

CASE REPORT

多発性骨髄腫を合併した進行肺癌に対してレナリドミド、デキサメタゾン療法とペムブロリズマブを併用した1例

中井知帆香¹・米田太郎¹・掛下和幸¹・
佐伯啓吾¹・青木 剛²・矢野聖二³

A Patient with Lung Cancer and Multiple Myeloma Treated with Lenalidomide, Dexamethasone, and Pembrolizumab

Chihoka Nakai¹; Taro Yoneda¹; Kazuyuki Kakeshita¹;
Keigo Saeki¹; Go Aoki²; Seiji Yano³

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Hematology, Komatsu Municipal Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** With increasing life expectancy and advances in cancer treatment and imaging, the number of patients with multiple cancers is increasing. However, whether or not treating multiple cancers simultaneously is safe is debatable. We herein report a patient with multiple myeloma and advanced lung cancer. **Case.** A 73-year-old woman was diagnosed with a mass in the left upper lobe of the lung, a mass in the liver, and a mass in the right pelvis. Multiple myeloma was diagnosed by a computed tomography (CT)-guided bone biopsy of the right iliac mass lesion. Daratumumab+lenalidomide+dexamethasone (DRd) therapy was initiated. All tumors shrank after the first cycle of DRd. After six cycles, CT revealed that the mediastinal lymph nodes and liver mass were enlarged, prompting a liver biopsy. The patient was diagnosed with cT1cN2M1b stage IVa lung cancer with PD-L1/22C3 levels ranging from 90% to 100%. Pembrolizumab with lenalidomide+dexamethasone (Rd) therapy was initiated. Due to adverse events, pembrolizumab was discontinued after two cycles, but the tumor continued to shrink. **Conclusion.** We herein report a patient with stage IVa lung cancer complicated by multiple myeloma. This case is important because studies on multiple myeloma in advanced lung cancer treated with chemotherapy are few.

(JLJC. 2023;63:200-205)

KEY WORDS — Multiple myeloma, Lung cancer, Immunotherapy, Non-small-cell lung cancer

Corresponding author: Chihoka Nakai.

Received December 23, 2022; accepted February 28, 2023.

要旨 — **背景.** 重複がんは増加傾向であるが、多発性骨髄腫に進行肺癌を合併した症例に対して、治療経験の報告は非常に少ない。**症例.** 73歳女性、Performance Status 1。健康診断を契機に左肺上葉の腫瘍、肝腫瘍、右腸骨腫瘍を指摘された。右腸骨腫瘍性病変に対するCTガイド下骨生検の結果、多発性骨髄腫と診断し、DRd (ダラツムマブ+レナリドミド+デキサメタゾン)療法を開始した。1サイクル施行後腫瘍は全て縮小していたが、計6サイクル施行後のCT検査で縦隔リンパ節、肝腫瘍が増大していたため、肝腫瘍の肝生検を行った。非小細胞肺癌が検出され、cT1cN2M1b stage IVaの肺癌と診断

した。PD-L1高発現(22C3:90~100%)であったためペムブロリズマブ(3週間毎、200mg)による治療を追加した。2サイクルでgrade2の両下腿浮腫を来し中止したが、腫瘍は縮小を維持している。**結論.** 多発性骨髄腫にstage IVaの肺癌を合併した症例を経験した。本例ではそれぞれのがん種に対する薬物療法により奏効が得られた。多発性骨髄腫に進行肺癌を合併した症例にがん薬物療法を行った報告は少ないため、貴重な症例と考え報告する。

索引用語 — 多発性骨髄腫, 肺癌, 免疫療法, 非小細胞肺癌

国民健康保険小松市市民病院¹呼吸器内科,²血液内科;³金沢大学附属病院呼吸器内科。

論文責任者: 中井知帆香。

受付日: 2022年12月23日, 採択日: 2023年2月28日。

背景

悪性腫瘍に対する治療の進歩や寿命の延伸、FDG/PET-CTの普及により、重複がんを来す割合は近年増加傾向である。しかし、両者に対して化学療法を同時に行うことの安全性は確立していない。今回、我々は多発性骨髄腫と進行肺癌を合併し、両者に対して同時に化学療法を行った症例を経験した。今後の知見の集積において重要な症例であると考え、報告する。

症例

73歳女性。

主訴：腰痛。

既往歴：65歳時に帯状疱疹。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：30本/日×54年。

現病歴：健康診断で左上肺野の結節影を指摘された。

近医で胸部CTを撮像され左上葉に長径2.4 cmの結節影が認められた (Figure 1)。肺癌が疑われ当院を紹介受診した。身長は153.5 cm、体重は53.5 kg、3か月で2 kg 体重が減少していた。体表に腫瘤やリンパ節腫大は指摘できなかった。TP 9.1 U/l、Alb 3.1 U/l と A/G 比が低下していたため多発性骨髄腫が疑われた (Table 1)。血清免疫固定法で IgG- λ 型 M 蛋白が検出され、骨髄検査でも異型形質細胞が出現し、14:16 転座 (IgH-MAF) が陽性であった。形質細胞の割合は16.4%であった。

FDG/PET-CT 検査では左上葉結節影に一致して SUVmax = 18 の集積、両肺門部リンパ節、縦隔リンパ節に中等度の集積、肝右葉に SUVmax=7.6 の集積を伴う結節、右腸骨に SUVmax=6.5 の集積を伴う 2.4 cm 大の軟部腫瘤、両側の上腕骨・大腿骨の骨髄に不均一な FDG 集積を認めた (Figure 2)。気管支鏡検査では左肺上葉の

結節に到達できず縦隔リンパ節#7に対してEBUS-TBNAを行った。組織学的にリンパ組織は確認できたが、癌細胞は検出されなかった。右腸骨腫瘤性病変に対してCTガイド下骨生検を行ったところ、多発性骨髄腫を示唆する形質細胞腫瘍が検出された。

国際骨髄腫作業部会 (International Myeloma Working Group: IMWG) による診断規準のうち、1) 骨髄のクローナルな形質細胞割合 \geq 10% または生検で確認された骨もしくは髄外形質細胞腫を認めること、2) 骨髄腫診断事象のうち骨病変を満たすこと、の両者を満たしており、多発性骨髄腫と診断した。骨病変を認めることから治療介入の必要ありと判断し、DRd (ダラツムマブ 1800 mg 皮下注+レナリドミド 25 mg+デキサメタゾン) 療法を開始した。1 サイクル施行後左上葉の結節影、肝腫瘤はともに縮小していたため腫瘤性病変は全て多発性骨髄腫によるものと判断し治療を続行した。DRd 療法中は重篤な副作用は発生しなかった。計6 サイクル施行後、IMWG による骨髄腫効果判定では very good partial response (VGPR) を達成していたが、CT 検査で縦隔リンパ節、肝腫瘤が増大していたため、肝腫瘍に対して肝生検を行った。類円形または短紡錘形核を有する分化傾向の乏しい腫瘍細胞が検出された (Figure 3)。免疫組織化学では p40, CK14, p63, CK19, NSE が陽性であった。以上より cT1cN2M1b stage IVa の非小細胞肺癌、並びに肝転移と診断した。PD-L1 (22C3) tumor proportion score (TPS) は 90~100% であった。EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異、RET 遺伝子変異はいずれも陰性であった。

肺癌が判明した時点でダラツムマブによる過度な免疫抑制を避けるため8 サイクル目より Rd (レナリドミド+デキサメタゾン) 療法へ変更した。肺癌に対しては殺細胞性抗癌剤を回避し免疫チェックポイント阻害薬

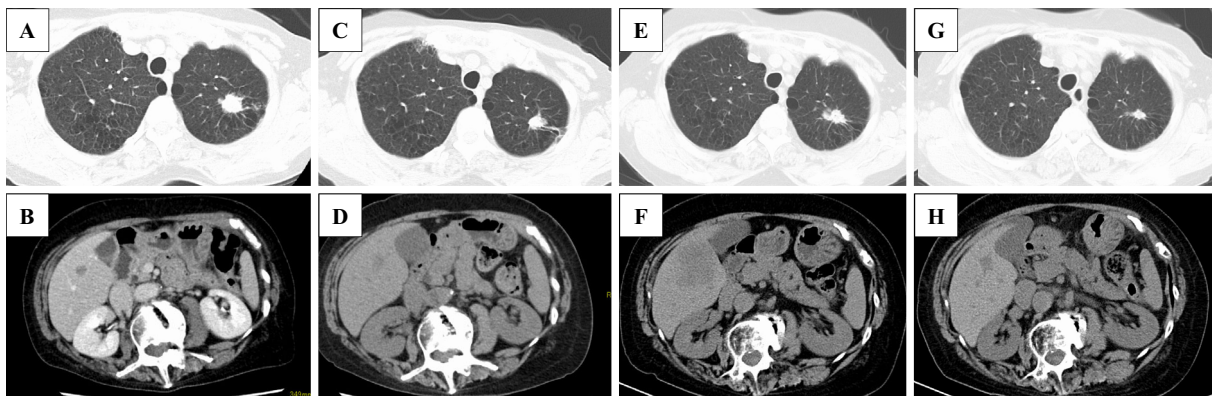


Figure 1. CT scan showing (A) a left upper lobe lung tumor and (B) a metastatic right lobe liver tumor. (C and D) After one DRd cycle. (E and F) Before pembrolizumab administration. (G and H) After two pembrolizumab cycles. Both tumors had nearly disappeared.

Table 1. Laboratory Findings

Hematology		Blood chemistry		Serology	
WBC	5300/ μ l	Na	135 mEq/l	CRP	0.1 mg/dl
Neut	62.3%	Cl	103 mEq/l	β 2-microglobulin	3.7 mg/dl
Eos	2.4%	K	3.8 mEq/l	IgG	4888 mg/dl
Lym	28.9%	Ca	8.5 U/l	IgA	61 mg/dl
RBC	30.9×10^4 / μ l	BUN	13.2 U/l	IgM	32 mg/dl
Hb	9.6 g/dl	Cr	0.68 mg/dl	Immunoelectrophoresis	
MCV	93.3%	AST	12 U/l	Serum IgG- κ	Positive
Plt	34.2×10^4 / μ l	ALT	10 U/l	Blood free light chain	
		LDH	116 U/l	Free light chain λ	137.9 mg/l
		ALP	67 U/l	Free light chain κ	14.9 mg/l
		TP	9.1 U/l	κ/λ	0.11
		Alb	3.1 U/l		
		BS	113 mg/dl		
		Tumor maker			
		CEA	3.3 ng/ml		
		CYFRA	1.5 ng/ml		
		ProGRP	49 pg/ml		

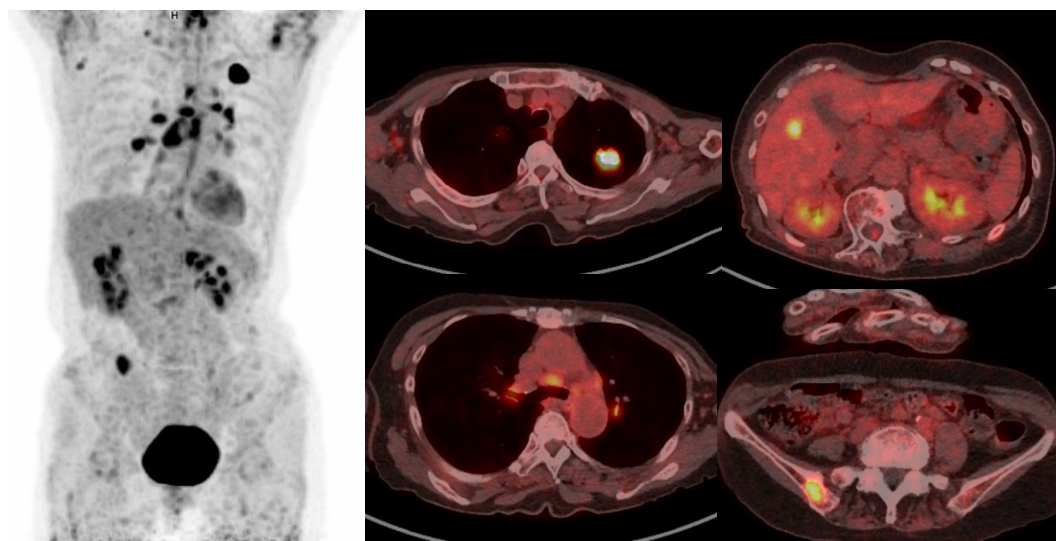


Figure 2. FDG/PET-CT showed an FDG SUVmax of 18, consistent with the left upper lobe mass, moderate accumulation in pulmonary lymph nodes (4R, 4L, 7, 10), a nodule with an SUVmax of 7.6 in the right lobe of the liver, a 2.4-cm soft tissue mass with an SUVmax of 6.5 in the right iliac bone, and heterogeneous accumulation in the bone marrow of both humeri and femurs.

(immune-checkpoint inhibitor : ICI) であるペムプロリズマブを併用して投与する方針とした。ペムプロリズマブは3週間毎に200 mgを投与した。計2サイクル施行後 grade 2 の両下腿浮腫が出現した。血液検査や心臓超音波検査で異常所見は認めなかったが、免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events : irAE) を疑いペムプロリズマブを休薬した。中止により浮腫は改善したが、患者が肺癌に対する抗癌剤治療再開を希望しなかった

め、ペムプロリズマブは再開せず、多発性骨髄腫に対する Rd 療法のみ継続した。ペムプロリズマブ中止4か月後に grade 2 の肝障害、甲状腺機能低下症が出現したが甲状腺ホルモン補充により症状は軽快した。肝障害は経過観察を行い自然軽快した。治療中止4か月経過後も、原発巣・肝転移巣ともに縮小を維持している (Figure 1)。多発性骨髄腫に関しても、VGPRを維持している。

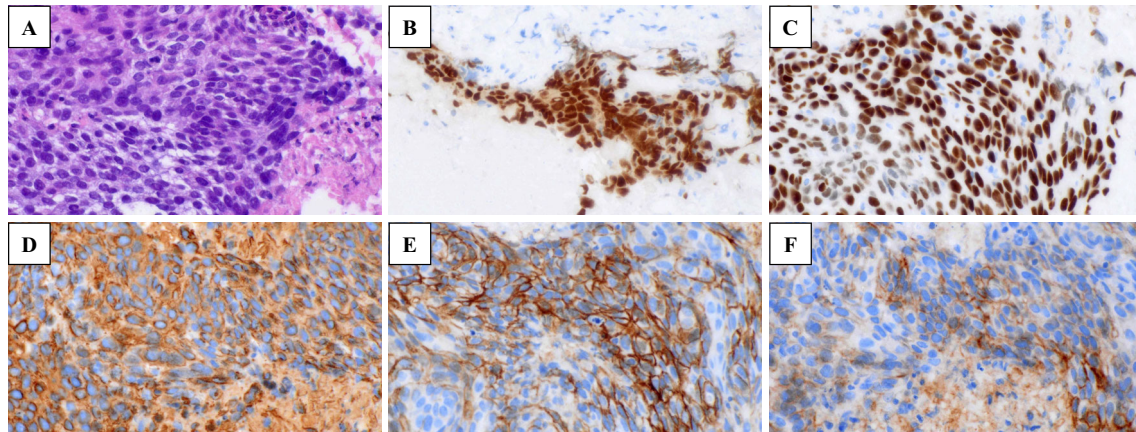


Figure 3. Histopathological liver tumor findings (40×objective). Histology showed non-small-cell lung cancer with rounded carcinoma cells and severe tumor necrosis. The tumors showed little tendency to differentiate. (A) Hematoxylin and eosin stain, (B) p40+CK14, (C) p63, (D) CK19, (E) Ber-EP4, and (F) MOC-31. The immunohistochemistry results were as follows: (+) p40, CK14, P63, CK19, CK (CAM5.2), Ber-EP4, MOC-31, NSE. (–) CK7, CK20, napsin A, TTF-1, APF, hepatocyte (HePar1), CA19-9, chromogranin A, synaptophysin, CD56.

考 察

多発性骨髄腫を合併した非小細胞肺癌に対して、多発性骨髄腫に対する化学療法と併用しペムブロリズマブを投与した症例を経験した。

多発性骨髄腫において異なる悪性腫瘍を合併する確率は約10%、さらにそのうちの約70%が同時性重複がんであったとの報告がある。¹

多発性骨髄腫ががんを合併する可能性は高いとされており、その要因として治療による免疫抑制、遺伝的素因、腫瘍そのものによる免疫抑制、サイトカインの放出制御の異常、慢性炎症や共通の腫瘍細胞前駆体などが関与している可能性が示唆されている。² また、FDG/PET-CTの普及による診断率の向上³や、寿命の延伸⁴も同時性重複がんの発見に寄与しているとの報告もある。

予後を規定するのは多発性骨髄腫ではなく重複がんの方であると報告されており、特に肺癌は比較的予後の悪い腫瘍であることから肺癌に対しての介入が長期生存においてはより重要である。¹

多発性骨髄腫と肺癌の合併症例の報告自体は少ないが、肺癌に対して手術加療を行えた症例報告が主であり、進行肺癌を合併した症例報告は我々が調べた範囲では6例のみであった⁵⁻¹⁰(Table 2)。どの症例においても殺細胞性抗癌剤使用による白血球減少の進行や易感染性を危惧され殺細胞性抗癌剤は避けられ、分子標的薬やICIを使用される傾向にある。ICIを使用した報告は2例、このうち多発性骨髄腫の治療と並行してICIを使用したのは1例のみであった。この症例はペムブロリズマブを18カ月以上、多発性骨髄腫の治療薬としてベネトクラック

ス(本邦未承認)の並行投与を継続しいずれの病変も寛解状態を維持していた。

肺癌、多発性骨髄腫それぞれの抗癌剤治療が相互に与える影響についても確固としたものはない。レナリドミドが非小細胞肺癌に有効であるとの報告がある一方で、KEYNOTE-185では未治療の多発性骨髄腫患者に対するペムブロリズマブとRd療法の併用化学療法はRd療法と比較して有意差が示せず、日本人サブグループでは差は生じなかったものの全体集団で重篤な有害事象の発生率がペムブロリズマブ併用群で多かったことが報告されている。^{11,12} 全体集団においてペムブロリズマブ併用群とRd療法群で有害事象の発現率が比較されている。肝障害に関しては言及がなかったが、末梢浮腫はそれぞれ16%と15%、甲状腺機能低下症は7.4%と0.7%であった。甲状腺機能低下症が有意にペムブロリズマブ群に発症しやすいことが報告されていた。本例の有害事象もKEYNOTE-185の報告と合致している。

DRd療法やRd療法においてはレナリドミド投与の他、ステロイドの投与が定期的に行われる。一般的にはプレドニゾロン10mg以上の投与が行われていた場合にICI奏効率の低下、全生存率の短縮が指摘されている。¹³ 一方で、標的とする癌と無関係の理由でステロイド投与を受けていた患者の無増悪生存期間や全生存期間に有意差がなかったとの報告もある。¹⁴ この報告内には重複がんの患者は含まれていないため検討を要するが、本例においては多発性骨髄腫に対するステロイド投与が非小細胞肺癌に対するICIの効果を阻害するものではなかったと考えられる。

本例は肺癌とその転移が疑われた肝腫瘍において、

Table 2. Cases of Advanced Lung Cancer Combined with Multiple Myeloma

Author	Age (years)	Sex	Underlying condition	MM stage	Treatment for MM	Histology of LC	LC stage	Treatment for LC	Simultaneous treatment
Agarwal et al. ⁵	63	Male	Alcoholic	Durie-Salmon stage IIIA	None	Adenocarcinoma	c-Stage IV	Radiotherapy, CBDCA + taxanes	No
Yamamoto et al. ⁶	69	Male	Hypertension, Reflux esophagitis, Colon polyps	N.D.	MP	Pleomorphic carcinoma	p-Stage IIIA → lung metastasis	Surgery/VNR/Nivo/DTX + RAM/Pemb/CBDCA + PEM + Bev	No
Zuo et al. ⁷	68	Male	None	Durie-Salmon stage IIB/ISS stage III	Cd, B, R	Adenocarcinoma	p-Stage I → recurrence	CCDP + VNR	No
Fujii et al. ⁸	“Late 50s”	Female	Type 2 diabetes, Hypertension, Dyslipidemia	R-ISS II	Bd, L-PAM + aPBSCT, Rd, ERd, Pd	EGFR-mutated adenocarcinoma	c-Stage IV	Gefitinib	No
Kaiser et al. ⁹	68	Male	Chronic thrombocytopenia, Deep vein thrombosis, Pulmonary embolism	N.D.	R, B, L-PAM + aPBSCT, P, T, DT-PACE, Dara, K-Dara, Venetoclax + dara + dex	NSCLC	c-Stage IV	Pemb	Yes
Ohara et al. ¹⁰	62	Female	Chronic thyroiditis, Hypertension	R-ISS III	Bd, L-PAM + aPBSCT, Rd, KRd, Kd, DRd	EGFR-mutated adenocarcinoma	c-Stage IVa	Surgery/Radiotherapy/Gefitinib	Yes
This case	73	Female	None	R-ISS II	DRd, Rd	NSCLC	c-Stage IVa	Pemb	Yes

Note. aPBSCT, auto-peripheral blood stem cell transplantation; B, bortezomib; Bd, bortezomib + dexamethasone; Bev, bevacizumab; CBDCA, carboplatin; Cd, cyclophosphamide + dexamethasone; CCDP, cisplatin; Dara, daratumumab; DT-PACE, dexamethasone + thalidomide + cisplatin + adriamycin + cyclophosphamide + etoposide; dex, dexamethasone; DRd, daratumumab + lenalidomide + dexamethasone; DTX + RAM, docetaxel + ramucirumab; ERd, elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone; K-Dara, carfilzomib + daratumumab; Kd, carfilzomib + dexamethasone; KRd, carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone; L-PAM, melphalan; MP, melphalan + prednisolone; Nivo, nivolumab; P, pomalidomide; PEM, pemetrexed; Pemb, pembrolizumab; R, lenalidomide; Rd, lenalidomide + dexamethasone; VNR, vinorelbine.

DRd 療法開始時後当初は縮小していた。レナリドミドが部分的に肺癌に対しても増大を抑えていた可能性がある。レナリドミドは、腫瘍細胞に対する免疫反応の増強、腫瘍の血管新生抑制、T 細胞活性化などの作用があり、非小細胞肺癌に対して細胞増殖とアポトーシスに関連する遺伝子の発現を変化させることにより、直接的に抗増殖作用を惹起するとの報告もある。¹⁵

肺癌の ICI 単剤療法において、治療中断後も腫瘍縮小を維持する症例もあることが知られている。本例においては肺癌の PD-L1 が 90% と高値であったことで、PD-L1 高値の症例に効果が期待できるペムプロリズマブの効果が発揮されたものと考えられた。本例は、irAE が出現しその後も治療を再開していないが肺癌に対して縮小効果の維持が期待できる。

結 論

多発性骨髄腫に合併した進行肺癌に対して、Rd 療法ならびにペムプロリズマブによる治療を併用し、肺癌の良好な縮小効果を得た症例を経験した。血液腫瘍と合併する肺癌において、殺細胞性抗癌剤投与が困難と思われる場合、PD-L1 発現率や遺伝子変異を参考に ICI 治療を併用投与する機会を考慮することは患者のメリットになる可能性が示唆された。

今後化学療法の進歩、担癌患者の長期生存により、ますます悪性腫瘍合併症例は増加することが予想される。それぞれの化学療法が相互に与える副作用などの影響についても知見が集積されることが望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：矢野聖二 [研究費・助成金などの総額] ノイロイミューン・バイオテック株式会社

社, 武田薬品工業株式会社, ノバルティスファーマ株式会社
[奨学(奨励)寄附金などの総額]日本イーライリリー株式会社,
エーザイ株式会社

REFERENCES

- Hasskarl J, Ihorst G, De Pasquale D, Schröttner P, Zerweck A, Wäsch R, et al. Association of multiple myeloma with different neoplasms: systematic analysis in consecutive patients with myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:247-259.
- The Finnish Leukaemia Group. Acute leukaemia and other secondary neoplasms in patients treated with conventional chemotherapy for multiple myeloma: a Finnish Leukaemia Group study. *Eur J Haematol*. 2000;65:123-127.
- Luo ZH, Qi WL, Jin AF, Liao FX, Liu Q, Zeng QY. The role of ¹⁸F-FDG PET-CT in patients with synchronous multiple primary malignant neoplasms occurring at the same time. *Front Oncol*. 2022;12:1068055.
- Mariotto AB, Rowland JH, Ries LAG, Scoppa S, Feuer EJ. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:566-571.
- Agarwal R, Gupta R, Bhaskar A, Sharma A, Thulkar S, Kumar L. Synchronous presentation of multiple myeloma and lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:5814-5816.
- 山本亜弥, 岩田 隆, 橋本光司. 骨髄腫腎に対する化学療法後に急速に多発全身転移をきたした肺多形癌に対し nivolumab が著効した1例. *肺癌*. 2017;57:849-855.
- Zuo W, Zhu X, Yang J, Mei Z, Deng M, Lin Q, et al. Bortezomib combined with lenalidomide as the first-line treatment for the rare synchronous occurrence of multiple myeloma and pulmonary adenocarcinoma: A case report. *Medicine*. 2017;96:e5787.
- 藤井知紀, 大野伸広, 松井知治, 北原信介, 松永貴志, 佐原直日, 他. 多発性骨髄腫, Stage IV EGFR 変異陽性非小細胞肺癌の異時性重複癌に対して逐次交替化学療法を施行し両腫瘍に5年以上の生存期間を得た1例. *癌と化学療法*. 2019;46:1899-1902.
- Kaiser MF, Croft J, Shah P, Yousaf N, Popat S. Durable response of multiple myeloma and non-small cell lung cancer with simultaneous, biologically targeted treatment. *Br J Haematol*. 2020;189:e1-e3.
- 小原史也, 原田靖彦, 谷川吉政, 成田道彦, 鏡味良豊, 平賀潤二. 肝に多発性髄外形質細胞腫が診断された多発性骨髄腫と肺がんの同時性重複がん. *臨床血液*. 2021;62:727-732.
- Usmani SZ, Schjesvold F, Oriol A, Karlin L, Cavo M, Rifkin RM, et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naive multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6:e448-e458.
- Takezako N, Kosugi H, Matsumoto M, Iida S, Ishikawa T, Kondo Y, et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone in treatment-naive multiple myeloma (KEYNOTE-185): subgroup analysis in Japanese patients. *Int J Hematol*. 2020;112:640-649.
- Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2872-2878.
- Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications. *J Clin Oncol*. 2019;37:1927-1934.
- Kim K, An S, Cha HJ, Choi YM, Choi SJ, An I-S, et al. Lenalidomide induces apoptosis and alters gene expression in non-small cell lung cancer cells. *Oncol Lett*. 2013;5:588-592.