

悪性胸膜中皮腫の最近の話題

岸本 卓巳

独立行政法人労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センター

(2021年1月28日受付)

要旨：1. 発生頻度と予後

悪性胸膜中皮腫の70%が石綿ばく露によって発症する。ばく露期間は40年以上で潜伏期間は25～70年である。年間約200トンの石綿使用につき1例の中皮腫が発生するとした場合、日本における石綿の使用量のピークは1974年の35.2万トンであり、40年後の中皮腫の発生数は1,700例となるが、2017年には1,555人が死亡してピークに達して、以降減少傾向を示している。早期診断が可能となったが、生存期間中央値は12～18カ月であり、5年生存率は5%程度と予後不良のままである。

2. 遺伝子異常

悪性胸膜中皮腫にみられる染色体異常として、染色体増幅は、5p, 7p等5染色体などにみられ、欠失は1p, 3p, 6q, 9p等8染色体にみられる。遺伝子異常については、BAP1遺伝子、CDKN2A遺伝子及びNF2遺伝子異常が重要である。

3. 診断と治療

①画像診断

胸部CT上では環状胸膜肥厚と多発腫瘤形成、胸郭容量低下の頻度が高い。また、単発腫瘤形成や縦隔側胸膜肥厚、葉間胸膜の不規則な肥厚像も比較的頻度の高い所見である。早期病変では胸水貯留のみであることもある。

②病理診断—特に鑑別診断—

(1) 早期の上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成

中皮細胞の良悪性の鑑別で重要なポイントがBAP1蛋白の細胞核での欠失である。BAP1欠失の悪性胸膜中皮腫診断に対する specificity は100%、sensitivity は76.6%である。MTAPの欠失は specificity 78%、sensitivity 96%である。

(2) 肉腫型中皮腫と線維性胸膜炎との鑑別

FISH法によるp16蛋白の変異において、肉腫型中皮腫ではp16遺伝子のhomozygous deletionをその90%以上に認める。

(3) 悪性胸膜中皮腫と肺がんの鑑別

両疾患の鑑別にはclaudin4, MUC4, GATA3, p40, HEG1が有用である。

③治療

外科手術ではExtended pleurectomy/decortication (P/D)が早期病変に対して有用である。化学療法ではFirst lineの治療法として、Nivolumab+Ipilimumab併用療法がアメリカで認可された。また、日本ではsecond line治療法としてNivolumabが認可されたが、その他の薬剤は未だ臨床治験中であり、現在使用できる薬剤は限られる。

(日職災医誌, 69:93—98, 2021)

—キーワード—

悪性胸膜中皮腫, BAP1, MTAP

1. 悪性胸膜中皮腫の発生頻度と予後

悪性胸膜中皮腫の70%以上が石綿ばく露によって発症する。ばく露期間は40年以上で潜伏期間は25~70年と報告されている。また、環境ばく露によって悪性胸膜中皮腫が発生することが明らかとなっている¹⁾。35歳以下の若年者では石綿ばく露以外の要因として過去の放射線治療歴や乳癌の家族歴を聴取する必要がある²⁾。

2008年のデータを基本とすると毎年14,200人が悪性胸膜中皮腫に罹患すると予測されている。国別ではアメリカ、イギリス、イタリア、オーストラリアの発生頻度が高く、性別の発生頻度は男：女=4：1であると報告されている³⁾。日本では1995年に中皮腫による死亡者数が500例であったが、急激に増加しているのは男性の悪性胸膜中皮腫であり、女性の悪性胸膜中皮腫も漸増している。この傾向は職業性石綿ばく露によることが裏付けられている。

石綿の使用量と中皮腫の発生との関連を検討した報告によると、年間約200トンの使用について1例の中皮腫が発生すると想定した場合、本邦における石綿の使用量のピークは1974年の35.2万トンであり、40年後の中皮腫の発生数は1,700例となるが、2017年には1,555人が死亡してピークに達しており、18年には1,512人、19年には1,466人と減少傾向を示しているが、今後も同程度の発生が予想されている。

悪性胸膜中皮腫の予後は8~14カ月で、上皮型中皮腫では13.1カ月であるが、肉腫型中皮腫では4カ月と予後不良であると報告されていた。最近、悪性胸膜中皮腫の早期診断が可能となったが、新たな治療法の導入がないため、現在でも予後の大幅な改善はなく、12~18カ月であり、5年生存率は5%程度と予後不良であると報告されている⁴⁾。

2. 遺伝子異常

悪性胸膜中皮腫にみられる染色体異常として、染色体増幅は、5p, 7p 等5染色体などにみられ、欠失は1p, 3p, 6q, 9p 等8染色体にみられる⁵⁾⁶⁾。

遺伝子異常については、BRCA1-associated protein 1 (BAP1) 遺伝子、Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) 遺伝子及びNF2 遺伝子異常が主体である⁵⁾。

①BAP1 遺伝子は、腫瘍抑制遺伝子で3p21.3上にあり、その変異や不活性化が悪性胸膜中皮腫の約半数に認められる。BAP1 cancer syndrome として、多発癌、網膜メラノーマ、そして家族発症悪性胸膜中皮腫が知られている。すなわち、BAP1 遺伝子の生殖系列細胞変異をもつ家系が発見され、悪性胸膜中皮腫が家系内で発生することが報告されている⁷⁾。

②9p21 上のCDKN2A 遺伝子は、腫瘍抑制遺伝子でp16^{INK4a}とp14^{ARF}をコードしている。p19染色体上の

Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (CDKN2B) 遺伝子とArf 遺伝子がともにホモ欠失により点変異、aberrant expression, epigenetic silencing が生じ、その不活性化が細胞のがん化を促進する⁸⁾。これらの遺伝子異常は石綿ばく露による発がんに関与している。特に、CDKN2A のホモ欠失は石綿ばく露による悪性胸膜中皮腫の whole-exome sequencing において確認されている。CDKN2A とCDKN2B の同時欠失は悪性胸膜中皮腫の生存期間を短縮する⁹⁾。

③NF2 遺伝子は22q12染色体上の腫瘍抑制遺伝子で、部分変異あるいはホモ欠失により悪性胸膜中皮腫発症につながり、その40~50%で不活性化が認められる¹⁰⁾。遺伝子変異が38%で、欠失が29.4%と報告されている¹⁾。Merlin (moesin-ezrin-radixin-like protein) は膜、細胞骨格などを形成する過程において重要な役割をしているが、NF2 の機能喪失によって悪性胸膜中皮腫の発症の引き金となっている¹⁰⁾。

④p53 はよく知られた腫瘍抑制遺伝子であるが、悪性中皮腫ではその頻度は低いが、この蛋白変異があるとSET domain containing B1 (SETDB1) 遺伝子の変異を伴い、より中皮腫細胞増殖が速く、若年者や女性で診断されるような特別なタイプであることが多い¹¹⁾。また、BAP1 とCDKN2A の欠失は石綿ばく露との関連が高いため、35歳以下の症例では頻度が少ない²⁾。

Oncogene としてはBcl-2, Akt の調節不全が知られている¹²⁾¹³⁾。また、Epidermal growth factor receptor (EGFR) の過剰発現のある症例も報告されている¹⁴⁾。そのため、抗VEGF抗体であるbevacizumabの臨床応用が期待されたが、未だに実現していない。悪性胸膜中皮腫は他の悪性腫瘍に比較して蛋白変異の頻度が低いため、分子標的治療の対象となりにくい疾患であると考えられている。

3. 画像診断

胸部CTは存在診断、病期診断、治療効果判定に使用される。画像の特徴では胸水の貯留が約80%に認められる。画像上の腫瘍形態頻度では環状胸膜肥厚と多発腫瘍形成が高く、胸膜外脂肪織や肋間筋、肋骨への浸潤像を呈する。また、病変を認める側の胸郭の容量低下を伴うことが多い。その他、単発腫瘍形成も約10%程度認められる。比較的早期病変として縦隔側胸膜肥厚は直接縦隔脂肪に接しているためその不整像がとらえやすく、葉間胸膜の小結節や不規則な肥厚像とともに重要な所見である¹⁵⁾。しかし、極早期病変では胸水貯留のみで胸膜の不整な肥厚や腫瘍形成を伴わないことがある。特に石綿ばく露歴のある症例にこのような画像所見を認めた際には悪性胸膜中皮腫を念頭に鑑別診断を行う必要がある。加藤¹⁶⁾は胸膜の高度不整像や腫瘍形成を示す症例が82%と大半であるが、その他の18%では悪性腫瘍とは診断で

表1 悪性胸膜中皮腫の鑑別診断に用いる抗体

	陽性となる抗体	陰性となる抗体
上皮型中皮腫	calretinin WT1 D2-40 HEG1	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adenocarcinoma Claudin 4 CEA TTF-1 Napsin A ■ Squamous cell carcinoma p40
肉腫型中皮腫	CAM5.2 AE1/AE3 D2-40	desmin h-caldesmon myoglobin Myo D1 CD34

きない軽度胸膜肥厚や胸水のみ所見を呈すると報告している。このような症例についてはPET-CTやMRI像を用いても診断が難しい症例があることから、胸水の細胞診断やヒアルロン酸値等を参考にして、胸腔鏡検査が必要であるかどうか判断すべきである。特に、環境省所管の石綿健康被害救済法では画像のみの診断では認定されないため、組織診断か細胞診断が必須であることを十分認識しておく必要がある。

4. 病理診断—特に問題となる鑑別診断—

原則的に上皮型中皮腫では表1のような免疫染色の陽性マーカーと陰性マーカーが2つ以上悪性胸膜中皮腫にマッチすることが求められ、肉腫型中皮腫ではケラチンを標識するCAM5.2あるいはAE1/AE3が陽性を示すことが求められる。

しかし、以下の3疾患の鑑別ではこの原則が適応しないことがあるので注意が必要である。

(1) 早期の上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成

胸部画像上の所見が胸水のみで腫瘍性胸膜肥厚等悪性所見を認めない場合には胸水中の中皮細胞が良性であるか悪性腫瘍細胞であるかが大きな問題となる。その鑑別で重要なポイントがBAP1遺伝子の欠失によるBAP1蛋白の細胞核での欠失である。Cell blockと生検標本で、BAP1の悪性胸膜中皮腫診断に対するspecificityは100%で、sensitivityは76.6%であった¹⁷⁾。悪性胸膜中皮腫と良性中皮細胞過形成のためのBAP1及び5-hydroxymethylcytosine (5-hmC)の免疫染色において、5-hmCの欠失は中皮腫が84%で、良性中皮細胞過形成は4%であった。BAP1と5-hmCの両者の欠失はspecificity 100%, sensitivity 92%であった。5-hmCの広範囲な欠失は両者の鑑別マーカーとして極めて有用である¹⁸⁾。

また、methylthioadenosine phosphorylase (MTAP)蛋白はCDKN2Aのホモ欠失を示すIn Situ hybridizationの代わりとしてspecificity 78%, sensitivity 96%と極めて良好なマーカーであり、その陰性化もBAP1同様に重要であることが報告されている¹⁹⁾。

BAP1とMTAPの悪性胸膜中皮腫と反応性中皮細胞との鑑別におけるspecificityはともに100%で、sensitivityはBAP1 60%, MTAP 42.2%であったが、合わせると77.8%で、9p21FISHの62.2%よりも良好であった¹⁵⁾。MTAPとCDKN2AのIn Situ hybridizationにて、各々82%と96%の欠失を示している¹⁹⁾。Cell block標本での中皮腫診断上、BAP1とMTAPのcombinationはspecificity, sensitivityともに100%で、相関性が90%であったとの報告もある¹⁷⁾。これらの蛋白の欠失は中皮腫の指標となることが日本肺癌学会の悪性胸膜中皮腫診断の手引きに明記されている。

(2) 肉腫型(線維形成型)中皮腫と線維性胸膜炎(良性石綿胸水)との鑑別

組織型が紡錘形細胞である場合には、胸膜炎であるか悪性胸膜中皮腫(肉腫型)であるかが問題となる。この鑑別にはFISH法によるp16蛋白の変異が良悪性の鑑別となる。肉腫型中皮腫特に線維形成型では90%以上にp16遺伝子のhomozygous deletionを認めるため、線維性胸膜炎(良性石綿胸水)との鑑別に有用である²⁰⁾。

また、MTAPとBAP1のcombinationでは100%のspecificityが得られ、sensitivityは76.5%であるが、BAP1とp16FISHのcombinationでのsensitivityの84.3%には及ばなかった¹⁷⁾。特に画像上腫瘍性胸膜肥厚を伴わないごく早期の悪性胸膜中皮腫の場合には両者の鑑別のために、BAP1, MTAP, p16FISHによる検討が有用である。

(3) 悪性胸膜中皮腫と肺がんの鑑別

上皮型中皮腫の場合には表1に示す陽性マーカー、陰性マーカーが各2種類合致することが診断の基本である。ただし、胸部画像により悪性腫瘍であることが担保されることが不可欠である。現在では肺がん肉腫や多形癌との鑑別では癌腫に広範囲に陽性を示すclaudin4が有用である²¹⁾²²⁾。一方、MUC4も肉腫型中皮腫では陰性を示すが、肉腫様癌では陽性率が高い²³⁾。また、GATA binding protein3 (GATA3)は肉腫型中皮腫に陽性を示すが、陰性であった場合には肉腫型中皮腫とは診断できない²⁴⁾。扁平上皮癌との鑑別ではp40がその鑑別マーカーとなる。一方、悪性中皮腫のマーカーとしてはSialylated HEG1は上皮型中皮腫の94%に陽性を示すが、肉腫型中皮腫ではわずか44%の陽性率に過ぎなかったと報告されている²⁵⁾。

5. 治療

1. 手術療法：上皮型中皮腫に対して、extrapleural pneumonectomy (EPP)施行群とBest supportive care (BSC)群における生存期間の中央値はそれぞれ19カ月、7カ月であり、手術の長期生存への寄与が報告された²⁶⁾。一方、EPPでは病期により生存期間が異なり、Stage 1では21カ月、Stage 2 19カ月、Stage 3 16カ月、Stage

4 12カ月であり、Stage 4の手術では palliative 治療と変わらなかったとの報告もある。

現在主流の Extended pleurectomy/decortication (P/D) は壁側胸膜を切除して臓側胸膜の腫瘍を肉眼的に完全切除して肺のみを残すという方法が採られている。これら手術に加え化学療法を施行した群と化学療法単独群では手術+化学療法群で有意な延長が認められていた。

EPP は術後の合併症と死亡率が高く、上室性不整脈、気管支胸膜婁、肺塞栓、肺不全の頻度が高く、P/D は air leak が必発である²⁷⁾。P/D では手術関連死亡が1~5% (4%) で、Overall Survival (OS) は16カ月あるいは19.5カ月、EPP は手術関連死亡が3~15% (7%)、OS が12カ月あるいは14.5カ月で有意差はない。現在、術後30日以内の死亡率が少なく、予後がほぼ同様の Extended P/D が選択されるのが妥当であると言われている²⁸⁾。

EPP と P/D を比較するメタアナリシスでも、術後短期死亡率が EPP で有意に高いが、長期予後は同等あるいは手術死亡率に差はなく、EPP と P/D を直接比較した前向き試験がないため優劣の結論は出ていないが、日本を含む各国で P/D を施行する外科医が圧倒的に多い。しかし、手術単独での治療成績は充分でなく、治療チームによる集学的治療が望ましい。かつて生存期間中央値が36カ月で予後良好とされていた Trimodality は EPP 施行件数が少なくなるとともに予後が P/D と同程度であることから、現在では推奨されなくなった³⁾。一方、組織型が上皮型中皮腫で、胸腔外リンパ節転移がない症例の予後が良好であることから手術選択を考慮するべきであるとも報告されている²⁷⁾。

2. 化学療法：プラチナ製剤と Pemetrexed に対し不応となった既治療の悪性胸膜中皮腫34例を対象とした MERIT 試験において、Nivolumab 単剤を使用し、奏効率29.4%、全生存期間中央値17.4カ月等の良好な成績が報告されたため²⁹⁾、2018年8月、日本において second line 使用薬剤として承認された。Nivolumab と Ipilimumab を併用する治療方法は再発悪性胸膜中皮腫に対して臨床試験が行われ、PR 29%、SD 38% と効果を認めた³⁰⁾。また、first line でも CDDP + pemetrexed 併用療法の生存期間中央値が14.1カ月であるのに対して、Nivolumab と Ipilimumab 併用療法は18.1カ月と有意な延命効果が認められたため³¹⁾、2020年10月2日にアメリカ Food and Drug Administration (FDA) は本併用療法を first line 治療法として認可した。

Nivolumab を含む免疫チェックポイント阻害剤については既存の化学療法との併用療法による first line³²⁾ あるいは second line 治療としての有用性の臨床試験が進められている。

その他の免疫チェックポイント阻害剤では、Tremelimumab³³⁾、Pembrolizumab³⁴⁾等の治療は治験段階ではあるが、その効果は明らかになっていない。血管新

生阻害剤 bevacizumab を CDDP + pemetrexed 併用療法に追加する第3相試験³⁵⁾は有用であると評価されたものの治験のための試験ではなかったことから実際には臨床使用には至らず、nintedanib は国際臨床試験・第3相試験において、その有効性は得られなかった³⁶⁾。その他の Reduced Expression in Immortalized Cells (REIC) を用いた遺伝子治療や CD26 ヒト化抗体療法についても、臨床試験結果では有効性が証明されず臨床使用には至っていない。かつては、手術、化学療法に放射線療法を加える trimodality が予後改善にもっともよいと言われて、EPP、化学療法に Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) を行うと生存期間が39.4カ月との報告³⁷⁾もあったが、放射線療法は術後回復が良好な症例に限るとの報告³⁸⁾もあり、予後改善のためにはその他の集学的な治療法を開発する必要がある。

〔COI 開示〕本論文に関して開示すべき COI 状態はない

文 献

- Rossini M, Rizzo P, Bononi I, et al: New perspectives on diagnosis and therapy of malignant peural mesothelioma. *Front Oncol* 8: 91, 2018.
- Vivero M, Bueno R, Chiriac LR: Clinicopathologic and genetic characteristics of young patients with pleural diffuse malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 31 (1): 122—131, 2018.
- Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, et al: Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 25 (142): 472—486, 2016.
- Luciano M, Tobias P, Bruce WSR, et al: Scientific Advances and New Frontiers in Mesothelioma Therapeutics. *J Thorac Oncol* 13 (9): 1269—1283, 2018.
- Jean D, Daubriac J, Pimpec-Bathes L, et al: Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Arch Pathol Lab Med* 136 (3): 277—293, 2012.
- Lindholm PM, Salmenkivi K, Vauhkonen H, et al: Gene copy number analysis in malignant pleural mesothelioma using oligonucleotide array CGH. *Cytogenet Genome Res* 119 (1-2): 46—52, 2007.
- Carbone M, Ferris LK, Baumann F, et al: BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *J Transl Med* 10: 179, 2012.
- Bueno R, Stawiski EM, Goldstein LD, et al: Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 48 (4): 407—416, 2016.
- Guo G, Chnieleck J, Goparajy C, et al: Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 75 (2): 264—269, 2015.
- Cakiroglu E, Seturk S: Genomics and Functional Genomics of Malignant Pleural Mesothelioma. *Int J Mol Sci* 21 (17): 6342, 2020.
- Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, et al: Integrative molecular characterization of malignant pieural mesothelioma. *Cancer Discov* 8 (12): 1548—1565, 2018.

- 12) Braun F, de Carné Trécesson S, Bertin-Ciftci J, Juin P: Protect and serve: Bcl-2 proteins as guardians and rulers of cancer cell survival. *Cell Cycle* 12 (18): 2937—2947, 2013.
- 13) Cioco M, Canino C, Goparaju C, et al: Autocrine CSF-1R signaling drives mesothelioma chemoresistance via AKT activation. *Cell Death Dis* 5 (4): 1167, 2014.
- 14) Jänne PA, Taffaro ML, Salgia R, Johnson BE: Inhibition of epidermal growth factor receptor signaling in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 62 (18): 5242—5247, 2002.
- 15) Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, et al: A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. *Cancer Cytopathol* 126 (1): 54—63, 2018.
- 16) 加藤勝也：胸膜・腹膜疾患への臨床的アプローチ—胸膜中皮腫の画像を主として—。 *病理と臨床* 37：1048—1053, 2019.
- 17) Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al: Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: Comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. *Lung Cancer* 104: 98—105, 2017.
- 18) Chapel DB, Husain AN, Krausz T: Immunohistochemistry for evaluation of nuclear 5-5 hydroxymethylcytosine (5-hmC) accurately distinguish malignant pleural mesothelioma from benign mesothelial proliferation. *Mod Pathol* 32: 376—386, 2019.
- 19) Chaple DB, Schulte JJ, Berg K, et al: MTAP immunohistochemistry is an accurate and reproducible surrogate for CDKN2A fluorescence in situ hybridization in diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol* 33: 245—254, 2020.
- 20) 鍋島一樹, 濱崎 慎, 松本慎二, 岩崎昭憲：中皮腫と p16 遺伝子の欠失. *呼吸* 33 (8)：754—761, 2014.
- 21) Porcel JM: Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *The Adv Respir Dis* 12: 1753466618808660, 2018.
- 22) Siddiqui MT, Schmitt F, Churg A: Proceeding of American Society of Cytopathology Companion session at the 2019 United States and Canadian Academy of Pathology annual meeting part2: effusion cytology with focus on theranostics and diagnosis of malignant mesothelioma. *J Am Soc Cytopathol* 8 (6): 352—362, 2019.
- 23) Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, et al: MUC4, a novel immunohistochemical marker identified by gene expression profiling, differentiated pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Mod Pathol* 30 (5): 672—681, 2017.
- 24) Berg KB, Churg A: GATA3 Immunohistochemistry for distinguish sarcomatoid and desmoplastic mesothelioma from sarcomatoid carcinoma of lung. *Am J Surg Pathol* 41 (9): 1221—1225, 2017.
- 25) Naso JR, Tsuji S, Churg A: HEG1 is highly specific and sensitive marker of epithelioid malignant mesothelioma. *Am J Sur Pathol* 44 (8): 1143—1148, 2020.
- 26) Rusch VW, Giroux D, Kennedy C: IASLC Staging Committee. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 7 (11): 1631—1639, 2012.
- 27) Batirel HF: Extrapleural pneumonectomy (EPP) vs. pleurectomy decortication (P/D). *Ann Transl Med* 5 (11): 232, 2017.
- 28) Wald O, Sugarbaker DJ: New Concepts in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Annu Rev Med* 69: 365—377, 2018.
- 29) Okada M, Kijima T, Aoe K, et al: Clinical efficacy and safety of nivolumab: Results of a multicenter, Open-label, single-arm. Japanese phase 2 study in malignant pleural mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res* 25 (18): 5485—5492, 2019.
- 30) Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al: Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 20 (2): 239—253, 2019.
- 31) Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al: First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicenter, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32714](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714).
- 32) Fujimoto N, Aoe K, Kouzuki T, et al: A phase II trial of first line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma: A study protocol. *Clin Lung Cancer* 19: e705—e707, 2018.
- 33) Maio JA, Scherpereel A, Calabro L: Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicenter, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 18: 1261—1273, 2017.
- 34) Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, et al: A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol* 31: 1734—1745, 2020.
- 35) Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the malignant mesothelioma Avastin, Cisplatin, Pemetrexed Study (MAPS): a randomized, controlled, Open-label, phase3 Trial. *Lancet* 387: 1405—1414, 2016.
- 36) Scagliotti GV, Gaafar R, Owak AK, et al: Nitedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respiratory med* 7: 569—580, 2019.
- 37) Schwatz RM, Lieberman-Cribbin W, Wolf A, et al: Systemic review of quality of life following pleurectomy decortication and extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer* 2018. doi: 10.1186/1512885-018-J064-4.
- 38) McCambridge AJ, Napolitano A, Mansfield AS, et al: Progress in the Management of Malignant Pleural Mesothelioma in 2017. *J Thora Oncol* 13: 606—623, 2018.

別刷請求先 〒702-8055 岡山県岡山市南区築港緑町1-10-25
 (独)労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センター
 岸本 卓巳

Reprint request:
 Takumi Kishimoto, M.D., Ph.D.
 Research and Training Center for Asbestos-related Diseases,
 1-10-25, Chikkou Midorimachi, Minami-ku, Okayama, 702-8055, Japan

Latest Topics for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM)

Takumi Kishimoto

Research and Training Center for Asbestos-related Diseases

1. Frequency and prognosis

About 70% of MPM are caused by asbestos exposure. Exposed term is more than 40 years and latency period is from 25 to 70 years. One patient of MPM appeared by using of 200 ton of asbestos per year. In Japan, imported volumes of asbestos in 1974 was 352 thousand ton and 1,700 patients estimated to be MPM in 2017. In Japan, 1,555 patients died of MPM in 2017 and peaked out to decrease to 2019.

Prognosis of MPM is still poor in spite of early diagnosis, because of few therapeutic procedures. Median survival term is between 12 to 18 months with 5% of 5 years' survival.

2. Abnormalities of chromosomes

As for abnormalities of chromosomes of MPM, 5p, 7p and other 3 chromosomes amplified and 1p, 3p, 6q, 9p and total 8 chromosomes deleted for MPM patients. BAP1, CDKN2A and NF2 gene abnormalities are important for the appearance of MPM.

3. Diagnosis

①Radiological Diagnosis

Pleural rind, multiple masses and volume loss of unilateral thorax are frequently observed by chest CT for MPM. Furthermore, solitary mass formation, mediastinal pleural thickening, irregularities of interlobular pleura are relatively frequent observed. For early stages, only pleural effusion without any pleural charges is sometimes observed.

②Pathological diagnosis—Differential diagnosis—

(1) Early stage of MPM vs Reactive mesothelial proliferation

Defect of nuclear cells by staining of BAP1 is important for the differential diagnosis from MPM to reactive mesothelial proliferation. Specificity of BAP1 loss for the diagnosis of MPM is 100% with sensitivity of 76.6%. On the other hand, specificity of MTAP loss for the diagnosis of MPM is 78% with 96% of sensitivity.

(2) Sarcomatoid mesothelioma vs Fibrotic pleuritis

Variation of p16 protein by using FISH method, sarcomatoid mesothelioma shows more than 90% of homozygous deletion.

(3) MPM vs Lung cancer

Differentiation of these 2 diseases, claudin4, MUC4, p40, HEG1 are also useful using immunohistochemistry.

4. Therapy

①Surgical therapy

Extended P/D of surgical therapy is recommended for early stages of MPM.

②Chemotherapy et al.

For first line chemotherapy, Nivolumab + Ipilimumab combination therapy is effective for MPM, FDA in USA approved combination therapy. For second line therapy, Nivolumab is approved in Japan. However, other drugs are now on clinical trial, so we can use few therapeutic procedures.

(JJOMT, 69: 93—98, 2021)

—Key words—

MPM (malignant pleural mesothelioma), BAP1, MTAP