

中皮腫診断における FISH および BAP1 の重要性

廣島 健三

東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科

(2019年5月24日受付)

要旨：わが国において中皮腫症例が増加している。中皮腫に罹患した場合には、石綿健康被害法により救済され、労働者災害補償保険により補償されるが、中皮腫の診断が正しいことが必要である。

中皮腫は肺を包むように増殖するため、特徴的なレントゲン所見を呈するが、中皮腫以外の腫瘍（末梢肺に発生した肺癌、他臓器の癌腫の胸膜への転移、胸腺腫など）も同様の所見を呈することがあるため、中皮腫の診断には、病理学的診断が必要である。免疫染色で中皮のマーカーが2種陽性で、組織像から鑑別を要する癌腫のマーカーが2種陰性であることを確認する。

免疫染色は中皮腫と癌腫の鑑別には有用であるが、上皮型中皮腫と反応性中皮の鑑別、肉腫型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別は免疫染色では行えない。中皮腫の大半は CDKN2A/p16 のホモ接合性欠失を有するため、FISH による CDKN2A/p16 の欠失の検討はその鑑別に有用である。また、上皮型中皮腫および二相型中皮腫はほぼ半数の症例で BAP1 蛋白が消失しているのでその鑑別に有用である。

体腔液の細胞診およびセルブロック標本で中皮腫を診断することも可能である。その診断には免疫染色で中皮由来の細胞であることを確認し、FISH により CDKN2A/p16 の欠失を、免疫染色で BAP1 蛋白の消失を検討する。

中皮腫の診断は腫瘍の肉眼所見、組織学的所見、免疫染色の結果から総合的に行う必要がある。
(日職災医誌, 67:473—479, 2019)

—キーワード—

中皮腫, p16, BAP1

はじめに

我が国では、戦後大量の石綿を海外から輸入した。その量は1974年に、年間35.2万トンに達した。その後も大量の石綿の輸入が続いたが、1988年の年間32.0万トンを最後に輸入量は急減した。年間の中皮腫による死亡数は1995年には約500人だったが、10年後の2005年には2倍の1,000人に達した。かつて中皮腫は石綿に曝露された労働者に発生するまれな疾患と考えられていた。しかし、2005年に兵庫県尼崎市の工場周辺の住民に中皮腫が多発し、尼崎市以外でも同様の症例が存在することがわかった。わが国では戦後、建設業やさまざまな製造業で石綿が幅広く使用され多くの方々が生産労働者の人口動態統計によると、中皮腫の発症は大阪、

兵庫、東京、神奈川、埼玉の順で多く、少ないのは鳥取、島根、山梨、高知、福井の順である(図2)。

Hillerdalの文献レビューによると積極的な治療を行わなかった中皮腫症例(278例)の中間生存期間は上皮型中皮腫11カ月、二相型中皮腫10カ月、肉腫型中皮腫5カ月である¹⁾。ドイツの中皮腫登録による治療を行った症例を含む中皮腫症例(404例)の平均生存期間は上皮型中皮腫16.9カ月、二相型中皮腫13.1カ月、肉腫型中皮腫5.5カ月である²⁾。Floresらの化学療法、放射線療法が加えられた症例を含む手術例663例の検討による中間生存期間は上皮型中皮腫16カ月、非上皮型中皮腫9カ月である³⁾。National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncologyには、二相型中皮腫は肉腫型中皮腫と同様に予後不良な組織型であり、通常は手術を推奨しないと記載されている⁴⁾。以上のように中皮腫症例の予後は、組織型に左右され、治療法も異なるため、中皮腫の組織分類は重要である。

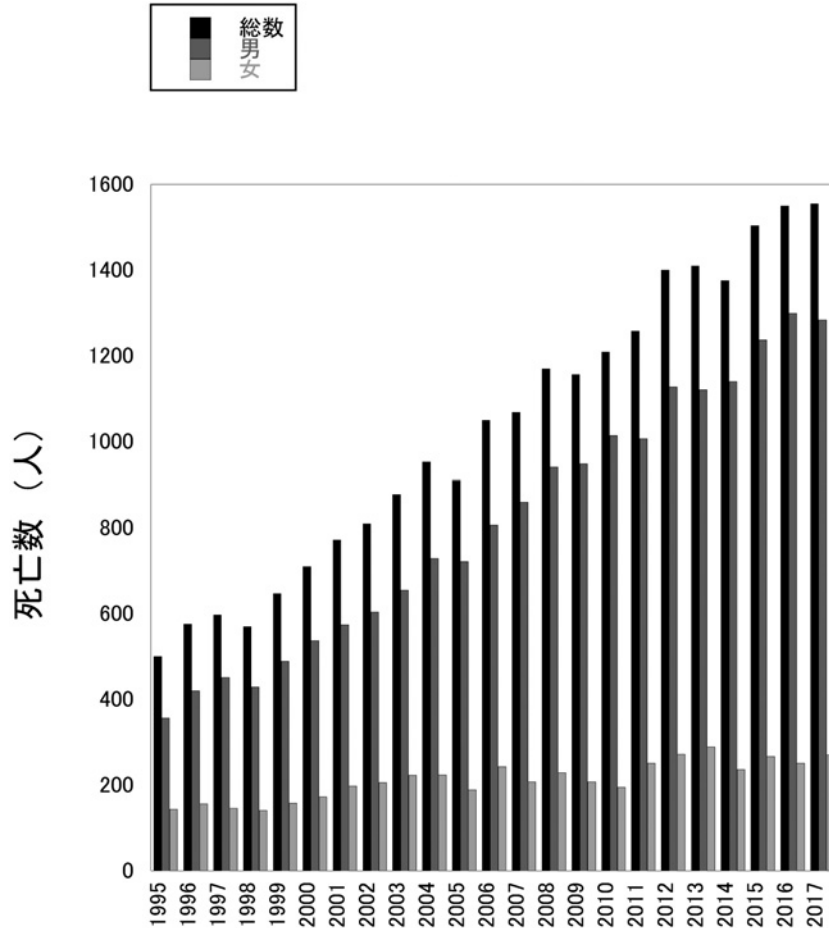


図1 わが国における年間の中皮腫による死亡数の推移 (厚生労働省人口動態統計より)

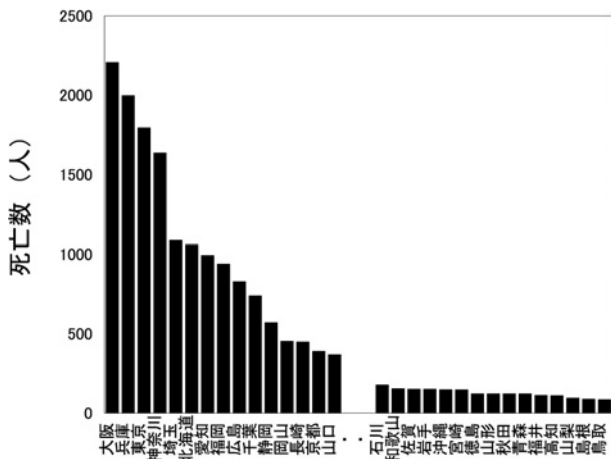


図2 都道府県別の中皮腫による死亡数 (1995年から2016年) (厚生労働省人口動態統計より)

未治療切除不能悪性胸膜中皮腫に対して、CDDP+PEM 併用療法は、中間生存期間 12.1 カ月，中間無増悪生存期間 5.7 カ月，奏効率 41.3% で，CDDP 単剤療法の間中生存期間 9.3 カ月，中間無増悪生存期間 3.9 カ月，奏効率 16.7% よりも良好であった⁵⁾。免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブは既治療の日本人 34 人(一次治療後

および二次治療後)を対象にした MERIT 第 II 相試験において、中間生存期間 17.3 カ月，中間無増悪生存期間 6.1 カ月，奏効率 29.4% であった⁶⁾。

石綿健康被害法および労働者災害補償保険法

2006 年 3 月 27 より石綿健康被害救済法により、中皮腫患者に対して救済が始まった。石綿による健康被害で救済給付の対象となる「指定疾病」は、石綿を吸入することにより発症する次の 4 種類である。

- (a) 中皮腫
- (b) 肺がん
- (c) 著しい呼吸機能障害を伴う石綿肺
- (d) 著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚

現在の石綿健康被害救済法においては、原則として石綿曝露の有無に係らず中皮腫の診断が担保されれば救済される。しかし、臨床経過やエックス線検査・CT 検査のほか、病理組織診断によって、中皮腫の確定診断がされていることが重要である。

2018 年 7 月 31 日現在で、療養者で中皮腫の申請件数は 8,304 件で、そのうち認定は 6,936 件、不認定は 618 件、取り下げは 630 件である。肺癌の申請件数は 2,470 件で、そのうち認定は 1,406 件、不認定は 708 件、取り下

げは 328 件である。

また、労働者に中皮腫が発症した場合には、労働者災害補償保険法の給付が受けられる。

中皮腫の疫学

石綿曝露により中皮腫が発症することを疫学的にはじめて発表したのは Wagner らである⁷⁾。彼らによると、Cape 州の北東部で 4 年間に 33 例の悪性胸膜中皮腫が発生し、その人たちは 20~40 年前に石綿に曝露されていた。うち 28 例はクロシドライト鉱山労働者およびその家族、近隣住民、石綿運搬従事者などであり、4 例は石綿を扱っていた（機関車のボイラーの断熱材を被覆 2 名、スチームパイプの断熱材を被覆 1 名、防火服製造 1 名）。1 例は石綿とは関係がなかった。その後、Selikof らが、NY 州、NJ 州の石綿作業従事者 632 人の健康調査を行い、1943~1962 に死亡した 255 人の死因を調べた⁸⁾。その結果、肺癌と胸膜中皮腫で死亡した人が 45 人いた（期待値の 6.8 倍高い）。肺癌は 42 人、胸膜中皮腫は 3 人（475/10 万人）であった。また、腹膜中皮腫で一人死亡していた。石綿肺でも 12 人が死亡していた。

1937 年から 1966 年まで西オーストラリアにある Wittenoom でクロシドライトの発掘が行われた。最初の中皮腫は 1960 年に認められ、次は 1969 年で、その後、継続して発症するようになった。男性 6,489 人と女性 419 人をフォローアップした結果、2008 年の時点で 329 人（男性 316 人、女性 13 人）が中皮腫を発症した⁹⁾。

中国南西部雲南省の大姚は人口 28 万人の村で、クロシドライトが地表に存在し、料理用ストーブ、家のブロック、壁、舗装をしていない道路の穴埋めなどに、クロシドライトを使用していた。1977~1983 年の間の年間の中皮腫による死亡数は人口 100 万人あたり 85 人であったが、1987~1995 年の間の中皮腫による死亡数は約 2 倍になった（人口 100 万人あたり 178 人）¹⁰⁾。対象を農民だけに限定すると、中皮腫の発症数は人口 100 万人あたり 365 人であった。ストーブの製造は 1990 年代に禁止された。

トルコのカップドキア周辺の村に発癌性のあるエリオナイトが自然界に存在する。Baris らが 1979 年に 20 歳以上だった 891 人を 2003 年 12 月まで追跡調査した結果、死亡者は 372 人だった¹¹⁾。このうち、中皮腫で 119 人（44.5%）が死亡し、極めて高い割合を占めた。腹膜中皮腫が 17 名で、残りは胸膜中皮腫だった。年間の人口 10 万人当たりの胸膜中皮腫の発症数は Karain 697 人、Sarihidir 197 人、Karlik 11 人であり、特定の村に中皮腫の発症が多い。

中皮腫の放射線画像

胸膜病変がある場合に、胸部単純撮影の正面写真では側方や縦隔側の胸膜病変が、側面写真では前方や後方の

胸膜病変がよくわかる。胸膜中皮腫の胸部単純撮影で見られる所見は多彩で、早期は胸膜にほとんど異常がなく胸水貯留のみで、進行すると胸膜肥厚（限局性、びまん性、結節性）、胸膜の多発腫瘍がみられる。また、片側の胸腔全体の透過性が低下することがある。進行すると胸膜がびまん性に肥厚し、結節状を呈する。

胸膜中皮腫の CT 所見としては、全周性の胸膜肥厚、結節性の胸膜肥厚、1cm 以上の胸膜の肥厚、縦隔胸膜の肥厚が報告されている¹²⁾¹³⁾。病変が進行すると患側の胸腔が縮小する。しかし、これらの所見は悪性胸膜病変の所見であり、中皮腫と癌腫の胸膜転移の鑑別はできない。また、全周性の胸膜肥厚は良性胸膜病変でも悪性胸膜病変でも同頻度（37%）にみられるとも報告されている¹²⁾。縦隔胸膜の肥厚は、縦隔の脂肪組織とのコントラストが明瞭で認識しやすい。早期の中皮腫においては、葉間胸膜に数珠状の小結節を認めることがある。

血清補助診断マーカー

可溶性メソテリン関連ペプチド（soluble mesothelin related peptide）は中皮の細胞膜に結合したメソテリン C 末端断片の可溶化分子である。中皮腫において血清中のメソテリンが上昇することが報告されている¹⁴⁾。上皮型中皮腫で上昇することが多いが全例ではなく、肉腫型中皮腫では上昇しない。また、メソテリンは卵巣癌、膵臓癌、肺癌などの腫瘍でも上昇し、また、石綿肺などの非腫瘍性疾患や健常者でも上昇する¹⁴⁾。メタ解析によると中皮腫診断において血性メソテリンの感度は 19~68%、特異度は 88~100% である。また、中皮腫においては胸水中のメソテリンも上昇し、中皮腫診断において感度は 67%、特異度は 95% との報告がある。血清中の可溶性メソテリン関連ペプチドの測定は（1）石綿曝露歴があり、胸水、腹水等の貯留が認められる、（2）体腔液細胞診で悪性中皮腫が疑われる、（3）画像診断で胸膜腫瘍、腹膜腫瘍等の漿膜腫瘍が認められる場合に保険適応がある。また、中皮腫と確定診断された患者に対して治療効果の判定もしくは経過観察をする場合も保険適応がある。しかし、胸水中の可溶性メソテリン関連ペプチドの測定は保険収載されていない。

Osteopontin は細胞・マトリックス相互作用に関する糖蛋白であり、肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、悪性黒色腫で発現が亢進している。血清中 osteopontin は胸膜中皮腫症例において中皮腫に罹患していない石綿曝露者よりも高い¹⁵⁾。Fibulin-3 は細胞外糖蛋白であり、血清中および胸水中の fibulin-3 は胸膜中皮腫症例において中皮腫に罹患していない石綿曝露者よりも高い¹⁶⁾。メタ解析によると中皮腫症例と健常者の鑑別に fibulin-3 は感度 62%、特異度 82% である。Osteopontin, fibulin-3 の血清補助診断マーカーとしての有用性に関しては、更に検証が必要である。

Carcinoembryonic antigen (CEA) は肺癌では発現することが多いが、中皮腫では発現しない。メタ解析によると中皮腫と肺癌の鑑別において、血清中の CEA が陰性である場合に中皮腫診断の感度は 73~100% (平均 97%) である。

中皮腫の胸水中ヒアルロン酸濃度は、中皮腫以外の腫瘍における胸水中ヒアルロン酸濃度よりも有意に高い。一方、血清中のヒアルロン酸濃度は中皮腫、肺癌、感染、心不全、腎不全、肝不全などで差はなく、診断的価値はない。胸水中ヒアルロン酸濃度の cut-off 値を 100,000ng/mL とした場合、中皮腫診断の感度は 56~70%、特異度は 90~100% である。Fujimoto らによると、胸水ヒアルロン酸濃度が 100,000ng/mL よりも高い場合は、中皮腫が強く疑われる¹⁷⁾。しかし、胸水ヒアルロン酸濃度が 100,000 ng/mL より高くても、膿胸、結核性胸膜炎、咽頭癌などの中皮腫以外の疾患であることがあり、また、良性石綿胸水の約 10% は胸水ヒアルロン酸濃度が 100,000ng/mL より高いので注意が必要である¹⁷⁾。

中皮腫の病理診断

胸膜中皮腫が進行すると腫瘍が肺全体を包むように増殖し、典型的な画像所見を呈する。しかし、他の悪性腫瘍（癌、胸腺腫、リンパ腫、血管肉腫等）も同様の所見を呈することがある (pseudomesotheliomatous carcinoma)¹⁸⁾¹⁹⁾。また、まれに限局性中腫も存在する。従って、中皮腫の診断は放射線画像診断だけではなく、免疫染色により病理学的に中皮腫であることを確認する必要がある。

中皮腫の診断に免疫染色は必須であるが、すべての中皮腫が陽性になる抗体も、すべての癌腫が陽性となる抗体も存在しない。したがって、上皮型中皮腫の診断には、中皮のマーカー 2 種と、組織像に合った癌腫のマーカー 2 種を検討し、前者がいずれも陽性で、後者がいずれも陰性であることを確認する。そうならない場合は、更に別の抗体を検討する。腫瘍細胞のどのぐらいの割合が染色された場合に陽性と判断するかについては基準がないが、10% 以上が染色された場合に陽性と考えることが多い。中皮腫が肺に浸潤すると、取り込まれた肺胞上皮が癌腫のマーカーである TTF-1 に陽性になるので、免疫染色の判定には HE 染色標本を対比して行うことが重要である。

中皮のマーカーとしては感度、特異度の高い calretinin, WT1, D2-40 を用いる。しかし、calretinin は肺癌、卵巣の漿液性腫瘍、ライディッヒ細胞腫などでも陽性になることがある。D2-40 は肺癌でも陽性になることがあり、WT1 は卵巣の漿液性腫瘍で高率に陽性になる。CK 5/6 や thrombomodulin は、上皮型中皮腫と腺癌の鑑別に有用であるが、これらは扁平上皮癌でも陽性になり、また、CK 5/6 は低分化の腺癌でも陽性になるため、中皮

のマーカーとしての特異度は低い。メソテリンは中皮腫の血清診断に用いられるが、免疫染色における中皮のマーカーとしての特異度は低い。

癌腫のマーカーとして CEA, BerEP4, MOC31, claudin 4 などが有用である²⁰⁾。肺腺癌との鑑別には、TTF-1, Napsin A などを用いる。肺扁平上皮癌との鑑別には p63, p40, desmocollin-3 などを用いる。腎細胞癌との鑑別には、PAX8, RCC, CD15 などを用いる。乳癌との鑑別には、ER, PgR, GCDFP15, mammaglobin などを用いる。女性の腹膜腫瘍の場合は、卵巣癌との鑑別に ER, PAX 8 などを用いる。

Claudin 4 は正常の中皮、反応性中皮、中皮腫は陰性で、癌腫は大半が陽性である²¹⁾。しかし、肉腫様癌の陽性率は低い。CD10 は腎細胞癌で陽性になるが、上皮型中皮腫、肉腫型中皮腫のいずれも陽性になるので、腎細胞癌と中皮腫の鑑別には使用できない²²⁾²³⁾。GATA3 は乳癌や尿路上皮癌で陽性になるが、上皮型中皮腫、肉腫型中皮腫も半数以上が陽性になるので、乳癌、尿路上皮癌と中皮腫の鑑別には使用できない²⁴⁾。中皮腫は CK7 が陽性、CK 20 が陰性になることが多いが、他の臓器の腫瘍でも同じ染色性を示すことがあるので、中皮腫の診断には有用ではない。滑膜肉腫で TLE1 が発現することが報告されたが、中皮腫でも TLE1 が発現するため、中皮腫と滑膜肉腫の鑑別診断に用いることはできない。PAX8 は卵巣癌や腎臓癌で陽性になるが、腹膜中皮腫の一部でも陽性になることが報告されている²⁵⁾。

Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法により、中皮腫は p16 のホモ接合性欠失を認めることが多いが、反応性中皮にはこれが見られないため、中皮腫と反応性中皮の鑑別に FISH による p16 のホモ接合性欠失の検討が有用である²⁶⁾。免疫染色で中皮腫は BRCA1-associated protein 1 (BAP1) 蛋白が消失し、反応性中皮は BAP1 蛋白が消失しないため、中皮腫と反応性中皮の鑑別に免疫染色による BAP1 蛋白の検討も有用である²⁷⁾。また、BAP1 蛋白の消失は、肺癌や卵巣癌で見られることは極めて稀であり、BAP1 蛋白の消失がみられる場合は中皮腫の可能性が高い^{28)~30)}。しかし、上皮型中皮腫のうち BAP1 蛋白の消失を認める症例は約 50% で、肉腫型中皮腫には見られないことが多いため、BAP1 蛋白が消失しなくても、中皮腫の可能性は否定できない。p16 のホモ接合性欠失、BAP1 の消失は中皮腫を示唆するが、他の悪性腫瘍でも認められることがあるため、中皮腫と診断するには腫瘍細胞が中皮由来であることを確認する必要がある。

体腔液細胞診による中皮腫の診断

中皮腫の早期には体腔液を認めることが多い。上皮型および二相型中皮腫の体腔液は大きな立体的なクラスター、ライトグリーン好性の重厚感のある細胞質、細胞

質辺縁の不明瞭化, 相互封入像, hump 様細胞質突起, 二核細胞, 多核細胞などの特徴的な細胞診所見を示す³¹⁾. 放射線画像で中皮腫を示唆する所見があり, 細胞診に特徴的な所見がみられ, セルブロックを用いた免疫染色で中皮のマーカーと癌腫のマーカーを検討し, BAP1 や FISH による p16 のホモ接合性欠失の検討を行えば, 体腔液細胞診でも中皮腫と診断することが可能である^{31)~34)}.

肉腫型中皮腫は, 体腔液に中皮腫細胞が見られることはまれである. 少数の異型細胞が孤立性に出現することがあるが, 細胞数が少なく, この細胞を免疫染色や FISH で検討することは困難である. また, 細胞診では上皮型中皮腫と二相型中皮腫を判断できない. 著者らは組織診断がついた中皮腫症例のうち体腔液細胞診に中皮腫細胞が出現した 22 例を検討した結果, 組織型は上皮型 15 例 (68%), 二相型 6 例 (27%), 肉腫型 1 例 (5%) であった³⁴⁾.

中皮腫症例は高齢者に多く, 全身状態が悪いことが多い. このような場合に, 全身麻酔下に行う胸腔鏡下胸膜生検を施行することは困難で, 体腔液細胞診で中皮腫と診断したら, 化学療法, 外科療法を行わず, best supportive care が行われることが多い. 実際に環境省の石綿健康被害救済法による認定症例の約 1 割は, 体腔液の細胞診だけで認定されている. しかし, 臨床的に中皮腫が疑われ, 胸水細胞診で診断できない場合は, 全身麻酔下に行う胸腔鏡下胸膜生検が必要である.

臨床医, 放射線診断医, 病理医間の discussion が重要

病理医が生検で肺癌と診断した場合は, 誤診はまずない. しかし, 中皮腫においては, 病理医が中皮腫と診断しても, 臨床的に中皮腫の経過あるいは画像と矛盾することがある. 経過中, 病変が進行しなければ中皮腫ではないと考えられる. 一方, 呼吸器疾患が専門の外科医がいる病院では, 病理医が生検で中皮腫と診断すると, 臨床的には腫瘍がなくても, 早期の中皮腫として侵襲性の強い手術をすることがある. まれに術後の病理検査で, 中皮腫ではないことがわかることもある. したがって, 中皮腫の診断には, 病理医だけではなく, 臨床医, 放射線診断医が加わり, 検討をする必要がある. 中皮腫の診断が困難な場合や, 臨床試験を行う場合は, 臨床医, 放射線診断医, 病理医を含む中皮腫の専門家によるパネルのアドバイスを受けることが推奨される³⁵⁾.

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Hillerdal G: Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 77: 321—343, 1983.
- 2) Neumann V, Gunthe S, Mülle KM, et al: Malignant mesothelioma—German mesothelioma register 1987-1999. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 383—395, 2001.
- 3) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al: Extrapleural pneu-

- monectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135: 620—626, 2008.
- 4) Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al: Malignant pleural mesothelioma. *National Comprehensive Cancer Network*, 2015.
- 5) Alchami FS, Attanoos RL, Bamber AR: Myxoid variant epithelioid pleural mesothelioma defines a favourable prognosis group: an analysis of 191 patients with pleural malignant mesothelioma. *J Clin Pathol* 70: 179—182, 2017.
- 6) Habougit C, Trombert-Paviot B, Karpathiou G, et al: Histopathologic features predict survival in diffuse pleural malignant mesothelioma on pleural biopsies. *Virchows Arch* 470: 639—646, 2017.
- 7) Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17: 260—271, 1960.
- 8) Hattori Y, Sentani K, Hattori T, et al: Pseudomesotheliomatous carcinoma of the pleura: an autopsy case of metastasis from a G-CSF-producing anaplastic carcinoma of the pancreas. *APMIS* 126: 166—170, 2018.
- 9) Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, et al: Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up. *Br J Cancer* 106: 1016—1020, 2012.
- 10) Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F: New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? *Arch Pathol Lab Med* 140: 318—321, 2016.
- 11) Baris YI, Grandjean P: Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 98: 414—417, 2006.
- 12) Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV: Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol* 56: 193—196, 2001.
- 13) Leung AN, Muller NL, Miller RR: CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 154: 487—492, 1990.
- 14) Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al: Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 362: 1612—1616, 2003.
- 15) Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al: Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 353: 1564—1573, 2005.
- 16) Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al: Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 367: 1417—1427, 2012.
- 17) Fujimoto N, Gemba K, Asano M, et al: Hyaluronic acid in the pleural fluid of patients with malignant pleural mesothelioma. *Respir Investig* 51: 92—97, 2013.
- 18) Attanoos RL, Gibbs AR: 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology* 43: 444—452, 2003.
- 19) Harwood TR, Gracey DR, Yokoo H: Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am J Clin Pathol* 65: 159—167, 1976.

- 20) Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al: Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 142: 89—108, 2018.
- 21) Ordonez NG: Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 139: 611—619, 2013.
- 22) Ordonez NG: The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between mesothelioma and renal cell carcinoma: a comparative study. *Hum Pathol* 35: 697—710, 2004.
- 23) Butnor KJ, Nicholson AG, Allred DC, et al: Expression of renal cell carcinoma-associated markers erythropoietin, CD10, and renal cell carcinoma marker in diffuse malignant mesothelioma and metastatic renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 130: 823—827, 2006.
- 24) Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al: GATA 3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 38: 13—22, 2014.
- 25) Berg KB, Dacic S, Miller C, et al: Utility of Methylthioadenosine Phosphorylase Compared With BAP1 Immunohistochemistry, and CDKN2A and NF2 Fluorescence In Situ Hybridization in Separating Reactive Mesothelial Proliferations From Epithelioid Malignant Mesotheliomas. *Arch Pathol Lab Med* 142: 1549—1553, 2018.
- 26) Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al: Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 137: 647—667, 2013.
- 27) Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al: BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol* 28: 1043—1057, 2015.
- 28) Andrici J, Jung J, Sheen A, et al: Loss of BAP1 expression is very rare in peritoneal and gynecologic serous adenocarcinomas and can be useful in the differential diagnosis with abdominal mesothelioma. *Hum Pathol* 51: 9—15, 2016.
- 29) Andrici J, Parkhill TR, Jung J, et al: Loss of expression of BAP1 is very rare in non-small cell lung carcinoma. *Pathology* 48: 336—340, 2016.
- 30) Carbone M, Shimizu D, Napolitano A, et al: Positive nuclear BAP1 immunostaining helps differentiate non-small cell lung carcinomas from malignant mesothelioma. *Oncotarget* 2016.
- 31) Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al: Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. Complementary statement from the international mesothelioma interest group, also endorsed by the international academy of cytology and the papanicolaou society of cytopathology. *Acta Cytol* 59: 2—16, 2015.
- 32) Hwang HC, Sheffield BS, Rodriguez S, et al: Utility of BAP1 immunohistochemistry and p16 (CDKN2A) FISH in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens. *Am J Surg Pathol* 40: 120—126, 2016.
- 33) Walts AE, Hiroshima K, McGregor SM, et al: BAP1 immunostain and CDKN2A (p16) FISH analysis: clinical applicability for the diagnosis of malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol* 44: 599—606, 2016.
- 34) Hiroshima K, Wu D, Hasegawa M, et al: Cytologic differential diagnosis of malignant mesothelioma and reactive mesothelial cells with FISH analysis of p16. *Diagn Cytopathol* 44: 591—598, 2016.
- 35) Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al: Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 35: 479—495, 2010.

別刷請求先 〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田 477-96
東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科

廣島 健三

Reprint request:

Kenzo Hiroshima
Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center, 477-96, Owada-Shinden, Yachiyo, Chiba, 276-8524, Japan

Usefulness of FISH and BAP1 Immunohistochemistry for the Diagnosis of Mesothelioma

Kenzo Hiroshima

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center

Number of mesothelioma patients is increasing in Japan. Mesothelioma patients can receive compensation under workers' compensation or receive another benefit under the Act on Asbestos Health Damage Relief. Correct diagnosis of mesothelioma is necessary for the compensation.

Diffuse pleurotropic growth pattern is common in malignant mesothelioma. However, a number of non-mesotheliomatous neoplasms, such as peripheral lung carcinomas, a variety of metastatic tumors, thymic epithelial tumors, also demonstrate a diffuse growth pattern. Pathological diagnosis of mesothelioma should be rendered as well as radiological evaluation. We should use panels of positive and negative antibodies that vary depending on the differential diagnosis. Two mesothelial markers and 2 markers for other tumor under consideration based on morphology should be used.

Immunohistochemistry is helpful for the differential diagnosis of epithelioid mesothelioma and carcinoma, but not for epithelioid mesothelioma and reactive mesothelial proliferation. Immunohistochemistry is also not helpful for the differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. Because most of malignant pleural mesotheliomas harbor homozygous deletion of CDKN2A/p16, FISH analysis of CDKN2A/p16 is helpful for the differential diagnosis. Because BAP1 is lost in more than 50% of epithelioid or biphasic mesotheliomas, immunohistochemical analysis of BAP1 is also helpful for the differentiation.

Recognition of either BAP1 loss and/or CDKN2A/p16 homozygous deletion combined with immunohistochemistry on cytologic material from a pleural effusion can establish the diagnosis of mesothelioma.

Clinicopathological data, especially information about the gross appearance of the tumor should be noted and correlated with microscopic and immunohistochemical findings.

(JJOMT, 67: 473—479, 2019)

—Key words—

mesothelioma, p16, BAP1