

腹膜播種転移を伴う進行性腎細胞癌に対する ニボルマブの治療効果

飛田 卓哉, 山崎 俊成, 坂野 遼, 瀧上 靖史
八田原広大, 藤原 真希, 鈴木 良輔, 北 悠希
吉野 喬之, 後藤 崇之, 澤田 篤郎, 赤松 秀輔
齊藤 亮一, 小林 恭, 井上 貴博, 小川 修
京都大学医学部附属病院泌尿器科

CLINICAL EFFECT OF NIVOLUMAB ON ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA WITH PERITONEAL METASTASIS

Takuya HIDA, Toshinari YAMASAKI, Haruka BANNO, Yasushi FUCHIGAMI,
Kodai HATTAHARA, Maki FUJIWARA, Ryosuke SUZUKI, Yuki KITA,
Takayuki YOSHINO, Takayuki GOTO, Atsuro SAWADA, Shusuke AKAMATSU,
Ryoichi SAITO, Takashi KOBAYASHI, Takahiro INOUE and Osamu OGAWA
The Department of Urology, Kyoto University Hospital

Peritoneal dissemination or metastasis is a relatively rare presentation of renal cell carcinoma. We report four cases of advanced renal cell carcinoma with peritoneal metastases treated with nivolumab. Three cases showed an objective response in the metastatic lesions including peritoneal sites. After nivolumab administration, the computed tomography scan showed a transient enlargement of peritoneal lesions in two cases, which could be considered as pseudoprogression. Temporal changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein, and eosinophil ratio during the clinical course reflected the treatment effect of nivolumab in these patients, indicating that these could be potential biomarkers of the response. To our knowledge, this is the first case series showing therapeutic activity of nivolumab against peritoneal metastases in patients with renal cell carcinoma.

(Hinyokika Kyo 65 : 413-419, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_10_413)

Key words : Nivolumab, Peritoneal metastasis, Renal cell carcinoma

緒

言

対象と方法

抗 PD-1 抗体であるニボルマブは免疫チェックポイント阻害薬として開発され¹⁾, これまでの抗悪性腫瘍薬と異なる作用機序を有しており, 本邦でも二次治療以降の進行性腎細胞癌治療薬として2016年9月に承認された. 現在, その治療効果予測に関する研究や報告がされており^{2,3)}, 実臨床における個別化治療選択への応用が期待される. 最近ではニボルマブとイピリムマブの併用療法が進行性腎細胞癌に対して承認され, 比較的高いリスクの症例に対する免疫チェックポイント阻害薬の早期導入が望まれている⁴⁾.

一般的に腹膜播種転移を伴う悪性腫瘍は治療が困難かつ生命予後もきわめて不良とされており, 腎細胞癌においても同様である⁵⁾.

今回われわれは腹膜播種転移を有する進行性腎細胞癌に対してニボルマブ治療を行い, その治療効果ならびに臨床経過から得られた知見を報告する.

2017年10月～2019年2月の間に京都大学医学部附属病院にて腹膜播種転移を有する進行性腎細胞癌に対してニボルマブを投与した4症例を対象とした. 投与は3 mg/kg または 240 mg/body を2週ごとに行い, 1～2ヵ月ごとに画像検査を行った. 治療効果判定はImmune-Related Response Criteria (irRC) に基づいて評価し⁶⁾, 転移性腎細胞癌のリスク分類はIMDC リスク分類⁷⁾を用いた. 尚, IMDC リスク分類はニボルマブ開始前の時点で適用した. また, 治療開始前ならびに治療中に採取された血液データから好中球・リンパ球比 (NLR), C 反応性タンパク質 (CRP), 好酸球比率 (%) の経時記録を抽出し, 臨床経過との関連について検討した. NLR は好中球数をリンパ球で除して算出した.

症

例

患者背景を Table 1 に示す. ニボルマブ開始時年齢

Table 1. Clinical characteristics of the present cases with peritoneal metastasis of RCC treated with nivolumab

No	Age (yo)	Sex	Clinical stage at diagnosis	Pathology	Sites of metastasis	IMDC risk	Pretreatment PS	Treatment before nivolumab	Total courses of nivolumab	Best response	Overall response	Outcome
1	59	F	T1a, N0, M0	Unclassified	Peritoneum/lung/bone	Intermediate	0	Axitinib	17	CR	CR	NED
2	80	M	T3a, N0, M0	Clear	Peritoneum	Intermediate	1	Pazopanib	9	CR	CR	NED
3	53	F	T1b, N1, M0	Clear	Peritoneum/lung/lymph node	Intermediate	0	Axitinib	10	PR	PR	AWD
4	69	M	T3b, N1, M1	Clear	Peritoneum/lung/bone/brain	Poor	0	Sunitinib	6	SD	PD	AWD

IMDC risk: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk classification. PS: performance status of ECOG. CR: complete response. PR: partial response. SD: stable disease. PD: progressive disease. "NED" means no evidence of disease and "AWD" means alive with disease.

Table 2. The sites of metastases and the efficacy of nivolumab for each lesion in the present cases

No	Peritoneum	Lung	Lymph node	Bone	Brain
1	CR	CR	—	PR	—
2	CR	—	—	—	—
3	PR	CR	PR	—	—
4	PD	PR	—	PD	PR*

CR: complete response, PR: partial response, SD: Stable disease, PD: progressive disease.

* the lesion was treated with nivolumab and radiation.

の中央値は64歳（53～80歳）、男性2例、女性2例であった。ニボルマブは全例2次治療で使用した。ニボルマブ導入時のIMDCリスク分類はintermediateリスク3例、Poorリスク1例であった。また、ニボルマブ開始時の転移部位は腹膜以外では肺が最も多く、3例に認められた。症例ごとのニボルマブ治療に対する総合治療効果判定では2例が寛解（CR）、部分奏効（PR）が1例、増悪（PD）が1例であった。予後は4例全例生存中で、2例はニボルマブ継続治療中、1例は無治療経過観察中、1例は薬剤を変更し治療中である。また、治療効果を部位ごとにまとめたものをTable 2に示す。腹膜転移巣における治療効果はCRが2例、PRが1例、PDが1例であった。各症例の治療経過を示す。

患者1：2017年1月、右腎細胞癌の診断でロボット支援腹腔鏡下右腎部分切除術を施行した（pT1a cN0M0, unclassified RCC）。術中所見ならびに病理組織所見から局所再発の可能性が高いと判断し、後日、根治的右腎摘除術を施行したが、病理学的に残存病変は認めなかった。術後4カ月目のCTで腹膜播種転移と考えられる腹膜肥厚、大網の多発粒状影、右鼠径管部・右傍結腸溝・ダグラス窩の多発結節を認め、腹水を伴っていた。また、第1仙骨転移、多発肺転移も指摘され、アキシチニブの投与を開始した。しかし投与後3カ月で腹膜播種病変の増大を認めたため、ニボルマブ（3 mg/kg、2週ごと）に変更した。ニボルマブ4コース後に腹膜播種病変は縮小し、腹水も著明に減少した。さらに肺転移巣は消失し、骨転移巣についても治療効果と考える骨硬化像を認めた。同時期に免疫関連有害事象（irAE）と考えられるgrade 3の肝機能障害および甲状腺中毒症が生じたが、副腎皮質ステロイド剤（ハイドロコルチゾン 100 mg）の経静脈投与を4日間継続することで症状の改善を認めた。副腎皮質ステロイド剤は経過を見ながら徐々に減量し休止した。以後ニボルマブ治療を継続し、画像上CRを維持している。NLRおよびCRPはニボルマブ開始後一過性に上昇したが、その後効果発現とともに低下した。好酸球比率はNLRおよびCRPに遅れて上昇後、

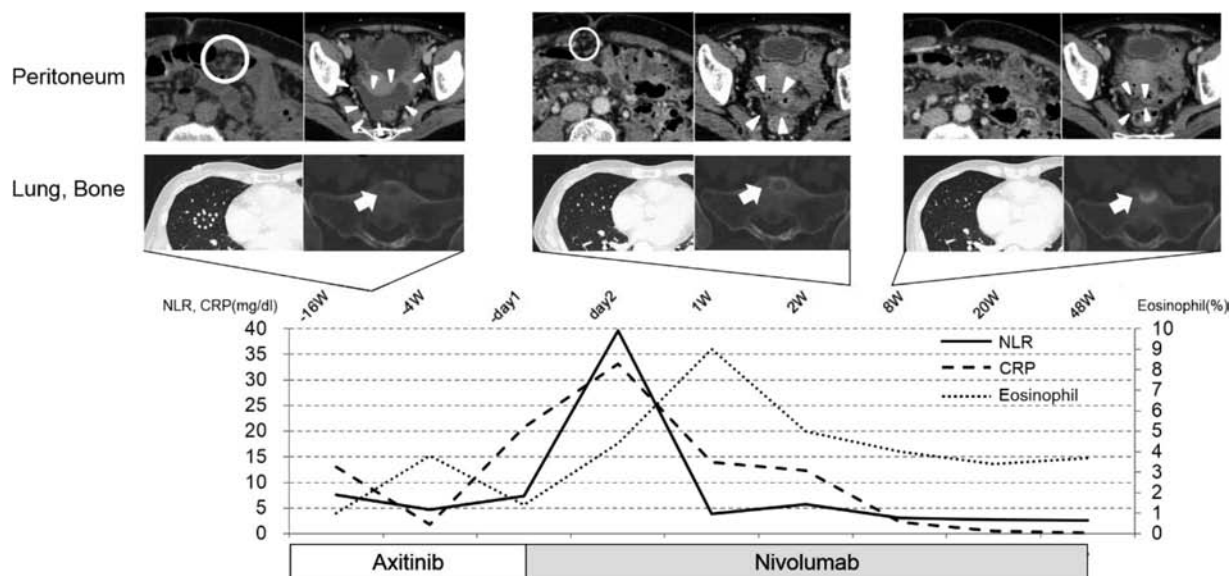


Fig. 1. Clinical course and change in NLR, CRP, and eosinophil ratio in patient #1. Peritoneal dissemination (circle), malignant ascites (arrow head) and lung metastasis (dotted circle) were reduced in size and bone metastasis (arrow) responded to treatment of nivolumab.

低下した (Fig. 1).

患者 2: 2011年12月, 左腎細胞癌の診断で根治的左腎摘除術を施行した (pT3a cN0M0, clear cell RCC). 術後補助療法としてインターフェロン α の投与を開始したが, 投与6カ月目のCTにて肺転移を認めた. 孤立性であったため, 肺区域切除を施行したが, 3年後に回盲部再発を指摘された. 腹腔鏡下に再発腫瘍切除ならびに回盲部切除術を施行したが, さらにその2年後に上行結腸腹側から臍周囲の腹腔内に集簇する結節を認め, 多発腹膜播種転移と診断した. 全身治療としてパゾパニブの投与を開始したが, 投与後7カ月で

新規にダグラス窩の腹膜に複数の結節が出現し, 上行結腸腹側の腹膜播種転移巣の増大も認めたため, ニボルマブ (3 mg/kg 2 週ごと) に変更した. ニボルマブ4コース後の画像評価では pseudo progression と考えられる腹膜転移巣の一過性増大を認めたが, 9コース後に急速に消退し, 画像上 CR となった. クラミジア肺炎を契機とした食欲低下, PS の低下により, 9コースでニボルマブ治療を休止した. 本症例では治療効果発現までに時間を要したが, 治療休止後も腫瘍縮小効果が持続したまま9カ月以上 CR で経過しており, 全身状態も改善し, durable response と考えられ

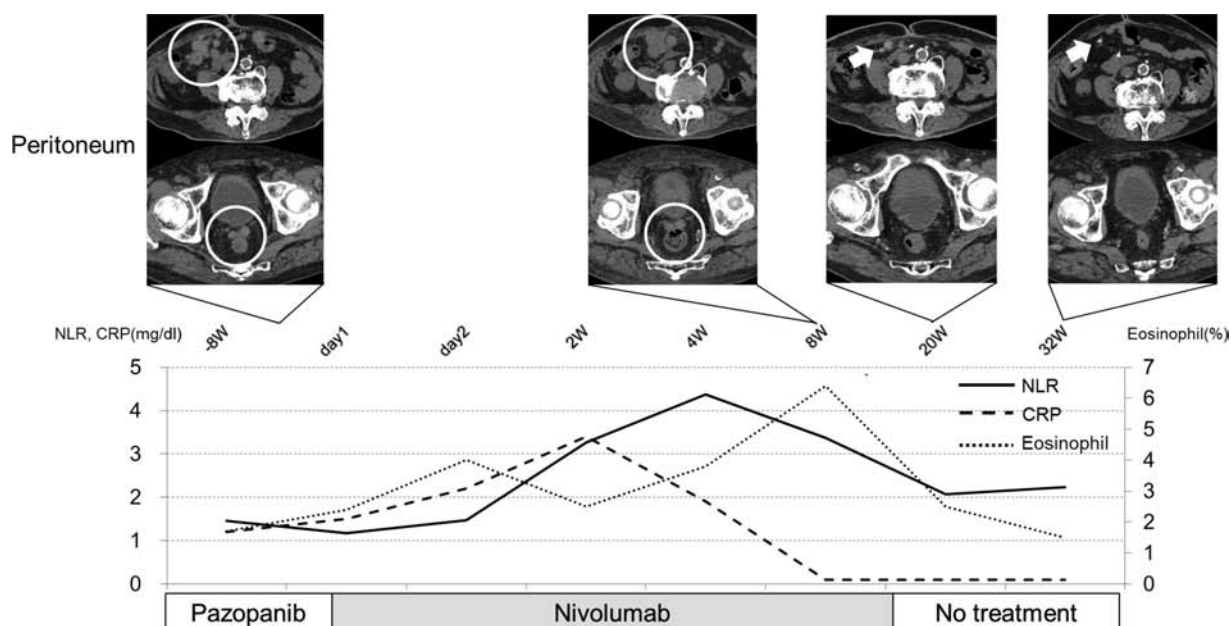


Fig. 2. Clinical course and change in NLR, CRP, and eosinophil ratio in patient #2. Peritoneal dissemination (circle and arrow) progressed in size after 4 courses of nivolumab and reduced in size after 9 courses of nivolumab.

た。ニボルマブ開始後の NLR, CRP ならびに好中球比率は、症例 1 と同様の経時変化をたどったが、特に NLR と好酸球比率は抗腫瘍効果が認められるまで緩徐に上昇し、その後効果発現とともに低下した (Fig. 2)。

患者 3：傍大動脈リンパ節転移を伴う右腎細胞癌の診断で 2016 年 8 月に右腎摘除術、傍大動脈リンパ節郭清術を施行した (pT1b pN1cM0, clear cell RCC)。術後 6 カ月目の CT にて傍大静脈リンパ節の腫大を認め、リンパ節転移再発と診断し、アキシチニブを開始した。しかし投与後 3 カ月でリンパ節転移巣が増大し、腹膜播種転移と考えられる肝下面・直腸横の結節やダグラス窩の腹水を認め、肺転移も出現したため、ニボルマブ (240 mg/body 2 週ごと) に変更した。ニボルマブ 1 コース後に pseudo progression と考えられる腹膜播種病変、肺転移巣の増大を認めたが、その後短期間で腹膜播種病変および肺転移巣は縮小に転じた。同時期に免疫関連有害事象 (irAE) と考えられる grade 2 のぶどう膜炎、grade 2 の腎機能障害が生じたが、ステロイドの点眼、内服にて改善した。症例 3 についても同様にニボルマブ開始後、NLR および CRP が上昇し、好酸球比率も後から上昇、効果発現とともに低下傾向となった。ただし、irAE に対してステロイド投与を漸減し継続しているため、NLR は一旦低下傾向となるもその後比較的高値にて推移している (Fig. 3)。

患者 4：多発肺転移、リンパ節転移を伴う右腎細胞癌の診断で 2018 年 1 月に右腎摘除術を施行した

(pT3b pN1cM1, clear cell RCC)。2 月よりスニチニブを開始したが、開始後 7 カ月の CT にて肺転移巣の増大とともに右肝下面～後腹膜腔の局所再発巣、腹膜播種転移と考えられる右内鼠径輪付近、胃小弯横、脾結腸間膜左側の腹腔内結節、骨転移巣の出現を認めたため、ニボルマブ (240 mg/body 2 週ごと) に変更した。ニボルマブ 1 コース後に失語が出現し、脳転移を認めたため、脳転移巣に対して放射線照射を行った (20 Gy/1 Fr)。同時に CT にて腹膜播種巣および肺転移巣の増大を認め、腹部の疼痛症状が増強したため、アキシチニブを開始した。その後 3 週間で脳転移に伴う症状は改善し、腹膜播種巣、肺転移巣が縮小傾向となり全身状態が落ち着いたため、ニボルマブ開始後短期間での腫瘍増大は pseudo progression であった可能性も考え、ニボルマブを再開とした。ニボルマブを追加で 5 コース施行したが、局所再発・腹膜播種転移・骨転移巣の再増大を認めたため、再度アキシチニブに変更したところ病変は再度縮小した。NLR および CRP はアキシチニブ治療時に病変の縮小を反映するように低下傾向を認めたが、ニボルマブ治療時は上昇傾向にあり、病巣の増大を反映する経過をたどった (Fig. 4)。

各症例の有害事象を Table 3 に示す。2 例に irAE が認められた。症例 3 においてはニボルマブ投与後早期に発熱が持続し、grade 2 のぶどう膜炎や間質性腎炎と考えられる grade 2 の腎機能障害を認めるなど比較的強い免疫反応が惹起されたが、同時に急速な腫瘍縮小を認める経過をたどった。

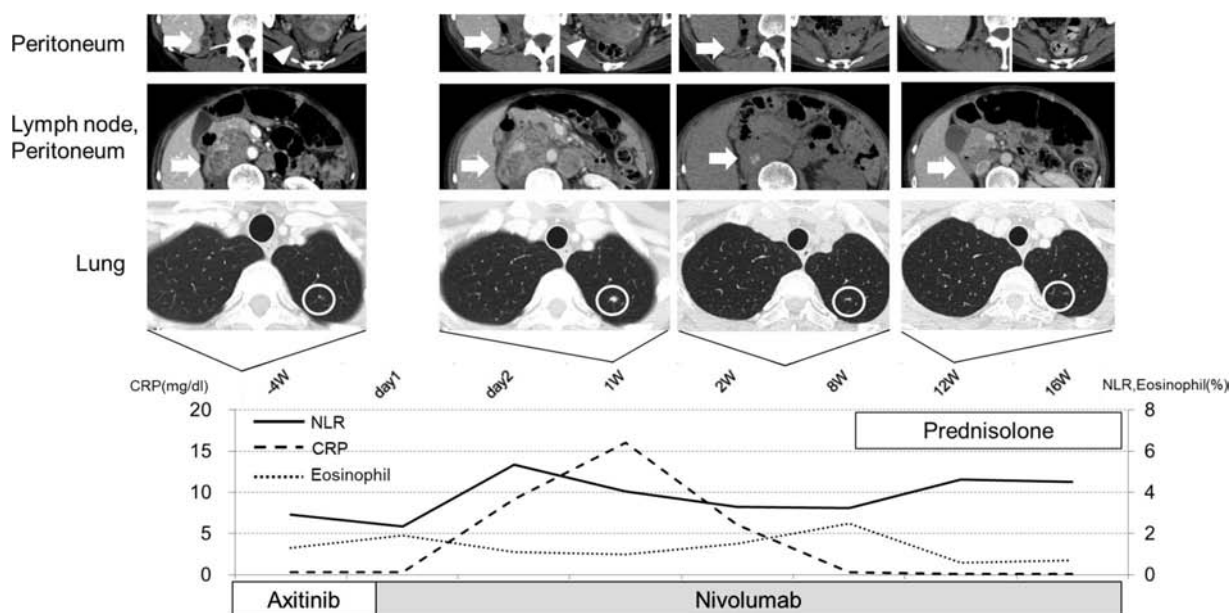


Fig. 3. Clinical course and change in NLR, CRP, and eosinophil ratio in patient #3. Peritoneal dissemination and lymph node metastasis (arrow) progressed in size after 1 course of nivolumab and reduced in size after 2 courses of nivolumab. Peritoneal dissemination with malignant ascites in Douglas' pouch (arrow head) also reduced after 2 courses of nivolumab. Lung metastasis (circle) progressed in size after 1 course of nivolumab and reduced in size after 2 courses of nivolumab.

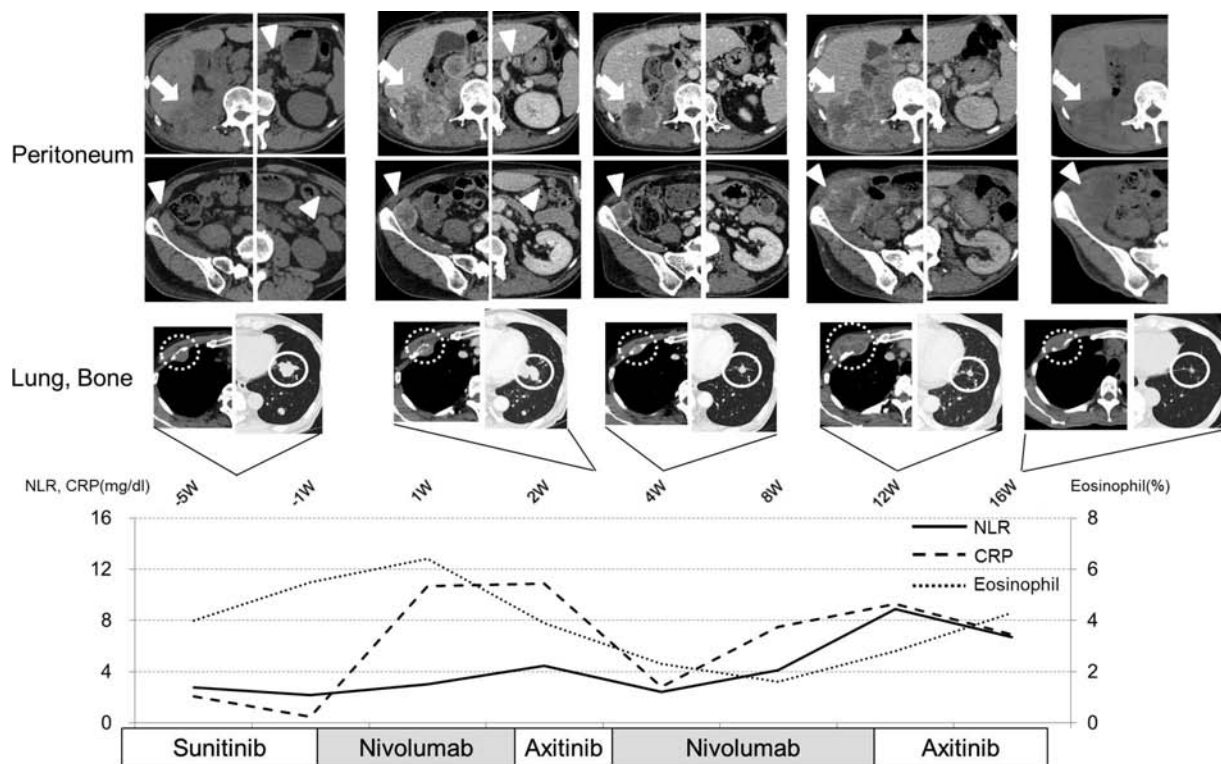


Fig. 4. Clinical course and change in NLR, CRP, and eosinophil ratio in patient #4. Peritoneal dissemination (arrow and arrow head) and bone metastasis (dotted circle) progressed in size by treatment with nivolumab and reduced by treatment with axitinib. Lung metastasis (circle) was reduced in size by treatment with nivolumab.

Table 3. Immune-related adverse event of nivolumab treatment

No	Adverse event	Grade	Time to onset (courses)	Treatment	Fever after nivolumab
1	Hepatitis	3	4	Hydrocortisone i.v	N
	Thyrotoxicosis	3	4		
2	—	—	—	—	N
3	Uveitis	2	1	Steroid eyedrops	Y
	Interstitial nephritis	2	4	Prednisolone p.o	
4	—	—	—	—	Y

Grade was classified by CTCAE4.0. i.v: intravenous. p.o: per os. “Y” means patient developed fever after nivolumab. “N” means patient did not develop fever after nivolumab.

考 察

一般的に腎細胞癌の転移の好発部位は肺、骨、肝臓、脳および副腎に多く⁸⁾、腹膜播種転移を伴う症例は全体の2%程度と報告されている⁹⁾。腎細胞癌の腹膜播種転移の経路としては、腫瘍が腎被膜を超えて直接浸潤する経路と腸間膜の血管を介する経路が考えられている⁹⁾。腹膜播種転移を伴う悪性腫瘍の原発巣としては卵巣癌、大腸癌、胃癌および膀胱癌が多く¹⁰⁾、いずれも予後は不良であり¹¹⁾、腎細胞癌においても同様に治療は困難かつ予後もきわめて不良とされている⁵⁾。

腹膜播種転移は一般的には腹膜表面への癌細胞の散

布と生着が起こる病態であり、腹水貯留やイレウス症状が惹起される。本報告での4症例では、ニボルマブ治療開始時点で腹水貯留を症例1, 3に認め、治療経過中に症例4においても出現した。今回の検討では、症例1, 2のような典型的な腹膜播種転移症例に加えて、症例3, 4のように再発早期にはリンパ節転移や軟部組織再発であったものの、経過中に腹腔内に進展し、腹膜・腸間膜に沿って進展し離れた腹膜部分に複数転移が出現したものも広義の腹膜播種転移と考えた。画像上、全例において治療経過中に腹腔内に複数個の腹膜・腸間膜結節の新規出現・増大を認めており、ニボルマブ治療の開始時点では転移経路として腹腔内で腹膜を介した播種性転移が起こっていたものと

判断した。

腹膜播種転移を有する進行性腎細胞癌に対する薬物治療の有効性に関する症例報告は少なく、森らは乳頭状腎細胞癌の腹膜播種に対しアキシニブが著効した1例¹²⁾を、Yaoらは淡明型腎細胞癌の腹膜播種に対しソラフェニブが著効した1例¹³⁾を報告しているが、われわれの調べた限り腹膜播種転移を伴う腎細胞癌に対するニボルマブの有効性に関するまとまった報告はない。卵巣癌におけるニボルマブの臨床試験では、プラチナ抵抗性となった再発・進行卵巣癌20例全体で完全奏効を2例認め、うち1例の腹膜播種再発症例においては、ニボルマブ投与4カ月で完全奏効し、以後追加治療を行うことなく無再発生存が持続し、長期の治療効果を示したと報告している¹⁴⁾。

近年の基礎研究により、腹腔内における大網を介した免疫のメカニズムが解明されてきている¹⁵⁾。大網には乳斑が認められ、そこにはマクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞が多数存在しており、免疫応答を司っている。大網以外にも乳斑は腸間膜、ダグラス窩にも多数存在しており、腹腔内は免疫応答が活発な場と考えられている¹⁶⁾。また、Abikoらの報告によると、マウス卵巣癌腹膜播種モデルでは、卵巣癌腫瘍細胞に発現したPD-L1が細胞障害性T細胞の働きを抑制し、腹膜播種を促進すると報告している¹⁷⁾。マウスを用いた悪性黒色腫の癌性腹膜炎モデルでは、ダカルバジン投与した群よりもニボルマブを投与した群において腹膜播種に対して病理組織学的に良好な抗腫瘍効果が得られたとの報告もあり¹⁸⁾、免疫応答が盛んな腹腔内環境においてはPD-L1が高発現するような癌細胞の腹膜播種転移に対してニボルマブなどのチェックポイント阻害薬による細胞障害性T細胞の活性化と抗腫瘍効果が期待される。

免疫チェックポイント阻害薬を用いた免疫療法では、治療反応として免疫賦活化により腫瘍が一過性に増大した後に治療効果を示すpseudo progression¹⁹⁾や治療休止後も長期間治療効果が持続するdurable response²⁰⁾が生じることが知られている。このように免疫療法は従来の分子標的薬治療とは異なり、治療効果が多様であるため、その効果予測因子の検討が必要とされており、昨今様々なバイオマーカーと免疫チェックポイント阻害薬との関連性について報告されている。その中でも最近では癌と全身性炎症との関連性について注目されており、これらが免疫チェックポイント阻害薬の効果予測に有用となる可能性が示唆されている。今回われわれは、全身性炎症を反映するNLRおよびCRP、好酸球に着目し、各症例の治療経過に沿った推移を示した。Kiriuraは、非小細胞性肺癌において、ニボルマブ投与後にNLRが低下する群で治療成功期間が長かったと報告しており、NLRの

経時的変化がニボルマブ投与継続を判断する上で有用なマーカーである可能性を報告している²¹⁾。またOkuhiraらは、悪性黒色腫に対するニボルマブの治療経験にて、治療奏効群でCRPがニボルマブの治療反応を反映したと報告している²²⁾。好酸球に関してもイピリムマブを使用した悪性黒色腫の検討にて、治療奏効群においてマーカーとして有用であったと報告している²³⁾。今回経験した4症例では、NLRおよびCRP、好酸球いずれも病勢を反映するような経過をたどっており、ニボルマブ治療による免疫応答反応を反映している可能性が示唆される。NLR、CRP、好酸球比率がその時点でのニボルマブの治療効果を反映するものか、その後の治療効果を予測するものかという点については症例数が少ないため明確な結論が出せない。最終的に抗腫瘍効果の得られた3症例ではNLR、CRPが一過性に上昇しても画像的に腫瘍縮小効果が判断される前に減少傾向に転じており、抗腫瘍効果の得られなかった1症例ではNLR、CRPの上昇傾向が続いたことから推察すると、ニボルマブ治療による早期の免疫環境への影響が血中の血球・炎症マーカーに反映されることで、pseudo progressionと真のprogressionでの推移に相違があり、その後の治療効果を予想する一助になる可能性があると考えられた。症例2、3のように画像上増悪を認めても、NLRやCRP、好酸球などの炎症性マーカーが低下傾向であればニボルマブ投与を継続することで治療効果が発現する可能性がある。一方で症例4のようにニボルマブを投与してもこれらのマーカーが上昇傾向にあれば、早めの治療変更を考慮する必要があるかもしれない。

一般的に治療困難とされる腹膜播種転移を伴う進行性腎細胞癌症例であっても、ニボルマブによる抗腫瘍効果が期待されるが、今後の症例の集積により、画像検査だけでなく通常診療で採取可能な血液炎症性マーカーなどが投与継続の可否を総合的に判断する一助になることが望まれる。

結 語

京都大学医学部附属病院における腹膜播種転移を有する進行性腎細胞癌に対するニボルマブの治療経験について報告した。腹膜播種転移巣に対しても比較的良好的な治療効果が得られる症例があることが示唆された。比較的早期の免疫反応によるpseudo progressionを認める症例がある一方で、進展するものもあり、治療継続と変更の時期に関して慎重な経過観察が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al.:

- Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **373**: 1803-1813, 2015
- 2) Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al.: CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* **72**: 962-971, 2017
 - 3) Escudier B, Motzer MJ, Sharma P, et al.: Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate025. *Eur Urol* **72**: 368-376, 2017
 - 4) Motzer RJ, McDermott DF, Frontera A, et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* **378**: 1277-1290, 2018
 - 5) Sidana A, Kadakia M, Friend JC, et al.: Determinants and prognostic implications of malignant ascites in metastatic papillary renal cancer. *Urol Oncol* **35**: 114.e9-114.e14, 2017
 - 6) 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* **15**: 7412-7420, 2009
 - 7) Heng DY, Xei W, Regan MM, et al.: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* **27**: 5794-5799, 2009
 - 8) Maldazys JD and deKernion JB: Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* **136**: 376-379, 1986
 - 9) Goncalves MO, Bennidir T, Erbano BO, et al.: Peritoneal metastases from renal cell carcinoma: images in urology. *Can Urol Assoc J* **8**: 5-6, 2014
 - 10) Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, et al.: Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *Int J Clin Oncol* **18**: 1-9, 2013
 - 11) Sangisetty SL and Miner TJ: Malignant ascites: a review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg* **4**: 87-95, 2012
 - 12) 森 純一, 中山祐起, 平儀野 剛, ほか: 乳頭状腎細胞癌 (Type 1) の術後腹膜転移に対しアキシチニブが奏効した 1 例. *泌尿紀要* **64**: 45-48, 2018
 - 13) Yao A, Iwamoto H, Morizane S, et al.: A case of advanced renal cell carcinoma with peritoneal carcinomatosis responding to sorafenib therapy. *Int Canc Conf J* **1**: 198-200, 2012
 - 14) Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al.: Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* **33**: 4015-4022, 2015
 - 15) Meza-Perez S and Randall TD: Immunological functions of the omentum. *Trends immunol* **38**: 526-536, 2017
 - 16) Kuramoto Y and Hashida M: Immunotherapy against peritoneal dissemination by immunostimulatory CpG DNA. *Yakugau Zasshi* **127**: 1533-1540, 2007
 - 17) Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, et al.: PD-L1 on tumor cells is induced in ascites and promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through CTL dysfunction. *Clin Cancer Res* **19**: 1363-1374, 2013
 - 18) Duzgun O, Sarici IS, Gokcay S, et al.: Effects of nivolumab in peritoneal carcinomatosis of malignant melanoma in mouse model. *Trends Immunol* **38**: 526-536, 2017
 - 19) West HJ: Immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol* **1**: 115, 2015
 - 20) Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al.: Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* **33**: 1430-1437, 2015
 - 21) Kiri T, Yamamoto M, Nagano T, et al.: The time series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non small cell lung cancer. *PLoS One* **13**: e0193018, 2018
 - 22) Okuhira H, Yamamoto Y, Inaba Y, et al.: Prognostic factors of daily blood examination for advanced melanoma patients treated with nivolumab. *Biosci Trends* **12**: 412-418, 2018
 - 23) Gebhardt C, Sevko A, Jiang H, et al.: Myeloid cells and related chronic inflammatory factors as novel predictive markers in melanoma treatment with ipilimumab. *Clin Cancer Res* **21**: 5453-5459, 2015

(Received on March 26, 2019)
(Accepted on June 7, 2019)