

**症例報告**

**Pseudoprogression を呈した後に奏効が認められた胃癌  
Nivolumab 治療の1例**

畑中 一映      早坂 秀平      東野 真幸  
 杉浦 諒        宮本 秀一      木下 賢治  
 伊藤 淳        山本 義也      成瀬 宏仁

A case of gastric cancer treatment with nivolumab that showed successful response after presenting pseudoprogression

Kazuteru HATANAKA, Shuhei HAYASAKA, Masayuki HIGASHINO  
 Ryo SUGIURA, Shuichi MIYAMOTO, Kenji KINOSHITA  
 Jun ITO, Yoshiya YAMAMOTO, Hirohito NARUSE

**Key words :** gastric cancer — nivolumab — pseudoprogression

**要 旨**

症例は60歳代男性。当院初診時、多発肝転移を有する切除不能進行胃癌を認め、全身化学療法一次治療 S-1 + cisplatin 療法を開始した。腫瘍縮小が得られ Conversion surgery を検討し、胃原発及び肝転移切除術を施行した。術後補助化学療法 S-1内服治療中に多発肝転移再発を認め、全身化学療法として二次治療 weekly paclitaxel (wPTX) + ramucirumab (RAM), 三次治療として biweekly irinotecan (IRI) 療法を施行したが腫瘍増大を示した。このため四次治療として nivolumab を開始した。nivolumab 3回投与後の画像評価では progressive disease (PD) の診断であったが、performance status (PS) が良好であり治療を継続したところ、11回投与後の CT で腫瘍の縮小が確認され partial response (PR) となり、nivolumab 治療開始から27.5ヵ月を経過し現在も同治療を継続している。

**はじめに**

免疫チェックポイント阻害剤 nivolumab は、胃癌治療ガイドライン第5版では、三次治療におけるレジメンとして推奨され、一般市中病院でも広く使用されるようになった。免疫チェックポイント阻害剤使用時に一時的に腫瘍が増大する pseudoprogression が報告されているが、胃癌での報告は限られている。今回我々は転移再発胃癌患者に四次治療として nivolumab を使用し、pseudoprogression を呈したのち PR となり、長期生存を得ている症例を経験したので報告する。

**症 例**

患 者：60歳代男性  
 主 訴：食欲不振・倦怠感  
 既往歴：糖尿病  
 家族歴：特記事項なし  
 現病歴：糖尿病にて前医通院中、食欲不振・倦怠感を認め、X年1月同院で腹部腫瘍を指摘され当科紹介初診となった。上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃体中部から前庭部後壁に3型腫瘍を認めた(図1, ①)。病理組織学的に por1, HER2免疫染色は陰性の診断であった。CT画像検査では胃腫瘍の隣浸潤、多発肝転移を認め(図1, ②③④⑤) cT4bN3H1 cStageIVB (胃癌取り扱い規約第15版)と診断した。全身化学療法一次治療 S-1 + cisplatin 療法を開始し腫瘍縮小効果 PR を認めた。肝転移に関しては転移個数が少数で切除可能であり、他

市立函館病院 消化器病センター 消化器内科  
 〒041-8680 函館市港町1-10-1 畑中 一映  
 受付日：2020年3月19日 受理日：2020年6月1日

の非治癒因子を有さないことから conversion surgery を検討し、6 サイクル後の X 年 9 月、胃全摘・脾臓摘出・横行結腸部分切除・肝 S2/S8 部分切除・胆嚢摘出術を施行した ypT3N0M0 ypStage II A (図 2, ①). 肝臓切除部位には病理学的に腫瘍細胞を認めなかった (図 2, ②). 術後 X 年 11 月から術後化学療法として S-1 内服治療を開始したが、X + 1 年 1 月に多発肝転移再発を認めた. 二次治療 wPTX+RAM を開始したが 7 サイクル後に PD となり、X + 1 年 8 月、三次治療 biweekly IRI を開始した. 8 サイクル後に PD となり、X + 1 年 12 月、四次治療 nivolumab を開始した. nivolumab 3 回投与後の画像評価では多発性肝転移の増大 (増大率 46%)・門脈腫瘍栓増大を認め PD 判定となり (図 3,

①②), 右胸水貯留を認めた (図 3, ③). 腫瘍マーカー CA19-9 は nivolumab 治療開始前の 33U/mL から 102U/mL と上昇, LDH も治療前 381U/L から治療後 877U/L と上昇していた. 胸水穿刺を施行したが細胞診断は Class II であった. PS1 であり、四次治療であったため nivolumab 治療を継続したところ、6 回投与後より血液検査値の改善を認め、8 回投与後の CT では腫瘍の著明な縮小効果 PR (肝転移縮小率 41%) を認め、20 週後にはさらに肝転移は縮小し胸水も消失した (図 3, ④). 免疫関連有害事象 (irAE) と考えられる甲状腺機能低下 grade 2 を認めたが内服治療にてコントロール可能であり、nivolumab 投与開始後 27.5 ヶ月間経過しているが腫瘍縮小を維持し、外来治療を継続している.

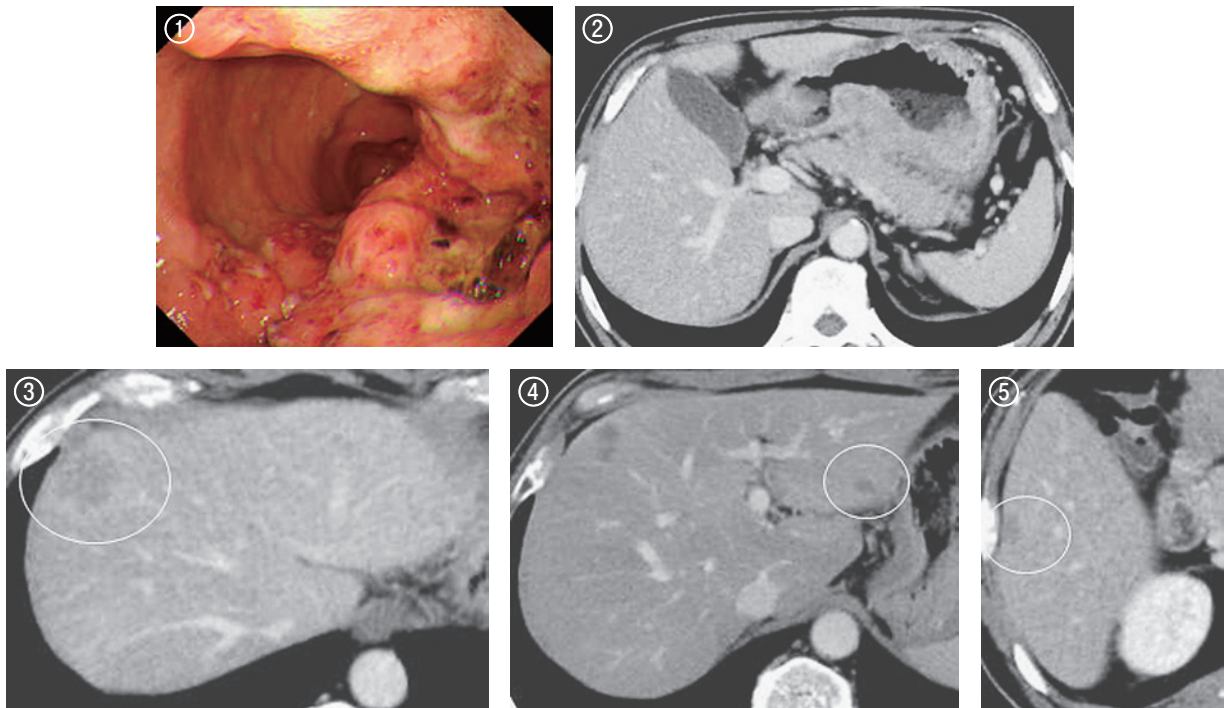


図 1 初診時画像所見

- ① 上部消化管内視鏡検査では胃体中部から前庭部後壁に 3 型腫瘍を認めた.
- ② 造影 CT 検査で胃瘤壁浸潤を認めた.
- ③④⑤ 造影 CT 検査で肝臓に多発転移を認めた.

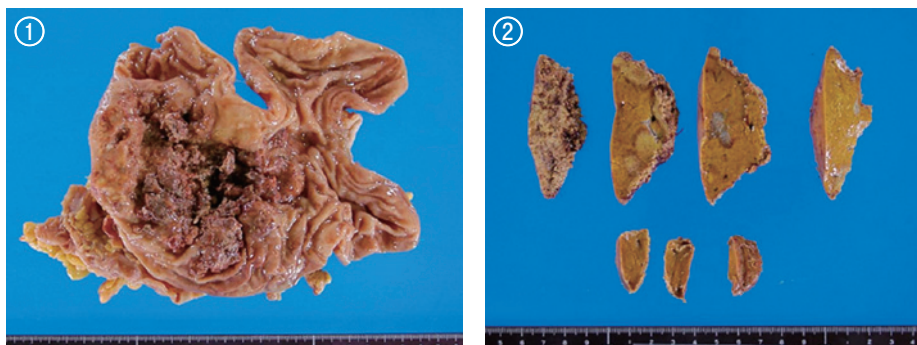


図 2 切除標本

- ① 胃全摘術切除標本.
- ② 肝臓切除部位には病理学的に腫瘍細胞を認めなかった.

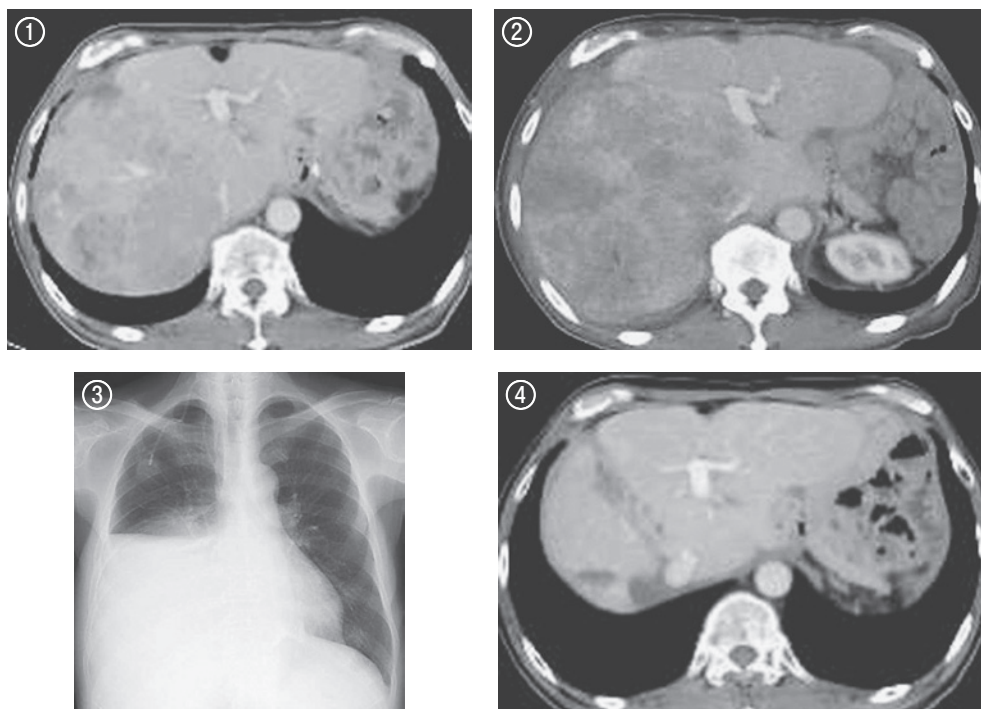


図3 Nivolumab 投与後画像所見

- ① 投与開始前 多発肝転移を認める。
- ② 3回投与後 多発肝転移の著しい増大・門脈腫瘍栓増大を認めた。
- ③ 3回投与後 右胸水貯留を認めた。
- ④ 20回投与後 多発肝転移・門脈腫瘍栓の縮小・右胸水消失を認めた。

考 察

免疫チェックポイント阻害剤 nivolumab は本邦において2017年9月に胃癌に対して保険償還された。日本胃癌学会ガイドライン第5版では推奨される化学療法レジメン三次化学療法にエビデンスレベルAとして記載され、一般臨床での使用が広がっている。国際共同第Ⅲ相比較試験 ATTRACTION-2では全生存期間 (OS) 中央値5.3ヵ月、無増悪生存期間 (PFS) 中央値1.6ヵ月、奏効率 (RR) 11.2%と報告された<sup>1)</sup>。2018年欧州臨床腫瘍学会での ATTRACTION-2の2年間の観察報告では、complete response (CR) あるいはPRが得られた奏効症例の生存期間中央値は26.6ヵ月、12ヵ月生存率87.1%、24ヵ月生存率61.3%と非常に良好であった。当院においても2017年10月から2019年12月までに24例の進行再発胃癌患者に対し nivolumab 投与を行い、奏効例を3例 (12.5%) に認めている (表1)。奏効症例では nivolumab 投与開始から現在までの生存期間がそれぞれ22ヵ月、27.5ヵ月 (本症例)、29ヵ月間と、ATTRACTION-2の報告同様、奏効例で長期生存を認めている。

Pseudoprogression は免疫細胞の腫瘍部位浸潤や、免疫反応で腫瘍を攻撃出来るようになるまでに時間がかかることなどから引き起こされる現象と考えられている。一時的に画像上腫瘍が増大したり、新病変が現れるが、その後に腫瘍縮小を認める状況が報告されている<sup>2,3,4)</sup>。

表1 当院における胃癌 Nivolumab 治療効果

	当院症例 (24例)		ATTRACTION-2 (268例) <small>文献1)より</small>	
CR	1例	4.2%	0例	0%
PR	2例	8.3%	30例	11.2%
SD	5例	20.8%	78例	29.1%
PD	16例	66.7%	124例	46.3%
NE	0例	0%	36例	13.4%
RR	3例	12.5%	30例	11.2%
DCR	8例	33.3%	108例	40.3%

SD : stable disease NE : not evaluable RR : response rate DCR : disease control rate

そのため固形癌の治療効果判定基準 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) とは異なる効果判定基準である irRC (immune-related Response Criteria) や、irRECIST (immune-related RECIST) に基づき腫瘍の増悪を判定することが検討されている。IrRCでは新病変はPDを定義せず、判定は初回評価から少なくとも4週間以上間隔で再評価する。irRECISTでは新病変出現時は4週間以降に再検査を行いPDと判定、12週までのフレア期であれば遅延効果を考慮してirPDの再評価をしても良いことなどが挙げられている<sup>5,6)</sup>。これまで胃癌に対して免疫チェックポイント阻害剤を使用して pseudoprogression を認めた報告は6例あり、記載のある5例では腫瘍進行までの期間は6週から8週、腫瘍安

表2 胃癌 Pseudoprogression の報告例

症例	年齢	性	PS	治療ライン	治療レジメン	腫瘍進行までの期間	腫瘍安定・縮小までの期間
①	85M	-	-	4th	Nivolumab	6weeks	10weeks
②	55F	-	-	3rd	anti-PD-1 + anti-VEGFR2	8weeks	12weeks
③	64M	-	-	3rd	anti-PD-1 + anti-VEGFR2	-	-
④	54M	-	-	1st	anti-PD-1 + anti-VEGFR2	8weeks	12weeks
⑤	64M	-	-	2nd	anti-PD-1	8weeks	12weeks
⑥	61M	-	-	2nd	anti-PD-L1	8weeks	12weeks
自験例	60代M	1	1	4th	Nivolumab	6weeks	16weeks

文献3) 4) より

- : 記載なし

定・縮小までの期間は10週から12週の間で認められていた(表2)。本症例においては3回投与後6週での画像評価では46%の肝転移増大を認めRECIST基準でPDと判定したが、6回投与後から肝機能など血液学的データの改善を認め、8回投与後16週の時点で画像上のPR(肝転移縮小率41%)を確認し得た。

免疫チェックポイント阻害剤による治療では約10%にhyperprogressive disease (HPD) という急速な増悪例も報告されており、pseudoprogressionか腫瘍の進行かを見極めるのに困難な場合がある<sup>7)</sup>。両者の鑑別に腫瘍部の組織生検を再度行うことで腫瘍増殖か免疫細胞の浸潤かを特定できる可能性が示唆されているが、組織学的再検査が施行出来ない状況も想定される。確定的なバイオマーカーは報告されていないが、早期病勢進行を呈する症例では低ナトリウム血症や高い好中球リンパ球比(NLR)を示すことが報告されている。本症例においては、低ナトリウム血症及び高NLRは認めなかった。一方、pseudoprogression症例では画像上の増悪に比べ、PSが安定または改善していることなどが報告されている。本症例ではnivolumab 3回投与後の画像評価では増悪していたにも関わらずPSが保たれ最終ラインの治療であったことからnivolumabを継続したことでその後に腫瘍縮小が確認され、以後も長期的な効果の持続が認められている。

## ま と め

免疫チェックポイント阻害剤は多くの癌疾患において臓器横断的に使用可能となり、一般市中病院での使用も

増加している。一方、その奏効割合は必ずしも高いとは言えず、奏効が見込まれる症例の見極めやバイオマーカーの開発、pseudoprogressionやhyperprogressive diseaseなどの判断、免疫関連有害事象(irAE)への対応など、診療における問題点が明らかにされていくことが望まれる。

## 文 献

- 1) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al: Nivolumab in Patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390: 2461-2471.
- 2) Chiou VL, Burotto M: Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol*. 2015; 33(31): 3541-3543.
- 3) Satoyoshi R, Muto O, Masuda A, et al: A case of gastric cancer with delayed onset of tumor reduction effect by nivolumab therapy. *Clin J Gastroenterology*. 2019; 12: 15-19.
- 4) Vasiliki M, Elisa F, Alvaro IG, et al: Pseudoprogression on treatment with immunecheckpoint inhibitors in patients with gastrointestinal malignancies: Case series and short literature review. *Curr Probl Cancer*. 2019; 43(5): 487-494.
- 5) Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al: Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 7412-7420.
- 6) Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K, et al: Adaptation of the immune related response criteria: irRECIST. *Ann Oncol*. 2014; 25 (Supplement 4): 361-372.
- 7) Champiat S, Derclé L, Ammari S, et al: Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(8): 1920-1928.