

CASE REPORT

## ニボルマブ＋イピリムマブ投与後に 胸膜炎様の pseudo-progression を呈した肺腺癌の 1 例

寺嶋勇人<sup>1</sup>・久金 翔<sup>1</sup>・渥美健一郎<sup>1</sup>・寺師直樹<sup>1</sup>・鈴木彩奈<sup>1</sup>・  
永田耕治<sup>2</sup>・清家正博<sup>3</sup>・弦間昭彦<sup>3</sup>・廣瀬 敬<sup>1</sup>

### A Case of Pseudo-progression-like Pleurisy After Combined Treatment with Nivolumab and Ipilimumab for Lung Adenocarcinoma

Yuto Terashima<sup>1</sup>; Kakeru Hisakane<sup>1</sup>; Kenichiro Atsumi<sup>1</sup>; Naoki Terashi<sup>1</sup>; Ayana Suzuki<sup>1</sup>;  
Koji Nagata<sup>2</sup>; Masahiro Seike<sup>3</sup>; Akihiko Gemma<sup>3</sup>; Takashi Hirose<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine and Medical Oncology, <sup>2</sup>Department of Pathology, Nippon Medical School Tamanagayama Hospital, Japan; <sup>3</sup>Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** The frequency of pseudo-progression caused by immune-checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) is approximately 5%. Thus far, most reports of pseudo-progression in NSCLC have been due to immune-checkpoint inhibitor monotherapy. We report a case of pseudo-progression-like pleurisy after combined treatment with nivolumab and ipilimumab for lung adenocarcinoma. **Case.** A 70-year-old man with adenocarcinoma (pT3N0M1a, stage IVA) with pleural dissemination received combination therapy consisting of carboplatin, pemetrexed, nivolumab, and ipilimumab as first-line treatment. After treatment, he had fever, dyspnea, elevated CRP, and developed pleural effusion on the affected side. Thoracic drainage was subsequently performed. Abundant T lymphocytes with predominant CD4-positive cells infiltration were observed in pleural fluid cell-block specimens. Afterwards, his symptoms improved. No further accumulation of pleural effusion was observed, even though he continued receiving chemotherapy. Hence, he was diagnosed with pseudo-progression rather than an immune-related adverse event (irAE). **Conclusion.** This is the first report of pseudo-progression-like pleurisy in a lung cancer patient after combined nivolumab and ipilimumab treatment. It is important to distinguish pseudo-progression from irAE-induced pleurisy.

(JJLC. 2022;62:400-405)

**KEY WORDS** — Immune-checkpoint inhibitor, Nivolumab, Ipilimumab, Pseudo-progression, Lung cancer

Corresponding author: Kakeru Hisakane.

Received May 4, 2022; accepted June 1, 2022.

**要旨** — **背景.** 免疫チェックポイント阻害薬による pseudo-progression は非小細胞肺癌患者の約 5% にみられるが、免疫チェックポイント阻害薬単剤における報告がほとんどである。今回、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法後に胸膜炎様の pseudo-progression を認めた肺腺癌の 1 例を経験した。**症例.** 70 歳、男性。胸膜播種を伴う肺腺癌 pT3N0M1a stage IVA に対し 1 次治療としてカルボプラチン＋ペメトレキセド＋ニボルマブ＋イピリムマブを投与した。投与後から発熱、呼吸困難、CRP の上昇、患側胸水の増加を認めた。胸水ドレナージを行

い、セルブロック標本で CD4 陽性 T 細胞を主体とした豊富なリンパ球の滲出を認めた。その後症状が軽快し、化学療法継続下で胸水の再貯留を認めていないことから、免疫関連有害事象ではなく、pseudo-progression と診断した。**結論.** 本症例はニボルマブ＋イピリムマブ併用療法後に胸膜炎様の pseudo-progression を認めた肺癌における初めての報告である。免疫関連有害事象による胸膜炎との鑑別が重要である。

**索引用語** — 免疫チェックポイント阻害薬、ニボルマブ、イピリムマブ、Pseudo-progression、肺癌

日本医科大学多摩永山病院<sup>1</sup>呼吸器・腫瘍内科、<sup>2</sup>病理診断科；  
<sup>3</sup>日本医科大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野。

論文責任者：久金 翔。

受付日：2022 年 5 月 4 日、採択日：2022 年 6 月 1 日。

## 緒言

抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体であるニボルマブと抗 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) 抗体であるイピリムマブの併用療法は非小細胞肺癌における標準治療の一つである。<sup>1,2</sup> 免疫チェックポイント阻害薬 (immune-checkpoint inhibitor : ICI) の投与後に、腫瘍が一度増大した後に縮小する pseudo-progression という現象が知られている。非小細胞肺癌においては、抗 PD-1 抗体および抗 programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 抗体単剤における pseudo-progression が報告されている。今回、ニボルマブ+イピリムマブ投与後に胸膜炎症状を伴う pseudo-progression を認めた肺腺癌の1例を経験した。

## 症例

症例：70歳，男性。

既往歴：悪性リンパ腫（56歳時に放射線治療にて治癒）、気管支喘息，糖尿病，高血圧症。

生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。

現病歴：X-1年4月に左下葉浸潤影の精査目的に気管支鏡検査を施行したが悪性所見は認めなかった。X-1年11月に左下葉浸潤影の拡大を認め (Figure 1)，肺癌の疑いで左下葉切除+リンパ節郭清術を施行したところ、壁側胸膜にびまん性に播種巣を認め浸潤性粘液腺癌 pT3N0M1a stage IVA と診断した。ドライバー遺伝子変異は陰性，PD-L1 Tumor Proportion Score <1%であった。X年1月，1次治療目的に入院した。

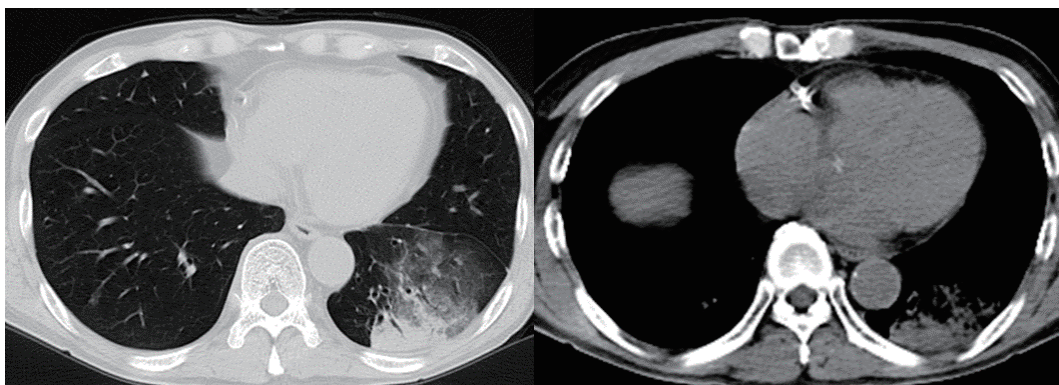
入院時身体所見：身長 162 cm，体重 48 kg，体温 36.3℃，血圧 126/74 mmHg，脈拍 100 回/分・整，呼吸数 12 回/分，SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)。胸部聴診異常なし。Performance Status 1。

治療経過：カルボプラチン+ペメトレキセド+ニボル

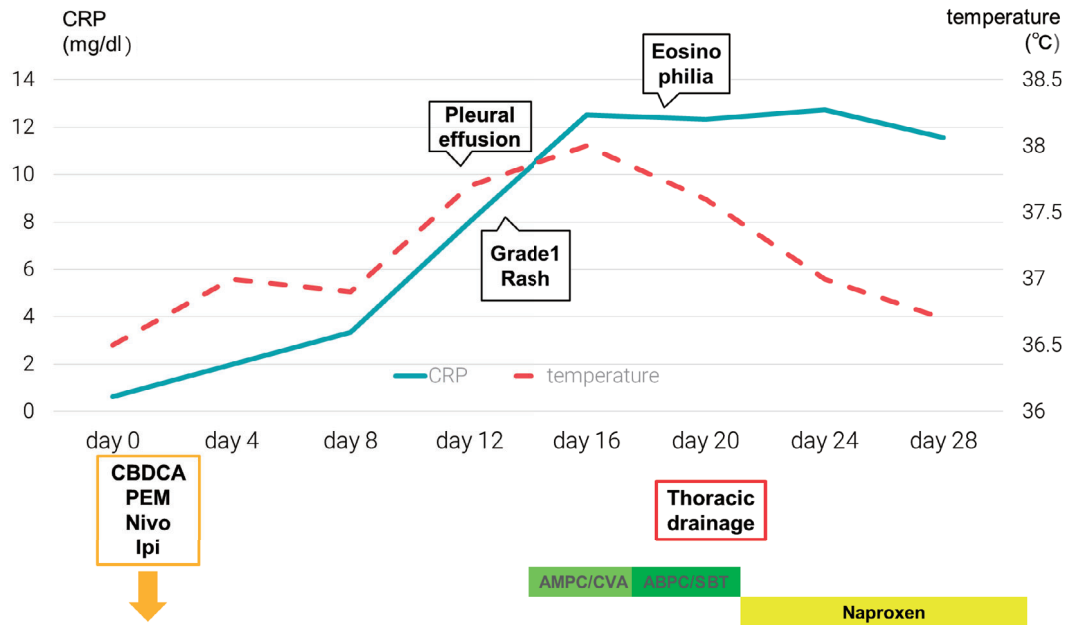
マブ+イピリムマブ投与後から経時的に体温やCRPの上昇を認めた (Figure 2)。左胸水は化学療法施行前 (Figure 3A) と比較して day 12 に増加した。Day 13 には grade 1 の免疫関連有害事象 (immune-related adverse event : irAE) と考えられる皮膚障害が出現した。細菌性胸膜炎を考慮し day 14 からアモキシシリン・クラバン酸，その後アンピシリン・スルバクタムを投与したが改善に乏しく，day 19 には呼吸困難が出現し，胸部 X 線，CT では左胸水の増加を認めた (Figure 3B, 4)。血液検査では白血球数は 6700/μl と正常範囲内である一方，好酸球数が 817/μl と化学療法施行前と比べ上昇しており，CRP が 12.34 mg/dl と高値であった (Table 1)。同日より胸水ドレナージを開始した。胸水の所見はリンパ球優位の滲出性胸水で，腫瘍マーカーや ADA の上昇は認めず，細菌培養，抗酸菌培養は共に陰性で，細胞診は class II であった (Table 1)。胸水セルブロックの病理組織所見では，悪性所見はなく，リンパ球を中心とする炎症細胞の滲出を認めた。滲出するリンパ球は T 細胞主体で，CD8 陽性よりも CD4 陽性 T 細胞が優位であった (Figure 5)。irAE に伴う胸膜炎も鑑別に挙げたが，胸膜播種があることより，第一に ICI 投与後の pseudo-progression を疑った。抗菌薬投与を終了し胸腔ドレーンも抜去したが，胸水は減少傾向で呼吸困難は改善し，ナプロキセンの使用で解熱を認め退院した。退院後は外来でカルボプラチン+ペメトレキセド+ニボルマブ+イピリムマブの2コース目を施行後，ニボルマブ+イピリムマブの維持療法を継続しているが，病状進行は認めていない (Figure 3C)。以上から，最終的にニボルマブ+イピリムマブによる pseudo-progression と診断した。

## 考察

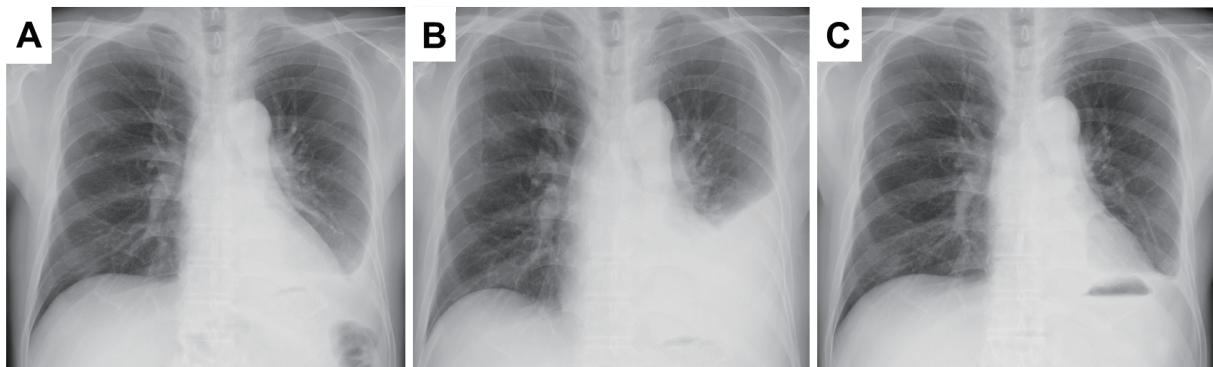
本症例はカルボプラチン+ペメトレキセド+ニボルマブ+イピリムマブを投与後に，胸膜炎症状を伴う



**Figure 1.** Computed tomography showing the primary lesion of the invasive mucinous adenocarcinoma in the lower lobe of the left lung before the operation.



**Figure 2.** Clinical course of combination therapy with carboplatin, pemetrexed, nivolumab, and ipilimumab. CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, Nivo: nivolumab, Ipi: ipilimumab, AMPC/CVA: amoxicillin/clavulanate, ABPC/ST: ampicillin/sulbactam.



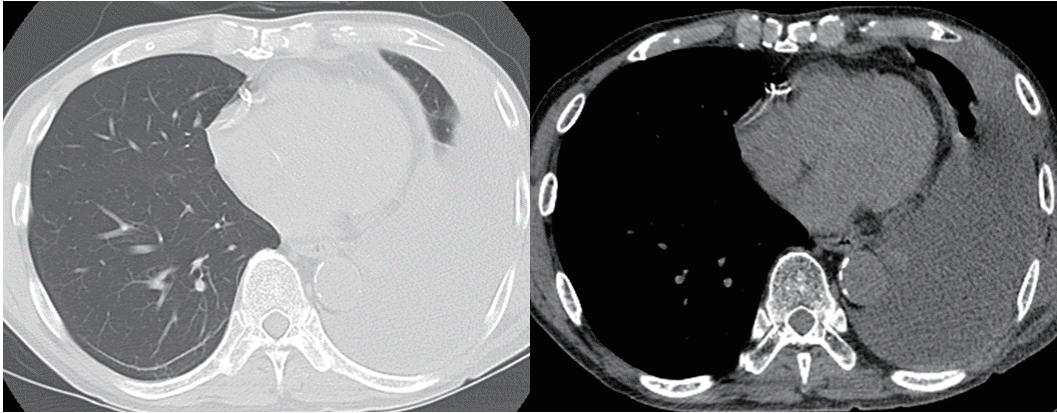
**Figure 3.** Chest X-ray findings before and after combination therapy with carboplatin, pemetrexed, nivolumab, and ipilimumab. (A) Chest X-ray showing a little pleural effusion before chemotherapy. (B) Chest X-ray showing the development of pleural effusion in the left lung at 19 days after the initiation of chemotherapy. (C) Chest X-ray showing no development of pleural effusion in the left lung at 3 months after the initiation of chemotherapy.

pseudo-progression を発症した肺腺癌の 1 例である。

Pseudo-progression は ICI 投与後にみられることがあり、腫瘍が一度増大した後に縮小する事象である。<sup>3</sup> その発症メカニズムの詳細は明らかにはなっていないが、ICI を投与すると活性化された CD4 陽性 T 細胞や CD8 陽性 T 細胞、マクロファージなどの免疫細胞が腫瘍に浸潤し炎症が惹起され、腫瘍内の血管透過性亢進による浮腫や出血が起こることで、一時的に腫瘍の増大や症状の増悪がみられるとされている。<sup>4,5</sup> また、肺癌における ICI 投与後の pseudo-progression の病理組織学的検討は、

PubMed, 医中誌 Web で確認した限り 6 例が報告されていた (Table 2)。これらは抗 PD-1 抗体あるいは抗 PD-L1 抗体単剤の報告であり、症例によって優れた T 細胞の差はあるものの、全ての症例で CD3, CD4, CD8 陽性 T 細胞のいずれかが浸潤していた。また、ニボルマブ+イピリムマブ投与後に pseudo-progression を発症したメラノーマの症例では、皮膚生検で CD3, CD4, CD8 陽性 T 細胞の集簇を認めていた。<sup>6</sup> 本症例においても CD3, CD4, CD8 陽性 T 細胞の集簇を認めており、過去の報告に矛盾しないことが示された。本症例では ICI の投与に





**Figure 4.** Computed tomography showing the development of pleural effusion in the left lung at 19 days after the initiation of combination therapy with carboplatin, pemetrexed, nivolumab, and ipilimumab.

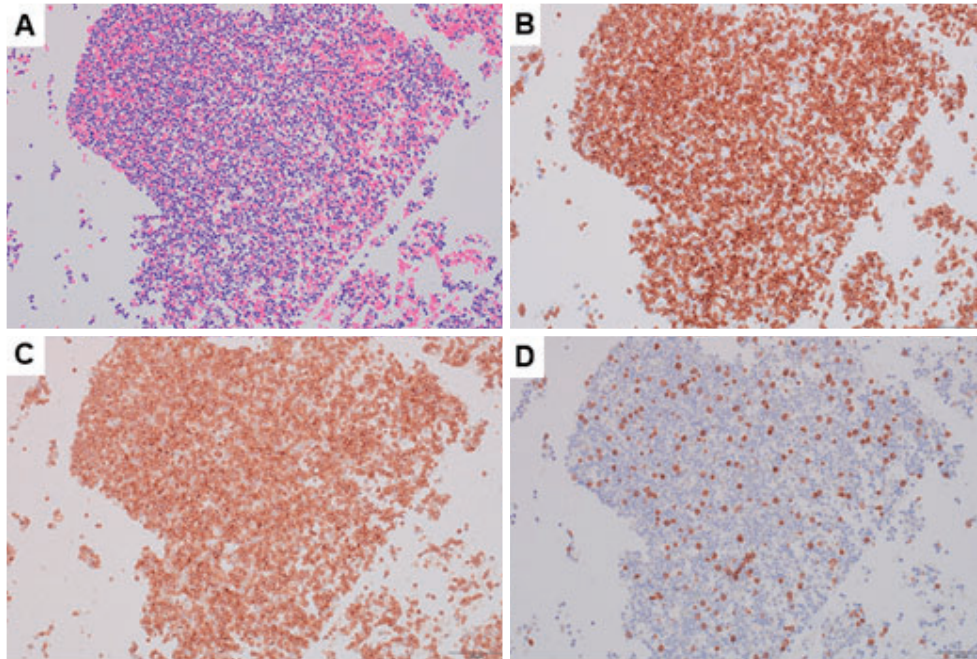
**Table 1.** Laboratory Data on Day 19

| <u>Hematology</u>                |                              | <u>Tumor marker</u>            |                  |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|
| WBC                              | 6700/ $\mu$ l                | CEA                            | 1.6 ng/ml        |
| Neutro                           | 55.4%                        | SLX                            | 18.2 U/ml        |
| Lymph                            | 20.2%                        |                                |                  |
| Eosino                           | 12.2%                        | <u>Others</u>                  |                  |
| Mono                             | 11.9%                        | TSH                            | 2.59 $\mu$ IU/ml |
| Baso                             | 0.3%                         | FT4                            | 1.58 ng/dl       |
| RBC                              | $279 \times 10^4$ / $\mu$ l  | FT3                            | 2.13 pg/ml       |
| Hb                               | 9.3 g/dl                     | ACTH                           | 18.6 pg/ml       |
| Plt                              | $36.4 \times 10^4$ / $\mu$ l | Cortisol                       | 17.9 $\mu$ g/dl  |
|                                  |                              | Antinuclear antibody           | <40 $\times$     |
|                                  |                              | IgG4                           | 123 mg/dl        |
| <u>Biochemistry and Serology</u> |                              | T.SPOT                         | -                |
| Alb                              | 2.9 g/dl                     | COVID19-PCR                    | -                |
| AST                              | 19 U/l                       |                                |                  |
| ALT                              | 14 U/l                       | <u>Pleural effusion (left)</u> |                  |
| LDH                              | 153 U/l                      | Cell count                     | 2438/ $\mu$ l    |
| CK                               | 42 U/l                       | Neutro                         | 8.0%             |
| BUN                              | 11.7 mg/dl                   | Lymph                          | 67.0%            |
| Cre                              | 0.88 mg/dl                   | Eosino                         | 7.0%             |
| Na                               | 140 mmol/l                   | Histiocyte                     | 4.0%             |
| K                                | 4.3 mmol/l                   | Mesothelial                    | 13.0%            |
| CRP                              | 12.34 mg/dl                  | Atypical                       | 1.0%             |
| NT-proBNP                        | 150 pg/ml                    | TP                             | 5.0 g/dl         |
| Troponin T                       | 0.019 ng/ml                  | LDH                            | 173 U/l          |
|                                  |                              | Glucose                        | 151 mg/dl        |
|                                  |                              | CEA                            | 1.1 ng/ml        |
|                                  |                              | ADA                            | 20.7 U/l         |
|                                  |                              | Bacterial culture              | -                |
|                                  |                              | Cytology                       | class II         |

より元々認めていた胸膜播種の部位に、これらのT細胞を中心とする免疫細胞が浸潤することで炎症が惹起され、その結果として発熱や炎症反応の上昇、胸水貯留と

いった胸膜炎様の pseudo-progression を発症したと考えられた。

ICI 投与後の pseudo-progression は様々な癌腫で確認



**Figure 5.** Representative pathological images of pleural fluid cell-block specimens. (A) Hematoxylin and eosin staining shows the infiltration of lymphocytes and eosinophils with no malignancy ( $\times 20$ ). (B) Immunohistochemistry shows the infiltration of CD3-positive T lymphocytes ( $\times 20$ ). (C) Immunohistochemistry shows the infiltration of CD4-positive T lymphocytes ( $\times 20$ ). (D) Immunohistochemistry shows the infiltration of CD8-positive T lymphocytes ( $\times 20$ ).

**Table 2.** Previous Case Reports of Pseudo-progression in Lung Cancer

| No. | Author     | Year | ICI           | Age | Sex | Histology | Specimen         | Lymphocytes           |
|-----|------------|------|---------------|-----|-----|-----------|------------------|-----------------------|
| 1   | Fontecedro | 2017 | Nivolumab     | 72  | F   | NSCLC     | lymph nodes      | CD3, CD19             |
| 2   | Rocha      | 2018 | Nivolumab     | 65  | M   | Sq        | liver            | CD4, CD8, CD68, CD103 |
| 3   | Nakamura   | 2019 | Nivolumab     | 57  | M   | ad        | adrenal gland    | CD3, CD8              |
| 4   | Kim        | 2019 | Pembrolizumab | 54  | M   | NSCLC     | small intestine  | CD3, CD8              |
| 5   | Jia        | 2021 | Sintilimab    | 56  | M   | Sq        | lung, lymph node | CD8, CD14, CD16, CD68 |
| 6   | Kuge       | 2021 | Nivolumab     | 61  | M   | LCC       | tonsillar        | CD4, CD8              |

NSCLC: non-small cell lung cancer, Sq: squamous cell carcinoma, ad: adenocarcinoma, LCC: large cell carcinoma.

されているが、いずれも 10% 未満と頻度は低く、非小細胞肺癌では 2~7% と報告されている。<sup>7</sup> これまで肺癌において、ICI 投与後に胸水貯留や呼吸困難などの胸膜炎症状を伴う pseudo-progression を発症した症例は、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ<sup>8</sup> やペムブロリズマブ、<sup>9</sup> 抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブ<sup>5</sup> では報告があるものの、ニボルマブとイピリムマブ併用療法では確認した限り報告されておらず、本症例が最初である。

また、本症例では pseudo-progression と irAE による胸膜炎との鑑別を要した。血液検査や胸水所見から原病の進行や感染による胸水貯留は否定的であり、pseudo-progression を疑った一方、経過中に好酸球数の上昇と同時期に irAE による皮膚障害を併発していたことから、

irAE による胸膜炎の可能性が示唆された。irAE の症例では好酸球数は必ずしも上昇するわけではないが、非小細胞肺癌において ICI 投与後に irAE を発症し、末梢血中の好酸球上昇を認めた症例が報告されている。<sup>10,11</sup>

本症例と同様に ICI 投与後に胸水貯留をきたし、irAE との鑑別を要したが pseudo-progression と診断した症例が報告されている。<sup>5,8</sup> これらの報告では、原発巣や転移巣の画像所見やそれに伴う症状が ICI 投与後すぐに増悪したこと、ICI の休薬やステロイドの投与を要さずに自然軽快したことで pseudo-progression と判断している。一方、ICI を繰り返し投与した場合に、胸水の再貯留が起これば irAE を示唆する所見であると明示している。これらを踏まえ、本症例では元々胸膜播種を認めて

いた部位に胸水が貯留したこと, irAE に対する治療薬であるステロイドを投与せずに自然軽快したこと, ICI の投与を継続しているが胸水の再貯留は認めていないことから pseudo-progression であると診断した。また, 肺癌では ICI 投与後 2 ヶ月以内に発症することが多いという報告もあり,<sup>12</sup> 投与約 12 日後に発症した本症例は pseudo-progression に矛盾しないと示唆された。

本症例はニボルマブ+イピリムマブ併用療法後に胸膜炎症状を伴う pseudo-progression を発症した肺癌における初めての報告である。Pseudo-progression は ICI の投与を継続しても多くは自然軽快するが, irAE は ICI の休薬やステロイド治療を要することがあり, その対応は大きく異なる。ICI 投与後に胸膜炎症状を認めた場合, pseudo-progression と irAE による胸膜炎との鑑別が重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：清家正博 [奨学 (奨励) 寄附金などの総額] 小野薬品工業株式会社

## REFERENCES

- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-2031.
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:198-211.
- Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. *Cancer Biol Med*. 2019;16:655-670.
- Li H, Zhou X, Zhang D, Wang G, Cheng X, Xu C, et al. Early onset immune-related adverse event to identify pseudo-progression in a patient with ovarian cancer treated with nivolumab: a case report and review of the literature. *Front Med*. 2020;7:366-371.
- Yhim HY, Jeon SY, Lee CH, Lee NR. Bilateral pleural effusion associated with atezolizumab in a patient with Lynch syndrome-related urothelial carcinoma: a case report. *Ann Palliat Med*. 2021;21:1148-1155.
- Garcia D, Beal JR, Alvarez DM, Macarenco RSS, Schwartsman G. Pseudoprogression with neoadjuvant immunotherapy for cutaneous melanoma. *Case Rep Oncol*. 2021;14:881-885.
- Borcman E, Nandikolla A, Long G, Goel S, Le Tourneau C. Patterns of response and progression to immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:169-178.
- 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;4:80-85.
- Nakashima K, Demura Y, Akai M, Ishizuka T. Long-term survival with pembrolizumab re-administration after pseudo-progression with immune-related interstitial lung disease in a patient with non-small cell lung cancer. *Cureus*. 2021;13:e16177-e16182.
- Chu X, Zhao J, Zhou J, Zhou F, Jiang T, Jiang S, et al. Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer*. 2020;150:76-82.
- Baroz AR, Mambetsariev I, Fricke J, Pharaon R, Tan T, Kidambi T, et al. Elevated eosinophil count following pembrolizumab treatment for non-small cell lung cancer. *Cureus*. 2021;13:e16266-e16272.
- Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Hata T, Kim YH, et al. Pseudoprogression in previously treated patients with non-small cell lung cancer who received nivolumab monotherapy. *J Thorac Oncol*. 2019;14:468-474.