

INVITED REVIEW ARTICLE

肺扁平上皮癌の治療の現状と展望

妹尾 賢¹・二宮貴一郎¹・堀田勝幸^{2,3}・木浦勝行³

Treatment for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung

Satoru Senoo¹; Kiichiro Ninomiya¹; Katsuyuki Hotta^{2,3}; Katsuyuki Kiura³

¹Department of Hematology, Oncology and Respiratory Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Japan; ²Center for Innovative Clinical Medicine, ³Department of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Japan.

ABSTRACT — Squamous cell carcinoma of the lung is associated with smoking in its development and comprises about 20-30% of all lung cancers. Treatment development for squamous cell carcinoma of the lung was generally stagnant for several years. However, in the 2010s, several clinical trials showing the efficacy of immune checkpoint inhibitors or chemotherapy such as nedaplatin combination have been reported, and the number of treatment options has significantly increased. In addition, new evidence, such as findings supporting combination therapy of chemotherapy and immune checkpoint inhibitors, is being accumulated. In this review, we will describe various clinical studies mainly involving non-elderly patients with a good performance status. In addition, we will present the results of clinical trials newly reported in 2018.

(JLCC. 2018;58:325-330)

KEY WORDS — Squamous cell carcinoma of the lung, Cytotoxic (anticancer) drug, Immune checkpoint inhibitor

Corresponding author: Katsuyuki Hotta.

要旨 — 肺扁平上皮癌は、発生機序に喫煙との関連が強い癌腫であり、肺癌全体の約20~30%を占めている。肺扁平上皮癌に対する細胞障害性抗癌剤を用いた治療開発の多くは限定的であった。しかし2010年代に入り、ネダプラチン+ドセタキセル併用療法の有効性や免疫チェックポイント阻害薬に関連した臨床試験の報告がなされるようになり、治療選択肢が大きく増えることとなった。さらに近年、化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の

併用療法などの新たなエビデンスも創られつつある。本稿では、非高齢者かつ performance status が良好な症例を主たる対象とした各種臨床研究について紹介する。また、既存のエビデンスに加えて、2018年に入り新たに報告された試験結果を紹介したい。

索引用語 — 肺扁平上皮癌、細胞障害性抗癌剤、免疫チェックポイント阻害薬

緒言

肺扁平上皮癌は発生機序に喫煙との関連が指摘されており、部位としては中枢発生が多い。喫煙者の減少に伴い近年では減少傾向にあるが、依然として肺癌全体の約20~30%を占めている。^{1,2} その治療は非扁平上皮癌と比較してエビデンスに乏しく、なかなか目のみることができなかった。しかし近年では扁平上皮癌も含めた免

疫療法の臨床研究が広く行われ、様々なエビデンスが出てきており脚光を浴びている。本稿では、非高齢者かつ performance status が良好な症例を対象とした各種臨床研究のエビデンスを紹介する。また、現在進行中であり今後の結果が待たれる研究についても紹介したい。なお、肺癌の診療に関わるエビデンスは日進月歩に創生されているが、本稿は2018年6月7日の時点で書き綴ったことを付記する。

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学；岡山大学病院 ²新医療研究開発センター、³呼吸器・アレルギー

内科。
論文責任者：堀田勝幸。

細胞障害性抗癌剤

古くは、肺非小細胞癌（NSCLC：non-small cell lung cancer）において非扁平上皮癌と扁平上皮癌とで区別されることはなく、一律の治療が行われてきた。21世紀の初頭には、プラチナ製剤と第3世代抗癌剤が1次治療における標準療法とみなされるようになった。その根拠の1つが2007年に本邦から報告されたFACS試験である。未治療進行のNSCLC症例を対象に、シスプラチン+イリノテカンに対して、シスプラチン+ゲムシタビン、カルボプラチン+パクリタキセル、シスプラチン+ビノレルビンをそれぞれ比較する試験が行われ、いずれも生存成績は拮抗していた。³

同様にその後2008年に報告された試験で、シスプラチン+ゲムシタビンとシスプラチン+ペメトレキセドが比較検討された。全体では後者の前者に対する生存非劣性効果が認められたが、サブグループ解析で非扁平上皮癌患者に対してはシスプラチン+ペメトレキセドで全生存期間（OS：overall survival）の延長効果を認め、扁平上皮癌では逆にシスプラチン+ペメトレキセドが劣るという結果であった。⁴その後ペメトレキセドは進行・再発NSCLCに適応拡大されたが、扁平上皮癌に対する投与は勧められないこととなった。また抗血管内皮増殖因子（VEGF：vascular endothelial growth factor）抗体であるベバシズマブは、第II相試験においてGrade3以上の肺出血が9.1%に認められ、扁平上皮癌に限ると4例/13例（31%）と高率であった。⁵その後の検討で扁平上皮癌が出血高リスクの1つと考えられ、⁶NSCLCでは非扁平上皮癌に限った開発が行われることとなった。これらの2剤により非扁平上皮癌は治療選択肢が増える一方で、扁平上皮癌に対する治療開発はしばらく停滞した時期があった。

2015年になり、肺扁平上皮癌に対する新たな選択肢が本邦から報告された。進行肺扁平上皮癌を対象とした初回全身化学療法としてのネダプラチン+ドセタキセルとシスプラチン+ドセタキセルの比較試験で、前者においてOSは有意に延長していた（中央値：13.6ヶ月 vs 11.6ヶ月、OS-HR [hazard ratio]=0.81 [95% CI：0.65～1.02]、 $p=0.037$ ）。⁷ネダプラチンはもともとNSCLCに対して適応を有していたが、本エビデンスを通して肺扁平上皮癌における同薬の位置づけがより明確となった。

以上から、進行・再発肺扁平上皮癌に対する初回標準治療の1つとして、現在プラチナ製剤+第3世代抗癌剤の併用療法があげられる。しかし細胞障害性抗癌剤のみではOS中央値で1年程度しか期待できず、十分な治療成績とは言い難い。後に述べる免疫チェックポイント阻害薬により治療選択肢が大きく広がっていくこととな

る。

キナーゼ阻害薬

肺癌の領域でdriver oncogeneが注目されるようになって久しく、現在ではEGFR(epidermal growth factor receptor)、ALK(anaplastic lymphoma kinase)、ROS1(c-ros oncogene 1)、BRAF(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)の4種類の遺伝子変異/転座に対して、それぞれに対応したキナーゼ阻害薬が承認されている。肺癌診療ガイドライン2017年版において、扁平上皮癌では「EGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座の検索は必須ではないが、診断が生検や細胞診などの微量の検体の場合においては、腺癌が含まれない組織でもEGFR遺伝子変異、ALK遺伝子転座などの検索を考慮する」(日本肺癌学会。肺癌診療ガイドライン2017年版)とされる。EGFR、ALK、ROS1、BRAFを検索した結果、driver oncogeneが陽性であることが判明した場合は、対応したキナーゼ阻害薬を投与することが勧められる。ただし留意点として、EGFR遺伝子変異に対するチロシンキナーゼ阻害薬の有効性を証明した試験において扁平上皮癌症例は少数であり、それらをまとめて解析した報告では扁平上皮癌に対する効果は限定的であった。⁸加えて、キナーゼ阻害薬による間質性肺疾患の発症リスク因子の1つに喫煙が指摘されているが、⁹扁平上皮癌症例は喫煙歴を有することが多い。そのため間質性肺疾患の発症リスクが高い可能性があることを念頭に置く必要がある。

免疫チェックポイント阻害薬

この数年間で、扁平上皮癌を含めたNSCLCに対する免疫チェックポイント阻害薬の開発・臨床導入には目覚ましいものがある。現在、抗PD-1(programmed cell death 1)抗体であるニボルマブとペムプロリズマブ、および抗PD-L1(programmed cell death ligand 1)抗体であるアテゾリズマブが認可に至っている。

1次治療における免疫チェックポイント阻害薬は、PD-L1発現が50%以上の症例に対するペムプロリズマブのみ承認されている。根拠となるのは、PD-L1 \geq 50%で全身化学療法未施行のIV期NSCLC症例を対象としたKEYNOTE-024試験である。本試験でEGFR遺伝子変異およびALK遺伝子転座も有する症例は除外された。この試験でペムプロリズマブは、プラチナ製剤併用化学療法との比較において無増悪生存期間（PFS：progression free survival）ならびにOSで有意に延長効果を示した（PFS-HR=0.50 [95% CI：0.37～0.68]、 $p<0.001$ ；OS-HR=0.60 [95% CI：0.41～0.89]、 $p=0.005$ ）。組織型別のサブグループ解析がOSについて行われており、扁平上皮癌に限ってもそのHRは全体のものとほぼ同等であっ

た.^{10,11} 以上より PD-L1 $\geq 50\%$ 以上の症例では組織型にかかわらずペムプロリズマブが標準治療と位置づけられている。

1次治療における化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用について検討した negative study も存在する。全身化学療法未施行の IV 期あるいは再発肺扁平上皮癌を対象として、化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）に抗 CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4) 抗体であるイピリムマブを3コース目から併用した際の有効性を検証する試験である。残念ながらこの試験では、イピリムマブ併用による OS 延長効果は証明されなかった(中央値: 13.4 ヶ月 vs 12.4 ヶ月, OS-HR 0.91 [95% CI : 0.77~1.07], $p=0.25$)。¹²

2次治療以降で、第一に認可されたのはニボルマブである。プラチナ製剤投与後の肺扁平上皮癌を対象とした第 III 相試験 (CheckMate 017 試験) が行われ、ニボルマブはドセタキセルと比較して有意に OS を延長した (中央値: 9.2 ヶ月 vs 6.0 ヶ月, HR=0.59 [95% CI : 0.44~0.79], $p<0.001$)。またその OS-HR の点推定値は、PD-L1 $\geq 1\%$ 亜群 (OS-HR=0.69) と PD-L1 $<1\%$ 亜群 (OS-HR=0.58) とでほぼ同じであった。¹³ 2次治療以降について扁平上皮癌に限定した臨床試験を行っているのは、現在ニボルマブのみである。

ペムプロリズマブは、PD-L1 $\geq 1\%$ でプラチナ製剤投与後の NSCLC 症例を対象とした KEYNOTE-010 試験において、ドセタキセルと比較して有意に OS を延長させた。本試験でペムプロリズマブ投与群は 2 mg/kg 群と 10 mg/kg 群 (いずれも 3 週毎) の 2 群に分かれており、標準治療であるドセタキセル群も含めた 3 群のデザインであったが、2 mg/kg 群と 10 mg/kg 群のいずれもドセタキセル群と比較して有意に OS を延長させた (2 mg/kg 群: 中央値 10.4 ヶ月, OS-HR=0.71 [95% CI : 0.58~0.88], $p=0.0008$; 10 mg/kg 群: 中央値 12.7 ヶ月, OS-HR=0.61 [95% CI : 0.49~0.75], $p<0.0001$; ドセタキセル群: 中央値 8.5 ヶ月)。なお現在認可されている投与量は、KEYNOTE-024 試験で設定された 200 mg/body であるので留意されたい。組織別にみると、腺癌では OS-HR=0.63、扁平上皮癌では OS-HR=0.74 であり、各々概ね類似の HR 値をもって、ペムプロリズマブ投与群に良好な結果が得られている。¹⁴

抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブについては、PD-L1 発現不問のプラチナ製剤既治療 NSCLC を対象とした OAK 試験において、ドセタキセルとの比較が行われた。全体の解析において、OS の有意な延長効果が認められ (中央値 13.8 ヶ月 vs 9.6 ヶ月, OS-HR=0.73 [95% CI : 0.62~0.87], $p=0.0003$)、扁平上皮癌に限定したサブグループ解析でも OS-HR=0.73 と同等の効果の深さを示し

た。本試験では腫瘍細胞 (TC : tumor cells) に加え、腫瘍浸潤免疫細胞 (IC : tumor-infiltrating immune cells) の PD-L1 発現 (SP142 抗体) をそれぞれ 0~3 の 4 段階で測定している。TC 0 かつ IC 0 症例 (TC, IC ともに PD-L1 発現割合が 1% 未満の症例) についても OS-HR=0.75 という同等の有効性が示された。¹⁵ 加えてペムプロリズマブのコンパニオン診断薬である 22C3 抗体を用いた PD-L1 発現の検討でも、PD-L1 陰性腫瘍に対するアテゾリズマブの OS 延長効果が認められた。¹⁶ なお、厚生労働省の発行したアテゾリズマブの最適使用推進ガイドラインによれば、「扁平上皮癌の患者では、TC 0 かつ IC 0 群において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、扁平上皮癌の患者においては PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が TC 0 かつ IC 0 であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する」¹⁷ とされており、念のためここに付記しておく。

ここまでをまとめると、化学療法の適応となる肺扁平上皮癌を診断した際にはまず PD-L1 発現を確認する必要がある。特に生検や細胞診といった微量な検体での診断の場合は、EGFR や ALK などの driver oncogene 検索を考慮する。PD-L1 $\geq 50\%$ の症例には 1 次治療としてペムプロリズマブが、2 次治療ではプラチナ製剤併用化学療法が推奨される。PD-L1 $<50\%$ の症例には 1 次治療としてプラチナ製剤併用化学療法、2 次治療として抗 PD-[L]1 抗体薬が推奨される。この場合、どの免疫チェックポイント阻害薬が最適かという点については、直接的な比較試験がないため明確な回答はない。一方、PD-L1 $<1\%$ の症例および PD-L1 発現の程度が不明な症例に対してはペムプロリズマブのデータはなく、他の既承認の抗 PD-[L]1 抗体薬に限られる。

プラチナ製剤併用化学療法および免疫チェックポイント阻害薬投与後の治療

現在確立した選択肢として肺癌診療ガイドライン 2017 年版で推奨されているのは、ドセタキセル、ドセタキセル+ラムシルマブ、S-1 である。元来ドセタキセルはプラチナ製剤併用化学療法後の標準治療としての地位を確立していたが、2014 年に報告された REVEL 試験で、ドセタキセル+ラムシルマブ併用療法はドセタキセル単剤と比較して OS の延長効果を示した (中央値: 10.5 ヶ月 vs 9.1 ヶ月, OS-HR=0.86 [95% CI : 0.75~0.98], $p=0.023$)。扁平上皮癌に限ったサブグループ解析でも HR =0.88 と同等の効果が示されている。¹⁸ ラムシルマブ投与に際しては出血リスクなどに注意が必要ではあるが、投与可能な症例については組織型に関わらず積極的に上

乗せを検討する必要がある。また EAST-LC 試験ではドセタキセルと S-1 の比較が行われ、OS についてドセタキセルに対する S-1 の非劣性が証明された (中央値 12.5 ヶ月 vs 12.8 ヶ月, OS-HR=0.95 [95% CI : 0.83~1.07, 非劣性マージン 1.2], $p=0.38$)。扁平上皮癌に限ったサブグループ解析でも OS-HR=0.88 と良好な値であった。¹⁹ この結果より S-1 も選択肢の 1 つと考えられる。

今後の展望

全身化学療法未施行の IV 期肺扁平上皮癌を対象として、EGFR に対する完全ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であるネシツムマブの上乗せ効果を検証した SQUIRE 試験の報告がある。化学療法併用群 (シスプラチン+ゲムシタピン+ネシツムマブ) と単独群 (シスプラチン+ゲムシタピン) の比較で、併用群で OS 延長効果が確認された (中央値 11.5 ヶ月 vs 9.9 ヶ月, OS-HR=0.84 [95% CI : 0.74~0.96], $p=0.01$)。²⁰ ネシツムマブはこの結果を受けて米国で 2015 年 11 月に、欧州で 2016 年 2 月に承認されているが、本邦では未承認である。その後、未治療 IV 期の肺扁平上皮癌の日本人症例を対象とした無作為化比較第 II 相試験が行われた。計 183 例が登録され、上記と同様の 2 レジメンのいずれかに 1 : 1 で無作為割付されるデザインで、ネシツムマブ群において、主要評価項目である OS の有意な延長効果が認められた (中央値 14.9 ヶ月 vs 10.8 ヶ月, OS-HR=0.66 [95% CI : 0.47~0.93], $p=0.001$)。²¹ これらをもって、本邦でのネシツムマブの薬事承認に今後期待したい。

現在、細胞障害性抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法についてのエビデンスも創られつつある。肺扁平上皮癌 (PD-L1 発現は問わない) に対する細胞障害性抗癌剤とアテゾリズマブの併用療法の有効性を検証する IMpower131 試験は、カルボプラチン+パクリタキセル+アテゾリズマブ (A 群) とカルボプラチン+ナブパクリタキセル+アテゾリズマブ (B 群)、カルボプラチン+ナブパクリタキセル (C 群 : 対照群) の 3 群比較試験である。2018 年 3 月に B 群の PFS が C 群と比較して優れていたことがプレスリリースされ、2018 年 6 月に米国臨床腫瘍学会で報告された (PFS 中央値 6.3 ヶ月 vs 5.6 ヶ月, PFS-HR=0.71 [95% CI : 0.60~0.85], $p=0.0001$)。^{22,23} OS については中間解析で有益性を確認されておらず、さらに今後の解析が待たれる。ペムプロリズマブに関連した試験として、KEYNOTE-407 試験の 2 次中間解析結果が 2018 年 6 月に米国臨床腫瘍学会で報告された。未治療 IV 期の肺扁平上皮癌 (PD-L1 発現は問わない) を対象として、化学療法 (カルボプラチン+パクリタキセルあるいはカルボプラチン+ナブパクリタキセル) に対するペムプロリズマブの上乗せ効果を検討し

た試験である。²⁴ 主要評価項目である OS, PFS のいずれも統計学的基準を満たしていた (OS-HR=0.64 [95% CI : 0.49~0.85], $p=0.0008$; PFS-HR=0.56 [95% CI : 0.45~0.70], $p<0.0001$)。しかし、観察期間中央値が 7.8 ヶ月と短いことに留意が必要である。

また、免疫チェックポイント阻害薬同士の併用として CheckMate 227 試験を紹介する。本試験は全身化学療法未施行の IV 期あるいは再発の NSCLC 全体を対象とし、ニボルマブとイピリムマブの併用療法について検討している。免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として腫瘍遺伝子変異 (TMB : tumor mutational burden) が注目されているが、当該試験で設定された高 TMB (100 万塩基あたり 10 変異以上を有する) の NSCLC 症例について、ニボルマブ+イピリムマブ療法はプラチナ製剤併用療法と比較して PFS を有意に延長した (中央値 7.2 ヶ月 vs 5.5 ヶ月, PFS-HR 0.58 [95% CI : 0.41~0.81], $p<0.001$)。高 TMB の NSCLC 症例のうち約 3 割は扁平上皮癌であったが、扁平上皮癌に限定したサブグループ解析でも PFS-HR=0.63 とニボルマブ+イピリムマブ療法群で良好な結果であった。²⁵ ただし、こちらも OS の解析結果は未発表で、その結果の確認が肝要である。

最後に肺扁平上皮癌におけるバイオマーカーについての展望を述べる。免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として PD-L1 発現の評価は重要であるが、PD-L1 は同一症例でも時間経過や治療によって発現の程度が変化するとされており、バイオマーカーとして不完全であるかもしれない。近年 TMB が注目されており、特に肺扁平上皮癌は高 TMB、高免疫原性腫瘍であり、²⁶ 免疫チェックポイント阻害薬の良い適応と考えられてきた。TMB と免疫チェックポイント阻害薬の治療効果には相関があり、また TMB と PD-L1 は独立したバイオマーカーであったとの報告もある。²⁷ TMB も PD-L1 同様に時間経過や治療で変わってくる可能性が指摘されているが、今後免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として PD-L1 だけでなく、TMB も組み合わせて用いられるようになる可能性がある。²⁸ ネシツムマブは、腫瘍細胞の EGFR 蛋白発現が効果のバイオマーカーになることが報告されている。²⁹ ネシツムマブの有害事象として皮疹や高マグネシウム血症などがあり、将来的に効果と毒性のバランスを考えるにあたり事前の EGFR 蛋白発現測定を検討されていくべきかもしれない。さらに組織型の診断についても、遺伝子発現から各組織型を識別できたとする報告が散見されている。³⁰ 将来的に次世代シーケンサーを用いた解析結果から組織型、driver oncogene、免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子などの判断をすべて行い、precision medicine を包括的に提供する時代となる可能性もある。

結 言

以上、肺扁平上皮癌に対する治療戦略について概説した。近年、肺扁平上皮癌についても研究開発の進歩は目覚ましい。他にも数多くの臨床試験が進行中であり、今後の発表を注視していきたい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：木浦勝行[寄付金]中外製薬(株)、日本化薬(株)、小野薬品工業(株)、[委受託研究(治験等)]小野薬品工業(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、堀田勝幸[講演料など]MSD(株)、アストラゼネカ(株)、[委受託研究(治験等)]中外製薬(株)、日本イーライリリー(株)、プリストル・マイヤーズ スクイブ(株)、アステラス製薬(株)

REFERENCES

1. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:534-539.
2. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review. [Available online at <https://seer.cancer.gov/>; accessed May 13, 2018]
3. 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.
4. 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.
5. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2184-2191.
6. Sandler AB, Schiller JH, Gray R, Dimery I, Brahmer J, Samant M, et al. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2009;27:1405-1412.
7. 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 (WJOG5208L): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1630-1638.
8. Shukuya T, Takahashi T, Kaira R, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, et al. Efficacy of gefitinib for non-adenocarcinoma non-small-cell lung cancer patients harboring epidermal growth factor receptor mutations: a pooled analysis of published reports. *Cancer Sci*. 2011;102:1032-1037.
9. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1348-1357.
10. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
11. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 50\%$. *J Thorac Oncol*. 2017;12(Suppl 2):S1793-S1794.
12. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, Schneider CP, Gonzalez Mella PF, Barlesi F, et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:3449-3457.
13. 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.
14. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-1550.
15. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Clardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265.
16. Gadgeel S, Kowanz F, Zou W, Hirsch FR, Kerr KM, Gandara DR, et al. Clinical efficacy of atezolizumab (Atezo) in PD-L1 subgroups defined by SP142 and 22C3 IHC assays in 2L+ NSCLC: Results from the randomized OAK study. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 5):v460-v496.
17. 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン アテゾリズマブ(遺伝子組み換え)(販売名: テセントリク点滴静注1200mg)～非小細胞肺癌～. [Available online at: <http://www.pmda.go.jp/files/000223925.pdf>; accessed Jun 7, 2018]
18. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucicromab 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.
19. Nokihara H, Lu S, Mok TSK, Nakagawa K, Yamamoto N, Shi YK, et al. Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer). *Ann Oncol*. 2017;28:2698-2706.

20. 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.
21. Yoshioka H, Watanabe S, Sakai H, Hotta K, Takenoyama M, Yamada K, et al. Gemcitabine-cisplatin (GC)+necitumumab (N) versus GC as first-line treatment for stage IV squamous cell lung cancer (SqCLC): An open-label randomized multicenter phase Ib-II trial in Japan. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl):abstr 9038.
22. Roche. Phase III IMpower131 study showed Roche's TECENTRIQ (atezolizumab) plus chemotherapy (carboplatin and Abraxane) reduced the risk of disease worsening or death in the initial treatment of people with a type of advanced squamous lung cancer. [Available online at: <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2018-03-20.htm>; accessed May 13, 2018]
23. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Abreu DR, Hussein MA, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin+nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl): abstr LBA9000.
24. Paz-Ares LG, Luft L, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl):abstr 105.
25. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018;378:2093-2104.
26. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013;499:214-218.
27. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P, Halpenny D, et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol.* 2018; 36:633-641.
28. Cyriac G, Gandhi L. Emerging biomarkers for immune checkpoint inhibition in lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.05.006 [Epub ahead of print].
29. Paz-Ares L, Socinski MA, Shahidi J, Hozak RR, Soldatenkova V, Kurek R, et al. Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2016;27:1573-1579.
30. Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, Mogushi K, Saito T, Hara K, et al. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. *BMC Cancer.* 2016;16:760.