

# Aktuální možnosti léčby skvamózního karcinomu plic

Miloš Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie FN Plzeň

Autor v souborném sdělení uvádí rozdíly mezi skvamózními a neskvamózními karcinomy plic z hlediska klinických, fenotypových a genetických parametrů. Skvamózní karcinomy jsou obecně sdruženy s vyšším věkem nemocných, se závažnějšími komorbiditami, liší se od karcinomů neskvamózních lokalizací i méně častým metastazováním do mozku. Z genetického hlediska se liší odlišným spektrem řídících mutací, biologicky cílená léčba má u těchto nádorů jen omezené možnosti (ramucirumab, erlotinib, afatinib). Zlepšení neblahé prognózy nemocných s pokročilými skvamózními karcinomy plic přináší nově imuno-onkologická léčba s využitím monoklonálních protilátek nivolumab, pembrolizumab a pravděpodobně též atezolizumab. Prediktorem účinnosti těchto protilátek není exprese PD-L1, nadějí pro vyhledání optimálních nemocných pro tuto léčbu představuje vyšetření mutační nálože nádorové DNA.

**Klíčová slova:** skvamózní karcinomy plic, chemoterapie, cílená léčba, imuno-onkologická léčba, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab.

## Current treatment options for squamous cell carcinoma of the lung

In this concise article, the author presents the differences between squamous cell and non-squamous cell lung cancers in terms of clinical, phenotypic, and genetic parameters. Squamous cell cancers are generally associated with an older age of patients, more serious comorbidities, and less frequent metastases to the brain in comparison with non-squamous cell cancers. In terms of genetics, they have a different spectrum of driver mutations, with biologically targeted therapy having only limited possibilities in these cancers (ramucirumab, erlotinib, afatinib). More recently, immune-oncological treatment using the monoclonal antibodies nivolumab, pembrolizumab, and, possibly, atezolizumab as well, has resulted in an improvement in the dire prognosis of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. The expression of PD-L1 is not a predictor of efficacy of these antibodies; what has shown promise in identifying optimal patients for this treatment is the assessment of tumour mutation load.

**Key words:** squamous cell carcinoma of the lung, chemotherapy, targeted therapy, immune-oncological treatment, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab.

V posledních dvou desetiletích postupně přibývají důkazy o nutnosti podrobné diferenciaci nemalobuněčných karcinomů plic. Rozdíly mezi podskupinami nádorových onemocnění, skvamózními a neskvamózními karcinomy, začínají jejich odlišným klinickým obrazem a stále více rozdílů se postupně objevuje, pokud jde o nalézání fenotypových a genetických rozdílů mezi těmito morfologickými typy. Současně probíhá postupná diferenciaci každé z uvedených skupin

karcinomů plic, analyzujeme-li morfologické a zvláště pak genetické parametry. Oba histologicky definované typy – skvamózní karcinomy i adenokarcinomy představují ve skutečnosti značně heterogenní skupinu onemocnění, jejichž systematické poznávání přináší postupně informace, které mohou zlepšit účinnost dosavadních systémových léčebných postupů a zlepšit vyhlídky pacientů, kteří byli v oblasti systémové léčby pokročilých a metastazujících onemocnění ještě

donedávna odkázáni kromě možností léčby chirurgické, konkomitantní nebo sekvenční chemoradioterapie a radikální radioterapie pouze na možnost systémové léčby dvěma liniemi chemoterapie. V I. linii léčby je standardem chemoterapie s platinovým derivátem a cytostatikem III. generace (vinorelbin, paklitaxel, docetaxel, gemcitabin). Současná doporučení připouštějí i možnost podat ve II. linii erlotinib bez ohledu na negativitu aktivních mutací EGFR.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., pesek@fnplzen.cz

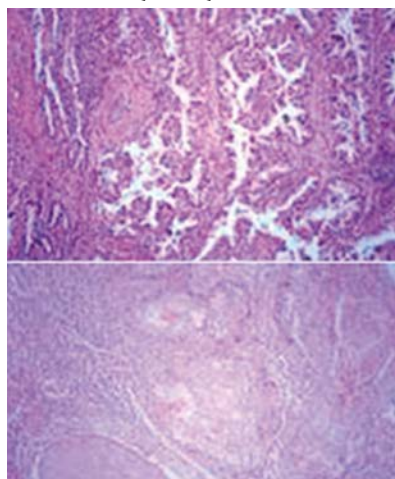
Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň, dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(4): 161–167

Článek přijat redakcí: 6. 6. 2018

Článek přijat k publikaci: 16. 7. 2018

**Obr. 1.** Jsou SQ- a NSQ-NSCLC dvě různé choroby?

	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma
	CK5 -	CK5 +
	p63 -	p63 +
	TTF +	TTF -
	CK7 +	CK7 -
	napsin A +	napsin A -

**Obr. 2.** Hlavní rozdíly mezi adenokarcinomem a skvamózním NSCLC

Parametr	Adenokarcinom	Skvamózní karcinom
Demografie pacientů	Více než dvakrát častější výskyt vs jakýkoliv jiný histologický typ karcinomu plic u žen; nejčastější histologický typ NSCLC u nekuřáků, pacienti bývají většinou mladší <sup>1-4</sup>	Častější u mužů než u žen; významnější asociace s kouřením, pacienti bývají spíše starší <sup>1-4</sup>
Lokalizace primárního nádoru	Obvykle periferní <sup>5,6</sup>	Obvykle centrálně (vyšší pravděpodobnost bronchiální obstrukce a nebo krvácení v důsledku invaze do cév) <sup>5-7</sup>
Kavitace	Nejsou typické <sup>5,6</sup>	Typický znak <sup>5,6</sup>
Stadium choroby v době diagnózy	Pacienti často při vzniku symptomů diagnostikováni již s metastatickým onemocněním <sup>8</sup>	Vyšší pravděpodobnost diagnózy v časnějších stádiích vzhledem k časnějšímu rozvoji příznaků <sup>8</sup>
Metastázy	Relativně častější metastázy do CNS <sup>9</sup>	Metastázy do CNS relativně méně časté ve srovnání s adenokarcinomem <sup>9</sup>

NSCLC – non-small cell lung cancer

1. Cetin K, et al. Clin Epidemiol 2011; 3: 139–148.
2. Pesch B, et al. Int J Cancer 2012; 131: 1210–1219.
3. Radzikowska E, et al. Ann Oncol 2002;13:1087–93.
4. Houston KA et al. Lung Cancer 2014; 86: 22–28.
5. Rosado-de-Christenson ML, et al. Radiographics 1994; 14: 429–446.
6. Nichols L, et al. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 1552–1557.
7. Ito M, et al. BMC Cancer 2012; 12: 27.
8. Hirsch FR, et al. J Thorac Oncol 2008; 3: 1468–1481.
9. Mujoomdar A, et al. Radiology 2007; 242: 882–888.

**Tab. 2.** Role věku a přidružených onemocnění u NSCLC (1, 2)

Výskyt skvamózního i neskvamózních typů NSCLC je asociován s vyšším věkem
■ V čase diagnózy je ve věku ≥ 65 let cca 60% pacientů se skvamózním NSCLC, ve srovnání s cca 50% pacientů s adenokarcinomem <sup>1</sup>
Starší pacienti s NSCLC (≥70 let) jeví ve srovnání s mladšími pacienty (< 70 let) vyšší výskyt závažných přidružených onemocnění, včetně kardiovaskulárních onemocnění a CHOPN (2)
U pacientů ve věku ≥70 let, mají ti se skvamózním NSCLC vyšší výskyt přidružených onemocnění ve srovnání s pacienty s neskvamózním NSCLC <sup>2</sup>

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; NSCLC – non-small cell lung cancer

1. Cetin K, et al. Clin Epidemiol 2011; 3: 139–148.
2. Janssen-Heijnen ML, et al. Lung Cancer 1998; 21: 105–113.

Nemocní s pokročilými skvamózními karcinomy plic přicházejí obvykle s agresivní chorobou, která má horší prognózu než karcinomy neskvamózní (1, 2, 3, 4).

Třebaže výskyt karcinomů skvamózních je asociován s vyšším věkem (věkový průměr i medián činí v České republice 67 let) je v čase diagnózy ve věku ≥ 65 let více pacientů se

skvamózními karcinomy, pacienti s tímto typem nádoru ve věku ≥ 70 let mají navíc i vyšší výskyt přidružených onemocnění.

Přítomnost těchto komorbidit je asociována s kratším přežitím nemocných. Mezi tyto komorbidity, které jsou rovněž asociovány s kouřením, které má nejsilnější asociaci právě se skvamózními karcinomy patří zejména CHOPN, časté

asociace jsou zde i s renálním selháním, hypertenzí, ischemickou srdeční chorobou, intestinální ischemií, a s častým výskytem infekcí (5, 6).

Skvamózní karcinomy se častěji vyskytují centrálně, jsou častějšími nádory u mužů, často se prezentují kavitacemi. V porovnání s adenokarcinomy je zde vzhledem k jejich častější centrální lokalizaci větší pravděpodobnost zachytu v časnějších stádiích a méně často metastazují do mozku (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Od adenokarcinomů se liší odlišnými imunohistochemickými profily barvení, a také spektrem podtypů definovaných na základě vyšetření molekulárních markerů. Zatímco u adenokarcinomů plic je již známo několik řídících mutací, díky kterým některé podskupiny těchto nádorů mohou být úspěšně léčeny biologicky cílenou léčbou, u skvamózních karcinomů plic možnosti cílené terapie nejsou známy (14, 15).

Mezi oběma skupinami nádorů jsou prokázány rozdíly v účinnosti různých schémat chemoterapie i v efektivitě antiangiogenních preparátů (16, 17).

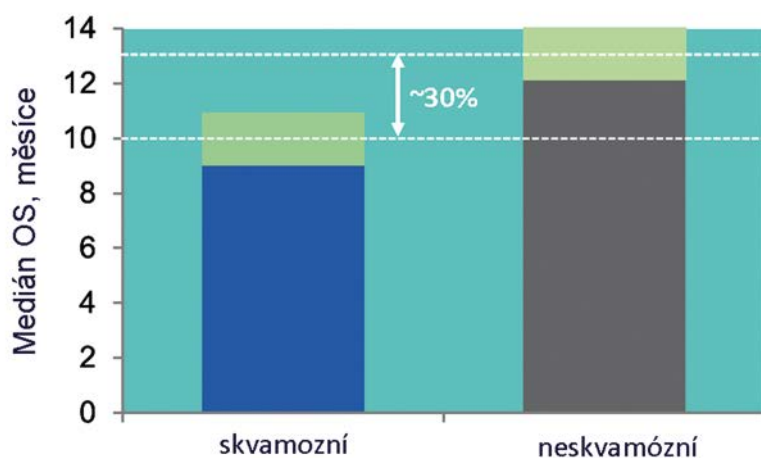
Hledání nových terapeutických cílů pro skupiny nemocných s oběma typy nádorů je o to naléhavější, že většina nemocných s nemalobuněčnými karcinomy plic je diagnostikována v pokročilých stádiích nemoci, a že pětileté relativní přežití se v posledních dvou desetiletích zlepšuje jen minimálně.

Při rozhodování o volbě léčebné strategie musíme proto vycházet z podrobné klinické diagnózy, přesného určení stadia nemoci, zjištění morfolgie a genetiky nádorového onemocnění, s vědomím, že nemocní se skvamózními karcinomy plic mají obvykle horší vyhlídky na prodloužení života a zlepšení jeho kvality z důvodů vyššího věku, přítomnosti závažných komorbidit, horšího stavu výkonnosti, ať už z důvodu pokročilého nádorového onemocnění, nebo v důsledku komorbidit. V neposlední řadě i chybění účinné léčebné modality efektem srovnatelné s účinky biologicky cílených léků u některých podskupin neskvamózních karcinomů plic. Antiangiogenní léčba bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií není indikována u skvamózních karcinomů pro riziko masivních, život ohrožujících krvácení z dýchacích cest.

Určitý posun v oblasti cílené léčby skvamózních karcinomů představuje možnost využití antiangiogenní substance ramucirumabu

**Obr. 3.** Pokročilý skvamózní NSCLC je agresivní onemocnění s horší prognózou než neskvamózní NSCLC, bez ohledu na léčbu (1–6)

V recentních klinických studiích byl medián OS po léčbě 1. linie u pacientů s pokročilým skvamózním NSCLC 9–11 měsíců (4, 6) ve srovnání s 12–14 měsíci u pacientů s pokročilým onemocněním jiné než skvamózní histologie (3–6)



Založeno na výsledcích studií fáze III s různými režimy léčby v 1. linii pokročilého NSCLC<sup>1-4</sup>  
světlé části sloupců reprezentují rozmezí

NSCLC – non-small cell lung cancer; OS – overall survival  
1. Wilson DO, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 85–89.  
2. Veronesi G, et al. *Ann Intern Med* 2012; 157: 776–784.  
3. Sandler A, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.  
4. Socinski MA, et al. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2055–2062.  
5. Paz-Ares LG, et al. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895–2902.  
6. Scagliotti GV et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.

**Tab. 3.** Asociace skvamózního NSCLC s významnými komorbiditami znesnadňuje léčbu tohoto onemocnění (1–4)

- Mnoho pacientů se skvamózním NSCLC vykazuje v čase diagnózy přidružená onemocnění spojená s věkem nebo s kouřením (1–3)
- Výskyt komorbidit je v čase diagnózy u pacientů se skvamózním NSCLC vyšší (64%) než u pacientů s jinými typy karcinomu plic (1)
- Tyto komorbidity komplikují léčbu pacientů
  - Přítomnost komorbidit je asociována s kratším přežitím (2, 3)
  - V jiné studii u NSCLC měli pacienti se závažnými komorbiditami podobné přežití jako ostatní pacienti, ale vyšší výskyt specifických nežádoucích příhod stupně 3/4 v důsledku chemoterapie (4)

Nežádoucí příhoda (stupeň 3/4)	Pacienti se závažnými komorbiditami	Pacienti bez závažných komorbidit	Hodnota p
Febrilní neutropenie	12 %	5 %	0,01
Úmrtí na febrilní neutropenii	3 %	0 %	0,03
Trombocytopenie	46 %	36 %	0,03

NSCLC – non-small cell lung cancer  
1. Janssen-Heijnen ML, et al. *Lung Cancer* 1998; 21: 105–113.  
2. Asmis TR, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 54–59.  
3. Putila J, Guo NL. *PLoS One* 2014; 9: e100994.  
4. Grønberg BH, et al. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2225–2234.

v kombinaci se systémovou chemoterapií (24). U chemoterapií předléčených EGFR neselektovaných nemocných bylo prokázáno delší přežití při léčbě afatinibem než při podávání erlotinibu (18) (obrázek 12).

Novou kapitolou v této dosud nepříznivé oblasti jsou poznatky z nového oboru léčby zhoubných nádorů – imunoonkologie. K dispozici jsou monoklonální protilátky zaměřené na kontrolní body imunitní odpovědi – tzv. osa PD-1/PD-L1. Podání těchto protilátek vede k re-

aktivaci imunitní odpovědi proti nádorovým buňkám. V současnosti jsou známy výsledky řady klinických studií s preparáty nivolumabem, pembrolizumabem a atezolizumabem. Tyto výsledky znamenají ve svých důsledcích změny klinické praxe a především zvýšení procenta dlouhodobě žijících nemocných v porovnání s těmi, kteří jsou léčeni chemoterapií.

Studie CheckMate 017 porovnávala účinnost nivolumabu v porovnání s docetaxelem ve druhé linii u nemocných s pokročilým nebo me-

tastazujícím skvamózním nemalobuněčným karcinomem. Tabulka 13 dokumentuje schéma této randomizované studie fáze III. Graf 14 ukazuje rozdíly v celkovém přežití nemocných léčených nivolumabem v porovnání s léčenými docetaxelem (graf 15). Dokládá přetrvávání téměř trojnásobného přežití u intent to treat populace po dvou letech jako důkaz skutečnosti, že statisticky významná vyšší pravděpodobnost přežití je doložitelná i 2 roky po zahájení terapie. Jako prediktor účinnosti míry odpovědi na léčbu nivolumabem byla zvažována exprese PD-L1. Tento parametr, který má prediktivní význam pro účinnost nivolumabu u nemocných s neskvamózními karcinomy plic však u nemocných se skvamózními karcinomy plic nemá dle studie CheckMate 017 vliv na procento pacientů přeživších déle než 1 rok – graf 16 (19, 20).

K podobným výsledkům dospěla i studie KEYNOTE 10, s využitím pembrolizumabu ve 2. linii léčby NSCLC také v porovnání s docetaxelem. Také zde bylo prokázáno statisticky významně prodloužené přežití, ani v této studii nebyl prokázán rozdíl v přežití nemocných se skvamózními karcinomy podle exprese PD-L1 v nádorové tkáni (21).

Prodloužení času do progresu nádoru i zvýšená pravděpodobnost dlouhého přežití u nemocných léčených ve 2. linii byly prokázány i studií OAK s použitím protilátky atezolizumabu (22). Imunoterapie pembrolizumabem vedla ke statisticky významnému zvýšení léčebných odpovědí i v první linii léčby skvamózních i neskvamózních pokročilých karcinomů plic v porovnání s chemoterapií platinovými dublety (23).

Perspektivním prediktorem účinnosti imunoterapie protilátkami proti PD-1 a PD-L1 se jeví mutační nálož v genu nádorových buněk. Předpokládá se, že nádory s vyšší mutační náloží (TML – tumor mutation load) jsou více imunogenní než nádory, které mají tento ukazatel nízký. Nádory silných kuřáků tak v důsledku vyšších počtů mutací a v důsledku toho i vyšší imunogenicity nádorů tak podle dosavadních výsledků analýz lépe reagují na immuno-onkologickou léčbu než nádory nekuřáků. Nádory vhodné pro biologicky cílenou terapii, nesoucí mutace EGFR, ALK a ROS1, což jsou naopak nádory typické pro nekuřáckou populaci. Jejich mutační nálož a s ní zřejmě související imunogenita jsou nižší v porovnání s nádory kuřáků.

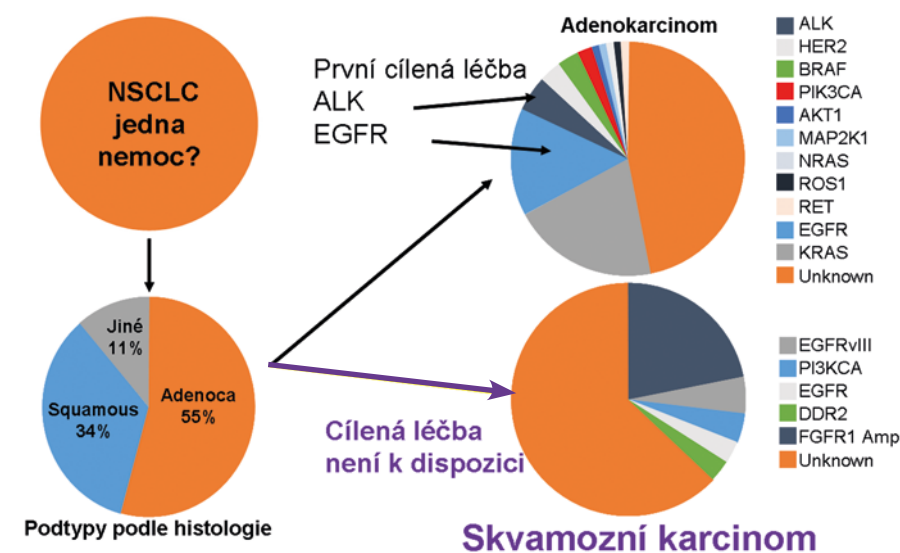
**Tab. 4.** Léčbu NSCLC dále komplikuje vliv kouření i na další onemocnění kromě karcinomu plic (1)

Kouření je formálně považováno za jeden z kauzálních faktorů pro vznik u 21 onemocnění, včetně kardiovaskulárních onemocnění a CHOPN (1), souhrnná data z 5 kohortových studií (n = 954 029 pacientů ve věku ≥ 55 let) také ukázala vyšší úmrtnost z příčin, které předtím nebyly identifikovány jako související s kouřením

Onemocnění	RR (95 % CI) úmrtí
Renální selhání	2,0 (1,7; 2,3)
Hypertenzní srdeční choroba	2,4 (1,9; 3,0)
Intestinální ischemie	6,0 (4,5; 8,1)
Infekce	2,3 (2,0; 2,7)
Jiná respirační onemocnění	2,0 (1,6; 2,4)
Karcinom prostaty	1,4 (1,2; 1,7)
Karcinom prsu	1,3 (1,2; 1,5)
Jaterní cirhóza	3,1 (2,6; 3,7)

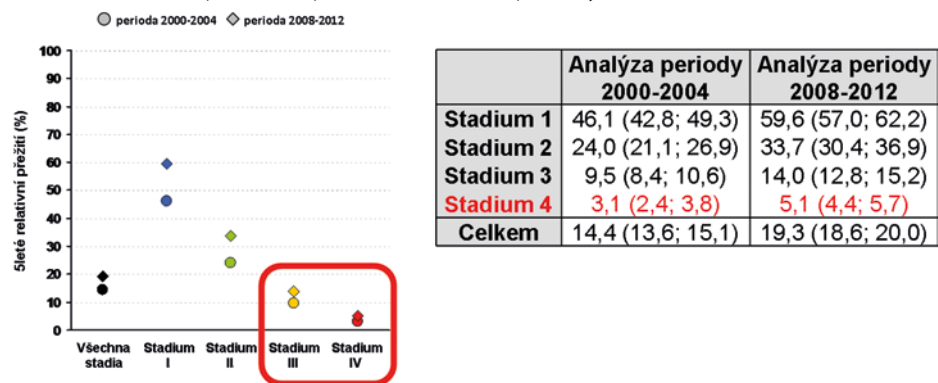
Tato relativně vyšší přidavná zátěž chorobami souvisejícími s kouřením dále komplikuje péči o pacienty se skvamózním NSCLC.  
CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; NSCLC; NSCLC – non-small cell lung cancer  
1. Carter BD, et al. N Engl J Med 2015; 372: 631–640.

**Obr. 4.** Evoluce NSCLC – definice podtypů na základě vyšetření molekulárních markerů



Li T, et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 1039–1049.

**Obr. 5.** Sleté relativní přežití se za posledních 10–15 let u pokročilých stadií NSCLC téměř nezměnilo ...



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

V posledních dnech byly publikovány studie s využitím kombinace nivolumab – ipilimumab. Efekt této kombinace souvisí dle publikovaných údajů rovněž s mutační náloží nádorové DNA (25). Nověji bylo prokázáno, že imuno-onkologická léčba s použitím atezolizumabu významně prodlužuje život nemocných s lokálně pokročilými NSCLC v kombinaci s předchozí konkomitantní chemoradioterapií (26).

## Závěr

V současné době zůstává léčbou první linie pokročilých skvamózních karcinomů plic kombinovaná chemoterapie orientovaná histologickým typem, u stadia IIIB je léčbou první volby konkomitantní nebo sekvenční chemoradioterapie.

V případě selhání této léčby přichází v úvahu léčba druhé linie. Její indikací by měla být radiologická nebo klinicky doložená progresse nádoru po selhání systémové léčby první linie. Stav výkonnosti nemocných by měl být v rozmezí PS 0–2, věk nemocného by neměl být rozhodujícím faktorem pro indikaci léčby 2. linie.

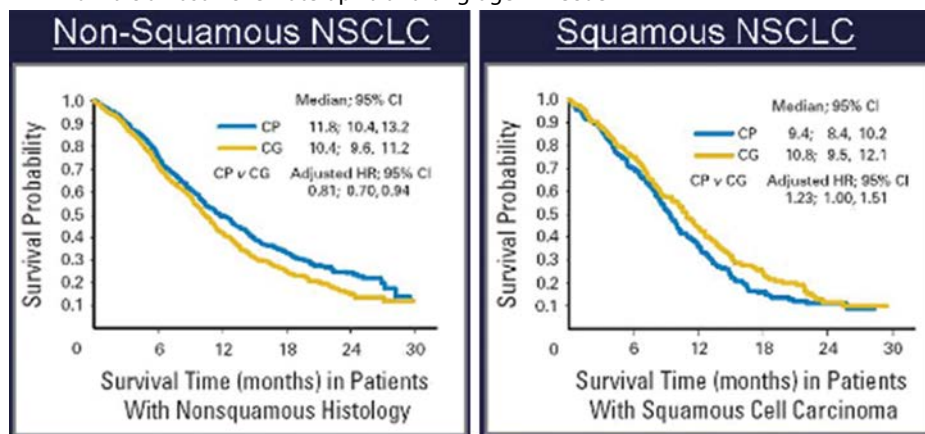
Do začátku tohoto roku přicházely v úvahu pro léčbu druhé linie nemocných se skvamózními karcinomy plic pouze docetaxel a erlotinib. Analýzy klinických studií dokládají, že léčba druhé linie bývá v průměru indikována přibližně u 50 % nemocných, kterým byla podána chemoterapie 1. linie.

V současné době je již hrazena ve druhé linii pokročilých skvamózních karcinomů plic léčba imuno-onkologická – preparátem Opdivo – nivolumabem, ve fixní dávce 240 mg v i.v. infuzi 1x za 2 týdny. Tato léčba prokazatelně a významně prodlužuje život nemocných, zlepšuje jeho kvalitu, zvyšuje naději na dlouhodobé přežití, a nemá pro pacienty nejvíce obávané nežádoucí účinky chemoterapie, jako jsou nauzea, zvracení, alopecie a neurotoxické nežádoucí účinky. Naproti tomu jsou známy některé nežádoucí účinky imuno-onkologické léčby zprostředkované zvýšenou autoimunní reaktivitou. K nejzávažnějším, potenciálně i život ohrožujícím nežádoucím účinkům z této oblasti, patří pneumonitidy a kolitidy.

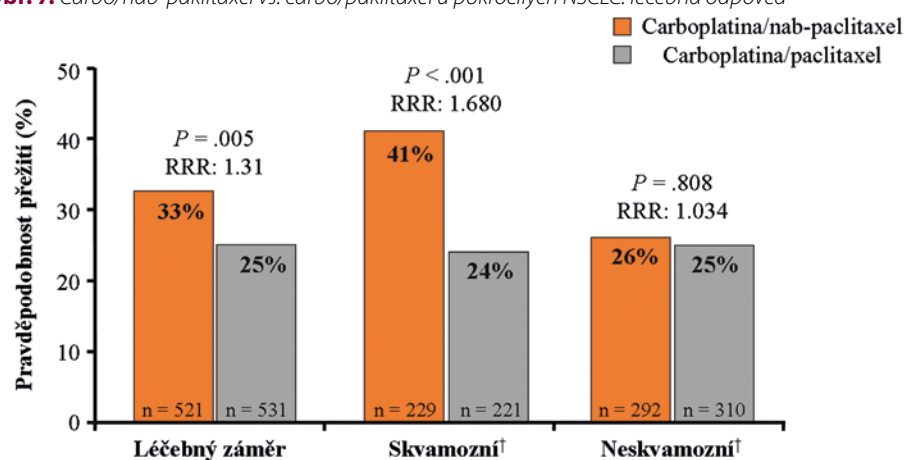


**Obr. 6.** Jsou SQ- a NSQ-NSCLC dvě různé choroby?

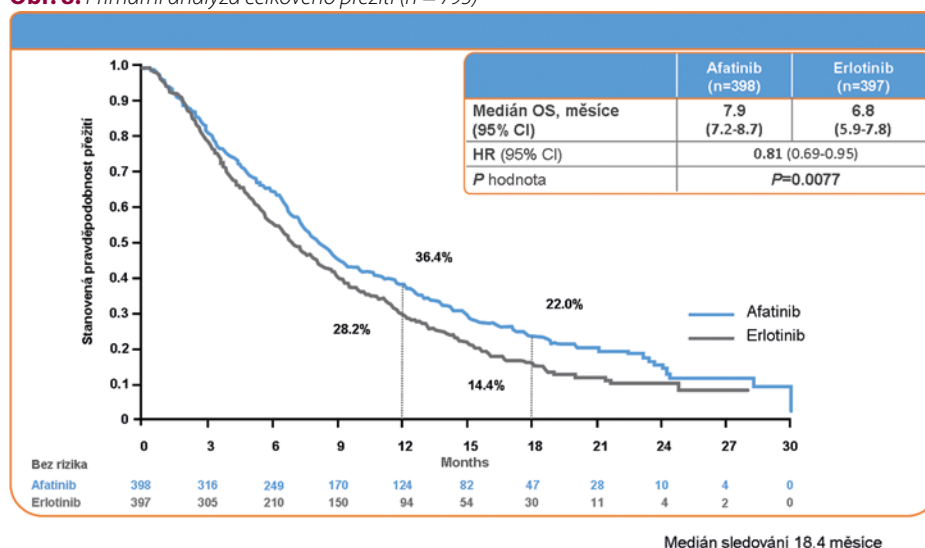
Různá citlivost k chemoterapii a anti-angiogenní léčbě



Pemetrexed i bevacizumab určeny pro léčbu neskvamózních pacientů

**Obr. 7.** Carbo/nab-paklitaxel vs. carbo/paklitaxel u pokročilých NSCLC: léčebná odpověď\*\*Nezávislé hodnocení radiologem. †Nebyl předurčený cíl. Interakce  $P$  hodnoty pro histologii = .036

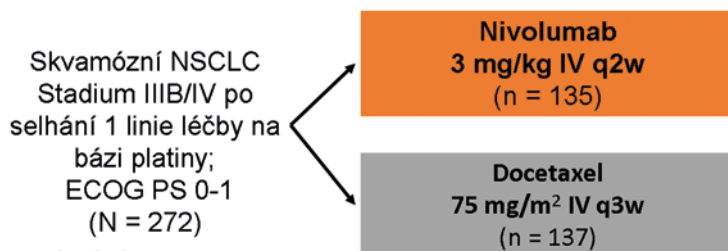
Socinski MA, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 2055–2062.

**Obr. 8.** Primární analýza celkového přežití ( $n = 795$ )

Soria, et al. Lancet Oncol. 2015; 16: 897.

**Obr. 9.** CheckMate 017: nivolumab vs. docetaxel u již předlčených pacientů s pokročilým nebo metastazujícím skvamózním SQ NSCLC

• Randomizovaná studie fáze III

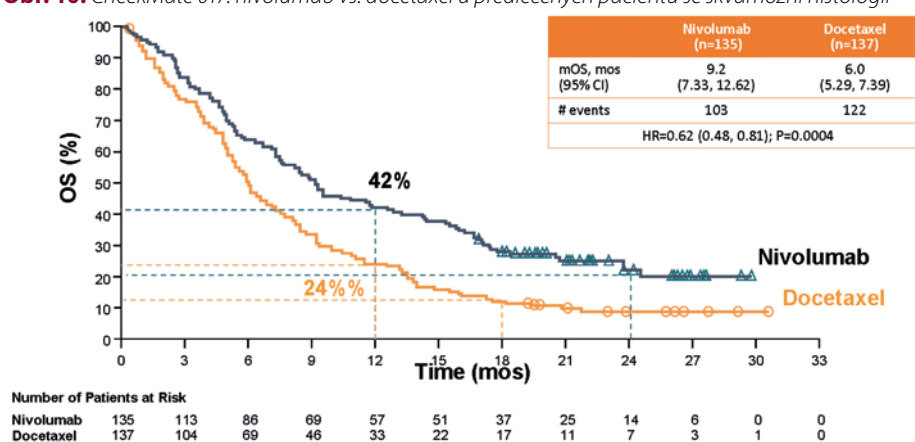


• Primární cíl: OS

• Sekundární cíle: ORR, PFS, korelace mezi expresí PD-L1 a účinností, QoL

Brahmer J, et al. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123–135.

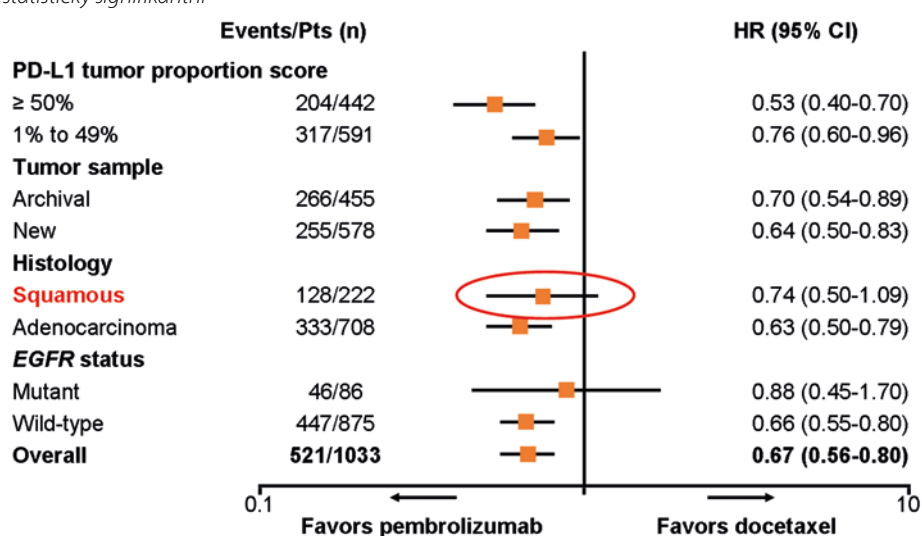
**Obr. 10.** CheckMate 017: nivolumab vs. docetaxel u předlčených pacientů se skvamózní histologií



Based on August 2015 DBL. Symbols refer to censored observations. Minimum follow-up for survival: 18 months. DBL – database lock; HR – hazard ratio; ITT – intent-to-treat; mOS – median OS; mos – months; NSCLC – non-small cell lung cancer; OS – overall survival.

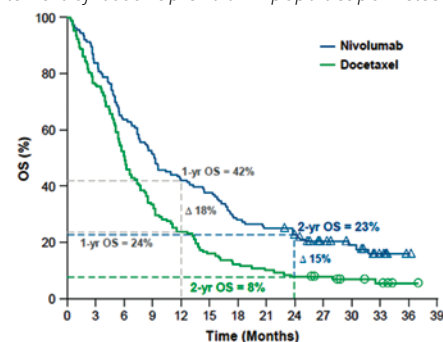
Reckamp K, et al. Oral presentation at WCLC 2015: 736.

**Obr. 14.** KEYNOTE-010 (pembrolizumab vs. docetaxel u PD-L1 ≥ 1%); rozdíl v přežití nebyl u SQ-NSCLC statisticky signifikantní



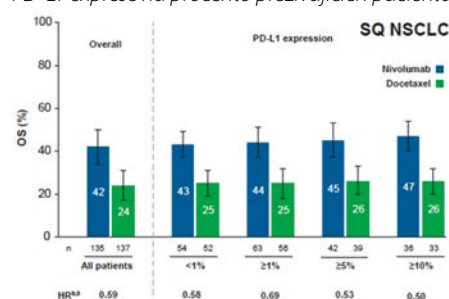
Herbst, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1540.

**Obr. 11.** Nivolumab vs. docetaxel u sq-NSCLC: téměř trojnásobné přežití u ITT populace po 2 letech



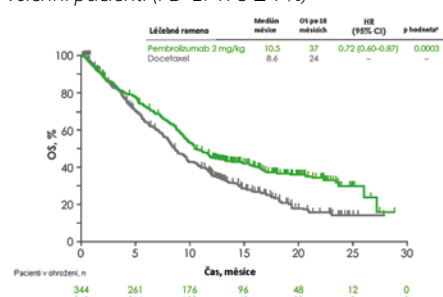
Borghaei, et al. *J Clin Oncol* 34, 2016(Suppl; abstr 9025).

**Obr. 12.** CheckMate 017: 1leté přežití, bez vlivu PD-L1 exprese na procento přežívajících pacientů



Borghaei, et al. *J Clin Oncol* 34, 2016(Suppl; abstr 9025).

**Obr. 13.** KEYNOTE-010: update celkového přežití Všichni pacienti (PD-L1 TPS ≥ 1%)



Analýza k 31. březnu 2016.

\*Formální statistické porovnání rozdílu mezi léčebnými rameny nebylo provedené; proto jsou p hodnoty jen nominální.

CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizika; PFS – přežívání bez progresu onemocnění; PD-L1 – ligand receptoru programované buněčné smrti 1; TPS – proporční nádorové skóre.

Herbst RS, et al. ESMO 2016 Poster presentation. Abstract LBA48.

## LITERATURA

1. Cetin K, et al. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 139–148.
2. Pesch B, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131: 1210–1219.
3. Radzikowska E, et al. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002; 13: 1087–1093.
4. Houston KA, et al. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004–2009. *Lung Cancer* 2014; 86: 22–28.
5. Nichols L, et al. Causes of death of patients with lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1552–1557.
6. Hirsch FR, et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1468–1481.
7. Rosado-de-Christenson ML, et al. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994; 14: 429–446.
8. Mujoomdar A, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 2007; 242: 882–888.
9. Janssen-Heijnen ML, et al. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 1998; 21: 105–113.
10. Asmis TR, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 54–59.
11. Putila J, Guo NL. Combining COPD with clinical, pathological and demographic information refines prognosis and treatment response prediction of non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014; 9: e100994.
12. Grønberg BH, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2225–2234.
13. Carter BD, et al. Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med* 2015; 372: 631–640.
14. Li T, et al. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1039–1049.
15. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012; 489: 519.
16. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
17. Socinski MA, 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.
18. Soria, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 897.
19. Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 123–135.
20. Borghaei, et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9025).
21. Herbst, 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(10027): 1540.
22. Rittmeyer, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated NSCLC (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255.
23. Reck M, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833.
24. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, 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 Aug 23; 384(9944): 665–73.
25. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. This article was published on April 16, 2018, at NEJM.org.
26. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017.