

REVIEW ARTICLE

## 肺扁平上皮がんにおける殺細胞性抗がん剤の現状と今後の展望

吉岡弘鎮<sup>1</sup>

### Current Status and Future Perspective on Cytotoxic Agents for Squamous Cell Carcinoma of the Lung

Hiroshige Yoshioka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — The mainstay of medical treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) had been chemotherapy with cytotoxic agents, as represented by a two-drug combination of a platinum compound plus a third-generation anti-cancer drug, for decades. However, the development of molecular targeted agents, such as epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors and anaplastic lymphoma kinase inhibitors, has substantially contributed to progress in the management of NSCLC in recent years. Moreover, maintenance therapy with pemetrexed has been shown to prolong the overall survival of patients. These advancements are, however, limited to non-squamous NSCLC, and cytotoxic agents continue to serve as the standard treatment for squamous cell carcinoma of the lung (squamous NSCLC). On the other hand, clinical trials are actively ongoing to evaluate the safety and effectiveness of promising cytotoxic agents such as S-1, *nab*-paclitaxel, and nedaplatin in patients with squamous NSCLC. Nedaplatin combined with docetaxel was demonstrated to be effective for the treatment of squamous NSCLC in 2015. In addition, newly developed drugs such as an anti-EGFR antibody and immune checkpoint inhibitors are emerging. Major advances in the medical treatment of squamous NSCLC are expected in the near future.

(*JJLC*. 2015;55:973-981)

**KEY WORDS** — Squamous cell carcinoma of the lung, Cytotoxic agent, S-1, *nab*-paclitaxel, Nedaplatin

Reprints: Hiroshige Yoshioka, Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, 1-1-1 Miwa, Kurashiki City, Okayama 710-8602, Japan (e-mail: hirotin@kchnet.or.jp).

**要旨** — 進行非小細胞肺癌に対する薬物療法は、プラチナ製剤と第三世代抗がん剤を組み合わせた二剤併用療法を代表とする殺細胞性抗がん剤を用いた化学療法が主体であったが、近年EGFRチロシンキナーゼ阻害剤やALK阻害剤などの分子標的薬が開発され、大きく進歩した。また新しい治療戦略としてpemetrexed継続維持療法の有用性も証明された。しかし、これらの進歩は非扁平上皮がんに限定されており、扁平上皮がんの治療の中心は現時点では従来通り殺細胞性抗がん剤である。一方、肺扁平上皮がんに対して有効性が期待される殺細胞性抗

がん剤(S-1, *nab*-paclitaxel, nedaplatin)を用いた臨床試験が積極的に行われており、nedaplatinについてはdocetaxelとの併用で肺扁平上皮がんの有効であることが2015年に証明された。さらに抗EGFR抗体や免疫チェックポイント阻害剤など新規薬剤の開発も急速に進んでおり、近い将来、肺扁平上皮がんの薬物療法の発展が大いに期待される。

**索引用語** — 肺扁平上皮がん, 殺細胞性抗がん剤, S-1, *nab*-paclitaxel, Nedaplatin

<sup>1</sup>公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科。

別刷請求先: 吉岡弘鎮, 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科, 〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1

(e-mail: hirotin@kchnet.or.jp).

※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム10「肺扁平上皮がんの現状と展望」。

## 1. はじめに

非小細胞肺癌に対する薬物療法の歴史は、殺細胞性抗がん剤の開発からスタートした。1978年の cisplatin (CDDP) を皮切りに各種抗がん剤が開発され、1990年代には複数の第三世代抗がん剤が開発され、プラチナ製剤と第三世代抗がん剤を組み合わせた二剤併用療法が標準的治療として確立された。<sup>1,2</sup>

2000年に入ってから分子標的治療薬の開発が主流となり (Table 1), driver mutation の発見に伴って大きな進歩をみせた。EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌には EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) である gefitinib, erlotinib, afatinib が著効し,<sup>3</sup> ALK (anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌には ALK 阻害剤である crizotinib, alectinib が著効することが証明された。<sup>4,5</sup> また血管新生阻害剤である抗 VEGF (vascular endothelial growth factor) 抗体 bevacizumab が、化学療法との併用で生存期間延長効果を示した。<sup>6</sup>

一方、2002年以降に開発された殺細胞性抗がん剤は、S-1, pemetrexed (PEM), nab-paclitaxel (nab-PTX) の三剤のみであるが (Table 1), PEM は他の第三世代抗がん剤と比べて非扁平上皮がんでは生存期間延長効果を示し、逆に扁平上皮がんでは生存期間が劣る結果となった。<sup>7</sup> この結果から組織型 (扁平上皮がんと非扁平上皮がん) に基づいた治療選択が一般的に行われるようになり、CDDP+PEM の二剤併用療法は非扁平上皮がんにおいて最も頻用されるレジメンの一つとなった。さらに CDDP+PEM が有効であった症例に引き続き PEM 単剤を継続することで生存期間延長効果が証明され、PEM による継続維持療法という新しい治療戦略が確立された。<sup>8,9</sup>

このように非小細胞肺癌の薬物療法は着実に進歩し近年その歩みを速めているが、分子標的治療薬 (EGFR-

TKI, ALK 阻害剤, bevacizumab) および PEM の適応は、有効性および安全性の観点から腺がんを中心とした非扁平上皮非小細胞肺癌に限られており、扁平上皮がんにおいては有効な薬剤の開発は十分ではなく、近年の分子標的治療薬の進歩の恩恵も享受できていない。西日本がん研究機構 (WJOG) で行われた分子標的治療薬承認後の進行非小細胞肺癌の生存期間調査では、非扁平上皮がんの大部分を占める腺がんと比べて扁平上皮がんでは予後が悪いことが示されており (Figure 1),<sup>10</sup> 薬剤開発の差が生存期間に反映されていることが推測される。肺扁平上皮がんに対する薬剤開発は喫緊の課題であるが、現在、肺扁平上皮がんの有効性が期待される殺細胞性抗がん剤 (S-1, nab-PTX, nedaplatin (CDGP)) を用いた臨床試験が積極的に行われており、一部有望な結果も報告されている。また2014年以降になり、ようやく肺扁平上皮がんにも有効な分子標的治療薬など新規薬剤が開発されつつある。本稿では、殺細胞性抗がん剤に注目して肺扁平上皮がんの現状および新規開発状況について述べる。

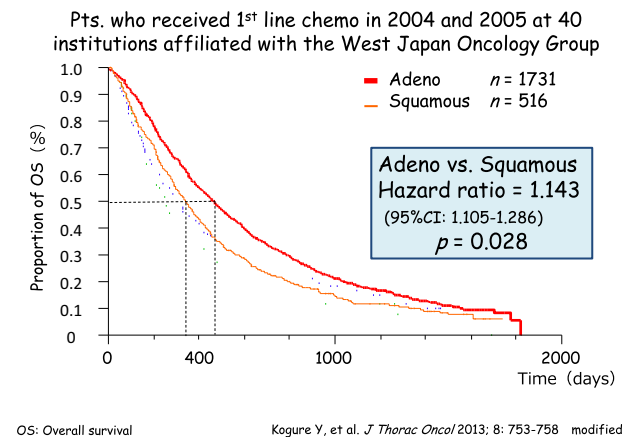
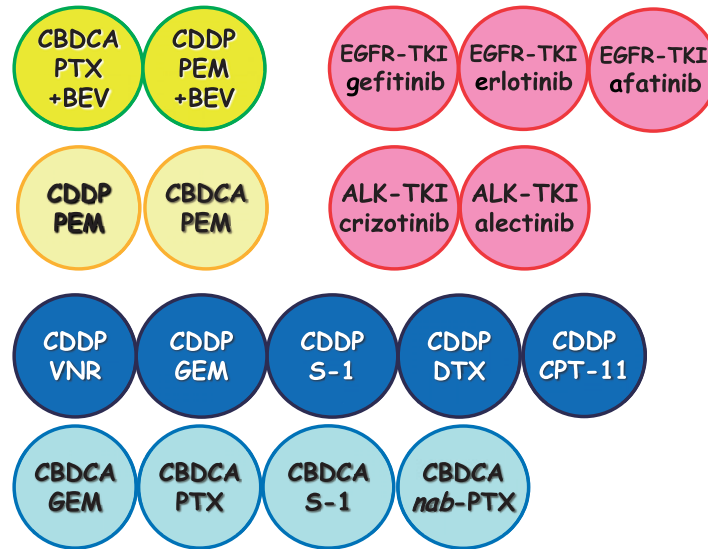


Figure 1. Overall survival in advanced NSCLC.

Table 1. Drug Development for Lung Cancer in Japan from 2002 Onward

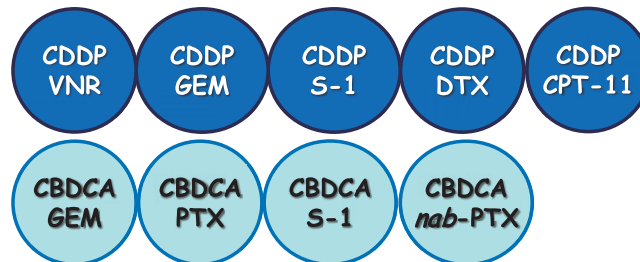
| Generic name                     | Year              | Indication  | Country |
|----------------------------------|-------------------|---|---------|
| Gefitinib*                       | 2002              | NSCLC (2012- EGFR-mutated NSCLC)                        | UK      |
| Tegafur-gimeracil-oteracil (S-1) | 2004              | Inoperable or recurrent NSCLC                           | JP      |
| Erlotinib*                       | 2007              | Inoperable or recurrent NSCLC                           | US      |
| Pemetrexed (PEM)                 | 2007 (NSCLC 2009) | Inoperable or recurrent NSCLC (non-squamous)            | US      |
| Bevacizumab (BEV)*               | 2007 (NSCLC 2009) | Inoperable or recurrent NSCLC except for squamous NSCLC | US      |
| Crizotinib*                      | 2012              | Inoperable or recurrent NSCLC with ALK translocation    | US      |
| nab-Paclitaxel (nab-PTX)         | 2013              | NSCLC   | US      |
| Afatinib*                        | 2014              | EGFR-mutated NSCLC                                      | DE      |
| Alectinib*                       | 2014              | Inoperable or recurrent NSCLC with ALK translocation    | JP      |

\*molecular targeted agent.



NSCLC: non-small cell lung cancer, CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, PEM: pemetrexed, BEV: bevacizumab, EGFR: epidermal growth factor receptor, ALK: anaplastic lymphoma kinase, TKI: tyrosine kinase inhibitor, VNR: vinorelbine, GEM: gemcitabine, DTX: docetaxel, CPT-11: irinotecan, *nab*-PTX: nanoparticle albumin-bound paclitaxel

Figure 2. First-line treatment options for non-squamous NSCLC in 2014.



NSCLC: non-small cell lung cancer, CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbine, GEM: gemcitabine, DTX: docetaxel, CPT-11: irinotecan, *nab*-PTX: nanoparticle albumin-bound paclitaxel

Figure 3. First-line treatment options for squamous NSCLC in 2014.

## 2. 肺扁平上皮がんにおける抗がん剤治療の現状

肺非扁平上皮がんと肺扁平上皮がんの初回治療における、2014年における治療選択肢を Figure 2 および Figure 3 に示す。肺非扁平上皮がんでは、分子標的治療薬 (EGFR-TKI および ALK-TKI)、血管新生阻害剤 bevacizumab、殺細胞性抗がん剤 PEM が治療選択肢に入ってくるが、肺扁平上皮がんではこれらの薬剤は有効性および安全性の観点から適応とならず、肺非扁平上皮がんと比べると治療選択肢が限られていることがわかる。さらに肺扁平上皮がんの二次治療の選択肢になると docetaxel (DTX) および erlotinib の2つしかない。<sup>11</sup> また肺非扁平上皮がんでは、新しい治療戦略として PEM による継続維持療法の生存期間延長効果が証明されたが、<sup>8,9</sup> 扁平上皮がんでは維持療法の有用性は証明されて

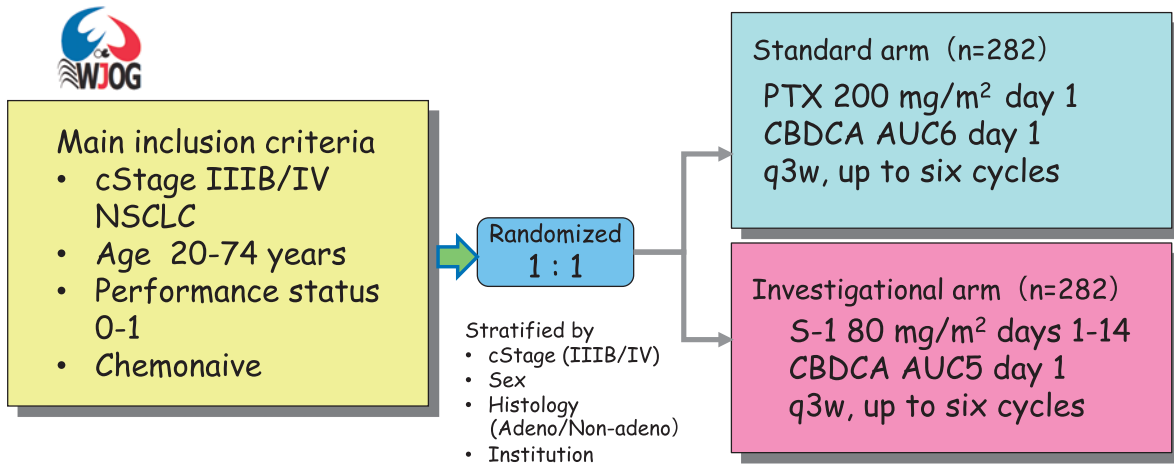
いない。

## 3. 現在期待されている殺細胞性抗がん剤

現在、世界的に殺細胞性抗がん剤の新規開発はほとんど行われていないが、非小細胞肺がんに適応がある殺細胞性抗がん剤の中で特に扁平上皮がんの有効性を期待されている薬剤として S-1, *nab*-PTX, CDGP がある。これらの薬剤の有効性を検証するため、肺扁平上皮がんを対象を限定した大規模な第 III 相臨床試験が積極的に展開されている。各薬剤の特徴、治療成績、および進行中の臨床試験について以下に述べる。

### 1) S-1

S-1 は、fluorouracil (5-FU) の効果を修飾する biochemical modulator であるギメラシルとオテラシルカリウムを、5-FU のプロドラッグで持続的に 5-FU に代謝される

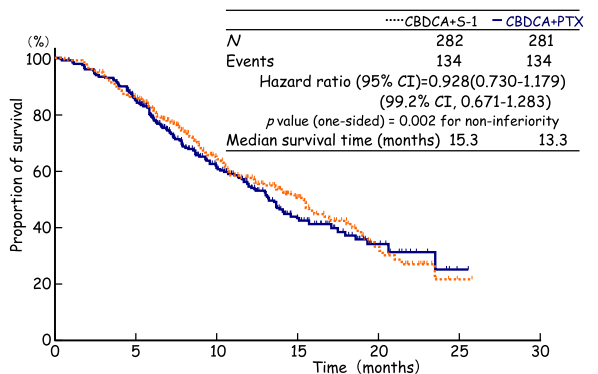


## Primary endpoint : Overall survival (non-inferiority)

CBDCA: Carboplatin, PTX: Paclitaxel, AUC: Area under the blood concentration-time curve

I. Okamoto, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:5240-5246

**Figure 4.** LETS study.



CBDCA: Carboplatin, PTX: Paclitaxel, CI: Confidence interval I. Okamoto, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:5240-5246

**Figure 5.** Overall survival.

テガフルに加えた三剤の合剤である。ギメラシルは、5-FUの分解酵素である dihydro-pyrimidine dehydrogenase (DPD) を阻害し 5-FU の濃度を高め、オテラシルカリウムは、消化管に高濃度に分布して 5-FU の消化管での活性化を阻害することで消化器毒性を軽減させる。

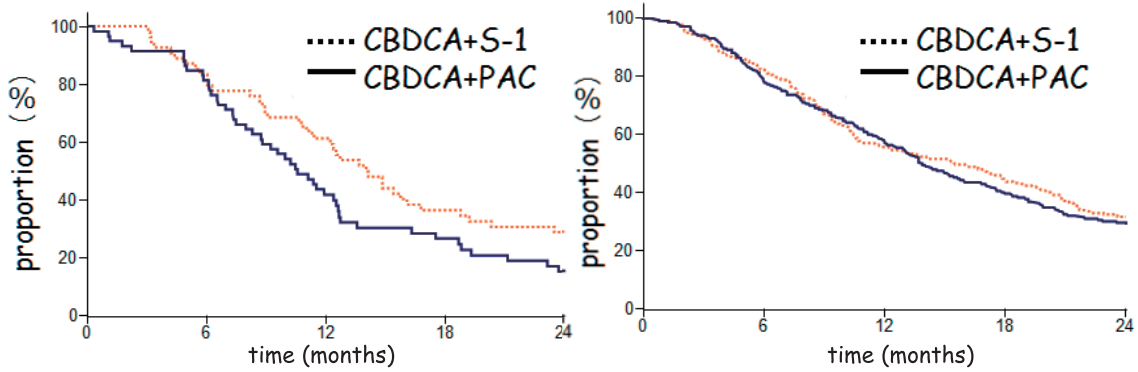
S-1 の代表的な試験として 2010 年に発表された第 III 相試験 LETS study がある (Figure 4)。本試験により未治療進行非小細胞肺癌患者における carboplatin (CBDCA) + S-1 の CBDCA + PTX に対する全生存期間の非劣性が証明され (ハザード比 (HR) 0.928, 95% 信頼区間 (CI) 0.730~1.179, Figure 5), CBDCA + S-1 が標準治療の選択肢となった。<sup>12</sup> さらに探索的な組織型別の解析にて扁平上皮がんでは、CBDCA + S-1 群で全生存期間

が延長する傾向が認められた (HR 0.713, 95% CI 0.476~1.068, Figure 6)。<sup>13</sup> この結果に基づいて WJOG では、化学療法未施行進行肺扁平上皮がんに対する CBDCA + S-1 併用療法後の S-1 継続維持療法の有効性を検証する第 III 相試験 WJOG7512 L が進行中である (Figure 7)。本試験は、肺扁平上皮がんにおいて継続維持療法の有用性を証明した最初の試験となる可能性があり、結果が注目される。

### 2) nab-PTX

2013 年に本邦で承認された新規タキサン製剤である nab-PTX は、人血清アルブミンに PTX を結合させたナノ粒子製剤であり、内皮細胞上のアルブミン受容体への結合を介して効率よく PTX を腫瘍組織に到達させることができる薬剤である。また、nab-PTX はアルブミンと結合しているため PTX 投与時に必要とされる溶媒が不要となり、過敏症予防のためのステロイドや抗ヒスタミン剤の前投薬が必須でなくなるため、安全性や点滴時間の短縮にもつながっている。

nab-PTX の代表的な臨床試験として、未治療進行非小細胞肺癌患者 1052 例を対象に行われた CBDCA + nab-PTX と CBDCA + PTX を比較する国際共同第 III 相試験 CA031 がある (Figure 8)。<sup>14</sup> 主要評価項目である奏効率では CBDCA + nab-PTX 群が 33% であり、CBDCA + PTX 群の 25% と比べて統計学的に有意に高い値を示した ( $p=0.005$ ,  $\chi^2$  test)。毒性においても PTX に特徴的にみられる末梢神経障害の頻度が CBDCA + nab-PTX 群で少ないなど忍容性も示したことから、本レ

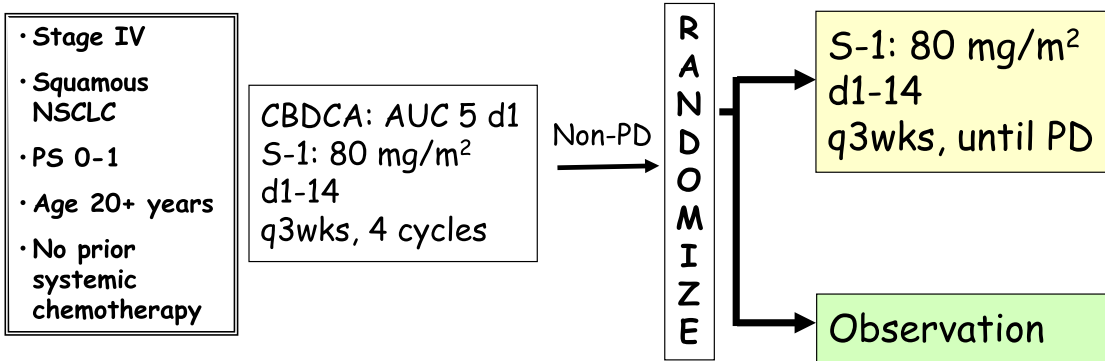


|   | Squamous              |                       | Non-Squamous           |                        |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
|   | CBDCA + S-1<br>(n=55) | CBDCA + PAC<br>(n=59) | CBDCA + S-1<br>(n=227) | CBDCA + PAC<br>(n=223) |
| Median survival time (months)<br>(95% CI) | 14.0<br>(11.4-16.7)   | 10.6<br>(8.7-12.6)    | 15.5<br>(11.7-18.4)    | 13.9<br>(12.1-16.8)    |
| Hazard ratio<br>(95% CI)                  | 0.713 (0.476-1.068)   |                       | 1.060 (0.859-1.308)    |                        |
| Log-rank test                             | <i>p</i> =0.099       |                       | <i>p</i> =0.586        |                        |

CBDCA: Carboplatin, PAC: Paclitaxel, OS: Overall survival, CI: Confidence interval

Figure 6. Overall survival according to the histology.

## Is continuation maintenance of S-1 for Squamous as effective as Pemetrexed for Non-Squamous NSCLC?



<Sample size>: 200 pts

<Primary Endpoint>: PFS from randomization

<Primary Investigator>: I. Okamoto



Study start date: May 2013 / Estimated primary completion date: May 2017

UMIN 000010396

Figure 7. WJOG7512L.

ジメンは未治療進行非小細胞肺がんの初回化学療法の標準治療選択肢となった。組織型別のサブセット解析では、非扁平上皮がんでは差を認めなかったが、扁平上皮がん

においてCBDCA + nab-PTX 群で41%、CBDCA + PTX 群で24% と大きな差を認め、特に扁平上皮がんにおけるCBDCA + nab-PTX の有用性が示唆された。<sup>15</sup> 副次評価

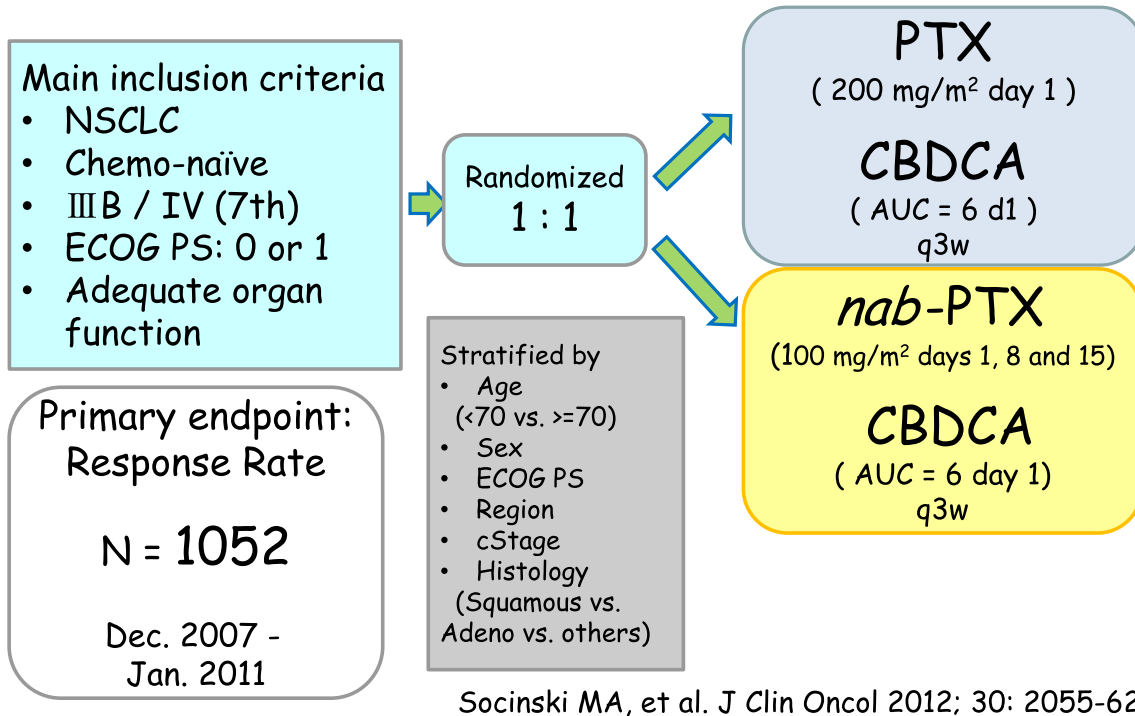


Figure 8. CA031.

項目の一つである全生存期間は、組織型別の解析では治療群間の有意差はみられなかったが、70歳以上の高齢者においてはCBDCA + nab-PTX群の生存期間延長効果が示唆された(HR 0.583, 95%CI 0.388~0.875,  $p = 0.009$ ).<sup>16</sup> これらの結果を受け、現在、70歳以上の高齢者進行肺扁平上皮がん患者を対象にCBDCA + nab-PTXの有用性を検証する第III相試験が進行中である(Figure 9). 本レジメンが、これまで明確なエビデンスがなかった高齢肺扁平上皮がん患者の標準治療となるかどうか注目される。一方、米国では、CBDCA + nab-PTXを4コース施行後に疾患進行を認めない進行肺扁平上皮がんの患者を対象に、引き続きnab-PTX継続維持療法を行う群と、best supportive careのみで経過観察する群を比較する第III相試験を行っている(Figure 10, ClinicalTrials.gov identifier: NCT02027428). nab-PTXは末梢神経障害の頻度がPTXより軽く、維持療法を行いやすいと考えられるため、試験結果が期待される。

### 3) Nedaplatin (CDGP)

CDGPは、本邦で開発された第二世代プラチナ製剤であるが、非小細胞肺癌に対する実地臨床ではこれまであまり用いられていなかった。しかし、国立がん研究センター東病院で行われた第II相試験にてCDGP + DTX併用療法が肺扁平上皮がんに対して奏効率62%、無増悪生存期間中央値7.4ヶ月、全生存期間中央値16.1ヶ月と際立った成績を示したことから、肺扁平上皮がんに対し

て有望なレジメンとして注目されていた。<sup>17</sup> WJOGではこの成績を検証すべく、未治療進行肺扁平上皮がんに対してCDGP + DTXをCDDP + DTXと比較する第III相試験WJOG5208Lを行い(Figure 11)、2015年に米国臨床腫瘍学会にて結果を報告した。<sup>18</sup> 主要評価項目である全生存期間においてCDGP + DTX群は中央値で13.6ヶ月を示し、CDDP + DTX群の11.4ヶ月と比べて統計学的有意に生存期間延長効果を証明した(HR 0.81, 95%CI 0.65~1.02,  $p = 0.037$  log-rank test (one-sided), Figure 12). 有害事象においては、CDGP + DTX群が血液毒性(白血球減少および血小板減少)においてCDDP + DTX群よりわずかに頻度が高かったが、消化器毒性や倦怠感など非血液毒性ではCDGP + DTX群が軽い傾向が認められ、忍容性も確認された。殺細胞性抗がん剤同士の比較において試験治療群が全生存期間延長効果を証明した報告は近年稀であるため、本試験の結果は非常にインパクトがある。今後、少なくとも本邦では、CDGP + DTXが未治療進行肺扁平上皮がんの標準的治療の選択肢になると考えられる。

### 4. 今後の展望

肺扁平上皮がんに対する殺細胞性抗がん剤は、前述の通り少しずつではあるが進歩を遂げており、2015年に有効性が証明されたCDGP + DTX併用療法の実地臨床での位置づけや、現在進行中のS-1, nab-PTXによる継続維

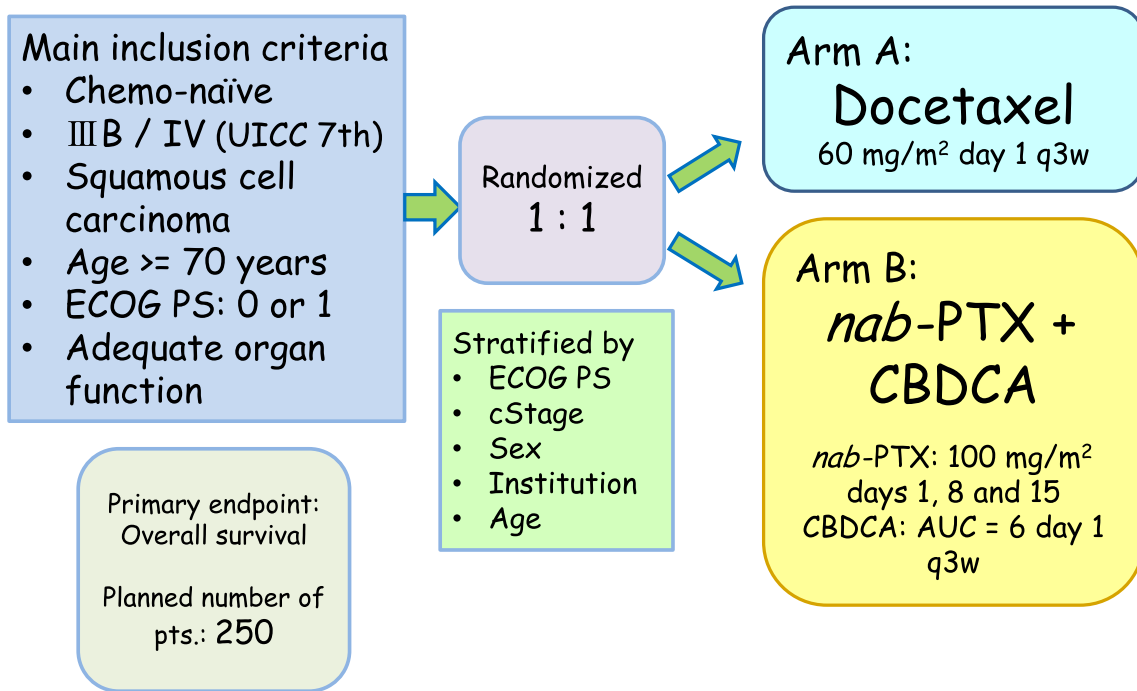
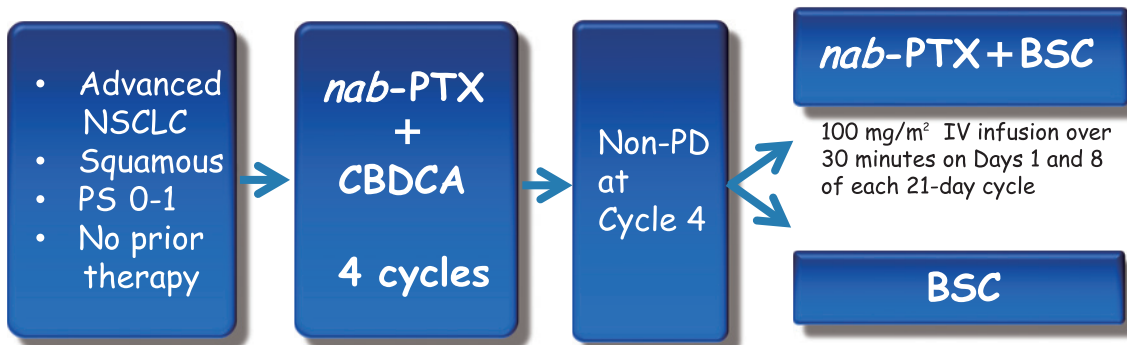


Figure 9. CAPITAL study.



Primary endpoint: Progression-free survival

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02027428

Figure 10. ABOUND (US).

持療法を検証する試験などに注目したい。

一方、肺扁平上皮がんでは、これまでまったく進歩がみられなかった分子標的治療薬（免疫チェックポイント阻害剤を含む）の分野において2014年に入ってから大きな進展がみられている。抗EGFR抗体necitumumab、抗VEGFR-2抗体ramucirumab、免疫チェックポイント阻害剤の抗PD-1抗体nivolumabの三薬剤である。<sup>19-21</sup> Necitumumabは、IV期肺扁平上皮がんの初回化学療法においてCDDP+gemcitabineの二剤併用療法に上乗せ

することで全生存期間の延長を示した(HR 0.84, 95%CI 0.74~0.96,  $p=0.01$ )。<sup>19</sup> Ramcirumabは扁平上皮がんも含むIV期非小細胞肺がんの二次治療においてDTXと併用することで、DTX単独と比べて生存期間延長効果を示し(HR 0.86, 95%CI 0.75~0.98,  $p=0.023$ )、扁平上皮がんのサブグループでも生存期間延長の傾向を認めた(HR 0.88)。<sup>20</sup> Nivolumabは進行肺扁平上皮がんの二次治療におけるDTXとの比較で全生存期間延長を証明した(HR 0.59, 95%CI 0.44~0.79,  $p<0.001$ )。<sup>21</sup> 肺がんに対

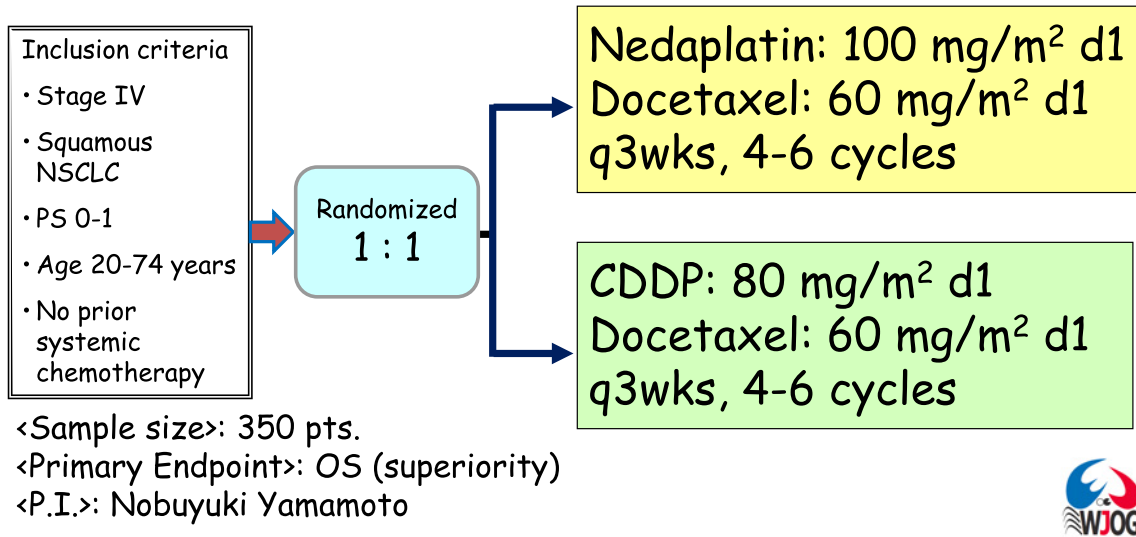


Figure 11. WJOG5208L.

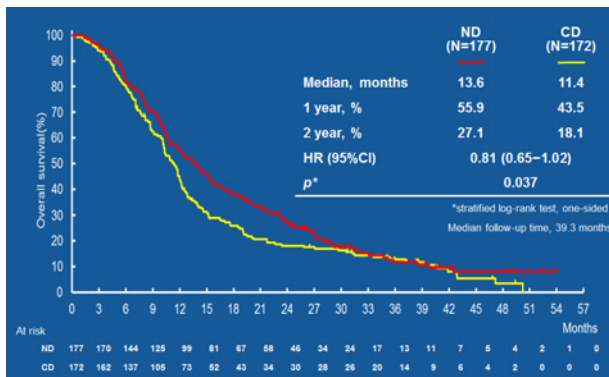


Figure 12. Primary endpoint: overall survival.

する免疫療法では初めて科学的に有効性が証明されたが、その全生存期間のHRは0.59と際立って大きな差であった。Nivolumabは忍容性においても期待できる結果であり、効果予測因子が明らかにはなっていない問題はあるが、肺扁平上皮がんの二次治療の第一選択薬となることが期待される。詳細は他稿に譲るが、これらの薬剤は、第III相試験において肺扁平上皮がんに対する生存期間延長効果を証明しており、本邦においても承認後には標準治療の選択肢として位置づけられるであろう。

### 5. あとがき

第55回日本肺癌学会学術集会(2014年11月 京都)のシンポジウムで講演させていただいた内容を中心にまと

めた。しかし、近年の肺がん薬物療法の進歩は著しく早く、2015年に入ってから肺扁平上皮がんの標準治療を変えるであろう大きな報告が複数あったため、それらの新しい情報の一部を本稿にも反映させていただいた。殺細胞性抗がん剤の着実な進展もあるが、分子標的治療薬を中心とした薬物療法のみがめざましい進歩は、長年進歩のみられなかった肺扁平上皮がんの患者さんにも大きな恩恵をもたらしつつある。肺がん治療に携わる医師は、これらの進歩を十分に理解・解釈し、目の前の患者さんに届けなくてはならない。

本論文内容に関連する著者の利益相反：吉岡弘鎮 [委受託研究 (治験等)] 中外製薬 (株)

### REFERENCES

1. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-323.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98.
3. Lee CK, Wu YL, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on out-



- comes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33:1958-1965.
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-2177.
  5. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-598.
  6. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
  7. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
  8. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:247-255.
  9. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-2902.
  10. Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, et al. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol*. 2013;8:753-758.
  11. 6 IV期非小細胞肺癌の2次治療以降 6-12. 扁平上皮癌の2次治療以降: PS 0-2. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2014年版. <http://www.haigan.gr.jp/guideline/2014/2/140002060100.html#s2-6-12>
  12. Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol*. 2010;28:5240-5246.
  13. Yoshioka H, Okamoto I, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, et al. Efficacy and safety analysis according to histology for S-1 in combination with carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: updated results of the West Japan Oncology Group LETS study. *Ann Oncol*. 2013;24:1326-1331.
  14. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2055-2062.
  15. Socinski MA, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, Page RD, et al. Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:2390-2396.
  16. Socinski MA, Langer CJ, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, et al. Safety and efficacy of weekly nab<sup>®</sup>-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:314-321.
  17. Naito Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Yoh K, et al. Phase II study of nedaplatin and docetaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Oncol*. 2011;22:2471-2475.
  18. Shukuya T, Yamanaka T, Seto T, Daga H, Goto K, Saka H, et al. Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG 5208L): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 [Epub ahead of print]
  19. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:763-774.
  20. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:665-673.
  21. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.