

CASE REPORT

ペムブロリズマブ投与後に心嚢ドレナージを要した 非小細胞肺癌 4 例の検討

酒井祐輔¹・中尾心人¹・荒川総介¹・
鈴木悠斗¹・藤田浩平¹・村松秀樹¹

The Evaluation of Four Cases of Non-small Cell Lung Cancer Requiring Pericardial Drainage After Pembrolizumab Therapy

Yusuke Sakai¹; Makoto Nakao¹; Sosuke Arakawa¹;
Yuto Suzuki¹; Kohei Fujita¹; Hideki Muramatsu¹

¹Department of Respiratory Medicine, Kainan Hospital, Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, Japan.

ABSTRACT — **Background.** There have been a few reported cases of cardiac tamponade with several response patterns to pembrolizumab, such as pseudo-progression and a mixed response. **Case.** We evaluated 4 patients (67-79 years old) with stage IV non-small cell lung cancer. Three cases were adenocarcinoma, and one was squamous cell carcinoma. In two of the four cases, pericardial effusion accumulated while the reduction in the primary lung lesion was maintained. Another of the four cases showed a mixed response, with pericardial effusion increasing while the primary lesion shrank. The remaining patient experienced increasing pericardial effusion with increasing primary lesion volume. As the primary lesion size in this case was reduced at follow-up after pericardial drainage and there was no re-accumulation of pericardial fluid, we considered it to be one of pseudo-progression. In addition, in three of the four cases, pericardial effusion was observed before treatment with pembrolizumab. **Conclusion.** We encountered four lung cancer patients who developed pericardial effusion after pembrolizumab therapy. These cases have rarely been reported.

(JLCC. 2019;59:482-486)

KEY WORDS — Pembrolizumab, Immune checkpoint inhibitor, Pericardial effusion, Mixed response, Pseudo-progression

Corresponding author: Makoto Nakao.

Received April 14, 2019; accepted July 22, 2019.

要旨 — **背景.** ペムブロリズマブ投与後に、pseudo-progression や mixed response などの反応パターンを示しながら心タンポナーデを発症した症例の報告は少ない。当院にてペムブロリズマブ投与後に心タンポナーデを呈し、心嚢ドレナージを施行した症例を 4 例経験した。**症例.** 症例は 67~79 歳の IV 期非小細胞肺癌患者で腺癌が 3 例、扁平上皮癌が 1 例であった。ペムブロリズマブ投与後、4 例中 2 例は原発巣縮小を維持しながら心嚢水のみ増悪を認めた。1 例は心嚢水が増加する一方で、同時期に原発巣が縮小しており、mixed response を示し

た。残りの 1 例は原発巣増大とともに心嚢水が増加し、心嚢ドレナージ後の経過観察中に原発巣の縮小を認め、心嚢水の再貯留もなかったことから pseudo-progression を起こしたと考えられた。4 例中 3 例でペムブロリズマブ投与前に心嚢水の貯留を認めていた。**結論.** ペムブロリズマブ投与後に著明な心嚢水貯留を認めた症例を 4 例経験した。貴重な経験と考え、報告する。

索引用語 — ペムブロリズマブ, 免疫チェックポイント阻害薬, 心嚢水貯留, Mixed response, Pseudo-progression

¹愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院呼吸器内科。
論文責任者：中尾心人。

受付日：2019 年 4 月 14 日，採択日：2019 年 7 月 22 日。

はじめに

ペムプロリズマブはT細胞に発現する programmed death 1 (PD-1) に対するヒト化モノクローナル抗体で、進行非小細胞肺癌に対して頻用される薬剤の一つである。しかし、実臨床での効果や安全性についての検討は未だ十分ではなく、今後適切に同薬剤を使用していくにあたりさらなる情報の集積が必要である。免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) には様々な反応パターンが知られているが、当院にてペムプロリズマブ投与後に原発巣の縮小と心タンポナーデを呈した症例を4例経験したので、報告する。

症例 (Table 1)

症例1 : 76歳男性, 右上葉肺腺癌 (cT3N2M1a, stage IVA UICC 第8版) と診断し, 初回治療でカルボプラチン (AUC 5)/ペメトレキセド (500 mg/m²) 併用療法の化学療法を1コース, 二次治療でドセタキセル (60 mg/m² 3週毎) を2コース施行したが増悪し, 三次治療でペムプロリズマブ (200 mg/body 3週毎) を使用した。ペムプロリズマブ9コース後に原発巣は縮小を維持していたが, 心嚢水貯留による心タンポナーデを発症し心嚢ドレナージを要した。心嚢水細胞診は陽性であった。ペムプロリズマブを中止し後治療のカルボプラチン (AUC 5)/ナパタリタキセル (75 mg/m² day 1, 8, 15) へ移行後は心嚢液は再貯留することなく経過していたが, 3コース後に原発巣の増大で腫瘍進行を確認した。

症例2 : 67歳女性, 左上葉肺腺癌 (cT3N3M1c, stage IVB UICC 第8版) に対し, 初回治療でペムプロリズマブ (200 mg/body 3週毎) を4コース施行した。原発巣は縮小し奏効していたが, Grade 1の薬剤性肺障害が出現し投与を中止した。投与中止から7週間後に原発巣は縮小を維持したまま心タンポナーデを発症し, 心嚢ドレナージを施行した。心嚢水細胞診は疑陽性であった。その後心嚢水再貯留は認めなかったが, 癌性胸膜炎などの腫瘍増悪により永眠された。

症例3 : 79歳男性, 縦隔型肺腺癌 (cT0N3M1a, stage IVA UICC 第8版) に対し, 初回治療でペムプロリズマブ (200 mg/body 3週毎) を2コース施行した。投与前に心嚢水を認めた。原発巣と一塊となった縦隔リンパ節は縮小したが, 心タンポナーデを発症し, 心嚢ドレナージを施行した (Figure 1a~1d)。心嚢水細胞診は陽性であった。その後, 10日後にも心タンポナーデを再発し心嚢ドレナージを施行するも, 心嚢内に隔壁形成を認め, 心嚢水のコントロール不良や全身状態悪化のため永眠された。

症例4 : 67歳女性, 左上葉肺扁平上皮癌 (cT1bN3M1b, stage IVA UICC 第8版) と診断し, カルボプラチン (AUC 5)/S-1 (120 mg/body day 1~14) 併用療法を5コース施行した後に病勢増悪し, 二次治療でペムプロリズマブ (200 mg/body 3週毎) を1コース施行した。原発巣の増大とともに心タンポナーデを発症し, 心嚢ドレナージを行った (Figure 2a~2d)。その後ペムプロリズマブの投与は行わなかったが, 6週後のCTで心嚢水は再貯留することなく, 原発巣は縮小した (Figure 2e, 2f)。また三次治療でゲムシタピン (1000 mg/m² day 1, 8) 単剤療法施行後に, 四次治療としてニボルマブを投与した。ニボルマブ (3 mg/kg 2週毎) 投与後は心嚢水の再貯留なく, 原発巣が縮小し奏効した。

考察

当院においてペムプロリズマブ投与後に心嚢水が急速に貯留し, 心嚢ドレナージを要した症例を4例経験した。心嚢水貯留の原因としては, 癌の進行や pseudo-progression, 免疫関連有害事象 (immune related adverse events : irAE) としての心膜炎などが考えられる。ICIの反応は従来の殺細胞性抗腫瘍剤の反応と異なり, 新規病変が出現しながら原発巣が縮小したり (mixed response), 一旦増大してから縮小したり (pseudo-progression), また急速な増悪を認めたり (hyperprogressive disease), 様々な反応パターンが知られている。¹⁻³

Table 1. Characteristics of Four Patients

Case No.	Age (years)	Sex	Histology	PS	PD-L1 (TPS 22c3)	Pericardial effusion before pembrolizumab treatment	Pericardial fluid cytology	Pericardial fluid lymphocyte ratio	Response to pembrolizumab
1	76	male	adenocarcinoma	1	60%	-	positive	not available	PD
2	67	female	adenocarcinoma	1	70%	+	suspicious	27%	PD or irAE
3	79	male	adenocarcinoma	2	95%	+	positive	16%	mixed response
4	67	female	squamous cell carcinoma	2	100%	+	negative	86%	pseudo-progression

PS: performance status; PD-L1 (TPS 22c3): programmed death-ligand 1 (tumor proportion score); PD: progressive disease.

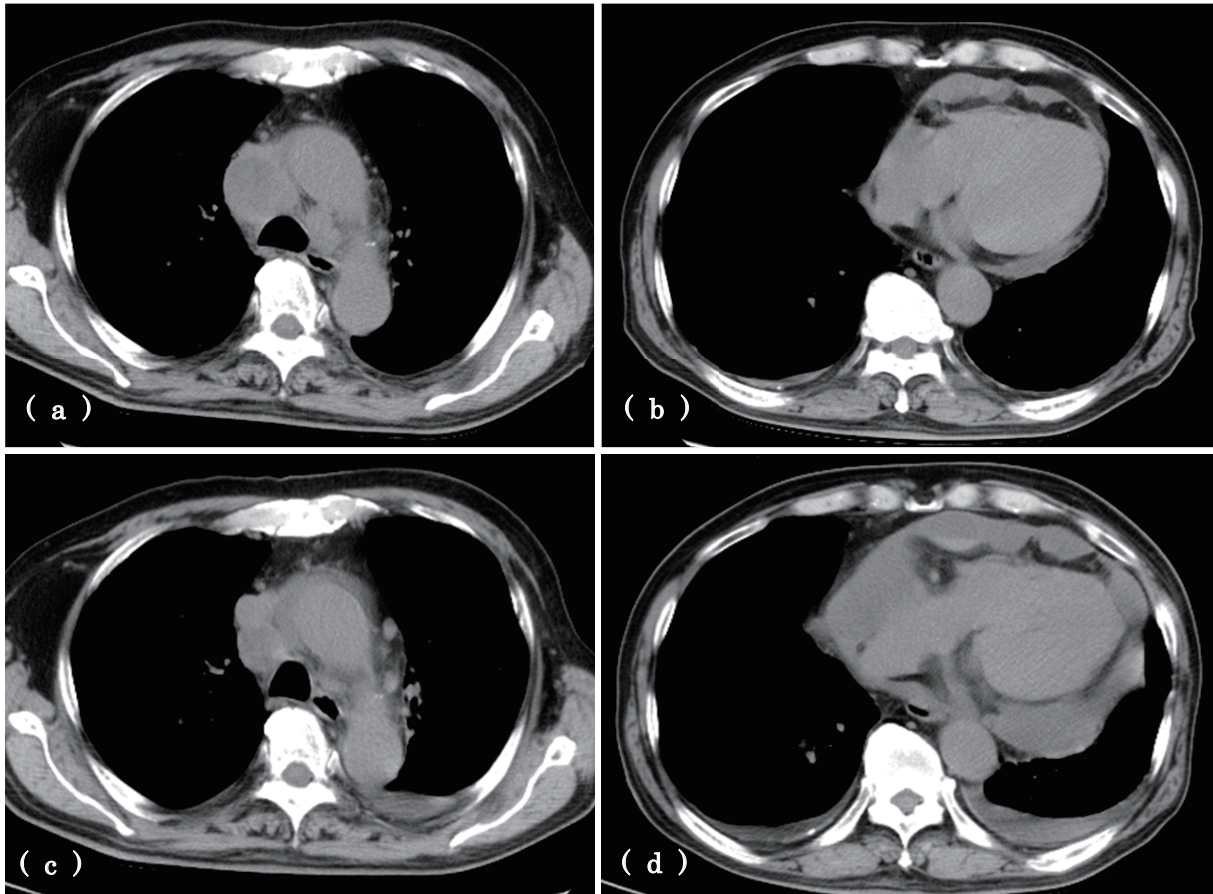


Figure 1. Chest computed tomography (CT). Mediastinal lymph node swelling because of lung adenocarcinoma before pembrolizumab treatment (a). There was pericardial effusion before pembrolizumab treatment (b). The mediastinal lymph nodes shrank after pembrolizumab treatment (c); however, pericardial effusion increased, and cardiac tamponade developed (d).

今回の症例について、症例1, 2は原発巣の縮小後に縮小を維持しつつも心タンポナーデを発症している。症例1ではペムプロリズマブ投与前に心嚢水は認めず、原発巣が縮小した後に心嚢水が出現してきており、さらに心嚢水細胞診が陽性であることから腫瘍進行と考えている。症例2ではペムプロリズマブ投与前に心嚢水を認めており、原発巣の縮小を維持しつつも心嚢水が増悪している。心嚢水の原因がirAEかどうかを鑑別する際に、他のirAEも起こしているかどうかを考慮される。⁴ 症例2はペムプロリズマブによる薬剤性肺障害も発症しており、この症例での心嚢水増悪はirAEあるいは腫瘍進行によるものの可能性が考えられた。症例3は治療開始前から存在した心嚢水が増悪と同時期に原発巣が縮小しており、mixed responseを呈した。ペムプロリズマブ市販直後調査では非小細胞肺癌3468例中、有害事象として心タンポナーデが3例、心嚢液貯留が4例(重複あり)と稀であり、⁵ また心嚢水は細胞診陽性であり腫瘍進行によるものと考えたが、後方視的にはirAEの可能性も考

慮すべきであったかもしれない。症例4ではペムプロリズマブ投与後に両側胸水出現を伴いながら原発巣と心嚢水が同時期に増悪し、心嚢ドレナージュ後の経過観察中に原発巣は縮小しておりpseudo-progressionと判断した。症例4では心嚢水はリンパ球優位の所見であったが、pseudo-progressionとirAEのいずれも心嚢水細胞分画でリンパ球比率が上昇することが報告されており、⁶ 両者の正確な鑑別は困難である。

これまでにペムプロリズマブ投与後に心嚢水貯留を認めた症例報告^{4,7}があるが、ペムプロリズマブ投与後にpseudo-progressionやmixed responseを呈しながら心タンポナーデを発症した症例の報告は、検索した限り本邦においてはこれまでにない。ICI投与後の心嚢水貯留の原因特定が重要であるが、本報告で示した4例のようにその正確な鑑別は難しいと思われる。今後のICI投与後の心嚢水貯留例に対する診療の最適化に際して、さらなる症例の蓄積や検討が望まれる。

ペムプロリズマブと同じ抗PD-1抗体のニボルマブに

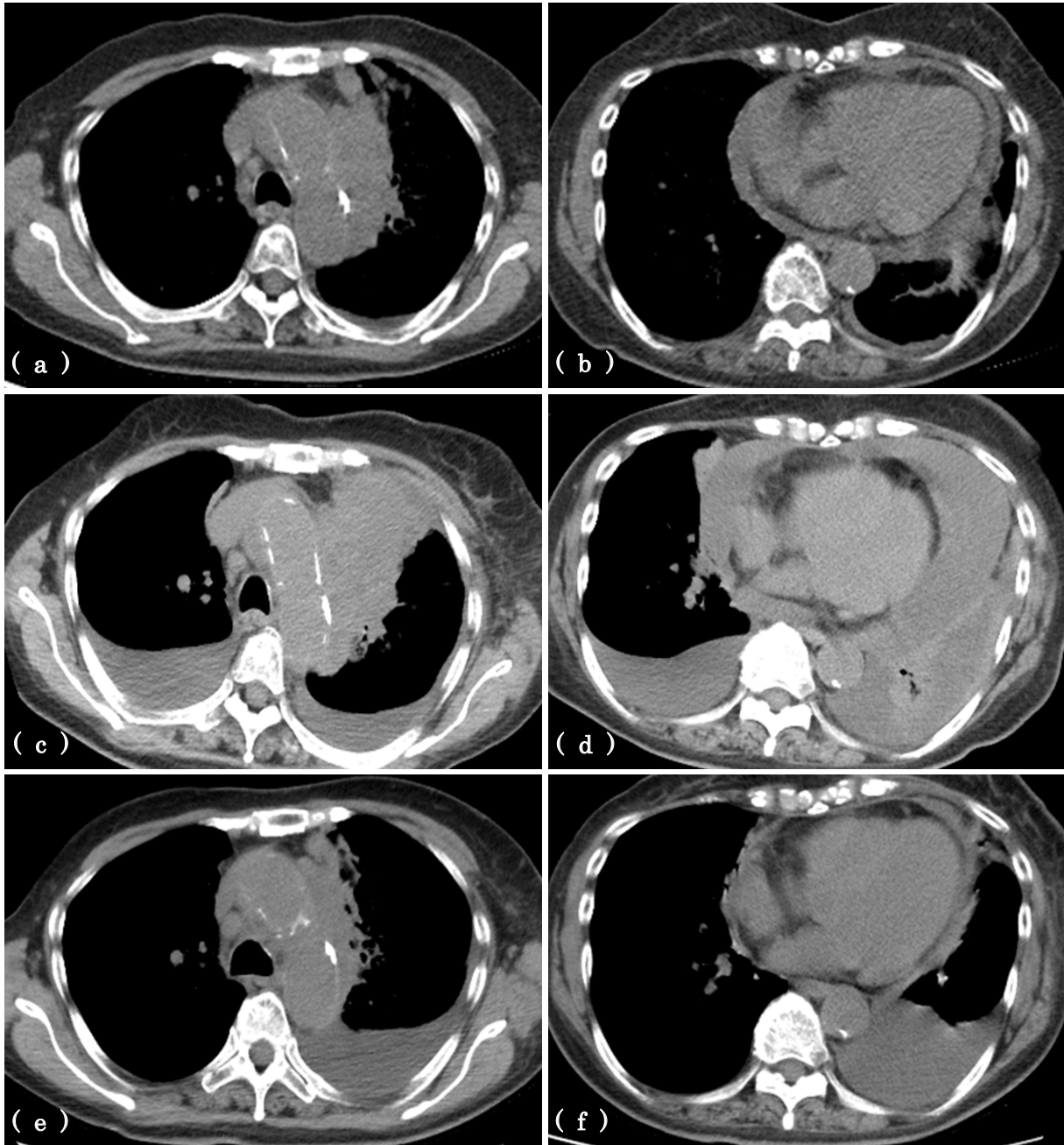


Figure 2. Chest computed tomography (CT). Primary lesion at the left upper lobe before pembrolizumab treatment (a). There was pericardial effusion before pembrolizumab treatment (b). The primary lesion size and pericardial effusion increased at the same time (c, d). Six weeks later, the primary lesion had shrunk (e), and there was no re-accumulation of pericardial effusion (f).

においても同剤投与後に心タンポナーデを発症し心嚢ドレナージを要した症例が報告されており,^{6,8-11} 心嚢ドレナージ後もニボルマブ投与を継続し長期奏効している症例もある。^{6,8} 今回の我々の4症例では、心嚢水貯留はRECIST version1.1に基づいて癌の進行と判断しペムブロリズマブ投与は中止したが、ICI投与例において従来

の評価基準では効果判定が適切でない可能性が指摘されている。¹ ICI投与後に心嚢水が急速に増加するものの他の病変で縮小が得られ、心嚢ドレナージ後に心嚢水のコントロールができた場合には、ICIを継続投与するかは各症例に応じた十分な検討を要すると思われる。

結 語

ペムブロリズマブ投与後に急速に心嚢水が貯留し心嚢ドレナージを要した4症例を報告した。今後、ICI使用後の心タンポナーデについてさらなる検討が必要と思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本報告の4症例の診療にあたり、多くのご協力およびご指導をいただきました当院循環器内科の先生方、呼吸器内科佐藤英文先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第59回日本肺癌学会学術集会で発表した。

REFERENCES

1. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7412-7420.
2. Katz SI, Hammer M, Bagley SJ, Aggarwal C, Bauml JM, Thompson JC, et al. Radiologic Pseudoprogression during Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13:978-986.
3. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018;4:1543-1552.
4. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Soe MH. Pericardial effusion due to pembrolizumab-induced immunotoxicity: A case report and literature review. *Curr Probl Cancer*. 2019. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2019.01.001.
5. MSD 株式会社. キイトルーダ市販直後調査の結果報告 (2017年10月).
6. Kolla BC, Patel MR. Recurrent pleural effusions and cardiac tamponade as possible manifestations of pseudoprogression associated with nivolumab therapy- a report of two cases. *J Immunother Cancer*. 2016;4:80.
7. Tachihara M, Yamamoto M, Yumura M, Yoshizaki A, Kobayashi K, Nishimura Y. Non-parallel anti-tumour effects of pembrolizumab: a case of cardiac tamponade. *Respirol Case Rep*. 2019;7:e00404.
8. Nesfeder J, Elsensohn AN, Thind M, Lennon J, Domsy S. Pericardial effusion with tamponade physiology induced by nivolumab. *Int J Cardiol*. 2016;222:613-614.
9. Kushnir I, Wolf I. Nivolumab-Induced Pericardial Tamponade: A Case Report and Discussion. *Cardiology*. 2017;136:49-51.
10. Malhotra N, Schoen MW, Kichura AB, Poddar N, Helmy T. Pericardial Effusion with Tamponade Physiology as an Immune-related Adverse Event Secondary to Nivolumab. *J Cardiol & Cardiovasc Ther*. 2018;10:1-3.
11. Vittorio A, Sharma R, Siejka D, Bhattarai K, Hardikar A. Recurrent Pericardial Effusion While Receiving Nivolumab for Metastatic Lung Adenocarcinoma: Case Report and Review of the Literature. *Clin Lung Cancer*. 2018;19:e717-e720.