

CASE REPORT

## ニボルマブ増量後に2回目のpseudoprogressionを認めた 非小細胞肺癌の1例

中邨亮太<sup>1</sup>・美藤文貴<sup>1</sup>・大杉修二<sup>1</sup>

### Non-small Cell Lung Cancer with Second Pseudoprogression After an Increase in the Nivolumab Dose: a Case Report

Ryota Nakamura<sup>1</sup>; Fumitaka Mito<sup>1</sup>; Shuji Osugi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Japan Community Health care Organization (JCHO) Kobe Central Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** A phenomenon called “pseudoprogression” sometimes occurs during cancer immunotherapy. Pseudoprogression takes the form of tumor enlargement or the appearance of new lesions. **Case.** A 73-year-old man visited our hospital because of dyspnea on exertion. Chest radiography showed left pleural effusion. A cytologic study of the pleural fluid revealed non-small cell lung cancer. The patient received two courses of carboplatin and paclitaxel therapy. Progression of disease was documented, and nivolumab monotherapy at 180 mg/body (3 mg/kg) was started. After one course, left pleural effusion increased temporarily (the first instance of pseudoprogression). Starting with the eighth course, the dose of nivolumab was increased to 240 mg/body. A few days later, the patient noticed fatigue. Computed tomography showed increased pericardial effusion. After pericardiocentesis, no reaccumulation of pericardial effusion was observed. Because the levels of tumor markers consistently decreased, we judged the second episode of pericardial effusion to be the second instance of pseudoprogression. **Conclusion.** In treatment with immune checkpoint inhibitors, a dosage increase may cause pseudoprogression. When increasing the dose of immune checkpoint inhibitors, physicians should monitor patients for any change in their general condition caused by pseudoprogression.

(JLCC. 2019;59:1167-1170)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, Immune checkpoint inhibitor, Nivolumab, Pseudoprogression

Corresponding author: Shuji Osugi.

Received August 20, 2019; accepted September 27, 2019.

**要旨** — **背景.** がん免疫療法では効果に先行し、一時的に腫瘍が増大、もしくは新病変が出現する pseudoprogression と呼ばれる現象を認めることがある。 **症例.** 73歳男性。X年5月に労作時呼吸困難感を自覚し、当院を受診した。左胸水貯留を認め、胸水細胞診から非小細胞肺癌と診断した。X年6月から初回治療としてカルボプラチン+パクリタキセル療法を2コース実施した。X年8月から二次治療としてニボルマブ単剤療法を開始した。1コース終了後に左胸水の一時的な増加を認めた。8コース目に180 mg/body (3 mg/kg) から240 mg/bodyに増量した後に、倦怠感が出現し、心嚢液の増加を認め

た。心嚢穿刺を行ったところ、それ以降は心嚢液の再貯留を認めなかった。腫瘍マーカーは一貫して低下傾向を認め、2回目の pseudoprogression と判断した。 **結論.** 免疫チェックポイント阻害薬による治療では、薬剤の増量後に2回目の pseudoprogression を示し得る。免疫チェックポイント阻害薬を増量した際は pseudoprogression による全身状態の変化がないか注意が必要である。

**索引用語** — 非小細胞肺癌, 免疫チェックポイント阻害薬, ニボルマブ, Pseudoprogression

<sup>1</sup>JCHO 神戸中央病院呼吸器内科.  
論文責任者: 大杉修二.

受付日: 2019年8月20日, 採択日: 2019年9月27日.

緒言

免疫チェックポイント阻害薬による治療では、従来の殺細胞性抗がん剤による治療では見られなかった治療反応を認めることがある。Pseudoprogressionはその治療反応を示す用語の1つであり、一般にがん免疫療法を行った患者で、治療効果に先行して、一時的に腫瘍が増大、もしくは新病変が出現した際に使用される。<sup>1</sup> 今回、ニボルマブ開始後だけでなく、ニボルマブ増量後に2回目のpseudoprogressionを認めた1例を経験したので報告する。

症例

症例：73歳男性。  
 主訴：労作時呼吸困難感。  
 既往歴：狭心症。  
 生活歴：喫煙20本/日、50年間。

身長：160 cm, 体重：60 kg.

治療経過：X年4月下旬から労作時呼吸困難感が出現し、同年5月上旬に当院を受診した。同日撮影した胸部X線で左大量胸水を認めた(Figure 1a)。血液検査および胸水検査ではCEA(血清：3182.7 ng/ml, 胸水：9187.2 ng/ml)、CA19-9(血清：742.2 U/ml, 胸水：214.9 U/ml)の高値を認めた。胸水検体からセルブロックを作製し、

Table 1. An Immunohistochemical Analysis of Pleural Fluid Cell Block

Positive marker	Negative marker
MOC31	TTF-1
	Naspin A
	p40
	CK5/6
	D2-40
	Calretinin

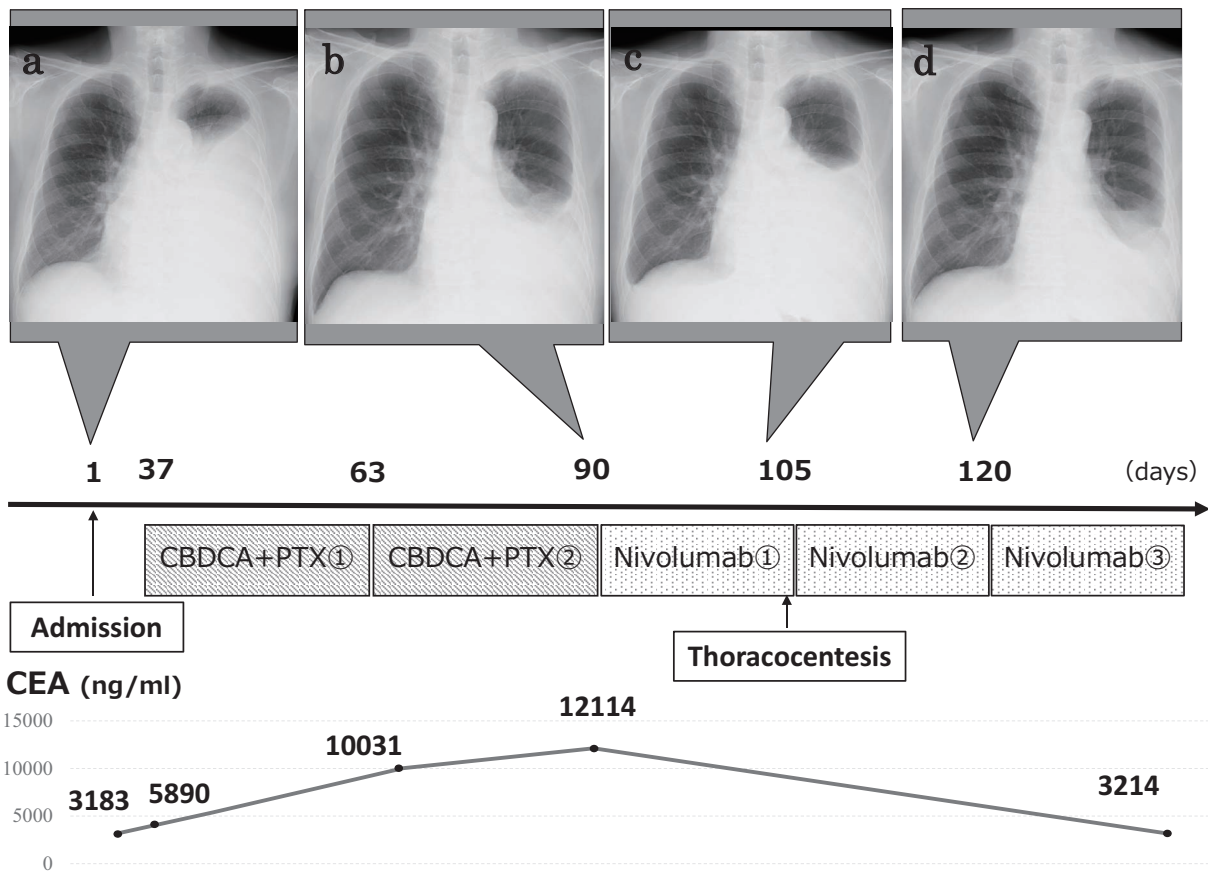
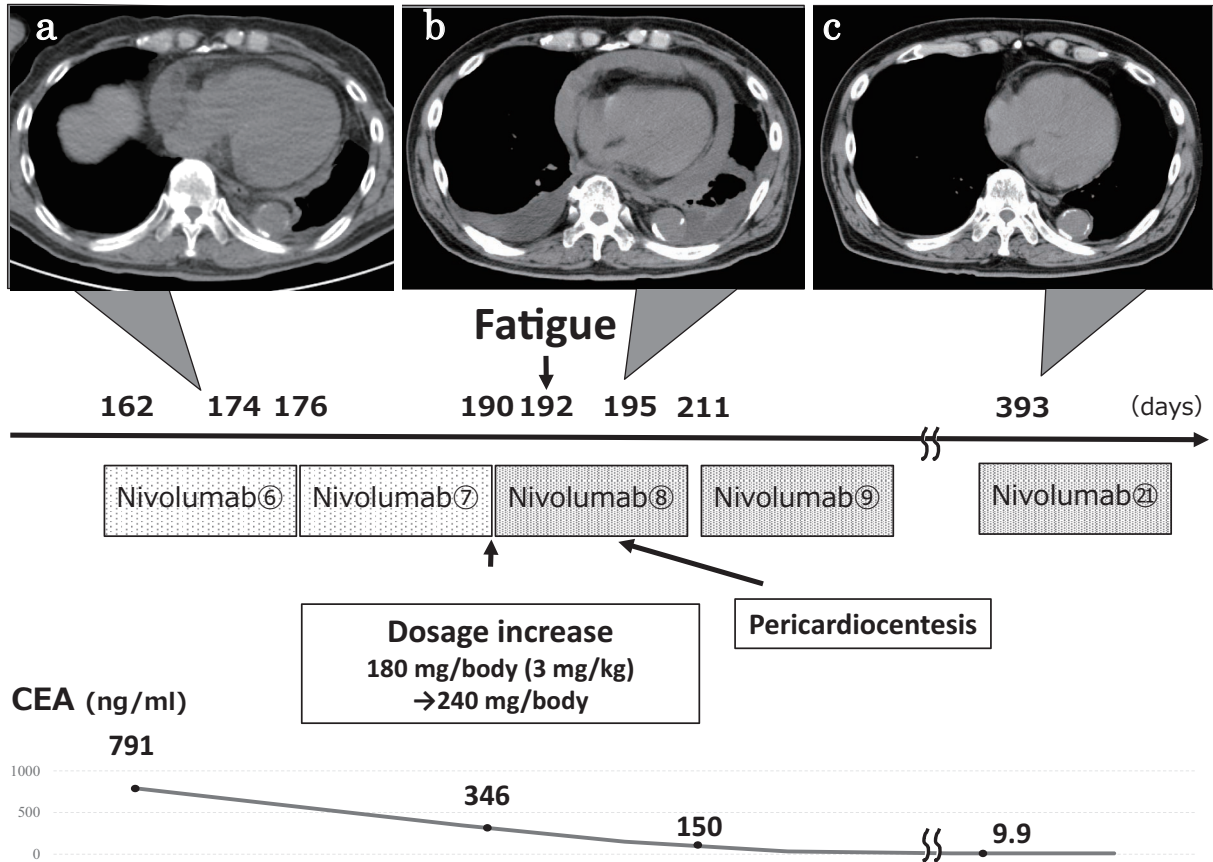


Figure 1. Upper half: chest radiograph. Lower half: progress with treatment and changes in the levels of carcino-embryonic antigen (CEA). (a) Initial chest radiograph. (b) Chest radiograph at the start of the first course of nivolumab therapy. (c) Chest radiograph at the start of the second course of nivolumab therapy, showing an increase in left pleural effusion. (d) Chest radiograph at the start of the third course of nivolumab therapy, which showed no reaccumulation of left pleural effusion.



**Figure 2.** Upper half: chest computed tomography (CT). Lower half: progress with treatment and changes in levels of carcinoembryonic antigen (CEA). (a) Chest CT after the sixth administration of nivolumab therapy. (b) Chest CT after an increase in the dosage of nivolumab during the eighth course, showing increased pericardial effusion. (c) Chest CT after the twenty-first courses of nivolumab, showing no reaccumulation of pericardial effusion.

**Table 2.** A Pericardial Fluid Analysis

WBC	9300/ $\mu$ l
Neut	38.0%
Lymp	58.5%
Macr	3.0%
Eosi	0.5%
pH	7.60
TP	5.6 g/dl
LDH	1213 U/l
Glu	2 mg/dl
CEA	4308.8 ng/ml
CA19-9	35.2 U/ml

免疫染色を行い、非小細胞肺癌と診断した (Table 1). 胸腹部造影 CT 検査では左肺尖部に原発巣と考えられる結節、肝右葉に転移と考えられる腫瘤を認めた。これらの検査結果から非小細胞肺癌 (cT1cN2M1c Stage IVB, EGFR 遺伝子変異陰性, ALK 融合遺伝子陰性, PD-L1

発現率不明) と診断した。

入院後に胸腔ドレナージと胸膜癒着術 (OK432+ミノサイクリン) を行った。同年 6 月から初回治療としてカルボプラチン (AUC=6)+パクリタキセル (200 mg/m<sup>2</sup>) 療法を開始した。同療法を 2 コース終了した時点で CEA と CA19-9 の著明な上昇を認めた (Figure 1)。また、CT では肝転移と考えられる腫瘤の増大を認めたため、進行 (progressive disease) と判断し、同療法を 2 コースで終了し、同年 8 月から二次治療としてニボルマブ単剤療法 (3 mg/kg) を開始した。同療法の 2 コース目開始時に撮影した胸部 X 線で左胸水の増加を認めたため (Figure 1c)、胸腔穿刺を実施した。胸腔穿刺後は胸水の再増加を認めなかった (Figure 1d)。

8 コース目からニボルマブの添付文書の変更に伴い、ニボルマブの 1 回投与量を 180 mg/body (3 mg/kg) から 240 mg/body に増量した。8 コース目の 3 日目から倦怠感が出現し、5 日目に当院を受診した。同日撮影した胸部単純 CT で心嚢液の増加を認めたため (Figure 2b)、翌日

心嚢穿刺を実施した。心嚢液の所見は血性でリンパ球優位であった (Table 2)。心嚢液の細胞診では、異型細胞が小集塊から孤立散在性に出現し、非小細胞肺癌の転移が疑われた。入院時の血液検査では、TSH (2.78  $\mu$ IU/ml)、Free T4 (0.92 ng/dl) が正常範囲内であったため、甲状腺機能低下症に伴う心嚢液貯留の可能性は低いと判断した。腫瘍マーカーは経時的に低下傾向を示していたため、pseudoprogession の可能性を考え、本人に説明を行い、注意深くニボルマブの投与を継続した。

その後は心嚢液の再貯留なく経過し (Figure 2c)、腫瘍マーカーも一貫して低下傾向を示している (Figure 1, 2)。

## 考 察

本症例から、免疫チェックポイント阻害薬による治療中は免疫チェックポイント阻害薬増量後に2回目のpseudoprogessionを起こし得ることが示された。

がん免疫療法におけるpseudoprogessionとは、一般に治療効果に先行して、一時的に腫瘍が増大、もしくは新病変が出現することを示す。<sup>1</sup> 本症例では2コース目開始時の胸部X線、8コース目開始後の胸部単純CTでそれぞれ胸水と心嚢液の増加を認め、どちらも排液後は再増加なく経過し、腫瘍マーカーは一貫して低下傾向を示していたため、どちらもpseudoprogessionであると考えられた。

がん免疫療法中に急激な心嚢液の増加を認めた場合、がんの増悪や免疫関連副作用などを鑑別する必要がある。<sup>2</sup> 本症例では、腫瘍マーカーが一貫して低下傾向を示していたこと、心嚢穿刺のみで心嚢液がコントロールできたことから、がんの増悪の可能性は低いと判断した。また、ステロイドを使用せずにニボルマブ投与を継続していたにも関わらず、心嚢液がコントロールできたことから、免疫関連副作用の可能性も低いと判断した。<sup>3</sup>

がん免疫療法におけるpseudoprogessionの機序については、その一つとして病理学的観察から、がん免疫療法による免疫活性化により、免疫細胞が病変に浸潤することが考えられている。<sup>4</sup> ニボルマブの薬物動態モデルにおけるシミュレーションによると、体重80 kg未満の患者では3 mg/kgから240 mg/bodyに用量を変更することによりニボルマブの血中濃度が上昇することが示されている。<sup>5</sup> また、ニボルマブの臨床試験の結果をもとにニボルマブの血中トラフ値と奏効率を分析した研究では、非小細胞肺癌においてニボルマブの血中トラフ値が高いほど奏効率が高い傾向があることが示されている。<sup>6</sup> 本症例は体重80 kg未満のため、ニボルマブの用量変更時にニボルマブの血中濃度が上昇し、ニボルマブの効果

が増強した結果、免疫が活性化され、2回目のpseudoprogessionを起こした可能性が考えられた。

本症例は、我々が文献検索した範囲では、免疫チェックポイント阻害薬増量後にpseudoprogessionを起こした初めての報告であった。免疫チェックポイント阻害薬投与中に複数回のpseudoprogessionを認めた報告は、再発の悪性黒色腫に対するニボルマブ単剤療法中に2回のpseudoprogessionを繰り返した本邦での報告が1例のみであった。<sup>7</sup>

免疫チェックポイント阻害薬による治療では薬剤の増量後に2回目のpseudoprogessionを示し得る。免疫チェックポイント阻害薬を増量した際は、pseudoprogessionによる全身状態の変化がないか注意が必要である。ニボルマブについては米国で480 mg/bodyを4週間隔に点滴静注する投与方法が承認されており、本邦でも1回投与量が増量される可能性があり、今後、免疫チェックポイント阻害薬増量による身体への影響について検討する必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogession and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33:3541-3543.
2. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, Hariri D, Motamed S. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:794842.
3. Yamasaki M, Daido W, Saito N, Funaishi K, Okada T, Kawamoto K, et al. Pericardial Effusion With Tamponade in Lung Cancer Patients During Treatment With Nivolumab: A Report of Two Cases. *Front Oncol*. 2019;9:4.
4. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabrò L, Carlucci D, Miracco C, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:1297-1306.
5. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol*. 2017;28:2002-2008.
6. Agrawal S, Feng Y, Roy A, Kollia G, Lestini B. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:72.
7. Ozaki Y, Shindoh J, Miura Y, Nakajima H, Oki R, Uchiyama M, et al. Serial pseudoprogession of metastatic malignant melanoma in a patient treated with nivolumab: a case report. *BMC Cancer*. 2017;17:778.