良医療センター、洛和会音羽病院、愛媛大学医学部付属病院、JCHO 東京山手メディカルセンター、千住病院、新田原聖母病院、NHO 相模原病院、大牟田天領病院、越谷市立病院、済生会奈良病院

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

Table1: Patient 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-years)	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 2: 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 <sub>2</sub>	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; PaO<sub>2</sub>: partial arterial pressure of oxygen; PFD: pirfenidone; PSL; prednisolone; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia

**Table 3 The influence of chemotherapy to the risk of acute exacerbation and overall survival**

		OR for acute exacerbation				HR for overall survival			
		OR	95%下限	95%上限	p value for interaction	HR	95%下限	95%上限	p value for interaction
All	Chemo vs BSC	2.744	1.525	4.94		0.631	0.505	0.789	
Age	<70	1.389	0.54	3.574	0.0675	0.607	0.391	0.942	0.7405
	70	4.441	1.972	10.004		0.642	0.495	0.831	
KL-6	<500	1.426	0.457	4.447	0.7445	0.544	0.347	0.853	0.7392
	500, <1000	3.805	1.385	10.452		0.778	0.514	1.176	
	1000, <2000	--	--	--		0.508	0.293	0.882	
	2000	1.528	0.314	7.437		0.684	0.292	1.602	
	unknown	2.866	0.527	15.569		0.637	0.39	1.04	
SP-D	<110	2.119	0.725	6.187	0.9941	0.643	0.409	1.01	0.945
	110, <150	1.833	0.392	8.565		0.6	0.262	1.373	
	150, <250	2.421	0.533	10.995		0.714	0.371	1.373	
	250	--	--	--		0.611	0.295	1.265	
	unknown	2.774	0.936	8.225		0.522	0.372	0.732	
%FVC	<50	--	--	--	0.3051	0.405	0.081	2.014	0.4582
	50, <80	1.524	0.501	4.636		0.521	0.3	0.904	
	80	9.218	2.009	42.306		0.771	0.509	1.169	
	unknown	2.277	0.979	5.295		0.598	0.438	0.816	
%DLCO	<50	1.188	0.291	4.848	0.3459	0.322	0.153	0.677	0.2486
	50, <100	12.775	1.494	109.236		0.747	0.393	1.42	
	100	--	--	--		--	--	--	
	unknown	2.677	1.308	5.479		0.636	0.492	0.823	
Smoking index	0	--	--	--	0.864	0.544	0.144	2.057	0.8504
	<50	3.582	1.429	8.976		0.695	0.494	0.978	
	50	2.112	0.969	4.606		0.606	0.444	0.828	
	unknown	--	--	--		0.389	0.073	2.073	
History of AE	No	3.327	1.782	6.21	0.9988	0.61	0.486	0.766	0.6442
	Yes	--	--	--		0.604	0.116	3.129	
	unknown	--	--	--		1	0.163	6.138	

Desaturation on exertion	No	8.343	1.851	37.614	0.0475	0.619	0.437	0.879	0.7483
	Yes	1.035	0.382	2.803		0.521	0.334	0.813	
	unknown	3.682	1.418	9.56		0.701	0.473	1.04	
Histology of lung cancer	SCLC	0.923	0.262	3.255	0.0596	0.425	0.237	0.761	0.1164
	NSCLC	3.669	1.844	7.303		0.663	0.52	0.845	
Sex	Male	2.549	1.405	4.627	0.9745	0.641	0.507	0.809	0.7496
	Female	--	--	--		0.52	0.245	1.106	
Emphysema	No	3.273	1.495	7.164	0.4776	0.524	0.381	0.721	0.0859
	Yes	2.122	0.86	5.237		0.773	0.565	1.057	
PS	0	3.197	0.858	11.92	0.1631	0.549	0.288	1.048	0.873
	1	1.46	0.596	3.575		0.654	0.478	0.894	
	2	5.444	1.928	15.371		0.607	0.42	0.877	
HRCT	UIP	1.436	0.626	3.294	0.1316	0.714	0.507	1.005	0.2731
	possible UIP	4.832	1.513	15.427		0.485	0.327	0.72	
	inconsistent with UIP	5.128	1.353	19.441		0.724	0.454	1.153	
Clinical Diagnosis	IPF	2.03	0.988	4.17	0.2677	0.658	0.498	0.87	0.8474
	Not IPF	6.187	1.985	19.285		0.62	0.423	0.911	
	unknown	--	--	--		0.704	0.112	4.419	

Table4 The influence of chemotherapy for the risk of acute exacerbation compared with best supportive care

	<b>Significant high risk</b>	<b>Tend to be higher risk but not significant</b>
High*	Elderly age ( > 70) Male gender PS≥2	High smoking index ( > 50 pack · year) Desaturation on exertion Clinical diagnosis of IPF HRCT pattern (UIP pattern) Presence of emphysema



		50% %FVC < 80%、 %DLco <50%
Low*	<p>Low smoking index (&lt;50 pack · year)</p> <p>No history of AE</p> <p>No desaturation on exertion</p> <p>Clinical diagnosis of non-IPF</p> <p>HRCT pattern (non-UIP)</p> <p>Absence of emphysema</p> <p>%FVC 80%、 50% %DLco&lt;100%</p>	<p>Younger age (&lt;70)</p> <p>PS 0,1</p>
Not reported	NSCLC histology	SCLC histology

\*: variables that previously reported as higher or lower risks for acute exacerbation

Figure1: Flowchart of this study

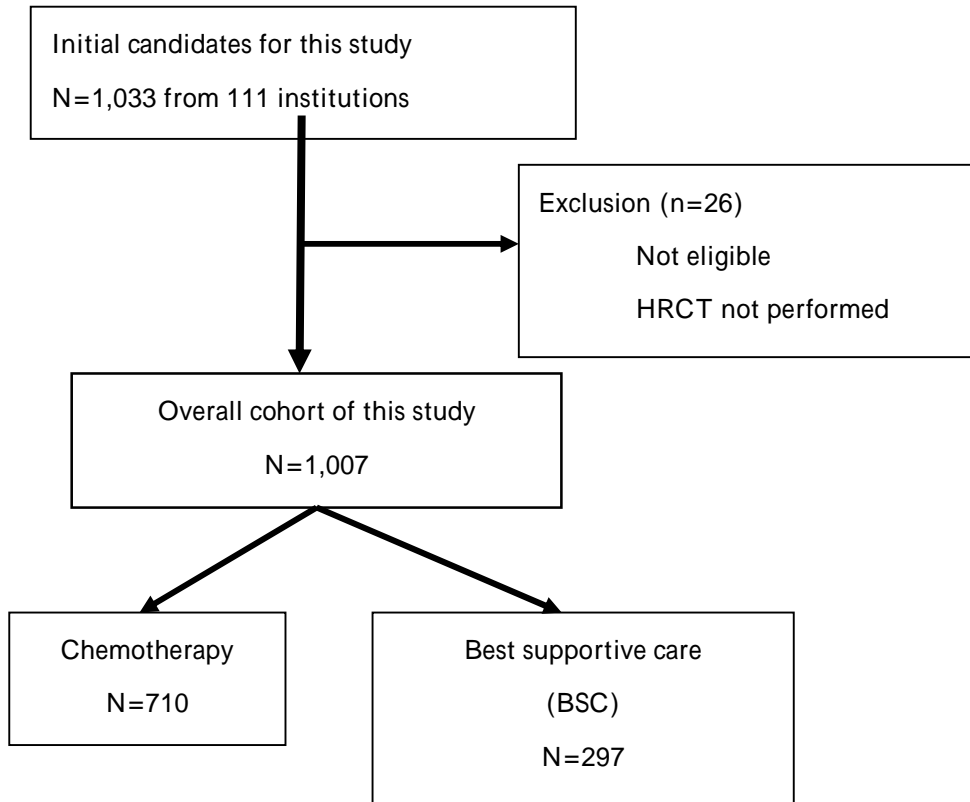


Figure2: Subgroup analysis for overall survival

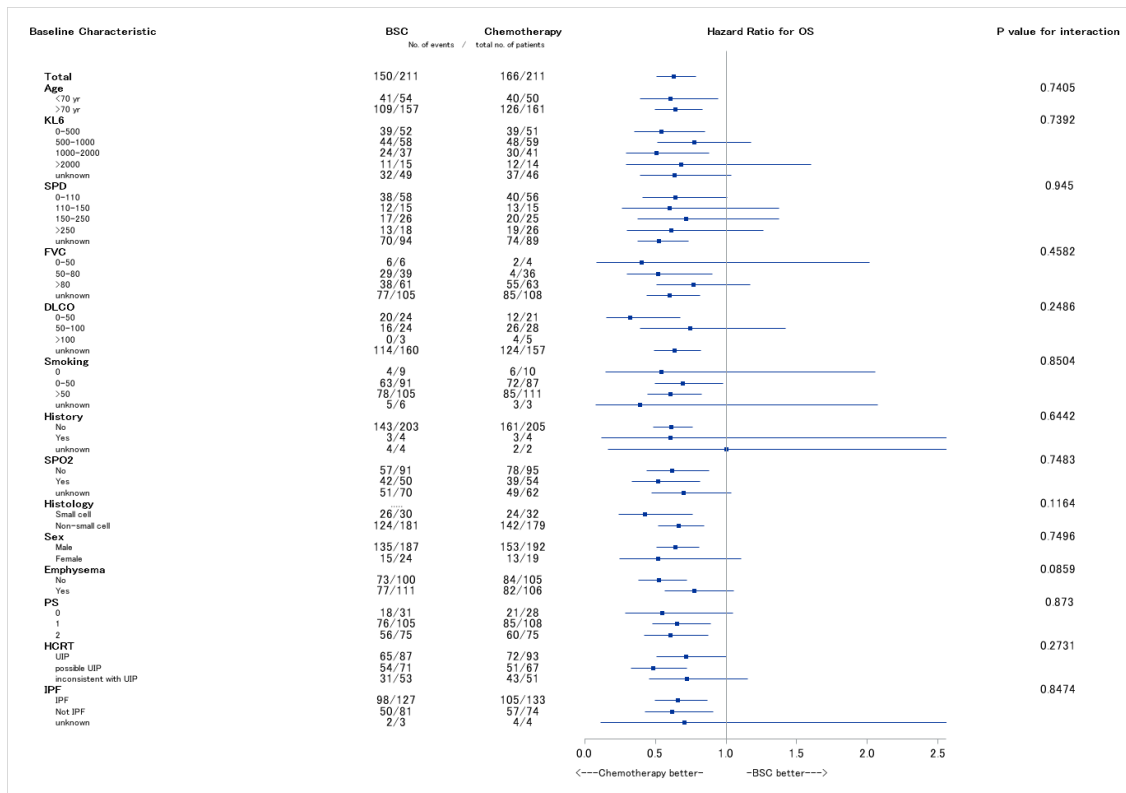


Figure3: Subgroup analysis for the risk of acute exacerbation

