

ニボルマブ再投与で治療効果を示した転移性腎細胞癌の1例

笹川 甫¹, 沼倉 一幸¹, 中村 岳¹, 久木元 隆¹
 菊池 茜恵¹, 提箸隆一郎¹, 山本 竜平¹, 小泉 淳¹
 奈良 健平¹, 神田 壮平¹, 齋藤 満¹, 成田伸太郎¹
 井上 高光², 佐藤 滋³, 羽瀧 友則¹

¹秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座, ²国際医療福祉大学成田病院腎泌尿器外科

³秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

SUCCESSFUL RE-ADMINISTRATION OF NIVOLUMAB IN PATIENT WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

Hajime SASAGAWA¹, Kazuyuki NUMAKURA¹, Gaku NAKAMURA¹, Takashi KUKIMOTO¹,
 Akane KIKUCHI¹, Ryuichiro SAGEHASHI¹, Ryohei YAMAMOTO¹, Atsushi KOIZUMI¹,
 Taketoshi NARA¹, Sohei KANDA¹, Mitsuru SAITO¹, Shintaro NARITA¹,
 Takamitsu INOUE², Shigeru SATOH³ and Tomonori HABUCHI¹

¹The Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine

²The Department of Renal and Urologic Surgery,

International University of Health and Welfare Narita Hospital

³Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital

A 46-year-old woman was referred to our hospital with a left-sided renal tumor pointed out by ultrasonography at the time of a medical checkup. Computed tomography revealed a mass measuring 88 × 77 × 68 mm on the upper pole of the left kidney. She was diagnosed with cT2aN0M0 clear cell renal cell carcinoma. Laparoscopic left nephrectomy was performed uneventfully. Histopathological diagnosis was clear cell renal cell carcinoma, G2, v1, pT2. Four months after surgery, lung metastases appeared, and systemic therapy was given sequentially as follows; sunitinib for 2 months, nivolumab for 8 months, axitinib for 17 months, and pazopanib for 2 months. However, metastases progressed, and a re-administration of nivolumab was planned. The nivolumab re-treatment resulted in a marked reduction in multiple lung metastases despite the previous failure by nivolumab treatment. There are few reports on the therapeutic effect of re-administration of nivolumab. We report a case of successful treatment by re-administration of nivolumab.

(Hinyokika Kyo 67 : 525-528, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_12_525)

Key words : Renal cell carcinoma, Nivolumab, Re-administration, Neutrophil-to-lymphocyte ratio

緒 言

近年、転移性腎細胞癌 (mRCC) に対する治療の選択肢は広がり、2020年10月現在、10薬剤と3複合治療が保険適応となっている¹⁾。これらの血管新生阻害薬 (VEGFR-TKI) や免疫チェックポイント阻害薬 (I-O drug) により mRCC の予後は大きく改善した。一方、治療が長期におよび、全身状態は良好であるにも関わらず、複数の薬剤に対して不応性あるいは有害事象で投与が困難な症例を経験することがある。ニボルマブは mRCC 患者の二次以降の標準治療であり、かつ使用が推奨されている I-O drug だが、最終的に多くの患者は治療不応性となる。

今回、ほとんどの分子標的薬治療に対して不応性となった後、ニボルマブの再投与が治療効果を示した

mRCC の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 46歳, 女性。

既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 2016年, 人間ドックの超音波検査で左腎腫瘍を指摘され, 近医を受診した。CT 検査で左腎癌と診断されたため, 当科を紹介され受診した。

入院時現症 : 発熱なし, 疼痛なし。

入院時検査 : WBC 7,700/ μ g, Neut 72.5%, Lym 16.4%, Eos 6.9%, Baso 0.5%, Mo 3.7%, Hb 12.9 g/dl, Plt 25.8×10^4 / μ l, AST 18 U/l, ALT 32 U/l, γ -GTP 20 U/l, LDH 179 U/l, ALP 217 U/l, BUN 12.0 mg/dl, Cre 0.98 mg/dl, TP 7.7 g/dl, Alb 4.5 g/dl, Na 142 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Ca 9.1 mg/dl, CRP



Fig. 1. A computed tomography showed a solid mass 88×77×68 mm in size on the upper polar of left kidney.

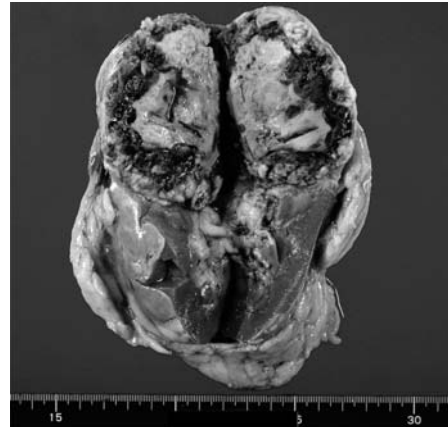


Fig. 2. Grossly, tumor was a solid yellowish mass 80×73×62 mm in size.

0.05 mg/dl

画像検査所見：左腎上極に 88×77×68 mm 大の早期造影効果を伴う腫瘍性病変を認めた。局所浸潤，リンパ節・遠隔転移は認めなかった (Fig. 1)。

治療経過：左腎癌，臨床病期 T2aN0M0 の診断で，全身麻酔下に腹腔鏡下左腎摘除術を行った。経腹膜アプローチで行い，手術時間 4：21，出血量 115 ml であった。

病理組織学的所見：clear cell carcinoma, G2, v1, pT2a, pN0 (Fig. 2)。

術後経過：術後4カ月のCT検査で，多発肺転移が出現したため，スニチニブを 50 mg/day で開始した。約1か月半投与したが，CT検査で肺転移が増悪したため，ニボルマブ (216 mg) を計12回投与した。肺転移の増大は緩徐だったが，新規の骨転移が右肩甲

骨，右上腕骨，左鎖骨に出現したため，治療不応性と判断し，アキシチニブを 10 mg/day で開始した。疼痛コントロールの目的で，左鎖骨，右上腕および右肩甲骨に放射線照射も行った。約1年半，増悪なく経過していたが，その後，肺転移の増悪を認め，パゾパニブを 800 mg/day で開始した。しかし，2カ月後のCT検査で多発肺転移は増悪しており，ニボルマブ (240 mg) の再投与を行った (Fig. 3A)。投与後のCT検査では多発肺転移の著明な縮小を認め (Fig. 3B)，3カ月後の現在も治療効果を維持している。また骨転移についても増悪なく経過している。

一方，ニボルマブ再投与後，2コース目開始前の血液検査で AST 235 IU/l, ALT 737 IU/l, γ -GTP 820 IU/l と肝逸脱酵素の急激な上昇を認め，免疫関連有害事象 (irAE) である自己免疫性肝炎を疑い，ニボル

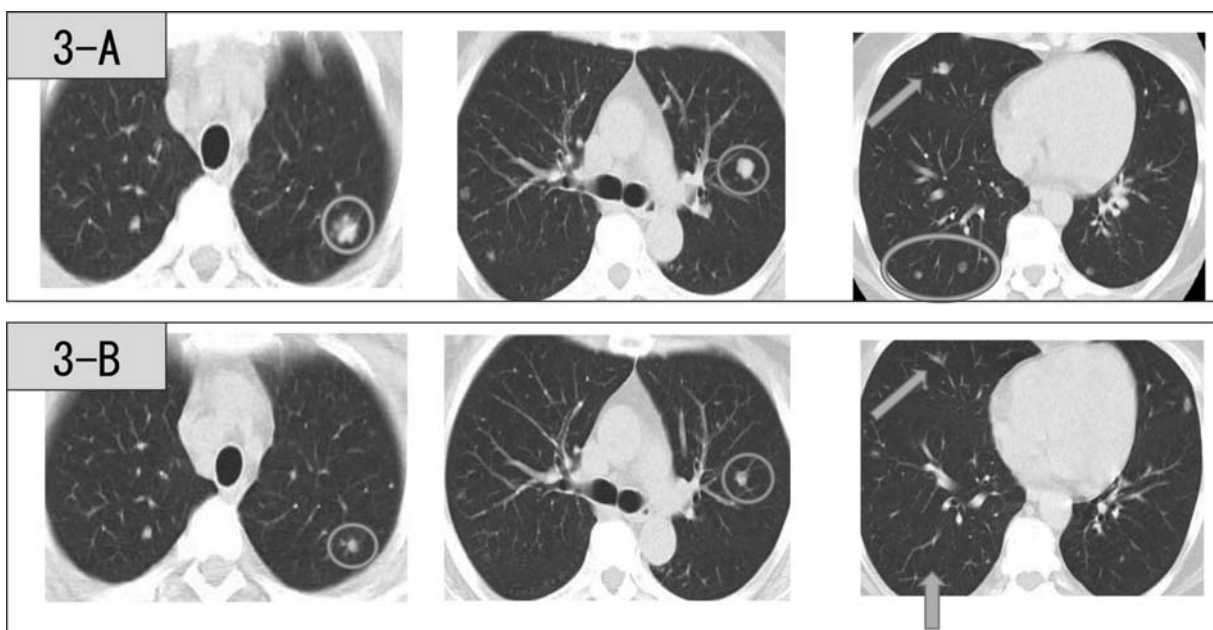


Fig. 3. The chronological findings of chest CT scan. (A) right before the initiation of nivolumab re-treatment. (B) 2 months after the initiation of nivolumab re-treatment.

マブを中止し、プレドニゾン (PSL) 50 mg を投与した。肝逸脱酵素は低下したが、PSL を漸減したところ、再び肝逸脱酵素が上昇したため、ステロイド抵抗性 irAE と判断し、ミコフェノール酸モフェチル 1,000 mg を開始した。現在 AST 49 IU/l, ALT 112 IU/l まで改善し、ニボルマブの再投与から3カ月、抗腫瘍効果も維持されている。

考 察

mRCC 患者に対するニボルマブの再投与について効果やタイミングなど定まった見解はないが、非小細胞肺癌 (NSCLC) では I-O drug の再投与の有効性に関する報告がいくつかある^{2,3)}。Levra らは、ニボルマブに不応性となった NSCLC 患者390人に全身化学療法を行った後、再度抗 PD-1 抗体 (99.6%はニボルマブ, 0.04%のみペムブロリズマブ) を投与し、OS 中央値18.4カ月で、特に一次治療のニボルマブを3カ月以上投与できていた症例では再投与の効果がさらに良好だったことを報告している²⁾。

他にも、I-O drug 投与後の irAE の出現、PD-L1 発現の有無が治療反応に影響することなども報告されている^{3,4)}。

一方、mRCC ではニボルマブ投与後にパゾパニブの投与を経てニボルマブの再投与が効果を示した症例が報告されている⁵⁾。この報告では、ニボルマブに不応性となった後、パゾパニブを投与し病勢をコントロールできていたが、約8カ月で腫瘍が再度増大したため、ニボルマブを計3度投与するも効果なく、パゾパニブとニボルマブを併用したところ、1カ月以内に肺転移、リンパ節転移の縮小を認めた。このような治療効果がえられた理由として、VEGFR-TKI 投与により免疫応答の変化が生じる可能性が指摘されている。

すなわち、血管内皮増殖因子は regulatory T cell に促進的に働く一方、cytotoxic T cell に抑制的に働くことで免疫抑制状態となり、免疫学的には腫瘍の増殖を助ける方向に働いてしまうことが知られている^{6,7)}。VEGFR-TKI はこの経路を断つことによって腫瘍への獲得免疫を再び強める可能性があると考えられている^{6,7)}。本症例でもアキシチニブ、パゾパニブなど VEGFR-TKI を投与していたことがニボルマブ再投与の効果を増強した可能性がある。

また、I-O drug の効果を予測するバイオマーカーとして好中球リンパ比 (NLR) が有用な可能性があり、ニボルマブでは NLR が3以上では予後不良との報告がある⁸⁾。ニボルマブで治療の行われた113例の転移性淡明細胞癌の後方視的研究で、NLR 高値群と低値群に分けて比較したところ、NLR 高値群は無増悪生存期間および全生存期間が短かったことが報告されている⁹⁾。本症例では1度目のニボルマブ投与前の NLR は3.59と3以上であったが、再投与前は2.82と3以下であった (Fig. 4)。これは最初のニボルマブの後に投与された VEGFR-TKI が腫瘍への獲得免疫を強め、NLR がそれを反映した可能性が考えられる。

また、本症例では最初のニボルマブ投与後に irAE はなかったが、再投与後に重篤な肝機能障害が出現しており、VEGFR-TKI による免疫応答の変化を反映している可能性がある。一方、irAE の観点から見ると、ニボルマブ投与中に irAE の出現した症例は予後が良いとの報告があり、本症例の治療効果と関連していた可能性がある¹⁰⁾。ただ、irAE の出現と治療効果との関連は、一定しておらず、Tomoshige らは、PD-L1 陰性進行非小細胞肺癌症例に対し細胞障害性抗癌薬と EGFR-TKI 投与後にニボルマブが奏効し、irAE と考

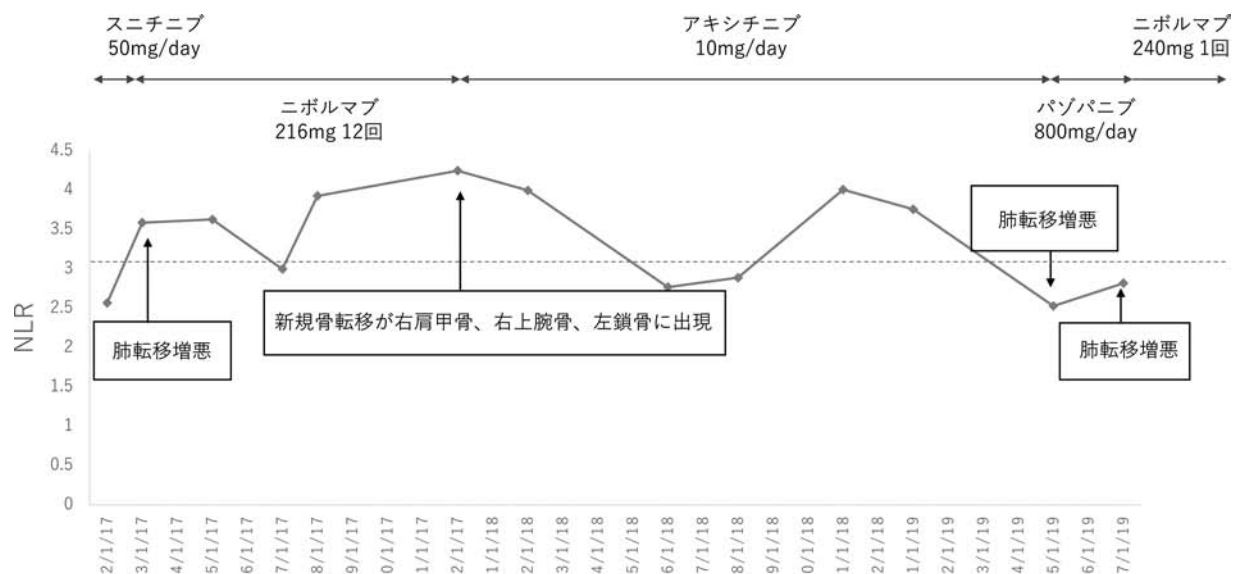


Fig. 4. Treatment course and NLR transition.

えられる皮疹・腸炎症状のため休薬したが、原疾患の再燃を認め、ニボルマブを再投与したところ、重篤な irAE はなく、長期奏効を得たことを報告している¹⁰⁾。

ニボルマブは mRCC の二次治療以降で使用が推奨されている I-O drug であるが、奏功する患者は限られており、多くの患者はいずれ治療不応性となってしまう。しかし、このようなニボルマブ不応性の患者であっても、VEGFR-TKI の投与などにより、免疫応答が変化する可能性があるため、再投与を考慮しても良いと考えられた。

結 語

ニボルマブ再投与で治療効果を示した mRCC の 1 例を報告した。VEGFR-TKI による治療を間に挟むことで、免疫応答が変化しニボルマブの治療効果が得られ、また、NLR はこの免疫の変化を反映していた可能性がある。ニボルマブの再投与は mRCC 治療の選択肢の 1 つと考えられた。

文 献

- 1) Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol* **49**: 506-514, 2019
- 2) Giaj Levra M, Cotté FE, Corre R, et al.: Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: a national data base analysis. *Lung Cancer* **140**: 99-106, 2019
- 3) Fujita K, Uchida N, Kanai O, et al.: Retreatment with pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with nivolumab: emerging reports of 12 cases. *Cancer Chemother Pharmacol* **81**: 1105-1109, 2018
- 4) Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* **372**: 2006-2017, 2015
- 5) Harvey Yu-Li Su: Reintroducing pazopanib reverses the primary resistance of nivolumab in a patient with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* **16**: 114-116, 2018
- 6) Khan KA and Kerbel RS: Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol* **15**: 310-324, 2018
- 7) Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al.: Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* **15**: 325-340, 2018
- 8) De Giorgi U, Procopio G, Giannarelli D, et al.: Association of systemic inflammation index and body mass index with survival in patients with renal cell cancer treated with nivolumab. *Clin Cancer Res* **25**: 3839-3846, 2019
- 9) Roussel E, Kinget L, Verbiest A, et al.: C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio are prognostic in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients treated with nivolumab. *Urol Oncol* **20**: 1078-1439, 2021
- 10) 千秋智重, 丸山壮一, 藤井伸哉: 免疫関連有害事象のためニボルマブ休薬後、再投与にて重篤な有害事象の再発なく長期奏効を得た PD-L1 陰性進行非小細胞肺癌の 1 例. *日農医誌* **68**: 797-804, 2020

(Received on April 6, 2021)
(Accepted on August 18, 2021)