

労災疾病臨床研究事業費補助金

## 石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤本 伸一

令和 2（2020）年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立.....	1
------------------------------	---

研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

## II. 分担研究報告

1. 切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験.....	9
--	---

研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防医療研究領域 がん予防研究分野 主任研究員

研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長

研究分担者 加藤 勝也 川崎医科大学 総合放射線医学 教授

研究分担者 岸本 卓巳 アスベスト疾患研究・研修センター 所長

研究分担者 上月 稔幸 四国がんセンター 臨床研究センター センター長

研究分担者 堀田 勝幸 岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部 教授

2. 悪性胸膜中皮腫細胞株における葉酸代謝拮抗薬耐性化に関する研究.....	17
--	----

研究分担者 牧野嶋秀樹 国立がん研究センター 先端医療開発センター TI 分野 エグゼクティブ

研究協力者 佐藤 雄三 庄内地域産業振興センター がんメタボロミクス研究室 研究補助員

3. 悪性中皮腫患者 1 例におけるニボルマブ投与前後の免疫学的特徴の包括的解析...	21
---	----

研究分担者 大槻 剛巳 川崎医科大学 衛生学 教授

研究協力者 西村 泰光 川崎医科大学 衛生学 准教授

4. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の著しい呼吸機能障害に関する研究.....	27
--	----

研究協力者 宮本 洋輔 岡山労災病院 呼吸器内科 医師

研究協力者 小坂 紀子 岡山労災病院 中央検査部 主任検査技師

研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防医療研究領域 がん予防研究分野 主任研究員

研究分担者 加藤 勝也 川崎医科大学 総合放射線科 教授

研究分担者 岸本 卓巳 アスベスト疾患研究・研修センター 所長

研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	31
--------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	35
-----------------------	----



## I . 総括研究報告

## 【石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立】

研究代表者 藤本伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長

### 研究要旨

悪性胸膜中皮腫に対し、二次、三次治療として免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが承認されている。臨床的手法を用いてニボルマブの初回化学療法における有用性を明らかにする必要がある、切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセド及びニボルマブの併用化学療法の臨床第 II 相試験を実施した。主要評価項目である Modified RECIST criteria による奏効率（中央判定）の評価を行ったところ、14 例において部分奏効（PR）が確認された（奏効率 77.8%）。奏効期間、生存期間、また安全性の評価などの副次的評価項目について今後詳細な解析を予定している。また今後使用例の増加が予想されるニボルマブに関し、その効果を予測するためのバイオマーカーの確立が必須と考え、悪性胸膜中皮腫症例に対するニボルマブ投与における包括的免疫病態の変化を観察した。実際にニボルマブを投与した悪性胸膜中皮腫患者から供与していただいた末梢血中の免疫担当細胞における免疫指標を解析したところ、細胞表面分子の発現量の減少や、細胞障害性 T 細胞（CTL）機能を担うサイトカインである IFN- $\gamma$  mRNA の明瞭な増加、さらに血漿中サイトカインである IFN- $\gamma$  や IL-17 濃度の増加が認められた。さらに、ニボルマブに限らず悪性胸膜中皮腫における化学療法の効果あるいはその耐性メカニズムについて、メタボローム解析を用いて検討した。胸膜中皮腫の治療に用いられるペメトレキセドの標的分子としてピリミジン生合成経路のチミジンに着目し、細胞株を用い解析したところ、ペメトレキセド処理によって細胞増殖が抑制されたが、ペメトレキセドにチミジンを加えて処理した場合は薬効が大きく消失していた。この結果から、チミジンの発現量の増加がペメトレキセド耐性に繋がる一因ではないかと考えられた。また胸膜中皮腫以外の石綿関連疾患に関する研究として、石綿ばく露労働者に発症したびまん性胸膜肥厚における呼吸機能障害をより適切かつ客観的にするため呼吸機能検査に加え 6 分間歩行、アンケート調査を行い多角的に評価することとした。今年度は 60 歳代～80 歳代の男性 8 名の患者に 6 分間歩行試験を行ったところ、歩行時の経皮的酸素飽和度の最低値は 8 例中 5 例で 90%未満であった。また聞き取り調査より、日常生活における「階段」や「屋外歩行」に支障をきたしていることが示唆された。

#### 研究分担者

岸本 卓巳：アスベスト疾患研究・研修センター  
所長  
青江 啓介：山口宇部医療センター  
総括診療部 内科系診療部長  
大槻 剛巳：川崎医科大学  
衛生学 教授  
尾瀬 功：愛知県がんセンター研究所  
がん予防医療研究領域  
がん予防研究分野 主任研究員  
加藤 勝也：川崎医科大学  
総合放射線医学 教授  
上月 稔幸：四国がんセンター  
臨床研究センター センター長  
堀田 勝幸：岡山大学病院  
新医療研究開発センター  
臨床研究部 教授  
牧野嶋秀樹：国立がん研究センター  
先端医療開発センター  
T1 分野 ユニット長

#### 研究協力者

西村 泰光：川崎医科大学  
衛生学 准教授  
宮本 洋輔：岡山労災病院  
呼吸器内科 医師  
佐藤 雄三：庄内地域産業振興センター  
がんメタボロミクス研究室  
研究補助員  
小坂 紀子：岡山労災病院  
中央検査部 主任検査技師

### A. 研究目的

胸膜中皮腫に対する新たな治療法として、「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第Ⅱ相試験」を医師主導治験（以下本治験）として行う。また胸膜中皮腫におけるニボルマブ治療前後の免疫学的特徴を包括的に解析することにより、治療効果を免疫学的に評価すると共に中皮腫治療の奏効を予測する免疫学的因子群を抽出し、その予測指標の確立を目指す。胸膜中皮腫における代謝産物プロファイルを解析することにより、抗がん

剤の効果を予測し、患者を層別化できるバイオマーカーの発見を目指す。また石綿ばく露労働者に発症したびまん性胸膜肥厚における著しい呼吸機能障害の基準は、呼吸機能検査と動脈血ガス分析に基づき評価されるが、これらの検査値は良好であるにも関わらず日常生活動作が著しく低下する症例があり、そのような症例を適切に労災認定できるようにするため呼吸機能検査（1次及び2次）に加え6分間歩行、アンケート調査（問診票 P-ADL）を行い、多角的に評価することとした。

### B. 研究方法

本治験では、外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とし、中央判定による奏効率を主要評価項目として、ニボルマブを含む併用化学療法の有効性と安全性を検討する。主目的は、切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対し、初回化学療法としてシスプラチン（75 mg/m<sup>2</sup>）、ペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup>）、ニボルマブ（360 mg/body）を3週間間隔で、最大6コース投与し、以後は中止基準に該当するまでニボルマブによる維持療法を3週間ごとに実施し、有効性及び安全性を多角的に検討する。実施医療機関は、岡山労災病院、岡山大学病院、四国がんセンター、山口宇部医療センターの4施設であり、実施可能性を考慮し、症例数は18例と設定した。

石綿による悪性胸膜中皮腫における免疫指標を包括的にスコアリングするため、本年度は実際にニボルマブによる治療を行う患者からニボルマブ投与前、投与1週後、また投与3か月後に末梢血を採取し、サイトカイン、単球・CD4陽性細胞（Th）・CD8陽性細胞（CTL）およびナチュラルキラー細胞（NK細胞）の膜表面分子、遺伝子発現を観察した。また悪性胸膜中皮腫における薬剤耐性のメカニズムを解析するため、ペメトレキセドの標的分子としてピリミジン合成経路の thymidylate synthase (TYMS) に着目し、細胞株を用いて、胸膜中皮腫におけるペメトレキセドの耐性メカニズムについて解析した。

胸部単純写真及びCT検査にて労災認定基準を満たすびまん性胸膜肥厚と診断された症例において、呼吸機能検査として、肺機能検査1次

(パーセント肺活量や1秒量、1秒率など)・2次(PaO<sub>2</sub>やAaDO<sub>2</sub>など)検査とともに6分間歩行試験を行った。6分間歩行試験では経皮的酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の最低値や歩行距離などをモニタリングすることとした。

#### (倫理面への配慮)

本治験は治験実施計画書、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律第14条第3項、第23条の25第3項および第80条の2に規定する基準並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」(平成9年厚生省令第28号)に則り実施するものとする。本治験は、実施に先立ち、各実施医療機関の治験審査委員会において、治験実施計画書、被験者の同意を得るのに使用される方法、治験薬概要書およびその他の必要な文書が審議され、本治験が倫理的および科学的に妥当であるかどうか、その他、本治験が実施医療機関において行うのに適当であるかどうかの審査を受ける。被験者の登録および症例報告書における被験者の特定はデータ・試料管理担当者によって、被験者識別コード等で行うなど連結可能匿名化を行う。原資料の直接閲覧・取り扱い等においては被験者のプライバシー保護に十分配慮する。患者試料、中央判定のための画像なども、同様に被験者識別コード等で行うとともに、他施設への試料の移送などに際しては、この被験者識別コード等にて識別する。

### C. 研究結果

2018年1月より症例登録を開始し、2019年5月までに予定した18例の登録を完了した。主要評価項目であるModified RECIST criteriaによる奏効率(中央判定)の評価を行ったところ、14例において部分奏効(PR)が確認された(奏効率77.8%)。奏効期間、生存期間、また安全性の評価などの副次的評価項目については今後詳細な解析を予定している。これまでのところ、登録、治療されている症例に関して、シスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブに関連すると思われる既知の有害事象は出現しているものの、予期していなかった、あるいは併用療法によるとと思われる重大な有害事象は発生

していない。奏効期間、生存期間、また安全性の評価、QOL評価などの副次的評価項目について、次年度にかけて詳細な解析を予定している。

また実際にニボルマブを投与した悪性胸膜中皮腫患者から供与していただいた末梢血中の免疫担当細胞における免疫指標を解析したところ、細胞表面分子では制御性T細胞の指標であるGITRやCTLA-4発現量の減少が顕著であった。細胞障害性T細胞(CTL)分化誘導の亢進を示す陽性細胞%の増加は見られなかった一方、CTL機能を担うサイトカインであるIFN- $\gamma$  mRNAは投与3か月後に明瞭な増加を示し、PMA/ionomycinによる刺激後のCTLでは更に強い発現亢進を示した。血漿中サイトカインでは、IFN- $\gamma$ やIL-17濃度は治療に伴い徐々に増加した。他方、IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IP-10ははじめ多くの炎症性サイトカイン濃度は治療に伴い著明に低下していた。

さらに、悪性胸膜中皮腫の治療に用いられるペメトレキセドの標的分子としてピリミジン合成経路のTYMSに着目し、細胞株を用いて解析した。MSTO-211H細胞株とTCC-MESO-2細胞株いずれにおいてもコントロールと比較して、ペメトレキセド処理によって細胞増殖が抑制されたが、ペメトレキセドにチミジンを加えて処理した場合は、薬効が大きく消失していた。この結果は、ペメトレキセドがピリミジン合成経路を阻害することにより、悪性胸膜中皮腫の細胞増殖を抑制していることを示唆している。またMSTO-211H細胞株とTCC-MESO-2細胞株のそれぞれを親株とした2種の耐性化株を樹立したところ、いずれの耐性株においてもTYMSの発現量が統計的に優位な増加を示していた。TYMSの発現量の増加がペメトレキセド耐性に繋がる一因ではないかと考えられた。

また今年度は、2020年1月の時点で60歳代～80歳代の男性8名の患者に、石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の著しい呼吸機能障害に関する研究に参加していただいた。6分間歩行試験では、平均の歩行距離は約366mで、いずれの症例も検査を完遂することができた。歩行時のSpO<sub>2</sub>最小値は8例中5例で90%未満であった。P-ADL検査では、「階段」や「屋外歩行」の項目で数値が低く、これらの日常生活動作において支障をきたしていることが示唆された。

#### D. 考察

本研究は、「石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立」を課題とし、以下の研究項目を掲げている。1. 切除不能悪性胸膜中皮腫に対するシスプラチン、ペメトレキシドおよびニボルマブ併用化学療法の医師主導治験、2. 石綿ばく露による免疫動態の変化とニボルマブ投与における免疫修飾の観察、3. 悪性胸膜中皮腫細胞における細胞内代謝産物プロファイルの解析（メタボローム解析）、4. びまん性胸膜肥厚における重症度を客観的に評価するための指標の作成、である。

本年度は、5月までに予定した18例の登録を完了した。主要評価項目である奏効率（中央判定）の評価を行ったところ、14例において部分奏効（PR）が確認された（奏効率77.8%）。これは、胸膜中皮腫に対する化学療法の既存の報告を上回るものであり、新たな治療選択肢となりうる可能性がある。今後、奏効期間、生存期間、また安全性の評価などの副次的評価項目について詳細に解析したうえで、次年度中には治験報告書として総括する予定である。

また今年度は、実際にニボルマブを投与した胸膜中皮腫患者において、治療前後の免疫動態の変動について多くのパラメーターを検索した。ニボルマブは免疫チェックポイント分子の1つであるPD-1を標的とし免疫抑制機序の解除を狙った治療法であるが、これらの知見はニボルマブが制御性T細胞の減少と殺腫瘍に寄与するリンパ球（CTLとNK）の質的量的亢進に作用し、抗腫瘍免疫機能改善に貢献していることを意味する。これらの特徴を包含する指標を構築することで、免疫チェックポイント分子阻害薬を用いた治療効果を判定し中皮腫予後を予測する指標を構築しうる可能性が示唆された。

また今年度の研究では、2つの悪性胸膜中皮腫細胞株を用いた実験により、ペメトレキシド存在下においてチミジンの添加によって細胞生存率が大きく回復することを確認した。またペメトレキシド耐性化細胞株では、ペメトレキシドの標的酵素の一つであるTYMSのmRNAの発現量が増大していることが観察された。TYMSの発現量が増大することでDNA合成に関わるdTMPの細胞内濃度が必要十分となり、薬効が抑制、耐性となった可能性が考えられた。

今後、薬剤耐性化細胞株や、ヒト患者由来の悪性胸膜中皮腫組織や胸水のメタボローム解析を行い、その代謝プロファイルを蓄積し、メタボローム解析が悪性胸膜中皮腫に対するトランスレーショナル・リサーチに貢献できることを明らかにしたい。

胸膜中皮腫の治療成績は未だ不良であり、新たな治療戦略の確立が急務である。平成30年8月にニボルマブが化学療法既治療の悪性胸膜中皮腫に対して適応を取得し、新たな治療選択肢となっているが、初回化学療法としての有用性、既存の化学療法と併用する際の有用性と安全性、また奏効例あるいは有害事象の可能性がある症例をあらかじめ選択するためのバイオマーカーの確立など、解決すべき課題は山積している。本研究では、実際の患者を対象とする臨床試験に加え、ヒト悪性胸膜中皮腫組織、胸水あるいは血液試料を用いた基礎研究も進めており、悪性胸膜中皮腫の早期診断や治療、あるいは治療に対する反応性の予測モデルや耐性メカニズムの解明などを引き続き進めていく。

また本年度は、びまん性胸膜肥厚における重症度を客観的に評価するための指標として、通常行われる肺機能検査に加え、6分間歩行試験を施行し、P-ADLによるアンケート調査を行った。石綿ばく露労働者に発症したびまん性胸膜肥厚における著しい呼吸機能障害の基準において、呼吸機能検査が出来ない場合には6分間歩行を施行するとされているが、明確な基準が確立されていない。本年度の研究結果では、「階段」や「屋外歩行」など労作時に息切れなどを感じることが多いことが示唆された。次年度はさらに症例を集積し、総括する予定である。

#### E. 結論

「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキシドおよびニボルマブ併用化学療法の第Ⅱ相試験」を医師主導治験として実施した。症例登録を完了しており、統計解析に着手している。

悪性中皮腫患者1例においてニボルマブ治療前後の免疫学的動態を包括的に捉えることができた。ニボルマブ治療後に抗腫瘍免疫機能は改善した。治療効果の判定および中皮腫予後を予測する免疫学的指標構築の可能性が示唆された。

また中皮腫細胞株を用いた検討により、TYMS 遺伝子の発現誘導がペメトレキセドに対する耐性化の一因である可能性が考えられた。

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の著しい呼吸機能障害に関する研究についても6分間歩行試験、P-ADLによるアンケート調査を行う臨床研究を開始した。

## F. 健康危険情報

本治験における抗悪性腫瘍薬の使用に際しては製薬メーカーから提供される取り扱い情報に基づき適正に取り扱う。また実際の投与に際しては、厚生労働省労働基準局より発出された「発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するばく露防止対策について」（基安化発 0529 第1号）に則り各施設で定められた抗がん剤ばく露対策マニュアルを遵守し、医師、薬剤師、看護師が薬剤にばく露しないようにする。また患者やその家族に対しても、薬剤の取り扱いに関する情報を周知する。

## G. 研究発表

### 1. 著書

- 1) Fujimoto N. Immunocheckpoint Blockade in Malignant Pleural Mesothelioma, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.89116. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/immunocheckpoint-blockade-in-malignant-pleural-mesothelioma> [Online First] (September 5th 2019).
- 2) Nishimura Y, Kumagai-Takei N, Lee S, Yoshitome K, Otsuki T. Suppressed immune system caused by exposure to asbestos and malignant mesothelioma. In: Otsuki T, editor. Asbestos-related Diseases. London: IntechOpen; 2020. In press.

### 2. 論文発表

- 1) Ninomiya K, Hata T, Yoshioka H, Ohashi K, Bessho A, Hosokawa S, Ishikawa N, Yamasaki M, Shibayama T, Aoe K, Kozuki T, Harita S, Ueda Y, Murakami T

Fujimoto N, Yanai H, Toyooka S, Takata M, Hotta K, Kiura K. A prospective cohort study to define the clinical features and outcome of lung cancers harboring HER2 aberration (HER2-CS STUDY) in Japan. Chest. pii:S0012-3692(19)30031-5.2019 doi: 10.1016/j.chest.2019.01.011.

- 2) Sato H, Soh J, Aoe K, Fujimoto N, Tanaka S, Namba K, Torigoe H, Shien K, Yamamoto H, Tomida S, Tao H, Okabe K, Kishimoto T, Toyooka S. Droplet digital PCR as a novel system for the detection of microRNA-34b/c methylation in circulating DNA in malignant pleural mesothelioma. Int J Oncol. doi: 10.3892/ijo.2019.4768. 2019
- 3) Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Physician requests by patients with malignant pleural mesothelioma in Japan. BMC Cancer 19:383,2019 <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5591-7>
- 4) Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, Takeda Y, Hida T, Kanai K, Imamura F, Oizumi S, Takahashi T, Takenoyama M, Tanaka H, Hirano J, Namba Y, Ohe Y. 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 Published OnlineFirst. 2019, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0103
- 5) Hotta K, Fujimoto N, Kozuki T, Aoe K, Kiura K. Nivolumab for the treatment of unresectable pleural mesothelioma. Expert Opin Biol Ther. 16:1-6. 2019 doi: 10.1080/14712598.2020.1703945.
- 6) Kishimoto T, Fujimoto N, Ebara T, Omori T, Oguri T, Niimi A, Yokoyama T, Kato M, Usami I, Nishio M, Yoshikawa K, Tokuyama T, Tamura M, Yokoyama Y,

- Tsuboi K, Matsuo Y, Xu J, Takahashi S, Abdelgied M, Alexander WT, Alexander DB, Tsuda H. Serum levels of the chemokine CCL2 are elevated in malignant pleural mesothelioma patients. *BMC Cancer*. 10;19(1):1204. 2019 doi: 10.1186/s12885-019-6419-1.
- 7) Hotta K, Fujimoto N. Current evidence and future perspectives of immunecheckpoint inhibitors in unresectable malignant pleural mesothelioma. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*. 2020;0:e000461. doi:10.1136/jitc-2019-000461
  - 8) Kozuki T, Nogami N, Hataji O, Tsunozuka Y, Seki N, Harada T, Fujimoto N, Bessho A, Takamura K, Takahashi K, Satouchi M, Kato T, Shukuya T, Yamashita N, Okamoto H, Shinkai T, in: Thoracic Oncology Research Group. Open-label, multicenter, randomized phase II study on docetaxel plus bevacizumab or pemetrexed plus bevacizumab for treatment of elderly (aged  $\geq 75$  years) patients with previously untreated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: TORIG1323. *Translational Lung Cancer Research* (in press)
  - 9) Takada K, Fujimoto N, Ozeki T, Nishimura J, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Igawa T, Sonobe H, Kishimoto T. Small-intestinal intussusception in an adult. *J Clin Pathol*. 2019. pii: jclinpath-2017-204973. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204973.
  - 10) Matsuda A, Fuchimoto Y, Wada S, Tanaka T, Takeguchi T, Mitsumune S, Takigawa Y, Miyamoto Y, Ozaki S, Iga N, Nishi H, Fujimoto N. Rebiopsy with thoracoscopy under local anesthesia for detection of EGFR T790M mutation. *Case Rep Oncol*. 9;12(3):918-921. 2019. doi: 10.1159/000504932. eCollection.
  - 11) 岸本卓巳、妹尾純江、宮原甚平、藤木正昭、藤本伸一. 石綿肺がん患者における肺内石綿小体・繊維に関する研究. 労災疾病等医学研究・両立支援報告 R2-4. 日職災医誌. 67 : 307-312, 2019.
  - 12) 岸本卓巳、藤本伸一、加藤勝也、井内康輝. 石綿関連疾患の診断と治療. 産業医学レビュー. 32:99-130, 2019.
  - 13) 藤本伸一. 胸膜・腹膜疾患への臨床的アプローチ —治療を中心として—. 病理と臨床. 37(11),1055-61, 2019
  - 14) 武井直子、西村泰光、吉留敬、李順姫、大槻剛巳. アスベスト繊維の細胞傷害性T細胞の分化・増殖に及ぼす影響. 繊維状物質研究. 55: 55-60, 2019
- ### 3. 学会発表
- 1) Fujimoto N. Molecular Targets in MPM. MA23 - Preclinical Models and Genetics of Malignant Pleural Mesothelioma (Discussant) 20th World Conference on Lung Cancer, Tuesday, Sep 10, 2019. Barcelona, Spain.
  - 2) 藤本伸一. 胸膜中皮腫の内科的治療の現状 2019. 第1回日本石綿・中皮腫学会. シンポジウム「今後の胸膜中皮腫の標準治療」. 2019年9月21日. 名古屋
  - 3) 佐藤雄三、牧野嶋秀樹. 葉酸代謝拮抗薬による悪性胸膜中皮腫細胞株の代謝応答の違いとその評価. 核酸代謝鶴岡カンファレンス. 口頭. 2019年9月. 鶴岡
  - 4) Otsuki T, Maeda M, Lee S, Matsuzaki H, Sada N, Kumagai-Takei N, Yoshitome K, Nishimura Y. Environmental and occupational asbestos exposure and malignant mesothelioma, The 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health (PBC) titled Assessing and Mitigating Environmental Exposures in Early Life, Symposium 2: Environmental and occupational contributions to cancer. Sep16-19, 2019. Kyoto (Japan)
  - 5) Nishimura Y. Kumagai-Takei N, ee S, Matsuzaki H, Yoshitome K, Kishimoto T, Fukuoka K, Tabata C, Nakano T, Otsuki

- T. Immunological screening devices for patients with malignant mesothelioma as well as people exposure to asbestos, Symposium 2: Environmental and occupational contributions to cancer. Sep 16-19, 2019. Kyoto (Japan)
- 6) Otsuki T, Min Y, Maeda M, Lee S, Matsuzaki M, Sada N, KUmagai-Takei N, Yoshitome K, Nishimura Y. Effects of asbestos fibers on human T cell line, MT-2. Seminar in Zhejiang Academy of Medical Sciences. Oct 25-27, 2019. 浙江省(China)
  - 7) Nishimura Y, Lee S, Kumagai-Takei N, Mastuzaki H, Yoshitome K, Okamoto K, Kishimoto T, Otsuki T. Comprehensive analysis for immunological characteristics of patients with malignant mesothelioma and diffuse pleural thickening. The XV International Congress of Toxicology (ICTXV), ICTXV Meeting. Jul 15-18, 2019. Hawaii (USA)
  - 8) 大槻剛巳. 環境医学研究からの社会応用：アスベストや珪酸の免疫影響研究を例として. 全国公衆衛生関連学協会連絡協議会市民公開シンポジウム. 2019年3月29日. 東京
  - 9) 大槻剛巳、前田恵、李順姫、吉留敬、武井直子、西村泰光. アスベスト曝露によるヒト末梢血CD4+細胞からのIL-17産生誘導. 第92回日本産業衛生学会. 2019年5月22-25日. 名古屋
  - 10) 西村泰光、武井直子、李順姫、吉留敬、大槻剛巳. ヒトCD8+T細胞株における石綿曝露日数依存的IFN- $\gamma$  mRNAレベルの漸減. 第92回日本産業衛生学会. 2019年5月22-25日. 名古屋
  - 11) 西村泰光、大槻剛巳. 石綿曝露と免疫機能、悪性中皮腫の免疫バイオマーカー. シンポジウム「免疫毒性から見た炎症と病態」. 第26回日本免疫毒性学会学術年会. 2019年9月9-10日. 北九州
  - 12) 武井直子、西村泰光、李順姫、吉留敬、大槻剛巳. IL-15に注目したCTL分化に及ぼす石綿曝露影響の機序解析. 第26回日本免疫毒性学会学術年会. 2019年9月9-10日. 北九州
  - 13) 大槻剛巳、李順姫、松崎秀紀、前田恵、武井直子、吉留敬、西村泰光. アスベスト継続曝露ヒトTreg様細胞株MT-2における奇異的転写因子FoxP3発現. 第81回日本血液学会学術集会. 2019年10月11-13日. 東京
  - 14) Kumagai-Takei N, Nishimura Y, Otsuki T. IL-15-induced recovery of suppressed proliferation and granzyme B level of CTL upon exposure to asbestos during MLR. 第48回日本免疫学会学術集会. 2019年12月11-13日. 浜松
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**
1. 特許取得  
該当するものなし。
  2. 実用新案登録  
該当するものなし。
  3. その他  
特記すべき事項なし。





## II. 分担研究報告

労災疾病臨床研究事業費補助金  
分担研究報告書

【切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、  
ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験】

研究代表者	藤本伸一	岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長
研究分担者	尾瀬 功	愛知県がんセンター研究所 がん予防医療研究領域 がん予防研究分野 主任研究員
	青江啓介	山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長
	加藤勝也	川崎医科大学 総合放射線医学 教授
	岸本卓巳	アスベスト疾患研究・研修センター 所長
	上月稔幸	四国がんセンター 臨床研究センター センター長
	堀田勝幸	岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部 教授

**研究要旨**

悪性胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり、診断から死亡に至るまでの生存期間中央値は 7.9 か月と予後不良である。化学療法治療歴のない悪性胸膜中皮腫の一次治療としてシスプラチンとペメトレキセドの併用療法が標準治療とされているが、同療法に抵抗性となった患者に対する確立した治療法はなく、新たな治療法の開発が切望されている。本研究では、抗 PD-1 抗体の有用性を検討するため「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験」を医師主導治験として企画、立案し、治験を実施した。平成 30 年 1 月より症例登録を開始し、令和元年 5 月までに予定した 18 例の登録を完了した。主要評価項目である Modified RECIST criteria による奏効率（中央判定）の評価を行ったところ、14 例において部分奏効（PR）が確認された（奏効率 77.8%）。

本試験は、悪性胸膜中皮腫に対する内科的治療において、医薬品の臨床試験に関する基準（Good Clinical Practice, GCP）に準拠する国内で初めての医師主導の臨床試験（治験）であり、今後の新規治療法の開発において極めて重要である。

**A. 研究目的**

1. 治験の主目的

外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対し、初回化学療法として、シスプラチン（75 mg/m<sup>2</sup>）、ペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup>）、ニボルマブ（360 mg/body）を 3 週間間隔で、最大 6 コース投与し、以後は中止基準に該当する

までニボルマブによる維持療法を 3 週間ごとに実施したときの有効性（奏効率）を検討する。

2. 治験の副目的

設定した有効性の副次評価項目及び安全性の評価項目を用いて、外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対するシスプラチン、

ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の有効性及び安全性を多角的に検討する。

## B. 研究方法

### 1. 対象

未治療の外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者

### 2. 選択基準

登録時に、下記のすべての基準を満たす被験者を選択する。なお、登録から3剤併用化学療法の初回投与前までに下記の基準を満たさないことが明らかとなった場合は、3剤併用化学療法の1コース目の投与を開始しない。

- 1) 年齢（同意取得時）：20歳以上
- 2) 病理学的に悪性胸膜中皮腫と診断された患者
- 3) 未治療の外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者
- 4) 登録前28日以内の画像診断において、CT又はMRIにより、Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) criteria に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者。ただし、測定可能病変が胸膜病変のみで胸膜癒着術の既往がある場合は、胸膜癒着術後の画像診断において測定可能病変を確認できた患者に限る。
- 5) PD-L1 発現解析に用いる腫瘍組織（保存組織又は直近で採取した生検組織）を提供できる患者
- 6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が0又は1の患者
- 7) 90日以上生存が期待される患者
- 8) 登録前7日以内に酸素補充を行わない状態で、安静時にパルスオキシメーターにて測定した経皮的酸素飽和度が94%以上の患者。
- 9) 登録前7日以内に実施した最新の臨床検査値が下記の基準を満たす患者。なお、検査日前14日以内に顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF 製剤)の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする。

- ① 好中球数が  $1,500/\text{mm}^3$  以上

- ② 血小板数が  $100,000/\text{mm}^3$  以上

- ③ ヘモグロビンが  $9.0\text{ g/dL}$  以上

- ④ AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設基準値上限の3.0倍以下

- ⑤ 総ビリルビンが施設基準値上限の2.0倍以下

- ⑥ クレアチニンが施設基準値上限以下かつクレアチニンクリアランス (Cockcroft/Gault 式による推定値) が  $60\text{ mL/min}$  を超える。

- 10) 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）

- 11) 男性の場合、ニボルマブ投与開始後からニボルマブ最終投与後少なくとも7か月間（ニボルマブの5倍半減期と精子の代謝回転に要する期間の合計）の避妊に同意した患者、若しくは完全禁欲に同意した患者

- 12) 治験責任医師等より、本治験の内容について同意文書及び説明文書を用いて十分に説明を受け、自由意思により本治験参加に同意する患者

### 3. 除外基準

登録時に、下記のいずれかの基準に該当すると考えられる被験者は除外する。なお、登録から3剤併用化学療法の初回投与前までに下記のいずれかの基準に抵触した場合は、3剤併用化学療法の1コース目の投与を開始しない。

- 1) 抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- 2) 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者。ただし、全身療法を必要としない皮膚疾患（白斑、乾癬、脱毛症など）又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患、ホルモン補充療法により対処可能な甲状腺機能低下症を合併している患者は登録可能とする。
- 3) 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、上皮内がん、粘膜内がん又は表在性膀胱がん、あるいは5年間以上再発が認められない他のがんの既往を有する患者は登録可能とする）

- 4) 脳又は髄膜に転移巣を有する患者。ただし、無症状かつ治療を必要としない患者は登録可能とする。また、本治験への登録の28日以上前に同病巣に対する治療を終えて病状が安定しており、かつ本治験への登録の前14日間で全身性副腎皮質ホルモンの継続使用を要さない患者は登録可能とする。
- 5) 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者。ただし、放射線性肺臓炎については、線維化による安定化が確認され、再発の懸念がない患者は登録可能とする。
- 6) 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- 7) 2週間に1回を超える頻度で排液を必要とする胸水の貯留を認める患者
- 8) 治療を必要とする心嚢液又は腹水の貯留を認める患者
- 9) 腫瘍に関連する疼痛が安定せず、管理不能な患者
- 10) 登録前180日以内に一過性脳虚血発作、脳血管発作、血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者
- 11) 下記の管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者
  - ① 登録前180日以内の心筋梗塞
  - ② 登録前180日以内の管理不能な狭心症
  - ③ New York Heart Association (NYHA) 心機能分類Ⅲ度又はⅣ度のうっ血性心不全
  - ④ 適切な治療にもかかわらず管理不能な高血圧（収縮期血圧150 mmHg以上又は拡張期血圧90 mmHg以上が24時間以上持続するなど）
  - ⑤ 管理不能な不整脈
- 12) 抗凝固療法（低用量アスピリンを含む抗血小板療法を除く）を受けている又はそれらを必要とする疾患を有する患者
- 13) 管理不能な糖尿病を合併している患者
- 14) 治療を必要とする全身性感染症を有する患者
- 15) HIVへの感染が明らかな患者
- 16) HTLV-1抗体検査、HBs抗原検査又はHCV抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs抗原検査が陰性であるが、HBs抗体検査又はHBc抗体検査のいずれかが陽性かつHBV-DNA定量が検出感度以上の患者
- 17) 過去にニボルマブ（MDX-1106又はBMS-936558）、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CD137抗体、抗CTLA-4抗体又はその他のT細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者
- 18) 登録前14日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者
- 19) 登録前28日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者
- 20) 登録前14日以内に胸膜癒着術を受けた患者（ピシバニールによるものを除く）
- 21) 登録前28日以内にピシバニールによる胸膜癒着術を受けた患者
- 22) 心膜癒着術あるいは腹膜癒着術の既往のある患者
- 23) 登録前14日以内に疼痛緩和を目的とした放射線療法を受けた患者
- 24) 登録前56日以内に放射性医薬品（検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用を除く）の投与を受けた患者
- 25) 登録前28日（抗体製剤の場合は90日）以内に他の未承認薬の投与（悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果を有しない承認薬、臨床研究による投与や未承認の配合薬、新剤形薬も含む）を受けた患者
- 26) 登録前28日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査、アレルギー反応に対する予防投与又は放射線療法に伴う浮腫軽減などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者
- 27) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者
- 28) 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者
- 29) その他、治験責任医師等が治験対象として不適当と判断した患者

#### 4. 投与量及び投与方法

本治験は外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象に、標準療法である PC 療法（シスプラチン、ペメトレキセド療法）にニボルマブを加えた 3 剤併用化学療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検非対照試験である。本治験はスクリーニング期、治療期及び後観察期からなる。「選択基準」に示す基準を満たし、かつ「除外基準」に示す基準に該当せず、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として適格と判断した患者を組み入れる。

治療期は、「3 剤併用化学療法期」と「ニボルマブ単独維持療法期」から構成される。初回投与は登録から 7 日以内に行う。3 剤併用化学療法期では、シスプラチン ( $75 \text{ mg/m}^2$ )、ペメトレキセド ( $500 \text{ mg/m}^2$ )、ニボルマブ ( $360 \text{ mg/body}$ ) の用量を 3 週間間隔で静脈内投与する。3 週間の 1 コースとして、2 コース間隔で画像診断 (CT/MRI など) を実施し、「3 剤併用化学療法期の投与継続基準」に示す基準をすべて満たす被験者は 3 剤併用化学療法を 4～6 コース行う。3 剤併用化学療法期を完了するか、若しくは 3 剤併用化学療法の投与中止基準のいずれかに該当する場合は、ニボルマブ単独維持療法期への移行基準を確認のうえ、ニボルマブ単独維持療法期に移行する。移行期は「ニボルマブ単独維持療法期の投与中止基準」のいずれにも該当しない場合、3 週間間隔で継続可能である。ニボルマブ単独維持療法期に移行できない場合や移行例が「ニボルマブ単独維持療法期の投与中止基準」のいずれかに該当する場合は、後観察期に移行する。

#### 5. 実施医療機関数

4 施設（岡山労災病院、岡山大学病院、四国がんセンター、山口宇部医療センター）

#### 6. 計画された被験者数とその根拠

国内で施行されたシスプラチン、ペメトレキセド併用療法における奏効率は 36.8% と報告されている (Nakagawa et al. J J Clin Oncol 2008)。本治験を第 II 相試験として実施する場合、実施可能性を考慮のうえ、18 例と設定した。本治験における奏効例数を 5 例～10 例と想定

すると、奏効率は 35.7%～71.4% となるが、そのとき、奏効率の点推定値と Exact 法による下側信頼限界（信頼係数：両側 90%）の幅は 20%～25% となる。必要被験者数の算出で算出した必要被験者から数名の被験者が早期脱落などにより評価不能となる可能性を考慮し、目標被験者数を 18 名とした。

#### 7. 評価項目

##### 1) 有効性の評価項目

##### ① 主要評価項目

Modified RECIST criteria による奏効率（中央判定）

##### ② 副次評価項目

- 奏効率（実施医療機関の医師による判定、Modified RECIST criteria）
- 奏効率（中央判定、Modified RECIST criteria）
- 病勢制御率（中央判定、Modified RECIST criteria）
- 全生存期間
- 無増悪生存期間（中央判定、Modified RECIST criteria）
- 奏効期間（中央判定、Modified RECIST criteria）
- 奏効に至るまでの期間（中央判定、Modified RECIST criteria）
- 最良総合効果（中央判定、Modified RECIST criteria）
- 標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関の医師による判定、Modified RECIST criteria）

##### 2) 安全性の評価項目

##### ① 有害事象

- 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、脾機能検査、血液凝固系検査、尿検査、免疫学的検査、ホルモン検査）
- バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温）、体重
- 12 誘導心電図
- 胸部 X 線
- ECOG performance status

### 3) QOL 評価

QOL (EQ-5D、LCSS-Meso)

### 4) 探索的評価項目

PD-L1 の免疫組織化学的解析

## 8. 治験実施期間

2018 年 1 月～2020 年 11 月 (35 か月)

### ① 登録期間と根拠

2018 年 1 月～2019 年 6 月 (18 か月)

1～2 例/月の登録を見込んで、上記期間に 18 例を集積する。

### ② 観察期

2018 年 1 月～2020 年 11 月まで

(倫理面への配慮)

本治験は治験実施計画書、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 3 項、第 23 条の 25 第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) (平成 9 年厚生省令第 28 号) に則り実施するものとする。本治験は、実施に先立ち、各実施医療機関の治験審査委員会において、治験実施計画書、被験者の同意を得るのに使用される方法、治験薬概要書及びその他の必要な文書が審議され、本治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうか、その他、本治験が実施医療機関において行うのに適当であるかどうかの審査を受ける。被験者の登録および症例報告書における被験者の特定はデータ・試料管理担当者によって、被験者識別コード等で行うなど連結可能匿名化を行う。原資料の直接閲覧・取り扱い等においては被験者のプライバシー保護に十分配慮する。患者試料、中央判定のための画像なども、同様に被験者識別コード等で行うとともに、他施設への試料の移送などに際しては、この被験者識別コード等にて識別する。

## C. 研究結果

2018 年 1 月より症例登録を開始し、2019 年 5 月までに予定した 18 例の登録を完了した。主要評価項目である Modified RECIST criteria による奏効率 (中央判定) の評価を行ったところ、

14 例において部分奏効 (PR) が確認された (奏効率 77.8%)。奏効期間、生存期間、また安全性の評価、QOL 評価などの副次的評価項目については今後詳細な解析を予定している。これまでのところ、登録、治療されている症例に関して、シスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブに関連すると思われる既知の有害事象は出現しているものの、予期していなかった、あるいは併用療法によるとと思われる重大な有害事象は発生していない。

## D. 考察

悪性胸膜中皮腫の発症原因は職業環境及び生活環境から吸入した石綿 (アスベスト) との関連が高いことが知られており、石綿ばく露から約 30～50 年という非常に長い期間を経て発症するとされる。日本には中皮腫の登録制度がないため、悪性胸膜中皮腫の新規発症患者数は不明であるが、各種疫学情報などから、悪性胸膜中皮腫の年間罹患数は 1,500 人程度と推定されており、今後も増加することが予想されている。悪性胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり、診断から死亡に至るまでの生存期間中央値は 7.9 か月と予後不良である。早期に診断された症例では外科的切除を中心に放射線療法、術後化学療法が施行されるものの、大半の症例が診断時には既に進行期に達しており、化学療法が第一選択となる。

悪性胸膜中皮腫に対する薬物治療としては、一次治療としてシスプラチン、ペメトレキセド療法が標準治療とされているがその治療成績は十分とは言えず、また同療法に抵抗性となった患者においては確立した治療法はなく、新たな治療法の開発が切望されている。

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社とメダレックス社 (現、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社) が作製した、ヒト PD-1 (Programmed cell death-1) に対するヒト型モノクローナル抗体であり、小野薬品及び BMS 社が臨床開発を進めている。国内で行われた臨床試験「2nd /3rd ラインの悪性胸膜中皮腫 (MPM) に対するニボルマブの第 II 相試験 (MERIT 試験)」において、シスプラチンあるいはカルボプラチンとペメトレキセドの併用療法に不応又は不耐となった悪性胸膜中皮腫 34 例が登録された。患

者背景は男/女=29/5, 年齢中央値 68 歳 (43-78 歳), PS0/1=13/21, 上皮/肉腫/二相=27/3/4, 前治療レジメン数 1/2=24/10 であった。観察期間中央値 16.8 か月 (1.8-20.2 か月) の時点で奏効率は 29.4% (95% CI: 16.8-46.2), 無増悪生存期間及び全生存期間の中央値はそれぞれ 6.1 か月 (95%CI: 2.9-9.9), 17.3 か月 (95%CI: 11.5-NR) であった。この結果に基づき、2 次もしくは 3 次治療としてのニボルマブは有用な治療法であると結論づけられ、2018 年 8 月 21 日に「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に対する適応を取得した。

本研究は、現在の標準治療であるシスプラチン、ペメトレキセド療法とニボルマブの併用によりさらなる治療効果の上乗せを期待し、初回化学療法における有効性及び安全性を評価するものである。主要評価項目である中央判定における奏効率において、当初の想定を上回る奏効率が得られた。奏効期間、生存期間、また安全性の評価などの副次的評価項目を含めた統計解析に着手しており、次年度中に正式な解析結果を得る予定であるが、本治療法は胸膜中皮腫におけるあらたな治療選択肢となる可能性がある。

また本試験は、悪性胸膜中皮腫に対する内科的治療において、医薬品の臨床試験に関する基準 (Good Clinical Practice, GCP) に準拠する国内で初めての医師主導の臨床試験であり、今後さらに新規治療法を開発していくうえで極めて重要である。

## E. 結論

「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験」を医師主導治験として実施した。症例登録を完了しており、計画通りの統計解析に着手している。

## F. 健康危険情報

抗悪性腫瘍薬の使用に際しては製薬メーカーから提供される取扱情報に基づき適正に取り扱う。また実際の投与に際しては、厚生労働省労働基準局より発出された「発がん性等を有する化学物質を含有する抗がん剤等に対するばく露防止対策について」(基安化発 0529 第 1 号) に則り各施設で定められた抗がん剤ばく露対策マ

ニユアルを遵守し、医師、薬剤師、看護師が薬剤にばく露しないようにする。また患者やその家族に対しても、薬剤の取り扱いに関する情報を周知する。

## G. 研究発表

### 1. 著書

- 1) Fujimoto N. Immunocheckpoint Blockade in Malignant Pleural Mesothelioma, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.89116. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/immunocheckpoint-blockade-in-malignant-pleural-mesothelioma> [Online First] (September 5th 2019).

### 2. 論文発表

- 1) Sato H, Soh J, Aoe K, Fujimoto N, Tanaka S, Namba K, Torigoe H, Shien K, Yamamoto H, Tomida S, Tao H, Okabe K, Kishimoto T, Toyooka S. Droplet digital PCR as a novel system for the detection of microRNA-34b/c methylation in circulating DNA in malignant pleural mesothelioma. *Int J Oncol.* 54(6):2139-2148, 2019
- 2) Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Physician requests by patients with malignant pleural mesothelioma in Japan. *BMC Cancer.* 19(1):383, 2019
- 3) Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, Takeda Y, Hida T, Kanai K, Imamura F, Oizumi S, Takahashi T, Takenoyama M, Tanaka H, Hirano J, Namba Y, Ohe Y. 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
- 4) Hotta K, Fujimoto N, Kozuki T, Aoe K, Kiura K. Nivolumab for the treatment of



unresectable pleural mesothelioma.  
Expert Opin Biol Ther. 20(2):109-114.  
2020

- 5) Kishimoto T, Fujimoto N, Ebara T, Omori T, Oguri T, Niimi A, Yokoyama T, Kato M, Usami I, Nishio M, Yoshikawa K, Tokuyama T, Tamura M, Yokoyama Y, Tsuboi K, Matsuo Y, Xu J, Takahashi S, Abdelgied M, Alexander WT, Alexander DB, Tsuda H. Serum levels of the chemokine CCL2 are elevated in malignant pleural mesothelioma patients. BMC Cancer. 19(1):1204.2019
- 6) Hotta K, Fujimoto N. Current evidence and future perspectives of immunecheckpoint inhibitors in unresectable malignant pleural mesothelioma. J Immunother Cancer. 8(1) pii: e000461, 2020
- 7) Takada K, Fujimoto N, Ozeki T, Nishimura J, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Igawa T, Sonobe H, Kishimoto T. Small-intestinal intussusception in an adult. J Clin Pathol. 72(7):510, 2019
- 8) 岸本卓巳、藤本伸一、加藤勝也、井内康輝. 石綿関連疾患の診断と治療. 産業医学レビュー. 32:99-130, 2019
- 9) 藤本伸一. 胸膜・腹膜疾患への臨床的アプローチ ―治療を中心として―. 病理と臨床. 37(11):1055-61.2019

### 3. 学会発表

- 1) 藤本伸一. 胸膜中皮腫の内科的治療の現状 2019. 第1回日本石綿・中皮腫学会。シンポジウム「今後の胸膜中皮腫の標準治療」。2019年9月21日、名古屋。
- 2) Fujimoto N. Molecular Targets in MPM. MA23 - Preclinical Models and Genetics of Malignant Pleural Mesothelioma (Discussant) 20th World Conference on Lung Cancer, Tuesday, Sep 10, 2019. Barcelona, Spain.

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

#### 1. 特許取得

該当するものなし。

#### 2. 実用新案登録

該当するものなし。

#### 3. その他

特記すべき事項なし。



## 【悪性胸膜中皮腫細胞株における葉酸代謝拮抗薬耐性化に関する研究】

研究分担者 牧野嶋 秀樹 国立がん研究センター 先端医療開発センター  
TI 分野 ユニット長

研究協力者 佐藤 雄三 庄内地域産業振興センター  
がんメタボロミクス研究室 研究補助員

### 研究要旨

メタボローム解析技術を用いたメタボローム解析は、オミクス解析の一つで、疾患における初期診断や薬剤に対するバイオマーカーに応用可能な生体内の代謝産物量を網羅的に測定することが可能である。悪性胸膜中皮腫の早期診断や臨床で治療に使用されている抗がん剤に対するバイオマーカーの探索を目指している。

悪性胸膜中皮腫の化学療法としてペメトレキセドとシスプラチンの併用療法が用いられているが、薬剤耐性による奏効率の低さが課題である。昨年度、メタボローム解析により悪性胸膜中皮腫細胞株における葉酸代謝拮抗薬処理時の細胞内代謝産物プロファイルを解析し、細胞内のチミジンとヒポキサンチンがペメトレキセドの薬効に影響を与える可能性があることを明らかにした。今年度は、TYMS に着目し、2つの悪性胸膜中皮腫細胞株においてペメトレキセド存在下でチミジンを培養液に添加した場合、いずれにおいても細胞生存率が約80%まで回復することを確認した。さらに、悪性胸膜中皮腫が代謝産物を調整してペメトレキセド耐性となっているのではないかと考え、悪性胸膜中皮腫細胞株のペメトレキセド耐性化細胞株を樹立した。また、ペメトレキセドへの耐性化によってペメトレキセドの標的酵素であるTYMSの発現が上昇していることを確認した。

### A. 研究目的

質量分析計を用いる生体内の代謝産物を網羅的に解析するメタボローム解析技術は、400以上におよぶ代謝産物を同定することができ、疾患の早期発見や患者の層別化を可能とするバイオマーカーを発見できる可能性を秘めている。

画像検査において悪性胸膜中皮腫が疑われる場合、胸水細胞診や胸膜生検の病理診断が必要である。中皮腫は、組織学的に上皮型、肉腫型とその両者が混ざり合って存在する二相型の3種類に分けられ、病理診断は難しい現状である。血液検査で悪性胸膜中皮腫を早期に発見する腫

瘍マーカーの研究も進められているが、これまでのところ確実に診断する腫瘍マーカーは発見されていない。

悪性胸膜中皮腫は非常に治療が難しい病気の一つで、化学療法では葉酸代謝拮抗薬のペメトレキセド (Pemetrexed, PMX) とシスプラチンの併用療法である。しかし、PMX とシスプラチンの併用療法を受けた患者で奏効が認められる人は全体の30~40%にとどまり、現在では寛解にいたる効果は期待できない現状である。言い換えれば全体の60~70%が薬剤耐性であると言える。PMXの標的分子は、ピリミジン生合

成経路の thymidylate synthase (TYMS)、一炭素 (1C) 代謝経路の dihydrofolate reductase (DHFR)、プリン塩基新規生合成経路の glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GART) の3種の酵素である。特に TYMS を第一標的としているが、この酵素は dUMP を基質として還元型メチル化反応により dTMP に変換する。シスプラチンの薬剤耐性のメカニズムはいくつか報告があるが、PMX についてはよく分かっていない。例えば、TYMS の発現量の増加が PMX 耐性に関与しているという報告がある一方で、臨床結果と TYMS の発現量が必ずしも相関しないとの報告もある。昨年度の研究では、TYMS の下流に存在する代謝産物であるチミジン (THY) と GART の下流に存在する代謝産物であるヒポキサンチンの細胞内濃度が高い場合、PMX の薬効が失活する可能性があることを明らかにした。そこで、今年度は TYMS に着目し、2つの悪性胸膜中皮腫において TYMS の下流の代謝産物 THY を培養液に添加し、それぞれの細胞生存率を測定した。昨年度の結果から、悪性胸膜中皮腫が代謝産物を調節して PMX 耐性を獲得すると仮定し、PMX 耐性となった悪性胸膜中皮腫細胞株の樹立や、親株と耐性化株における PMX 標的酵素の発現量の変化を調べた。

## B. 研究方法

市販されている悪性胸膜中皮腫細胞株と国立がん研究センターで樹立された patient-derived xenograft (PDX) で樹立された細胞を用いた。また、葉酸代謝拮抗薬としては PMX を用いた。

まず、MSTO-211H 細胞株と TCC-MESO-2 細胞株において、PBS 処理、PMX 処理 (1  $\mu$ M)、PMX (1  $\mu$ M) + THY (16  $\mu$ M) 処理における細胞生存率を測定した。

次に、昨年度算出した IC<sub>50</sub> を基にして培養液中の PMX の濃度が 10  $\mu$ M を超えるまで 2 日毎に培養液を変えながら漸増していき、薬剤耐性化株を樹立した。樹立した薬剤耐性化株は PMX の濃度を変化させた際のそれぞれの細胞生存率を測定した。

最後に、PMX の標的酵素である TYMS、DHFR、GART の mRNA の発現量が薬剤耐性

化によって変化したのかどうかを RT-PCR 法を用いて調べた。

(倫理面への配慮)

今年度の研究は、細胞株を用いた研究成果であり、ヒト由来検体を用いていないため、倫理面への配慮は不要である。

## C. 研究結果

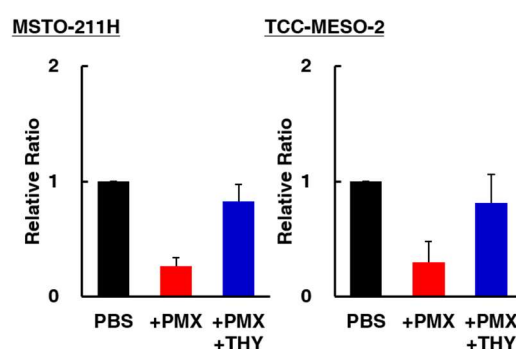


図1. 薬剤感受性と下流代謝産物の影響

MSTO-211H 細胞株と TCC-MESO-2 細胞株いずれにおいてもコントロールの PBS 処理と比較して、PMX 処理によって細胞増殖が抑制されたが、PMX + THY 処理の場合は、薬効が大きく消失することを確認した (図1)。この結果は、PMX がピリミジン生合成経路を阻害することにより、悪性胸膜中皮腫の細胞増殖を抑制していることを示唆した。

MSTO-211H 細胞株と TCC-MESO-2 細胞株のそれぞれを親株とした2種の耐性化株を樹立した。これらの親株は、我々が以前報告したとおり、我々が保有する悪性胸膜中皮腫細胞株の中で PMX に対する感受性が高い細胞株である。いずれの耐性化株でも PMX 処理 (1  $\mu$ M) における細胞生存率が 50% を超え、76.5% (MSTO-211H 耐性化株) と 91.4% (TCC-MESO-2 耐性化株) であった (図2)。

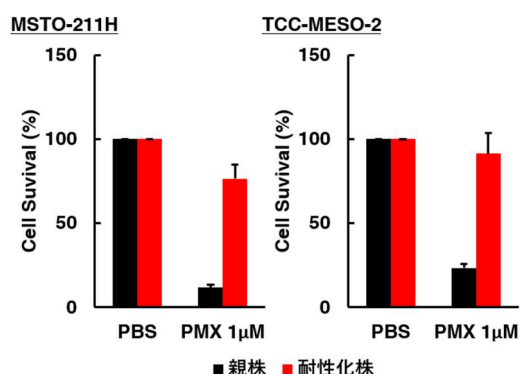


図2. PMX 処理による細胞生存率

樹立した PMX 耐性化株は、高い PMX 耐性を示したことから、PMX に対する耐性化によって標的酵素の発現量が変化したのではないかと考え、その発現量を調べた。

MSTO-211H 細胞と TCC-MESO-2 細胞のいずれの耐性株においても TYMS の発現量が統計的に優位な増加を示していることが分かった。一方で DHFR、GART については大きな違いが見られなかった (図3)。つまり、今回の2種の細胞株では、TYMS の発現量の増加が PMX 耐性に繋がる一因ではないかと考えられる。

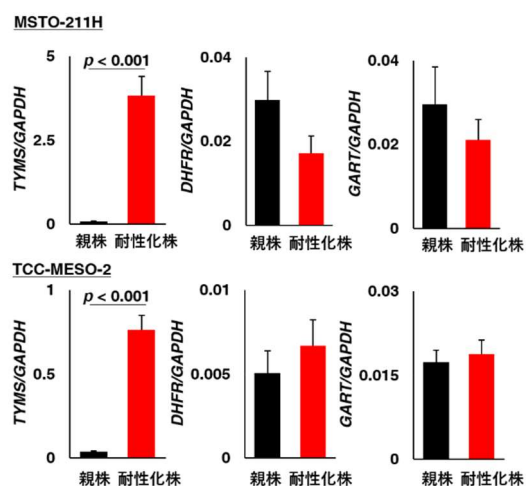


図3. mRNA の発現量

#### D. 考察

今回の研究では、2つの悪性胸膜中皮腫細胞株で共通して PMX 存在下において THY の添加によって細胞生存率が大きく回復することを確認した。親株では感受性が高い悪性胸膜中皮腫細胞株を用いて PMX 耐性化細胞株を樹立し

た。これらの耐性化細胞株では、PMX の標的酵素の一つである TYMS の mRNA の発現量が増大していることが観察された。昨年度の結果では THY を加えることによって PMX の薬効が抑制されることが分かっていたが、今回の結果から、TYMS の発現量が増大することで DNA 合成に関わる dTMP の細胞内濃度が必要十分となり、薬効が抑制、耐性となった可能性が考えられる。

今後は、TYMS の制御遺伝子等の薬剤耐性化に関わる因子を探索するため、メタボローム解析を含めたオミクス解析を行い、PMX 耐性メカニズムの解明を目指す。また、ヒト悪性胸膜中皮腫組織、胸水あるいは血液試料を用いてメタボローム解析を実施し、悪性胸膜中皮腫の早期診断や臨床で治療に使用されている抗がん剤に対するバイオマーカーの探索を目指す。

#### E. 結論

本研究成果により、TYMS 遺伝子の発現誘導が薬剤耐性化の一因である可能性が考えられる。今後、薬剤耐性化細胞株や、倫理面に配慮しながらヒト患者由来の悪性胸膜中皮腫組織や胸水のメタボローム解析を行い、その代謝プロファイルを蓄積し、メタボローム解析が悪性胸膜中皮腫に対する TR 研究に貢献できることを明らかにしたい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

記載事項なし。

##### 2. 学会発表

- 1) 佐藤雄三、牧野嶋秀樹. 葉酸代謝拮抗薬による悪性胸膜中皮腫細胞株の代謝応答の違いとその評価. 核酸代謝鶴岡カンファレンス. 口頭. 2019年9月. 鶴岡市

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

記載事項なし。

##### 2. 実用新案登録

記載事項なし。

### 3. その他

特記すべき事項なし。

## 【悪性中皮腫患者 1 例におけるニボルマブ投与前後の 免疫学的特徴の包括的解析】

研究分担者 大槻剛巳 川崎医科大学教授

研究協力者 西村泰光 川崎医科大学准教授

### 研究要旨

前年度までの準備を受けて、悪性中皮腫患者 1 例について末梢血を用いてニボルマブ投与前後の免疫学的特徴を包括的に解析した。治療後の免疫動態について、細胞表面分子発現量・各リンパ球集団 mRNA レベル・血漿中各種サイトカイン濃度の変動について多くを知ることができた。中でも、制御性 T 細胞指標の低下、細胞傷害性 T リンパ球の IFN- $\gamma$  産生能および細胞傷害性関連遺伝子 (perforin, granzyme B) 発現亢進、NK 細胞比率と活性化受容体の発現亢進、血中サイトカインプロファイルの変化は、ニボルマブ治療による抗腫瘍免疫機能の改善を意味する。今後の症例解析による検証が待たれる。

### A. 研究目的

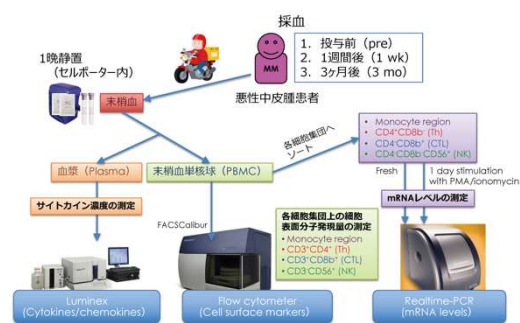
本研究班において、我々の研究目的はニボルマブ治療前後の免疫学的特徴を包括的に解析することにより治療効果の免疫学的評価をすると共に、中皮腫治療の奏効を予測する免疫学的因子群を抽出し、その予測指標の確立を目指すこととする。

### B. 研究方法

前年度までに準備した手順に従い、岡山労災病院にて同意された悪性中皮腫患者 1 例より末梢血を得た。採血はニボルマブ治療開始前、治療開始 1 週間後、治療開始 3 か月後の 3 点で行われた。採取された末梢血をバイク便にて川崎医科大学まで輸送し翌朝まで 22°C に恒温となる輸送容器 (セルポーター) 内で静置した。翌日、血漿を遠心分離により採取した後、lymphoprep を用いて末梢血単核細胞 (PBMC) を調整した。PBMC の一部を用いて各種蛍光標識抗体にて染色し、CD4+T ヘルパー細胞 (Th) ・ CD8+細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) ・ CD56+ ナチュラルキラー細胞 (NK) ・ 単球

(Mo) の各細胞集団における細胞表面分子群の発現量をフローサイトメトリー (FCM) により平均蛍光強度 (MFI) または陽性細胞比率 (%) を測定した。PBMC の残りを FCM により 4 細胞集団にソートし、一部はそのまま凍結、残りは Th, CTL, NK については PMA/ionomycin 刺激下で、Mo は無刺激下にて培養し翌日回収し凍結保存した。後日、凍結細胞を試料として total RNA を抽出し SYBR Green を用いて各種遺伝子の mRNA レベルを測定した。また、血漿については Luminex システムを用いて多項目のサイトカイン濃度を測

方法：末梢血を用いた包括的免疫機能解析





定した。最終的に、包括的免疫機能解析の測定結果より我々が開発した石綿曝露・中皮腫スクリーニングデバイスである M-score, A-score, P-score (特許出願済 WO2016-167346) を算出した。以上について治療前・1週間後・3か月後の変化を解析した。

#### (倫理面への配慮)

本研究については、解析主体である川崎医科大学衛生学・大槻を研究代表者として、研究課題名「前治療不応性悪性胸膜中皮腫症例に対するニボルマブを含む化学療法における包括的免疫病態の変化の観察」として、倫理申請を行った。

### C. 研究結果

#### 1) Th における治療前後の特徴

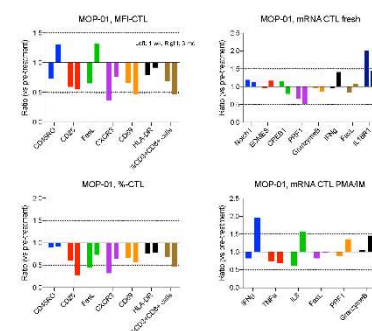
細胞表面分子においては、Treg 指標である GITR や CTLA-4 発現量の減少が顕著であった。他方、Th1 指標である CXCR3 発現量の増加は見られなかった。これと一致して、抑制性サイトカインである IL-10 mRNA の減少も大きく、Th2 サイトカインである IL-4, IL-9 mRNA の減少も明瞭であった。TNF- $\alpha$  は減少しているが、Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$  mRNA は変化を示さなかった。IL-17 mRNA は一過性に増加し、Th17 誘導転写因子である RoRc mRNA の変動と一致し

た。Th1, Th2, Treg 誘導に関わる転写因子の mRNA 量動態はサイトカイン遺伝子発現と一致しなかった。

#### 2) CTL における治療前後の特徴

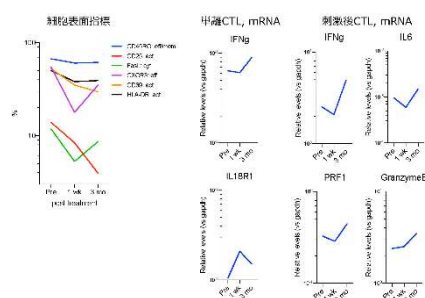
細胞表面分子において CTL 分化誘導の亢進を示す陽性細胞%の増加は見られなかった。一方、CTL 機能を担うサイトカインである IFN- $\gamma$  mRNA は3か月後において明瞭な増加を示し、刺激後 CTL では更に強い発現亢進を示した。また、3か月後においては、PRF1 (パーフォリン), Granzyme B mRNA の刺激後の発現量が増加しており、高い細胞傷害性を持つ CTL が誘導されていることが分かった。

CTLにおける細胞表面分子発現量およびmRNAレベルの変化

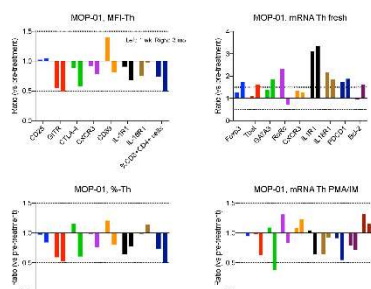


5

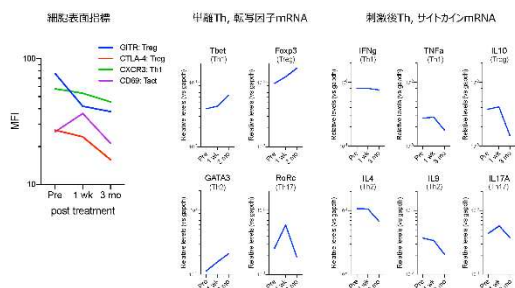
CTLにおける細胞表面分子およびmRNAレベル変化の特徴



Th細胞における細胞表面分子発現量およびmRNAレベルの変化



Th細胞における細胞表面Treg指標およびmRNAレベル変化の特徴



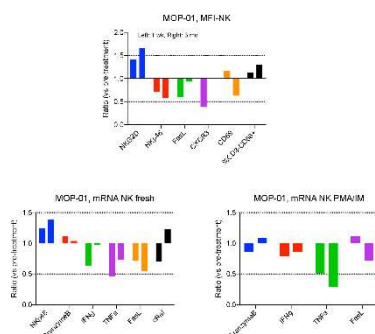
#### 3) NK および Mo における治療前後の特徴

%NK 細胞は治療開始後に徐々に増加した。活性化受容体の細胞表面分子発現量について、NKG2D は明瞭に増加した。他方、NKp46 は寧ろ減少したが、NKp46 mRNA は増加し、転写レベルでの遺伝子発現亢進を示した。NK 細胞の負制御因子である CISH の mRNA レベルは3か月後には大きく低下し

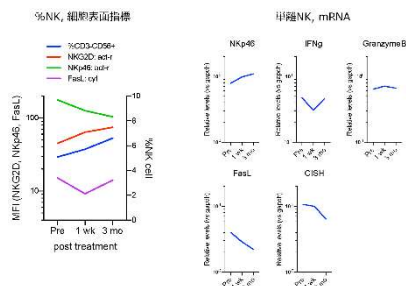


た。他方、IFN- $\gamma$ , Granzyme B, FasL mRNA の増加は見られなかった。以上の知見は、末梢血 NK 細胞の標的傷害能の量的・質的亢進を意味する。

NKにおける細胞表面分子発現量およびmRNAレベルの変化

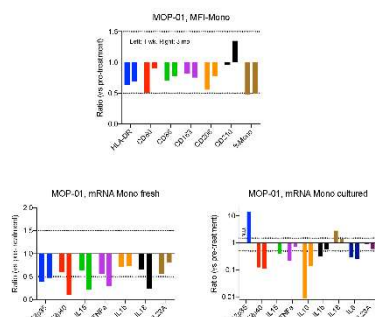


NK細胞の比率と細胞表面分子およびmRNAレベル変化の特徴



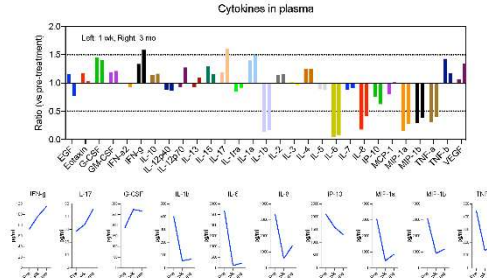
一方、単球においては明瞭な治療前後の免疫学的特徴は捉えられなかった。

単球における細胞表面分子発現量およびmRNAレベルの変化



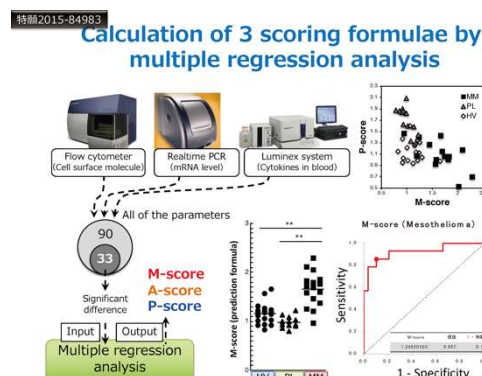
IL-18, TNF- $\alpha$ , IP-10 はじめ多くの炎症性サイトカイン濃度の治療開始後の低下が顕著であった。IFN- $\gamma$  濃度の上昇は CTL 機能の亢進と、IL-17 濃度の上昇は Th17 増加との関わりが示唆される。また、G-CSF 濃度の上昇は、Th17 との関わり (G-CSF 産生誘導) を示唆する。

血漿中サイトカイン濃度の変化



#### 5) 石綿曝露・中皮腫スコアの変動

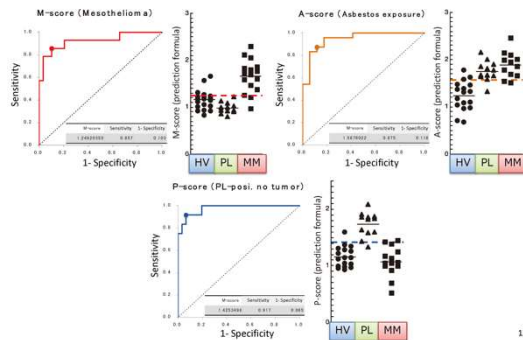
上述の包括的免疫機能解析の結果に基づき、我々が確立した石綿曝露・中皮腫スクリーニングデバイス M-score, A-score, P-score の値を算出し、治療前後における変動を解析した。M-score は中皮腫患者において上昇する値、A-score は中皮腫患者を含む石綿曝露者で上昇する値、P-score は石綿曝露非担癌者で上昇する値である。治療前後において M-score および A-score の変動は僅かであった。一方、P-score は1週間後、3か月後に高値であった。



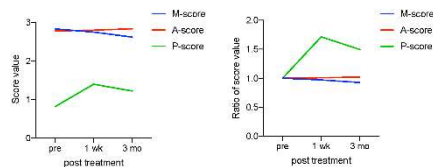
#### 4) 血漿中サイトカイン濃度の変化

血漿中サイトカインにおいて IFN- $\gamma$  や IL-17 濃度は治療開始後徐々に増加した。他方、

# ROC curves of M-score, A-score and P-score



石綿曝露・中皮腫スコアの変動



## D. 考察

ニボルマブ投与患者1例において、治療後の免疫動態の変動について多くのパラメーターから知ることができた。中でも、Treg 指標の低下、CTL の IFN- $\gamma$  産生能および細胞傷害性関連遺伝子 (perforin, granzyme B) 発現亢進、NK 細胞比率と活性化受容体の発現亢進、血中サイトカインプロファイルの炎症性サイトカイン減少と抗腫瘍免疫サイトカイン増加の変化は明瞭であった。ニボルマブは免疫チェックポイント分子の1つである PD-1 を標的とし免疫抑制機序の解除を狙った治療法であるが、上述の知見はニボルマブ治療が Treg 細胞の減少と殺腫瘍に寄与するリンパ球 (CTL と NK) の質的量的亢進に作用し、抗腫瘍免疫機能改善に貢献していることを意味する。これらの特徴を包含する指標を構築することで、免疫チェックポイント分子阻害薬を用いた治療効果を判定し中皮腫予後を予測する指標構築の可能性が示唆される。今後の症例解析による検証が待たれる。

## E. 結論

悪性中皮腫患者1例においてニボルマブ治療前後の免疫学的動態を包括的に捉えることがで

きた。ニボルマブ治療後に抗腫瘍免疫機能は改善した。治療効果の判定および中皮腫予後を予測する免疫学的指標構築の可能性が示唆される。

## F. 研究発表

### 1. 書籍

- 1) Nishimura Y, Kumagai-Takei N, Lee S, Yoshitome K, Otsuki T. Suppressed immune system caused by exposure to asbestos and malignant mesothelioma. In: Otsuki T, editor. Asbestos-related Diseases. London: IntechOpen; 2020. In press.

### 2. 論文発表

- 1) Kumagai-Takei N, Lee S, Yoshitome K, Sada N, Nishimura Y, Otsuki T. Immune alteration caused by fibrous and particulate environmental substances. In: Uher I, editor. Environmental Factors affecting Human Health. London: IntechOpen; 2019. DOI: 10.5772/intechopen.86518. A
- 2) 武井直子、西村泰光、吉留敬、李順姫、大槻剛巳. アスベスト繊維の細胞傷害性 T 細胞の分化・増殖に及ぼす影響. 繊維状物質研究 2019; 55: 55-60
- 3) 李順姫、武井直子、西村泰光、吉留敬、大槻剛巳. 結晶質シリカの生体影響について—自己寛容の破綻を中心に—. 労働衛生工学 2019; 58: 39-44

### 3. 学会発表

- 1) Otsuki T, Maeda M, Lee S, Matsuzaki H, Sada N, Kumagai-Takei N, Yoshitome K, Nishimura Y. Environmental and occupational asbestos exposure and malignant mesothelioma, The 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health (PBC) titled Assessing and Mitigating Environmental Exposures in Early Life, Symposium 2:

- Environmental and occupational contributions to cancer. Sep 16-19, 2019. Kyoto (Japan)
- 2) Nishimura Y., Kumagai-Takei N, Lee S, Matsuzaki H, Yoshitome K, Kishimoto T, Fukuoka K, Tabata C, Nakano T, Otsuki T. Immunological screening devices for patients with malignant mesothelioma as well as people exposure to asbestos, Symposium 2: Environmental and occupational contributions to cancer. Sep 16-19, 2019. Kyoto (Japan)
  - 3) Otsuki T. Min Y, Maeda M, Lee S, Matsuzaki M, Sada N, KUmagai-Takei N, Yoshitome K, Nishimura Y., Effects of asbestos fibers on human T cell line, MT-2. Seminar in Zhejiang Academy of Medical Sciences. Oct 25-27, 2019. 浙江省(China)
  - 4) Nishimura Y., Lee S, Kumagai-Takei N, Mastuzaki H, Yoshitome K, Okamoto K, Kishimoto T, Otsuki T. Comprehensive analysis for immunological characteristics of patients with malignant mesothelioma and diffuse pleural thickening. The XV International Congress of Toxicology (ICTXV), ICTXV Meeting. Jul 15-18, 2019. Hawaii(USA)
  - 5) 大槻剛巳. 環境医学研究からの社会応用: アスベストや珪酸の免疫影響研究を例として. 全国公衆衛生関連学協会連絡協議会. 市民公開シンポジウム. 2019年3月29日. 東京
  - 6) 大槻剛巳. 前田恵, 李順姫, 吉留敬, 武井直子, 西村泰光. アスベスト曝露によるヒト末梢血CD4+細胞からのIL-17産生誘導. 第92回日本産業衛生学会. 2019年5月22-25日. 名古屋
  - 7) 西村泰光. 武井直子, 李順姫, 吉留敬, 大槻剛巳. ヒトCD8+T細胞株における石綿曝露日数依存的IFN- $\gamma$  mRNAレベルの漸減. 第92回日本産業衛生学会. 2019年5月22-25日. 名古屋
  - 8) 李順姫, 武井直子, 吉留敬, 西村泰光. 大槻剛巳. 珪肺症と自己免疫疾患 (日本免疫毒性学会合同シンポジウム: 免疫毒性研究のポテンシャル). 第46回日本毒性学会学術年会. 2019年6月26-28日. 徳島
  - 9) 西村泰光. 大槻剛巳. 石綿曝露と免疫機能, 悪性中皮腫の免疫バイオマーカー. シンポジウム「免疫毒性から見た炎症と病態». 第26回日本免疫毒性学会学術年会. 2019年9月9-10日. 北九州
  - 10) 武井直子, 西村泰光. 李順姫, 吉留敬, 大槻剛巳. IL-15に注目したCTL分化に及ぼす石綿曝露影響の機序解析. 第26回日本免疫毒性学会学術年会. 2019年9月9-10日. 北九州
  - 11) 李順姫, 本田真知子, 山本祥子, 幡山圭代, 武井直子, 吉留敬, 西村泰光. 今茂之, 大槻剛巳. 珪肺症における細胞外マトリクス・ネフロネクチンの病理学的意義の検討. 第26回日本免疫毒性学会学術年会. 2019年9月9-10日. 北九州
  - 12) 大槻剛巳. 李順姫, 松崎秀紀, 前田恵, 武井直子, 吉留敬, 西村泰光. アスベスト継続曝露ヒトTreg様細胞株MT-2における奇異的転写因子FoxP3発現. 第81回日本血液学会学術集会. 2019年10月11-13日. 東京
  - 13) 大槻剛巳. 西村泰光. 李順姫. 自己免疫異常の検出指標: 珪肺症での検証を背景に. ライフサイエンス 新技術説明会. 2019年11月14日. 東京
  - 14) Kumagai-Takei N, Nishimura Y. Otsuki T. IL-15-induced recovery of suppressed proliferation and granzyme B level of CTL upon exposure to asbestos during MLR. 第48回日本免疫学会学術集会. 2019年12月11-13日. 浜松
  - 15) 大槻剛巳. 免疫が混乱! 自己免疫ってこんなしくみ: 珪肺症(じん肺症)における自己免疫疾患の合併—珪酸粒子による自己寛容の破綻—. 倉敷市大学連携講座. 2019年12月19日. 倉敷

**G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**

**1. 特許取得**

2019 年度では無し。

**2. 実用新案登録**

2019 年度では無し。

**3. その他**

2019 年度では特に無し。

## 【石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の著しい呼吸機能障害に関する研究】

研究協力者 宮本洋輔 岡山労災病院 呼吸器内科  
小坂紀子 岡山労災病院 中央検査部 主任検査技師  
研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 がん予防医療研究領域 がん予防研究分野 主任研究員  
加藤勝也 川崎医科大学 総合放射線医学 教授  
岸本卓巳 アスベスト疾患研究・研修センター 所長  
研究代表者 藤本伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長/呼吸器内科第二部長

### 研究要旨

石綿ばく露労働者に発症したびまん性胸膜肥厚における著しい呼吸機能障害の評価において、呼吸機能検査が出来ない場合には6分間歩行を施行するが、明確な基準が存在しない。呼吸機能検査や動脈血ガス分析などの検査値は良好であるにも関わらずADL低下が顕著な症例がどの程度存在するのか調査するため、またそのような症例を労災認定できるようにするために、本研究を行う。職業性石綿ばく露歴があり、胸部画像検査でびまん性胸膜肥厚と診断された症例を対象に、検査やアンケート調査を行い、多角的に評価することで、新たな呼吸機能障害の基準を設けることを目的とする。

### A. 研究目的

石綿ばく露労働者に発症したびまん性胸膜肥厚における著しい呼吸機能障害の基準は、(1) パーセント肺活量 (%VC) が 60%未満、または (2) パーセント肺活量 (%VC) が 60%以上 80%未満であって、次の (ア) または (イ) に該当する ( (ア) 1 秒率が 70%未満であり、かつ、パーセント 1 秒量が 50%未満 )、(イ) 動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が 60 Torr 以下である場合または肺泡気動脈血酸素分圧較差 (AaDO<sub>2</sub>) が限界値を超える) 場合となっている。しかしながら、じん肺法において、著しい呼吸機能障害(閉塞性換気障害)の基準である 1 秒率 70%未満でなおかつ%1 秒量 50%未満であってもその対象となっている。呼吸機能検査が出来ない場合には6分間歩行を施行するが、この検査における著しい呼吸機能障害の基準は歩行時あるいは歩行後の SpO<sub>2</sub> 88% (PaO<sub>2</sub> 55 mmHg) あるいは SpO<sub>2</sub> 90% (PaO<sub>2</sub> 60 mmHg) とされており、また歩行距離の測定による基準もあるが、明確な基準がないのが実情である。呼吸機能検

査や動脈血ガス分析の検査値は良好であるにも関わらずADL低下が顕著な症例が、どの程度存在するのか不明であり、またそのような症例を労災認定できるようにするため、研究が必要と考えられる。じん肺法検査の呼吸機能検査1次及び2次、6分間歩行、活動量計の装着、またアンケート調査(問診票 P-ADL)を行い、多角的に評価することで、新たな呼吸機能障害の基準を設けることを目的として、本研究を立案した。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

以下の条件を全て満たすものを対象とする。  
また、目標症例数は30例とする。

- 3年間以上の職業性石綿ばく露歴があり、胸部レントゲン及びCT検査でびまん性胸膜肥厚と診断された症例。ただし、労災認定の有無は問わない。

[CT 所見]

- ①胸水内部の不均一性（胸水の高吸収化）
  - ②胸郭容積低下
  - ③胸水貯留部位における“Crow's feet sign”の存在
  - ④胸水量の固定化（3か月以上の経過観察）
  - ⑤胸水内のエアーの存在
- ※①③を必須とする3項目以上が合致した場合についてびまん性胸膜肥厚と判断する。

2. 年齢 20 歳以上。

3. 検査の実施、またアンケートへの回答が可能な症例。ただし、アンケートに関しては、家族・医療者の助けを借りることで回答可能なものは対象として構わない。
4. 在宅酸素を導入している症例は除外とする。

2. 方法

1. 胸部レントゲン及びCT 検査にてびまん性胸膜肥厚と診断された症例において、呼吸機能検査として、肺機能検査1次（パーセント肺活量や1秒量、1秒率など）・2次（ $\text{PaO}_2$ や $\text{AaDO}_2$ など）とともに6分間歩行試験を行う。6分間歩行試験では $\text{SpO}_2$ 最低値や歩行距離などをモニタリングする。

[6分間歩行(禁忌と中止基準)]

(1) 絶対的禁忌

- ・前月の不安定狭心症と心筋梗塞

(2) 相対的禁忌

- ・安静時心拍数 > 120 bpm
- ・収縮期血圧 > 180 mmHg, および拡張期血圧 > 100 mmHg

(3) 中止基準

- ・胸痛, 耐えられない呼吸困難, 下肢の痙攣, ふらつき, 多量の発汗, 顔面蒼白またはチアノーゼの出現

2. 活動量計を装着し、評価を行う。

3. 日常生活の状況について P-ADL を用いてアンケート調査を行う。（既往歴、内

服、喫煙歴、職業歴などを併せて聴取する）

3. 実施期間・場所

ベースライン調査は2019年4月から2021年3月まで行い、2021年3月に調査を終了する。労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センターに研究事務局をおき、データマネジメントを行い、個人情報が外部へ流出しないような管理を行う。

倫理的事項

患者の保護

本試験の実施にあたって関係する法令や指針（ヘルシンキ宣言、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針など）を遵守する。20歳以上の患者が対象候補として参加を依頼され、その同意協力を考慮した上で、研究の意義、目的、方法、予測される結果、提供者が被るおそれのある不利益、試料保存及び使用方法、研究参加は自由意志によるもので、拒否・中止も自由でそれに伴う不利益もないこと等について十分な説明を行った上で同意を得る。また、一度同意を得ても患者の自由意志で撤回できる。よって、被検者の自由意志を尊重していると考ええる。

実施などによって生ずる個人への利益、不利益の危険性、本研究で研究参加者が得られる利益はない。また、検査の施行やアンケートへの回答が可能であることが担当者(主治医)によって確認されたものを対象とすることで、対象者の保護を図る。

測定時 年齢 (歳)	性別	肺機能検査			6分間歩行試験																
		%肺活量 (%)	一秒率 (%)	%一秒量 (%)	血圧			SpO2			PR			歩行/無歩行							
					開始前 (mmHg)	終了後 (mmHg)	開始前 平均値 (%)	歩行中 最小値 (%)	終了後 最大値 (%)	開始前 平均値 (bpm)	歩行中 最大値 (bpm)	終了後 最小値 (bpm)	実測 行数 (歩)	総歩行 距離 (m)	予測値 (m)	割合 (%)	中断・休息時間				
																	(分)	(秒)	合計 (秒)		
1	73	M	60.2	68.35	52.7	128 / 69	144 / 85	94.3	85	97	77.2	105	72	636	385	492	78	0	0	0	
2	77	M	39.0	91.67	45.1	123 / 69	137 / 72	97.0	96	98	84.7	131	83	601	371	457	81	0	0	0	
3	67	M	47.5	67.26	40.2	169 / 97	196 / 106	97.0	82	98	84.9	108	85	725	401	—	—	0	0	0	
4	75	M	63.7	56.1	46.4	158 / 76	176 / 86	97.5	95	99	78.6	106	73	733	469	423	110	0	0	0	
5	80	M	52.3	100	68.3	133 / 81	136 / 81	96.6	81	98	76.9	116	55	659	369	528	69	0	0	0	
6	70	M	32.6	100	39.7	157 / 77	147 / 76	96.8	91	98	97.2	113	95	617	345	548	62	0	0	0	
7	87	M	59.3	71.84	53.6	169 / 80	168 / 73	94.7	86	97	87.9	112	92	662	325	392	82	0	0	0	
8	83	M	48.4	93.48	61.1	167 / 82	172 / 97	93.3	82	94	89.0	116	95	591	262	339	77	0	0	0	

表 1. 肺機能検査、6分間歩行試験

	測定時 年齢 (歳)	性別	食事	排泄	入浴	洗髪	整容	更衣	屋内歩行	階段	屋外歩行	会話
1	73	M	22/24	21/24	21/24	22/24	20/24	16/20	19/24	15/24	14/20	13/16
2	77	M	23/24	22/24	24/24	24/24	24/24	20/20	22/24	18/24	17/20	15/16
3	67	M	24/24	24/24	24/24	24/24	24/24	20/20	24/24	23/24	20/20	16/16
4	75	M	24/24	24/24	22/24	24/24	24/24	20/20	24/24	22/24	14/20	16/16
5	80	M	24/24	24/24	24/24	24/24	24/24	20/20	24/24	20/24	18/20	16/16
6	70	M	22/24	24/24	24/24	24/24	24/24	19/20	22/24	20/24	17/20	15/16
7	87	M	24/24	24/24	24/24	24/24	24/24	20/20	24/24	24/24	20/20	16/16
8	83	M	24/24	24/24	24/24	24/24	24/24	20/20	24/24	19/24	17/20	15/16

表 2. P-ADL

## C. 研究結果

2020 年 1 月の時点で 60 歳代～80 歳代の男性 8 名に、研究に参加いただいている。肺機能検査、6分間歩行試験（表 1）、P-ADL（表 2）の結果を上記に示す。6分間歩行試験において、平均の歩行距離は約 366 m で、いずれの症例も検査を完遂することができた。歩行時の SpO<sub>2</sub> 最小値は 8 例中 5 例で 90%未満であった。P-ADL 検査では、「階段」や「屋外歩行」の項目で数値が低かった。研究は現在も進行中である。

## D. 考察

びまん性胸膜肥厚は石綿による非腫瘍性疾患であり、両側または一侧の広範な胸膜肥厚を呈する疾患である。石綿ばく露労働者に発症したびまん性胸膜肥厚における著しい呼吸機能障害の基準において、呼吸機能検査が出来ない場合には 6分間歩行を施行するが、明確な基準が確立されていない。この度は労災認定の有無に関わらず肺機能検査 1 次・2 次、6分間歩行試験を施行し、P-ADL によるアンケート調査を行った。安静時の血液検査や呼吸機能検査の結果が良好であっても、本研究の P-ADL の結果に反

映されているように、「階段」や「屋外歩行」など労作時に息切れなどを感じることが多いことが分かる。この疾患特異性を考慮しても 6分間歩行試験のような動的な試験を基準に組み込むことは妥当と思われる。歩行時の SpO<sub>2</sub> が低下する例が多く、最小値が 90%未満となる例が 8 例中 5 例で認められるため、SpO<sub>2</sub> を基準にすることが考慮されるが、基準値などの検討も含め、今後更なる症例の蓄積が必要と考えられる。また一度検査を施行した症例について、今後の再検査も検討している。

## E. 結論

石綿ばく露労働者に発症したびまん性胸膜肥厚における著しい呼吸機能障害の基準において、新たな呼吸機能障害の基準を設けることを目的として、本研究を立案、施行している。引き続き症例の蓄積、解析を行い、労災あるいは救済法の基準を立案することを目指す。

## **F. 研究発表**

本研究の研究成果は、国内外の学会発表および英文雑誌で紙上発表することを目標とする。その際には完全な匿名化を行い、個人情報の特定ができないような措置を講ずる。また、発表媒体の倫理規定・投稿規定を遵守する。また、現在6分間歩行による著しい呼吸機能障害の明確な基準のない労災あるいは救済法の基準（案）として厚生労働省あるいは環境省に報告を送付して検討していただく。

## **G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**

### **1. 特許取得**

該当するものなし。

### **2. 実用新案登録**

該当するものなし。

### **3. その他**

特記すべき事項なし。



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

<研究成果の刊行に関する一覧表>

【 書 籍 】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Fujimoto N.	Immunocheckp oint Blockade in Malignant Pleural Mesothelioma.	Prof. Tekemi Otsuki	Asbestos- related Diseases	Intech Open.	UK	2019	DOI: 10.577 2/intec hopen. 89116

【 雑 誌 】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N.	Physician requests by patients with malignant pleural mesothelioma in Japan.	BMC Cancer.	19(1)	383	2019
Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, Takeda Y, Hida T, Kanai K, Imamura F, Oizumi S, Takahashi T, Takenoyama M, Tanaka H, Hirano J, Namba Y, Ohe Y.	Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open- label, Single- arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT)	Clin Cancer Res.	25(18)	5485- 5492	2019

<研究成果の刊行に関する一覧表>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeda M, Ohe Y, Horinouchi H, Hida T, Shimizu J, Seto T, Nosaki K, Kishimoto T, Miyashita I, Yamada M, Kaneko Y, Morimoto C, Nakagawa K.	Phase I study of YS110, a recombinant humanized monoclonal antibody to CD26, in Japanese patients with advanced malignant pleural mesothelioma.	Lung Cancer.	137	64-70	2019
Kishimoto T, Fujimoto N, Ebara T, Omori T, Oguri T, Niimi A, Yokoyama T, Kato M, Usami I, Nishio M, Yoshikawa K, Tokuyama T, Tamura M, Yokoyama Y, Tsuboi K, Matsuo Y, Xu J, Takahashi S, Abdelgied M, Alexander WT, Alexander DB, Tsuda H.	Serum levels of the chemokine CCL2 are elevated in malignant pleural mesothelioma patients	BMC Cancer.	19(1)	1204	2019
Hotta K, Fujimoto N.	Current evidence and future perspectives of immune-checkpoint inhibitors in unresectable malignant pleural mesothelioma.	J Immunother Cancer.	8(1)	doi: 10.1136 /jtc- 2019- 000461.	2020

<研究成果の刊行に関する一覧表>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hotta K, Fujimoto N, Kozuki T, Aoe K, Kiura K.	Nivolumab for the treatment of unresectable pleural mesothelioma.	Expert Opin Biol Ther.	20(2)	109-114	2020
岸本卓巳	石綿（アスベスト）が人体に与える健康影響	産業保健 21	97	5-7	2019
藤本伸一	石綿（アスベスト）関連肺・胸膜疾患の的確な診断と新規治療法の導入	産業保健 21	97	17	2019
藤本伸一	胸膜・腹膜疾患への臨床的アプローチ - 治療を中心として -	病理と臨床	37(11)	1055-1061	2019
岸本卓巳, 藤本伸一, 加藤勝也, 井内康輝	石綿関連疾患の診断と治療	産業医学レビュー	32(2)	99-130	2019



#### IV. 研究成果の別刷

# Immunocheckpoint Blockade in Malignant Pleural Mesothelioma

*Nobukazu Fujimoto*

## Abstract

Targeting immunocheckpoint with immunomodulatory monoclonal antibodies has proven to be an effective antitumor strategy across a variety of cancers. The immunosuppressive tumor microenvironment in malignant pleural mesothelioma (MPM) has suggested that MPM might benefit from this kind of immunotherapy. In recent years, immunocheckpoint inhibitors (ICIs) have shown encouraging results for patients with MPM. Antibodies against programmed death 1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) have demonstrated favorable response, progression-free survival, and overall survival. The toxicity profiles were similar to those observed with ICIs in other malignancies, like melanoma and non-small cell lung cancer, and they appeared to be manageable. Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, was approved in Japan for advanced or metastatic MPM patients resistant or intolerant to other chemotherapies. Important future issues include developing a combination therapy, where ICIs are combined with other agents (including other ICIs), and developing biomarkers for determining which patients might respond well and which might experience unacceptable toxicities.

**Keywords:** durvalumab, immunocheckpoint, nivolumab, pembrolizumab, PD-1

## 1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare pleural malignancy that is associated with asbestos exposure. Gamba et al. reported that more than 70% of malignant mesothelioma cases in Japan were associated with occupational or environmental asbestos exposure [1]. MPM is a highly aggressive neoplasm with a poor prognosis; the median overall survival (OS) is only about 12 months. Systemic chemotherapy with platinum plus pemetrexed is the recommended first-line systemic therapy for advanced MPM [2]. Some clinical trials have examined the efficacy of new agents to improve the results of the platinum/pemetrexed combination; however, no new agent has demonstrated significant clinical efficacy. Thus, the pemetrexed/platinum combination remains the standard treatment.

Currently, there is no recommended treatment option for MPM after first-line platinum/pemetrexed chemotherapy. Re-treatment with pemetrexed-based chemotherapy is a reasonable option for patients that achieved durable disease control with the first-line chemotherapy [3]. Other treatment options of salvage chemotherapy include vinorelbine and gemcitabine; however, the median OS with these agents only ranges from 5 to 10 months [4, 5]. Other experimental agents, such as angiogenesis inhibitors [6] or tyrosine kinase inhibitors [7], have not demonstrated efficacy.

Targeting immuncheckpoint with immunomodulatory monoclonal antibodies was shown to be an effective antitumor strategy across a variety of cancers [8]. The immunosuppressive tumor microenvironment in MPM has suggested that MPM might benefit from this kind of immunotherapy [9, 10]. In fact, in recent years, immuncheckpoint inhibitors (ICIs) have shown some encouraging results for patients with MPM.

In this chapter, we review recent clinical findings on several ICIs, including anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) antibody, anti-programmed death 1 (PD-1) antibody, and anti-PD-ligand 1 (PD-L1) antibody, for treating patients with MPM.

## **2. Anti-CTLA-4 antibody**

Anti-CTLA-4 antibody was the first ICI described for treating MPM. Phase II studies demonstrated that tremelimumab, a selective human monoclonal antibody against CTLA-4, showed favorable activity as a second-line treatment for MPM [11, 12]. However, a double-blind study that compared tremelimumab to placebo in subjects with previously treated, unresectable malignant mesothelioma (DETERMINE study) failed to demonstrate differences in OS or progression-free survival (PFS) between the treatment and placebo groups [13]. After that, anti-CTLA-4 antibodies were studied in combination with an anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibody.

## **3. Anti-PD-L1 antibody**

Avelumab is a human IgG1 monoclonal antibody that targets PD-L1 [14]. A phase 1b open-label study (JAVELIN solid tumor) was conducted in patients with unresectable mesothelioma that progressed after platinum/pemetrexed treatment; patients were enrolled at 25 sites in three countries [15]. Of 53 patients treated, the objective response rate (RR) was 9% (95% confidence interval [95%CI]: 3.1–20.7%); one patient experienced a complete response, and four patients experienced a partial response. Responses were durable (median, 15.2 months; 95%CI: 11.1 to non-estimable) and occurred in patients with PD-L1-positive tumors (RR: 19%; 95%CI: 4.0–45.6) and PD-L1-negative tumors (RR: 7%; 95%CI: 0.9–24.3), based on a 5% or greater cutoff for PD-L1 expression. The median PFS was 4.1 months (95%CI: 1.4–6.2), and the 12-month PFS rate was 17.4% (95%CI: 7.7–30.4). The median OS was 10.7 months (95%CI: 6.4–20.2).

## **4. Anti-PD-1 antibody**

### **4.1 Pembrolizumab**

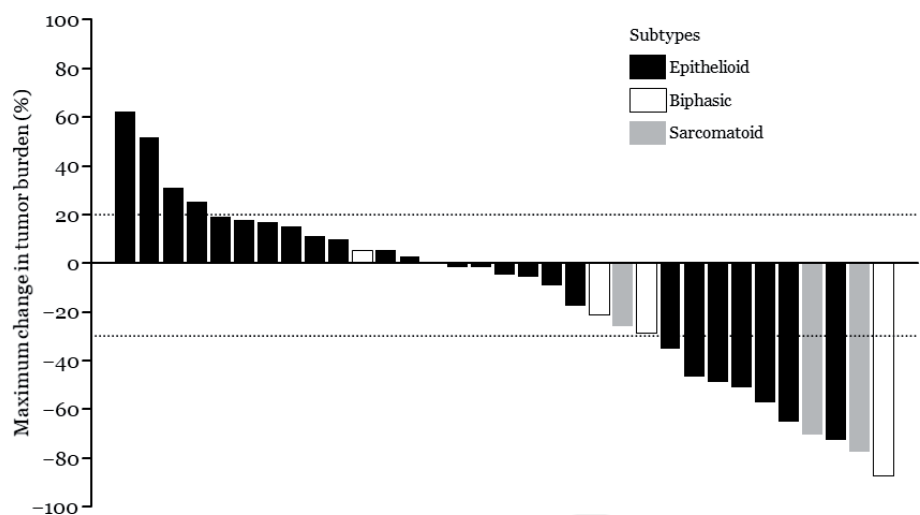
A nonrandomized, phase Ib trial was conducted to test pembrolizumab in patients with PD-1-positive MPM that had been treated previously. In the preliminary report, 20% of patients experienced an objective response, 72% experienced disease control, and the median OS was 18 months (95%CI: 9.4 to non-estimable) [16]. Then, a phase II trial assessed pembrolizumab activity in 65 unselected patients with MPM [17]. The objective RR was 19% and the disease control rate was 66%. The median PFS was 4.5 months (95%CI: 2.3–6.2), and the median OS was 11.5 months (95%CI: 7.6–14).



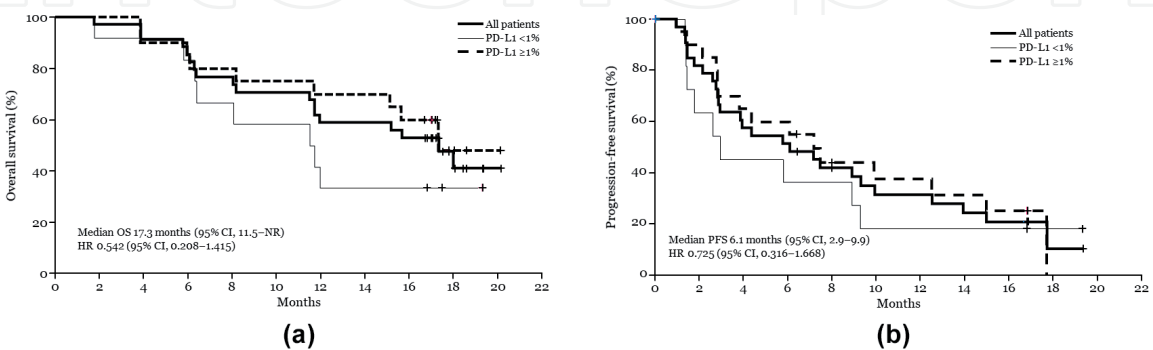
After those promising results, pembrolizumab was used off-label in Switzerland and Australia [18]. A total of 93 patients (48 from Switzerland and 45 from Australia) were treated. In those cohorts, the overall RR was 18%, the median PFS was 3.1 months, and the median OS was 7.2 months. Among patients with the non-epithelioid histological subtype, pembrolizumab treatment improved the objective RR (24% vs. 16%;  $p = 0.54$ ) and the median PFS (5.6 vs. 2.8 months;  $p = 0.02$ ).

#### 4.2 Nivolumab

Another anti-PD-1 antibody, nivolumab, was first tested in recurrent MPM in the Netherlands [19]. In that single-center trial, patients with MPM received 3 mg/kg intravenous nivolumab every 2 weeks. Of the 34 patients included, eight patients (24%) displayed a partial response and another eight displayed stable disease, which resulted in a disease control rate of 47%. Japanese investigators also evaluated the efficacy and safety of nivolumab for advanced MPM in patients that were resistant or intolerant to prior chemotherapy [20]. Thirty-four patients were enrolled, and 10 patients (29.4%, 95%CI: 16.8–46.2) showed an objective response in a central assessment. Objective RRs were 25.9, 66.7, and 25.0% for epithelioid, sarcomatous, and biphasic histological subtypes, respectively (**Figure 1**). The median OS and PFS were 17.3 and 6.1 months, respectively (**Figure 2a and b**). Based on these findings,



**Figure 1.** A waterfall plot of the MERIT study results, which demonstrates the maximum percentage changes compared to baseline in target lesions of each patient, according to histological subtype (Ref. [20]).



**Figure 2.** Kaplan-Meier curves show survival for all patients and for patients grouped according to programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in the MERIT study (Ref. [20]). (a) Overall survival (OS); (b) progression-free survival (PFS). HRs compare the PD-L1  $\geq 1\%$  group to the  $<1\%$  group. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NR, not reached.

nivolumab was approved in Japan for patients with advanced or metastatic MPM that are resistant or intolerant to previous chemotherapy.

Although the effect requires confirmation in larger clinical trials, nivolumab and pembrolizumab might offer hope for patients with MPM.

## **5. Toxicity**

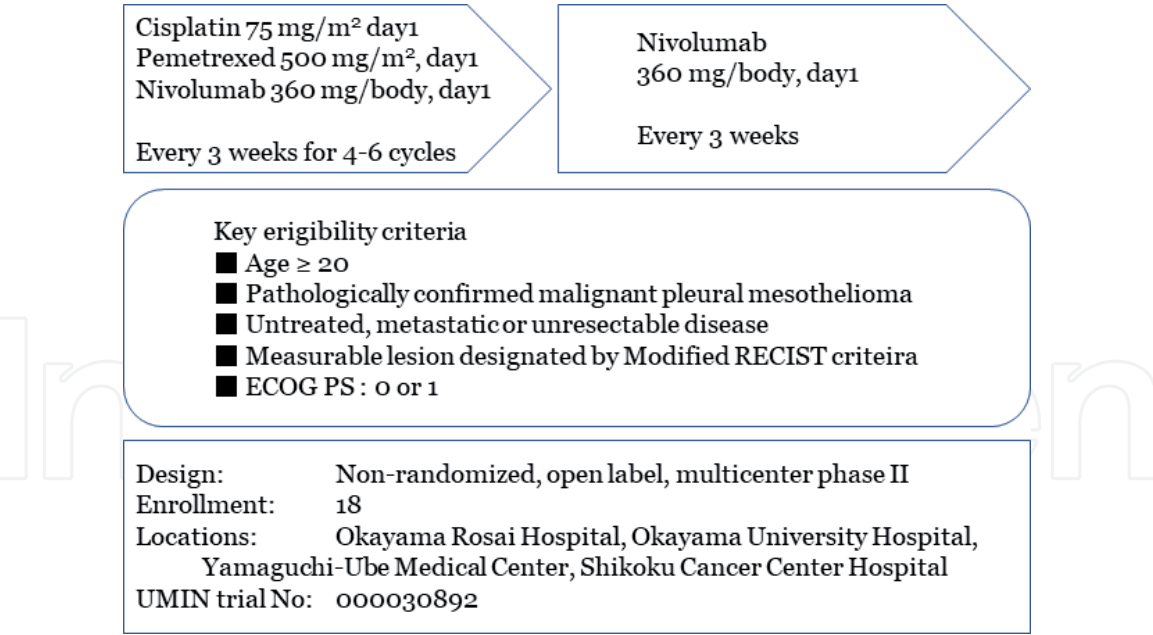
The toxicity of these ICIs was acceptable in MPM. A study on pembrolizumab toxicity found grade 3 and 4 events, including adrenal insufficiency (3%), pneumonitis (3%), skin rash (3%), colitis (1.6%), confusion (1.6%), hepatitis (1.6%), and hyperglycemia (1.6%), and one grade 5 event of hepatitis (1.6%) [17]. In a study on nivolumab, adverse events of any grade occurred in 26 patients (76%), including fatigue (29%) and pruritus (15%) [19]. In that study, treatment-related grade 3 and 4 adverse events were reported in nine patients (26%); most events were pneumonitis, gastrointestinal disorders, and laboratory disorders. One treatment-related death was due to pneumonitis, but it was probably initiated by concurrent amiodarone therapy. These toxicity profiles were similar to those observed in other malignancies, including melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC), and they appeared to be manageable.

## **6. Future perspectives**

Based on the promising results described above, ICIs could play a primary role in the treatment of MPM. An important issue for the future is whether ICIs can be combined with other agents, including other ICIs. For example, given the synergy between the PD-1/PD-L1 and CTLA-4 pathways in T-cell activation, a combination treatment with antibodies that target PD-1 or PD-L1 and CTLA-4 warrants investigation [22].

NIBIT-MESO-1 was an open-label, nonrandomized, phase II study that investigated the efficacy and safety of first- or second-line tremelimumab, a monoclonal antibody against CTLA-4, combined with durvalumab, a monoclonal antibody against PD-L1 [23]. In that study, patients with unresectable pleural or peritoneal mesothelioma received one dose of intravenous tremelimumab and durvalumab delivered every 4 weeks, for a total of four doses. This was followed by maintenance treatment with intravenous durvalumab. Of 40 patients, 11 (28%) displayed an objective response. The median PFS was 5.7 months (95%CI: 1.7–9.7), and the median OS was 16.6 months (95%CI: 13.1–20.1). Toxicity related to treatment was generally manageable and reversible.

Another multicenter, randomized, phase II study was conducted in France [24]. In that study, patients were randomly allocated to nivolumab or nivolumab plus ipilimumab. In the intention-to-treat population, the primary endpoint, 12-week disease control, was achieved by 25 (40%; 95%CI: 28–52) of 63 patients in the nivolumab group and by 32 (52%; 95%CI: 39–64) of 62 patients in the combination group. The most frequent grade 3 adverse events were asthenia (N = one [2%] with nivolumab vs. three [5%] with the combination), an asymptomatic increase in aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase (N = none with nivolumab vs. four [7%] of each with the combination), and an asymptomatic increase in lipase (N = two [3%] with nivolumab vs. one [2%] with the combination). These findings indicated that the combination of anti-CTLA-4 and anti-PD1/PD-L1 antibodies appeared to be active and had a good safety profile in patients with MPM. Currently, there is an ongoing phase III, randomized, open-label trial for testing nivolumab in combination with ipilimumab vs. pemetrexed with cisplatin or carboplatin as a first-line therapy in unresectable MPM. The primary endpoint of the study, OS, will be reported in the near future.



**Figure 3.**  
*Overview of a phase II trial for testing a first-line combination chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and nivolumab for treating unresectable malignant pleural mesothelioma (Ref. [21]). RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; ECOG, eastern cooperative oncology group; PS, performance status.*

The combination of an anti-PD-1/PD-L1 antibody and conventional chemotherapy is also under investigation. Nowak et al. presented results from a phase II trial that tested durvalumab combined with cisplatin/pemetrexed in MPM [25]. The primary endpoint, PFS at 6 months, was 57% (N = 31/54; 95%CI: 45–68), the median PFS time was 6.9 months (95%CI: 5.5–9.0), and the objective RR was 48% (95%CI: 35–61). Grade 3–5 adverse events occurred in 36 patients, including neutropenia in 13%, nausea in 11%, anemia in 7%, fatigue in 6%, and any grade of peripheral neuropathy in 35%. The authors have conducted another phase II study to test the combination of nivolumab and cisplatin/pemetrexed, which is currently in progress (**Figure 3**) [21]. A large-scale randomized study for testing the combination of pembrolizumab and cisplatin/pemetrexed is also in progress. Based on whether these combination regimens, which include anti-PD1/PD-L1 antibodies, demonstrate sufficient activity, safety, and tolerability as first-line treatments, the standard regimen of cisplatin/pemetrexed might be replaced.

Another important issue is whether biomarkers can be developed to determine which patients might expect a response and which might expect unacceptable toxicity. Previous studies in patients with MPM have shown that tumors with positive PD-L1 expression were associated with worse survival outcomes compared to those with negative PD-L1 expression [26]. Although an optimal PD-L1 expression threshold could not be identified, a trend was observed, where a higher RR and more durable PFS were associated with increasing PD-L1 expression, in studies on pembrolizumab [17, 18] and nivolumab [20]. In some neoplasms, the tumor mutation burden or the tumor microenvironment was associated with the response to ICIs; however, those associations have not been established as biomarkers in MPM.

## 7. Conclusion

The prognosis of MPM remains poor. Recent encouraging results have suggested that a PD-1/PD-L1 blockade might be an effective treatment option

for MPM. Although the effect requires confirmation in larger clinical trials, nivolumab and pembrolizumab might offer hope for patients with MPM. Further study is warranted to develop more effective treatment strategies, such as combining ICI with other ICIs or with conventional chemotherapy, and to establish biomarkers for distinguishing patients that might respond to treatment from those likely to develop unacceptable toxicities.

### **Acknowledgements**

This study was supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan.

### **Conflict of interest**

The author received consultancy fees from Boehringer Ingelheim, Ono, Bristol-Myers Squibb, Kyorin, and Kissei, and honoraria or research funding from Hisamitsu, Chugai, Ono, Taiho, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Novartis, GlaxoSmithKline, and MSD.


### **Author details**

Nobukazu Fujimoto

Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

\*Address all correspondence to: nobufujimot@gmail.com

### **IntechOpen**

© 2019 The Author(s). Licensee IntechOpen. This chapter is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. 



## References

- [1] Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Science*. 2012;**103**:483-490. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02165.x
- [2] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;**21**:2636-2644. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.136
- [3] Bearz A, Talamini R, Rossoni G, Santo A, de Pangher V, Fasola G, et al. Re-challenge with pemetrexed in advanced mesothelioma: A multi-institutional experience. *BMC Research Notes*. 2012;**5**:482. DOI: 10.1186/1756-0500-5-482
- [4] Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: An update on investigation, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*. 2016;**25**:472-486. DOI: 10.1183/16000617.0063-2016
- [5] Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, van Meerbeeck JP. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Lung Cancer*. 2015;**89**:223-231. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.06.018
- [6] Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, Korse CM, van Klaveren RJ, Schramel FM, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): An open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2013;**14**:543-551. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70125-6
- [7] Mathy A, Baas P, Dalesio O, van Zandwijk N. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: A phase II trial. *Lung Cancer*. 2005;**50**:83-86. DOI: 10.1016/j.lungcan.2005.04.010
- [8] Wilson RAM, Evans TRJ, Fraser AR, Nibbs RJB. Immune checkpoint inhibitors: New strategies to checkmate cancer. *Clinical and Experimental Immunology*. 2018;**191**:133-148. DOI: 10.1111/cei.13081
- [9] Bograd AJ, Suzuki K, Vertes E, Colovos C, Morales EA, Sadelain M, et al. Immune responses and immunotherapeutic interventions in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2011;**60**:1509-1527. DOI: 10.1007/s00262-011-1103-6
- [10] Hegmans JP, Hemmes A, Hammad H, Boon L, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Mesothelioma environment comprises cytokines and T-regulatory cells that suppress immune responses. *The European Respiratory Journal*. 2006;**27**:1086-1095. DOI: 10.1183/09031936.06.00135305
- [11] Calabro L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: An open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;**14**:1104-1111. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4
- [12] Calabro L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Fazio C, Annesi D, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: An open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;**3**:301-309. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00092-2

- [13] Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Cedres Perez S, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): A multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet Oncology*. 2017;**18**:1261-1273. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30446-1
- [14] Heery CR, O'Sullivan-Coyne G, Madan RA, Cordes L, Rajan A, Rauckhorst M, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN solid tumor): A phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *The Lancet Oncology*. 2017;**18**:587-598. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30239-5
- [15] Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, Patel MR, Bennouna J, Chen FL, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with advanced unresectable mesothelioma: Phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *JAMA Oncology*. 2019;**5**:351-357. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5428
- [16] Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): Preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*. 2017;**18**:623-630. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30169-9
- [17] Desai A, Karrison T, Rose B, Tan Y, Hill B, Pemberton E, et al. Phase II trial of pembrolizumab (NCT02399371) in previously-treated malignant mesothelioma: Final analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;**13**:S339
- [18] Metaxas Y, Rivalland G, Mauti LA, Klingbiel D, Kao S, Schmid S, et al. Pembrolizumab as palliative immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;**13**:1784-1791. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.007
- [19] Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, Zimmermann M, Lalezari F, Thunnissen E, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;**13**:1569-1576
- [20] Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa 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). *Clinical Cancer Research*. 2019. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0103. pii: clincanres.0103.2019
- [21] Fujimoto N, Aoe K, Kozuki T, Oze I, Kato K, Kishimoto 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. *Clinical Lung Cancer*. 2018;**19**:e705-e707. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.05.001
- [22] Das R, Verma R, Sznol M, Boddupalli CS, Gettinger SN, Kluger H, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *Journal of Immunology*. 2015;**194**:950-959. DOI: 10.4049/jimmunol.1401686
- [23] Calabro L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D'Incecco A, Covre A, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): An open-label, non-randomised, phase 2 study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;**6**:451-460. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30151-6
- [24] Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Do P, Bylicki O, et al. French Cooperative Thoracic Intergroup. 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. *The Lancet Oncology*. 2019;**20**:239-253. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30765-4

[25] Nowak AKP, Lesterhuis W, Hughes B, Brown C, Kao S, Karikios D, et al. DREAM—A phase 2 trial of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma: Final result. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;**13**(10, Supplement):S338-S3S9


[26] Cedres S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One*. 2015;**10**:e0121071. DOI: 10.1371/journal.pone.0121071

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Physician requests by patients with malignant pleural mesothelioma in Japan

Yasuko Nagamatsu<sup>1</sup>, Isao Oze<sup>2</sup>, Keisuke Aoe<sup>3</sup>, Katsuyuki Hotta<sup>4</sup>, Katsuya Kato<sup>5</sup>, Junko Nakagawa<sup>6</sup>, Keiko Hara<sup>6</sup>, Takumi Kishimoto<sup>7</sup> and Nobukazu Fujimoto<sup>8\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a fatal and rare disease that is caused by the inhalation of asbestos. Treatment and care requests made by MPM patients to their physicians were collected and analyzed.

**Methods:** This cross-sectional survey was part of a larger study ( $N = 133$ ) regarding the quality of life of MPM patients. Specific responses to two open-ended questions related to patients' requests regarding treatment and care were quantified, analyzed and divided into categories based on content.

**Results:** Responses ( $N = 217$ ) from MPM patients ( $N = 73$ ) were categorized into 24 subcategories and then abstracted into 6 categories. The majority of requests were related to patient-physician communication. Patients wanted clear and understandable explanations about MPM and wanted their physician to deliver treatment based on the patient's perspective by accepting and empathizing with their anxiety and pain. Patients expected physicians to be dedicated to their care and establish an improved medical support system for MPM patients.

**Conclusion:** Patients with MPM had a variety of unmet needs from their physicians. Physicians who provide care to MPM patients should receive training in both communication skills and stress management. A multidisciplinary care system that includes respiratory and palliative care for MPM patients should be established.

**Keywords:** Asbestos, Communication, Mesothelioma, Patient-centered care, Support

## Background

Globally, exposure to asbestos in the workplace is now considered one of the main causes of work-related deaths with one-half of these deaths attributable to cancers, including malignant pleural mesothelioma (MPM) [1]. The number of deaths from MPM in Japan was greater than 1400 in 2015 [2]. This number is expected to grow by 2040 [3]. MPM is fatal [4, 5] and causes debilitating physical symptoms, such as pain, dyspnea, fatigue, loss of appetite, and sweating [6]. Patients with MPM also experience emotional difficulties, including the shock of diagnosis [7], anxiety and depression [8], or guilt and shame [9]. In addition, patients have complained of a lack of information about the disease and a lack of compensation from their insurance providers [10]. Patients have also expressed anger toward their

employers who did not alert them to the hazards of asbestos [8, 11], in response to their own ambivalence toward working in an unhealthy environment versus supporting their family [8], and as a result of the stress of dealing with asbestos-related lawsuits [8, 12, 13]. For patients with MPM, a multidisciplinary approach involving a psychologist specialized in taking care of cancer patients and their families is recommended [14]. In Japan, physicians are the major source of information and support for patients with MPM. Unfortunately, some patients with MPM have not been well informed, and physicians were unable to meet their needs. This lack of rapport and communication eventually led to dissatisfaction with their attending physician and had a negative impact on patients' quality of life (QOL) [10]. Given the importance of the physician-patient relationship, it is important to further investigate what MPM patients need from their physicians to address their current gap in knowledge of the disease. The current study is part of a larger study regarding the QOL of

\* Correspondence: [nobufujimoto@gmail.com](mailto:nobufujimoto@gmail.com)

<sup>8</sup>Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.



patients with MPM. The aim is to determine the needs of patients within the health services by quantifying the requests to their physicians and qualitatively analyzing their answers to two open-ended questions regarding these requests.

## Methods

### Study design

This study is a part of a major study about QOL and intention of care among MPM patients. This study is a cross-sectional descriptive study that used a mailed survey [15]. In brief, an invitation to participate in the study was sent to 422 cancer hospitals in Japan; 64 hospitals (15.2%) agreed to participate. In February 2016, the participating hospitals distributed 438 questionnaires to their patients with MPM. Additional questionnaires were mailed in March 2016 to 94 MPM patients who were identified through patient and family support groups, which have 15 branches in Japan. The completed questionnaires were mailed back to the researchers by the end of April 2016. Basic demographic and medical data of the participants were gathered using a separate researcher-constructed, patient self-administered questionnaire. The questionnaire contained 72 questions regarding the QOL of MPM patients and related factors. In total, 88 (20.1%) questionnaires were returned. Of the 94 questionnaires that were sent to the patients and family support groups, 45 (47.9%) were returned. In total, 133 questionnaires were collected, and 73 (54.9%) participants answered the two open-ended questions referred to as “requests to physicians.” Table 1 describes the characteristics of the participants. In the current study, we evaluated the answers to open-ended questions: (1) “What do you request from your doctor about your diagnosis and treatment?” and (2) “Describe the attitude and words you want from your doctor (Additional file 1).”

### Data analysis

Basic medical and demographic information was tallied, and the percentages and mean values were calculated. The answers to the questions were analyzed using the qualitative content analysis procedures of Graneheim and Lundman [16]. Initial categories were created by grouping similar words and phrases. The authors discussed the definitions and examples that emerged through the content analysis to enhance the representation and add clarity to categories, definitions, and examples. Responses that were not easily ascribed to a specific category were discussed and assigned to an appropriate category when the research team achieved 100% consensus. This process was repeated until all the responses were coded [17]. Finally, two researchers verified all the answers and tallied the number of times each category and subcategory was mentioned. The prevalence was compared between patients

**Table 1** Demographic and Medical Characteristics of the Study Participants (N = 73)

Characteristic	Response	n	%
Gender	Male	61	83.6
	Female	12	16.4
Age in years (mean ± SD)		66.8 ± 11.3	
MPM Treatment Received			
Surgery	I did not have	43	58.9
	I had	30	41.1
Chemotherapy	I never had	13	17.8
	I had before	29	39.7
	I am having now	31	42.5
Radiotherapy	I never had	52	71.2
	I had before	19	26.0
	I am having now	2	2.7
Palliative care	I never had	39	53.4
	I had before	9	12.3
	I am having now	25	34.2
ECOG Performance Status	0	12	16.4
	1	40	54.8
	2	7	9.6
	3	13	17.8
	4	1	1.4
Relationship with Their Physician	Very good	30	41.1
	Good	31	42.5
	Moderate	9	12.3
	Not very good	2	2.7
	Poor	1	1.4

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SD, standard deviation

who received palliative care and those who did not receive palliative care. Comparisons between independent groups were performed using the chi-square test.

### Ethical considerations

Ethical approval for the study was obtained from the Okayama Rosai Hospital Ethics Review Board. Eligible MPM patients received written information about the study, including their right to confidentiality, to refuse participation, or to withdraw at any point in the study without penalty.

## Results

### Requests to the physician

The 217 requests by 73 respondents were categorized into 24 subcategories and were finally integrated into six

categories. Table 2 displays the categorized requests to physicians by MPM patients.

### Understandable explanations to meet patient's needs

Among the 217 requests, 80 concerned explanations from their doctor. The most frequent requests were to tell the cause of the symptoms, explain the curability and prognosis of the disease, and provide a treatment plan ( $n = 41$ ).

*"A doctor told me 'You have 2 years to go.' However, I was so healthy and could not imagine how this could be happening. I was in a panic because I did not know what to do next. Later, another doctor said 'Live as*

*you lived. When you have pain, I will introduce you to a doctor for pain.' This explanation gave me back my life."* (#18 Male)

The second most frequent request was to provide information about their disease in simple words ( $n = 12$ ). *"There is no change, the same as the last time.' [He] does not explain anything. How is it the same? Is it good or bad? Why does he think so? If he based his diagnosis upon data, show them to me."* (#47 Male)

Patients with MPM exhibited great concern regarding examinations. They wanted their physician to explain

**Table 2** Requests to Physicians by MPM Patients (217 requests;  $N = 73$ )

Categories		Times mentioned	% of Sample
Subcategories			
1. Understandable explanation to meet the patient's needs		80	
1.1	Explain the cause of the symptoms, curability and prognosis of the disease, and provide a treatment plan	41	56.2
1.2	Use simple words	12	16.4
1.3	Explain the purpose, benefits, risk and results of examinations	10	14.0
1.4	Inform about all treatment options	10	14.0
1.5	Give advice about daily activities	3	4.1
1.6	Spend enough time on explanations	2	2.7
1.7	Confirm patient's understanding and allow them to ask questions	2	2.7
2. Patient-centered treatment		39	
2.1	Minimize the physical impact of treatment	11	15.1
2.2	Do not give up on the treatment	10	14.0
2.3	Respect patient's intention	9	12.3
2.4	Careful clinical assessment to not miss clinical signs of progression	9	12.3
3. Improvement of treatment and support systems for MPM		35	
3.1	Develop country-wide specialized care system	16	21.9
3.2	Develop new drugs	10	14.0
3.3	Improve information systems	9	12.3
4. Emotional support		32	
4.1	Be kind and cheerful	11	15.1
4.2	Sympathize with patient's anxiety	10	14.0
4.3	Have a reliable attitude	6	8.2
4.4	Empathy for victims of asbestos	3	4.1
4.5	Visit patient as often as possible	2	2.7
5. Customize "breaking the bad news"		24	
5.1	Tell everything including bad news	17	23.3
5.2	Do not inform about bad news	5	6.8
5.3	Customize the contents and the way of informing	2	2.7
6. Dedication to the treatment of MPM		7	
6.1	Confront intractable disease	4	5.4
6.2	Learn about MPM	3	4.1

MPM, malignant pleural mesothelioma

the purpose, benefits and risks, and results of examinations ( $n = 10$ ). *"Explain concretely why I need an examination and do not forget to tell me the results, including my data compared with normal levels. Being well-informed and knowing my results eases my anxiety and gives me a sense of control. I feel that I am not that bad yet."* (#72 Male)

*"I want to know if the chemotherapy worked on my tumor."* (#10 Male)

In addition, the respondents wanted to know all the treatment options ( $n = 10$ ). *"I need to know the latest treatment."* (#81 Male)

*"Does any treatment work for patients with MPM?"* (#89 Male)

Furthermore, some respondents wanted advice about preparation. ( $n = 3$ ) *"My doctor let me know the benefits of palliative care and advised me to introduce it at an early stage. It was helpful because I had time to prepare."* (#72 Male)

Patients with MPM wanted their physician to spend enough time on explanations ( $n = 2$ ). *"I know doctors are very busy. However, please understand that each patient needs time to understand what you said. Please do give us information so that we can understand one thing and then go further with the explanation. If you only explain things one-by-one, we never understand and get confused."* (#2 Male)

Finally, patients with MPM wanted their physician to confirm their understanding of the explanation and allow them to ask questions ( $n = 2$ ). *"My doctor always asks me 'Is there anything you want to ask me?' You will never know how greatly I appreciate him. It is the greatest gift for patients."* (#45 Male)

#### **Patient-centered treatment**

Eleven patients requested the minimization of the physical impact of the treatment.

*"I do not want to suffer from heavy treatment. Just relieve my pain and let me stay at home until the last day."* (#78 Male)

Other respondents wanted their physician to not give up on treatment ( $n = 10$ ). *"My doctor said I cannot receive chemotherapy any more, but I really want to receive treatment. I hope my doctor never gives up on my treatment ... I feel safe as long as I receive treatment."* (#75 Male)

Nine respondents commented that their physician should respect patients' intentions because they were not treated in the way they wanted. *"My doctor came to me and said, 'Move to another hospital. The members of the medical conference decided not to treat you here anymore.' How can they say that? Patients are completely reliant on their doctors; at the very least, treatment must include the patient's perspective."* (#120 Male)

*"I hope my doctor not only treats my tumor but also takes care of me. I am not a box with cancer, but a living person."* (#123 Male)

Another 9 patients with MPM wanted their physician to perform a careful clinical assessment to not miss clinical signs of progression ( $n = 9$ ). *"I want my doctor to check very carefully to identify progress as soon as possible because MPM has no effective treatment. However, he repeats the same examination in a mechanical way. This makes me uneasy."* (#99 Male)

#### **Need for improvement of treatment and a support system for MPM**

Some patients described specific suggestions to improve support systems. The participants wanted the development of country-wide specialized care systems ( $n = 16$ ), development of new drugs ( $n = 10$ ), and improvement of information systems ( $n = 2$ ).

*"Because MPM is a difficult disease, I want to be treated by a specialist. I am disappointed that there is no specialist in my area."* (#36 Male)

*"Develop a test for early disease detection and develop a medical care service as soon as possible."* (#12 Male)

*"We need a liaison to consult with about MPM. It is so hard to collect information about the disease and hospitals for individual patients and their family."* (#113 Male)

#### **Emotional support**

The participants wanted their physicians to be kind and cheerful ( $n = 11$ ), to sympathize with patients' anxiety ( $n = 10$ ), to have a reliable attitude ( $n = 9$ ), and to visit the patient as often as possible ( $n = 2$ ).

*"No one can cheer me up but the doctor. I want my doctor to say, 'it is alright.' I was so happy when he said, 'Let's work together'."* (#8 Male)

*"When I am very anxious, I ask my doctor the same question many times. He says, 'I explained that before,*

*didn't I?' He is angry, and it makes me more anxious. I hope he allows me to ask questions as many times as I want."* (#102 Male)

*"My doctor pays attention to the computer and does not look at me. I hope he looks me in the eye."* (#113 Male)

*"My doctor came to me and smiled at me. It was only for a minute, but it worked and made me feel so relieved. I want him to come as often as possible."* (#45 Male)

Furthermore, patients with MPM wanted to be considered as a victim of the use of asbestos and expected their physician to have empathy with victims of asbestos ( $n = 3$ ). *"If I were to die from another cancer, I would not suffer like this. I am so resentful that I will die from asbestos; this feeling prevents me from facing my problems. How dare my doctor say 'patients with MPM are not the only ones who are suffering?'"* (#106 Male)

#### **Customize "breaking the bad news"**

Some of the participants wanted their physicians to inform them about everything including bad news ( $n = 17$ ). In contrast, some did not want to be informed about bad news ( $n = 5$ ) or requested that doctors customize the content and way of presenting bad news ( $n = 2$ ).

*"I want my doctor to tell me everything, including bad news."* (#64 Male)

*"I was already shocked to learn that I have MPM; it was cruel to tell me the time I had left."* (#112 Male)

*"Don't tell me the bad news. Just let me know something good."* (#75 Female)

#### **Dedication to the treatment of MPM**

Patients wanted their physicians to confront the intractable disease ( $n = 4$ ) and to learn more about MPM ( $n = 3$ ).

*"I hope my doctor has enough ambition and passion to battle the difficult disease of MPM."* (#127 Male)

*"My doctor's priority is to make money from us. They do not have the spirit to take care of us on our deathbed."* (#120 Male)

*"Doctors are the only hope for patients. I beg them to learn more about MPM."* (#65 Male)

We compared these categorized requests according to MPM patients with or without palliative care. MPM

patients who did not receive palliative care described more requests concerning understandable explanations, need for improvement of treatment and support systems, and dedication to the treatment of MPM than those who received palliative care. Among these requests, there was statistical significance concerning communication regarding the cause of the symptoms, curability and prognosis of the disease, and treatment plan ( $p = 0.030$ ) (Additional file 2: Table S1).

#### **Discussion**

This study was part of a larger study about the QOL of MPM patients and sought to reveal their healthcare-related needs, particularly regarding interactions with their physician. Patients with MPM wanted their physicians to provide supportive communication, patient-centered care, and an attitude of dedication and commitment to their treatment. Most requests to their physicians concerned the content and method of communication. Patients wanted precise information about their condition, even if it was raw data from examinations. Patients also wanted the doctor to explain in laymen's terms how the condition would affect their daily lives. A previous study of patients with MPM also identified the difficulty of physicians in establishing rapport and engaging in a fruitful two-way communication [18]. The style of communication requested by patients with MPM was similar to studies of other cancers: a two-way exchange of information [19, 20]; and communication to provide the patient with data [21, 22]. Additionally, patients wanted to be allowed to ask questions [22], to be treated by physicians with insightful and empathetic attitudes [23, 24], and to be assured of on-going support [24].

The requests for emotional support were clearly evident in this study. The need for physicians to provide emotional support was documented in previous studies [23, 24], including one in which physicians were considered the most important source of psychological support [25]. In particular, our study indicated that MPM patients had an extra need for empathy due to their perception of being victims of asbestos. Additionally, the diagnosis of MPM engendered deep resentment given the circumstances surrounding their exposure to asbestos [10, 12, 26], feelings of injustice [12], and feelings of being traumatized [27].

This study also indicated that many patients with MPM wished for clear and complete information about their disease and its prognosis, while a smaller number of patients wanted the information to be delivered in a more indirect and vague manner. Yanagihara reported that Japanese patients wanted bad news to be minimized and to be conservative [28]. Patients with MPM were reported to have high levels of uncertainty and feelings of a lack of control leading to psychosocial distress since receiving their diagnosis [29]. Physicians should take

these differences into account when they present the diagnosis and prognosis of MPM to their patients.

It is fundamental that any treatment is the result of mutual decision-making between the patient and the physician. Our study demonstrated the frustration of some patients with MPM who could not receive chemotherapy due to a safety issue, leaving them feeling not cared for or abandoned. In addition, the current study indicated that patients who did not receive palliative care described more requests than those who received palliative care. One possible explanation would be a difficulty of physicians to tell the curability and prognosis of the disease to the patients. Miyashita et al. evaluated end-of-life cancer care in designated cancer centers and palliative care units and reported that care evaluation score was lower in designated cancer centers than in palliative care units concerning physical care by physician, help with decision making, and knowing what to expect about future condition [30]. Unfortunately, Japan has a limited care system for patients with MPM [31]. An integrated care and support system is urgently needed with a multidisciplinary approach that includes physicians, nurses, psychologists, support groups, and medical social workers.

Patients with MPM also expect their physicians to have updated knowledge about MPM and continued interest in searching for new methods of treatment. Patients certainly did not want their doctor to be stymied or to give up on them. Budysh et al. previously indicated that patients with rare diseases prefer that their physician make most of the decisions regarding their care [32].

Limitations of this study include a low participation rate from hospitals (approximately 20%), although approximately half of the questionnaires were returned from the support groups. This study is also biased toward patients in the early stages of MPM and those with a good relationship with their physicians. However, given that other studies support the findings of this research, the risk of this bias is less of a concern. Further research should include a longitudinal, mixed-methods study that utilizes standardized instruments in addition to interviews with patients and physicians to shed more light on the specific needs of both groups.

## Conclusion

This study indicated that patients with MPM had a variety of needs unmet by their physicians, even if they were in the early stages of the disease, and most had good relationships with their physicians. In addition, the current study indicated that patients who did not receive palliative care described more requests than those who received palliative care. Physicians should consider introducing shared decision-making and empathic verbal and nonverbal communication with dedication to

the treatment of MPM. Physicians who provide care to MPM patients should receive training in both communication skills and stress management. A multidisciplinary care system that includes respiratory and palliative nurse specialists should be established for patients with MPM.

## Additional file

**Additional file 1:** Questionnaire about quality of life of people with malignant pleural mesothelioma. (DOCX 17 kb)

**Additional file 2:** Table S1. (DOCX 22 kb)

## Abbreviations

MPM: Malignant pleural mesothelioma; QOL: Quality of life

## Acknowledgments

We thank Ms. Riwa Koni for her support as a liaison nurse. We also appreciate Dr. Sarah E Porter for editing the manuscript. Finally, we are grateful to the bereaved who participated in the research, the staff of the Japan Association of Mesothelioma and Asbestos-related Diseases, and the victims and their families.

## Funding

This study was supported by the Research and Development and the Dissemination of Projects Related to the Nine Fields of Occupational Injuries and Illnesses of the Japan Labour Health and Welfare Organization. This work is also supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

## Availability of data and materials

The datasets used and analyzed in the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Authors' contributions

YNIO and NF made substantial contributions to the conception and design. YN, KA, JN, and KHara made substantial contributions to data acquisition. YN, IO, KA, KHotta, KK, and TK made substantial contributions to data analysis and interpretation. YN and NF were involved in drafting the manuscript. NF provided the final approval of the version to be published.

## Ethical approval and consent to participate

This study was approved by the institutional review board of Okayama Rosai Hospital (approval no. 2017–22). This study was also approved by the institutional review board of each hospital or institution that distributed the questionnaire to their patients, according to their policy. The study was conducted based on the ethical principles of avoiding harm, voluntary participation, anonymity, and protection of privacy and personal information. The purpose, procedures, and confidentiality of the study were explained in written format. The participants were informed that nonparticipation would not disadvantage them. Return of the answered questionnaire was considered to constitute the patient's consent.

## Consent for publication

Not applicable.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Author details

<sup>1</sup>St. Luke's International University, Graduate School of Nursing Science, 10-1 Akashicho, Chuo-ku, Tokyo 1040044, Japan. <sup>2</sup>Division of Molecular and Clinical Epidemiology, Aichi Cancer Center Research Institute, 1-1 Kanokoden,



Chigusa-ku, Nagoya 4648681, Japan. <sup>3</sup>Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube 7550241, Japan. <sup>4</sup>Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikatacho, Okayama 7008558, Japan. <sup>5</sup>Department of Radiology, Kawasaki General Medical Center, 2-6-1 Nakasange, Okayama 7008505, Japan. <sup>6</sup>Department of Nursing, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. <sup>7</sup>Department of Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. <sup>8</sup>Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan.

Received: 18 May 2018 Accepted: 9 April 2019

Published online: 25 April 2019

## References

- Rong Y, Luo X, Zhang Z, Cui X, Liu Y, Chen W. Occupational exposure to asbestos and cardiovascular related diseases: a meta-analysis. *Prev Med Rep*. 2015;2:920–6.
- Japan Ministry of Health, Labor and Welfare. Yearly changes (from 2005 to 2014) in number of deaths from mesothelioma by prefecture (based on Vital Statistics). 2015 (In Japanese). Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/chuuhisyu12/dl/130905-1.pdf>.
- Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N. Estimation of future mortality from flexural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med*. 2006;49:1–7.
- Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest*. 1995;107:332S–44S.
- Dozier J, Zheng H, Adusumilli PS. Immunotherapy for malignant pleural mesothelioma: current status and future directions. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6:315–24.
- Ahmedzai SH, Clayton H. Supportive and palliative care in mesothelioma. In: O'Byrne K, Rusch V, editors. *Malignant pleural mesothelioma*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 403–33.
- Clayson H, Seymour J, Noble B. Mesothelioma from the patient's perspective. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19:1175–90.
- Knudsen N, Block K, Schulman S. Malignant pleural mesothelioma. *Oncol Nurs Forum*. 1989;16:845–51.
- Guglielmucci F, Franzoi IG, Bonafede M, Borgogno FV, Grosso F, Granieri A. "The less I think about it, the better I feel": a thematic analysis of the subjective experience of malignant mesothelioma patients and their caregivers. *Front Psychol*. 2018;9:205.
- Nagamatsu Y, Horiuchi S, Natori Y. The stages and difficulties of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Human Care Stud*. 2012;12:69–81. (In Japanese).
- Furuya S, Takahashi K. Experience of Japan in achieving a total ban on asbestos. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:E1261.
- Hughes N, Arber A. The lived experience of patients with pleural mesothelioma. *Int J Palliat Nurs*. 2008;14:66–71.
- Clayson H. Suffering with mesothelioma: concepts and contexts. *Eur J Palliat Care*. 2003;11:251–4.
- Novello S, Pinto C, Torri V, Porcu L, Di Maio M, Tiseo M, et al. The third Italian consensus conference for malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:9–20.
- Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, et al. Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study. *BMC Cancer*. 2018;18:350. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4293-x>.
- Graneheim UH, Lundman B. Qualitative content analysis in nursing research: concepts, procedures and measures to achieve trustworthiness. *Nurse Educ Today*. 2004;24:105–12.
- Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qual Health Res*. 2005;15:1277–88.
- Ishikawa H, Takayama T, Yamazaki Y, Seki Y, Katsumata N. Physician–patient communication and patient satisfaction in Japanese cancer consultations. *Soc Sci Med*. 2002;55:301–11.
- Feudtner C. Collaborative communication in pediatric palliative care: a foundation for problem-solving and decision-making. *Pediatr Clin N Am*. 2007;54:583–607.
- Miyage K, Isa M. Distrust of doctors in medical treatment, and communication seen from the viewpoint of patients. *Kyushu Comm Stud*. 2012;10:14–36.
- Moore S, Darlison L, Tod AM. Living with mesothelioma. A literature review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19:458–68.
- Katagiri K, Komatsu H, Iba N, Tonosaki A, Minamikawa M, Sakai Y, et al. Difficulty, demand and coping in people with cancer. *J Japanese Soc Cancer Nurs*. 2015;15:68–74 (In Japanese).
- Takayama T, Yamazaki Y, Katsumata N. Relationship between outpatients' perceptions of physicians' communication styles and patients' anxiety levels in a Japanese oncology setting. *Social Sci Med*. 2001;53:1335–50.
- Ohori Y, Sato N. The quality of life of the patients having breast cancer recurrence: contents of the speech from three patients building up life actively. *J Japanese Soc Cancer Nurs*. 2015;17:35–41 (In Japanese).
- Molleman E, Krabbendam PJ, Annyas AA, Koops HS, Sleijfer DT, Vermey A. The significance of the doctor-patient relationship in coping with cancer. *Soc Sci Med*. 1984;18:475–80.
- Lee SF, O'Connor MM, Chapman Y, Hamilton V, Francis K. A very public death: dying of mesothelioma and asbestos-related lung cancer (M/ARLC) in the Latrobe Valley, Victoria, Australia. *Rural Remote Health*. 2009;9:1183.
- Dooley JJ, Wilson JP, Anderson VA. Stress and depression of facing death: investigation of psychological symptoms in patients with mesothelioma. *Aust J Psychol*. 2010;62:160–8.
- Yanagihara K. Factors in the process and structure of the "will determination" by families of cancer patients—focusing on the social work at "great change" stage and terminal stage. *Bull Japan Lutheran Coll*. 2008;42:77–96 (abstract in English).
- Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, De Fonseca D, Edey A, Edwards J, et al. British Thoracic Society guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2018;73(Suppl 1):i1–i30.
- Miyashita M, Morita T, Sato K, Tsuneto S, Shima Y. A nationwide survey of quality of end-of-life cancer care in designated cancer centers, inpatient palliative care units, and home hospices in Japan: the J-HOPE study. *J Pain Symptom Manag*. 2015;50:38–47.
- Nagamatsu Y, Horiuchi S, Natori Y. Difficulties faced by nurses in caring for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Human Care Stud*. 2012;13:1–13 (In Japanese).
- Budych K, Helms T, Schultz C. How do patients with rare diseases experience the medical encounter: exploring role behavior and its impact on patient-physician interaction. *Health Policy*. 2012;105:154–64.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



# Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT)

Morihiro Okada<sup>1</sup>, Takashi Kijima<sup>2</sup>, Keisuke Aoe<sup>3</sup>, Terufumi Kato<sup>4</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>5</sup>, Kazuhiko Nakagawa<sup>6</sup>, Yuichiro Takeda<sup>7</sup>, Toyooki Hida<sup>8</sup>, Kuninobu Kanai<sup>9</sup>, Fumio Imamura<sup>10</sup>, Satoshi Oizumi<sup>11</sup>, Toshiaki Takahashi<sup>12</sup>, Mitsuhiro Takenoyama<sup>13</sup>, Hiroshi Tanaka<sup>14</sup>, Jun Hirano<sup>15</sup>, Yoshinobu Namba<sup>16</sup>, and Yuichiro Ohe<sup>17</sup>

## Abstract

**Purpose:** Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare and aggressive malignancy with poor prognosis. Patients with MPM who do not respond to standard first-line chemotherapy have limited treatment options. We evaluated the efficacy and safety of nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, for the treatment of advanced or metastatic MPM.

**Patients and Methods:** Japanese patients with unresectable, advanced, or metastatic MPM resistant or intolerant to  $\leq 2$  regimens of chemotherapy and  $\geq 1$  measurable lesion(s) were enrolled. Patients received nivolumab 240 mg intravenously every 2 weeks until progressive disease or unacceptable toxicity. The primary endpoint was objective response rate by central assessment according to the Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Adverse events (AEs) and treatment-related AEs (TRAEs) were evaluated.

**Results:** Thirty-four patients were enrolled between July 2016 and October 2016. Median follow-up was 16.8 (range: 1.8–20.2) months. Ten (29%, 95% confidence interval, 16.8–46.2) patients showed a centrally assessed objective response. The objective response rates were 26% (7/27), 67% (2/3), and 25% (1/4) patients for epithelioid, sarcomatoid, and biphasic histologic subtypes, respectively. Median duration of response was 11.1 months with a 68% disease control rate. Median overall survival and progression-free survival were 17.3 and 6.1 months, respectively. The objective response rate was 40% with programmed death-ligand 1 expression  $\geq 1\%$  and 8% with  $<1\%$ . Thirty-two patients (94%) experienced AEs and 26 (76%) experienced TRAEs.

**Conclusions:** Nivolumab met the primary endpoint as second- or third-line treatment for patients with MPM and showed promising efficacy with manageable toxicity.

See related commentary by Mansfield and Zauderer, p. 5438

## Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare and aggressive malignancy, responsible for 1,550 malignancy-related deaths in Japan in 2016 (1). In Japan, MPM is more common in men than women given their increased likelihood of occupational exposure to asbestos, and MPM

most commonly affects elderly people (median age, 68 years; ref. 2, 3), in part, because of the long latency of the effects of asbestos exposure, which typically occur 30–50 years postexposure (4).

The median survival for patients with MPM is 7.9 months based on studies of newly diagnosed patients in Japan (2, 5).

<sup>1</sup>Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan. <sup>2</sup>Division of Respiratory Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan. <sup>3</sup>Department of Medical Oncology and Clinical Research, Yamaguchi-Ube Medical Center, Ube, Japan. <sup>4</sup>Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan. <sup>5</sup>Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan. <sup>6</sup>Department of Medical Oncology, Kindai University Faculty of Medicine, Osakasayama, Japan. <sup>7</sup>Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan. <sup>8</sup>Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan. <sup>9</sup>Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan. <sup>10</sup>Department of Medical Oncology, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan. <sup>11</sup>Department of Respiratory Medicine, Hokkaido Cancer Center, Sapporo, Japan. <sup>12</sup>Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Shizuoka, Japan. <sup>13</sup>Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan. <sup>14</sup>Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan. <sup>15</sup>Oncology Clinical Development Planning I, Oncology

Clinical Development Unit, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan. <sup>16</sup>Clinical Development, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan. <sup>17</sup>Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.

**Note:** Supplementary data for this article are available at Clinical Cancer Research Online (<http://clincancerres.aacrjournals.org/>).

**Corresponding Author:** Morihiro Okada, Department of Surgical Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-0037, Japan. Phone: 81-82-257-5869; Fax: 81-82-256-7109; E-mail: morihiro@hiroshima-u.ac.jp

Clin Cancer Res 2019;25:5485–92

doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0103

©2019 American Association for Cancer Research.

### Translational Relevance

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare malignancy with poor prognosis, and patients who do not respond to first-line chemotherapy have limited treatment options. In this (multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma) study, we evaluated the efficacy and safety of nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, for the treatment of advanced or metastatic MPM in patients intolerant or resistant to  $\leq 2$  regimens of chemotherapy. Nivolumab yielded an objective response rate of 29%, median overall survival of 17.3 months, and progression-free survival of 6.1 months. Its efficacy appeared promising in all histologic subtypes (epithelioid, sarcomatoid, and biphasic) and in PD-L1  $\geq 1\%$  and  $<1\%$  patients, although our sample size was small. Nivolumab showed manageable toxicity. While our study lacked a comparator, our findings reflect those of similar trials and suggest that nivolumab provides a clinical benefit and is a potential second- or third-line treatment option for MPM.

Most patients are diagnosed with advanced-stage MPM and receive first-line chemotherapy with pemetrexed and cisplatin (PC). This regimen provides a survival benefit over cisplatin alone (12.1 months and 9.3 months, respectively; ref. 6). Carboplatin is less toxic and more convenient than cisplatin, and combination therapy for MPM with carboplatin and pemetrexed has been evaluated, yielding an overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) comparable with that of PC (7–9). Furthermore, adding bevacizumab to PC significantly improved survival benefit by 2.7 months in comparison with PC (10). However, patients with MPM who do not respond to first-line treatment with PC have no standard treatment. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines recommend treatment with nivolumab with or without ipilimumab (11) and pembrolizumab is also a treatment option, but no drug had yet been approved for second-line treatment of MPM before starting this study.

Programmed death ligand 1 (PD-L1) is the ligand to the human programmed death-1 (PD-1) receptor. It is expressed in the tumors of patients with MPM (12–15): in 40% of patients with MPM according to one clinical investigation (12) and in 70% according to data from archived patient tissue (13). PD-L1 expression is correlated with a poor prognosis in MPM (12–15). Nivolumab is a human mAb to the PD-1 receptor that inhibits the interaction between PD-1 and its ligands, PD-L1 or PD-L2. Furthermore, nivolumab is approved for the treatment of various subtypes of malignancies (16).

We hypothesized that nivolumab would be a potential second- or third-line treatment option for MPM. Thus, the multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in MPM (MERIT) study evaluated the clinical efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with advanced or metastatic MPM resistant/intolerant to  $\leq 2$  regimens of platinum-based chemotherapy in combination with pemetrexed. This study started before the NCCN guideline recommended nivolumab for second-line treatment of MPM (11).

### Patients and Methods

#### Study design and patients

This was a multicenter, open-label, single-arm phase II study conducted from June 16, 2016 to March 14, 2018 (data cut-off date), at 15 centers in Japan (Supplementary Table S1). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. The study protocol was reviewed and approved by the institutional review board of each site before study initiation. This study is registered with clinicaltrials.jp (JapicCTI-163247). All patients provided written informed consent.

#### Selection and description of patients

Eligible patients were men and women ages  $\geq 20$  years with histologically confirmed MPM, unresectable advanced or metastatic MPM without surgery, or MPM resistant or intolerant to  $\leq 2$  regimens of chemotherapy including platinum-based combination therapy with pemetrexed; and had  $\geq 1$  measurable lesion(s) as defined in the Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) in MPM (17) and confirmed by imaging within 14 days before enrollment, available tumor tissue samples (fresh or archival) for analysis of PD-L1 expression, and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1. Main exclusion criteria were severe hypersensitivity reactions to any other drug, including antibody products; concurrent autoimmune disease or a history of chronic or recurrent autoimmune disease; multiple primary cancers; brain or meningeal metastases; current or history of interstitial lung disease or pulmonary fibrosis diagnosed on the basis of imaging or clinical findings; and previous treatment with nivolumab, anti-PD-1 antibody, anti-PD-L1, or PD-L2, or any other therapeutic antibodies or pharmacotherapies for T-cell regulation.

#### Procedures

Patients received 240-mg nivolumab via intravenous 30-min infusion every 2 weeks on day 1 of each cycle until any criterion for nivolumab discontinuation was met (Supplementary Table S2). Neither dose nor administration mode of nivolumab could be adjusted. Therapies prohibited during the study period included immunosuppressants, corticosteroids at doses exceeding 10 mg/day prednisone equivalent, antitumor therapies (e.g., chemotherapy, molecular-targeted therapy, and immunotherapy), concurrent radiotherapy, pleurodesis, and surgical therapies for malignant tumors.

Patients underwent tumor imaging by computed tomography or magnetic resonance imaging every three cycles. The target lesions in pleura were measured uni-dimensionally as the largest tumor thickness perpendicular to the chest wall or mediastinum according to modified RECIST (17); those in nonpleura were measured according to RECIST version 1.1.

PD-L1 expression analysis was performed in a central laboratory (Cancer Genetics, Inc.) using (fresh or archival) tumor tissue samples with 28-8 antibody (Dako). One or more formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) blocks of tumor tissue samples collected by core needle biopsy, excisional biopsy, or incisional biopsy of  $\geq 5$  FFPE unstained slide samples (serial tissue sections) were analyzed for PD-L1 status. Each tumor tissue sample was required to contain  $\geq 100$  evaluable tumor cells. PD-L1-positive



status was defined as membranous staining in  $\geq 1\%$  of tumor cells. Samples were classified as "not evaluable (NE)" if the biological conditions of the sample rendered the stained cell membranes difficult to assess, even if the samples otherwise met the evaluation criteria.

### Outcomes

The primary endpoint was centrally assessed objective response according to mRECIST. The objective response rate was defined as the proportion of patients whose best overall response was complete response (CR) or partial response (PR). Secondary endpoints were investigator-assessed objective response rate and percent change in the sum of tumor sizes of target lesions; disease control rate, OS, PFS, duration of response, time to response, and best overall response assessed centrally. In addition, subgroup analyses of tumor response, PFS, OS by PD-L1 expression ( $<1\%$  and  $\geq 1\%$ ), and histologic subtype were performed.

OS was defined as the time from the first nivolumab dose to death from any cause. PFS was defined as the time from the first nivolumab dose to progressive disease (PD) or death from any cause. Disease control rate was the percentage of patients whose best overall response was CR, PR, or stable disease (SD).

Adverse events (AEs) and treatment-related AEs (TRAEs) were monitored throughout the study period and graded according to the Japanese translation (Japan Clinical Oncology Group edition) of the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. AEs of special interest were prespecified as endocrine disorders, gastrointestinal toxicity, hepatotoxicity, pulmonary toxicity, nephrotoxicity, skin toxicity, and hypersensitivity/infusion reactions.

### Statistical analysis

As there was no available standard treatment for the target population, the lower threshold for response was set at 5%, and an expected objective response rate of 19% was used for this study. We calculated that  $\geq 29$  patients would be required to detect a significant difference in the objective response rate with a power of 80% and a one-sided significance level of 0.025. To account for the estimated 10% dropout rate, we planned to recruit 32 patients. The full analysis set was used for the analysis of the efficacy endpoints, and the safety analysis set for the analysis of baseline demographic and clinical characteristics and safety endpoints. Frequency distribution and summary statistics were used for baseline characteristics. The objective response and disease control rates and their two-sided 95% confidence intervals (CI) were calculated. Medians and two-sided 95% CIs for OS, PFS, and duration of response were calculated using the Kaplan-Meier method. OS and PFS rates, and their two-sided 95% CIs, were calculated at 6 and 12 months depending on the duration of follow-up. The percentages of patients with best overall response of CR, PR, SD, PD, and NE were calculated. Statistical analyses were performed with SAS version 9.3 (SAS Institute Inc.).

## Results

Most patients were male (29/34 patients, 85%), with a median age of 68.0 years; 27/34 patients (79%) had an epithelioid subtype (Table 1). Patients received a median of 12.5 (range, 1–42) doses; the median duration of treatment was 6.8 (range, 0.03–19.1) months. The median relative dose intensity was 96%

**Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics

	Nivolumab N = 34
Sex	
Male	29 (85)
Female	5 (15)
Age, years, median (range)	68.0 (43–78)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , median (range)	22.1 (15.8–29.0)
Number of prior treatment(s)	
1	24 (71)
2	10 (29)
Performance status	
0	13 (38)
1	21 (62)
Previous systemic therapy	
First line	
Pemetrexed + cisplatin/carboplatin	31 (91)
Pemetrexed + cisplatin + BBI608	2 (6)
Pemetrexed + cisplatin + bevacizumab	1 (3)
Second line	
Gemcitabine	3 (9)
Pemetrexed + cisplatin/carboplatin	3 (9)
Pemetrexed	2 (6)
Other	2 (6)
PD-L1 status	
$\geq 1\%$	20 (59)
$<1\%$	12 (35)
NE	2 (6)
Histological subtype	
Epithelioid	27 (79)
Biphasic	4 (12)
Sarcomatoid	3 (9)

NOTE: Data are n (%), unless otherwise stated.

(range, 62%–112%). Six patients (18%) were still on treatment, and 28 (82%) discontinued treatment at data cutoff. The reasons for discontinuation included PD (22 patients, 65%); unequivocal clinical progression attributable to PD (5 patients, 15%); development of grade  $\geq 2$  interstitial lung disease or pneumonitis (4 patients, 12%); lack of nivolumab administration for 6 weeks due to AE onset (2 patients, 6%); and continuation of treatment judged as inappropriate by the principal investigator (1 patient, 3%). Some patients had more than one reason for discontinuation. All 34 patients were included in both the full and safety analysis sets. Median follow-up was 16.8 (range, 1.8–20.2) months.

Ten (29%; 95% CI, 16.8–46.2) of 34 patients had an objective response by central assessment (Table 2), and all were PR. The response rate by site according to mRECIST was identical. The disease control rate was 68% (95% CI, 50.8–80.9; Table 2). Regarding the best overall response, 10 (29%) patients had PR, 13 (38%) had SD, 9 (26%) had PD, and 2 (6%) were NE (Table 2). In addition, central review confirmed that 1 patient had no measurable lesions.

The Kaplan-Meier curves for OS and PFS are shown in Fig. 1A and B. Median OS was 17.3 months (95% CI, 11.5–not reached), with OS rates of 85% (95% CI, 68.2–93.6) and 59% (95% CI, 40.6–73.2) at 6 and 12 months, respectively. Median PFS was 6.1 months (95% CI, 2.9–9.9), with PFS rates of 52% (95% CI, 33.5–66.9) and 32% (95% CI, 16.4–47.9) at 6 and 12 months, respectively. At data cutoff, 3 of 10 patients (30%) had an ongoing response. The median duration of response was 11.1 months (95% CI, 3.5–16.2), with median time to response of 2.63 (range, 1.0–6.9) months. Among responders, the median reduction in target lesions from baseline (depth of response) was 61% (interquartile range, 48–72).

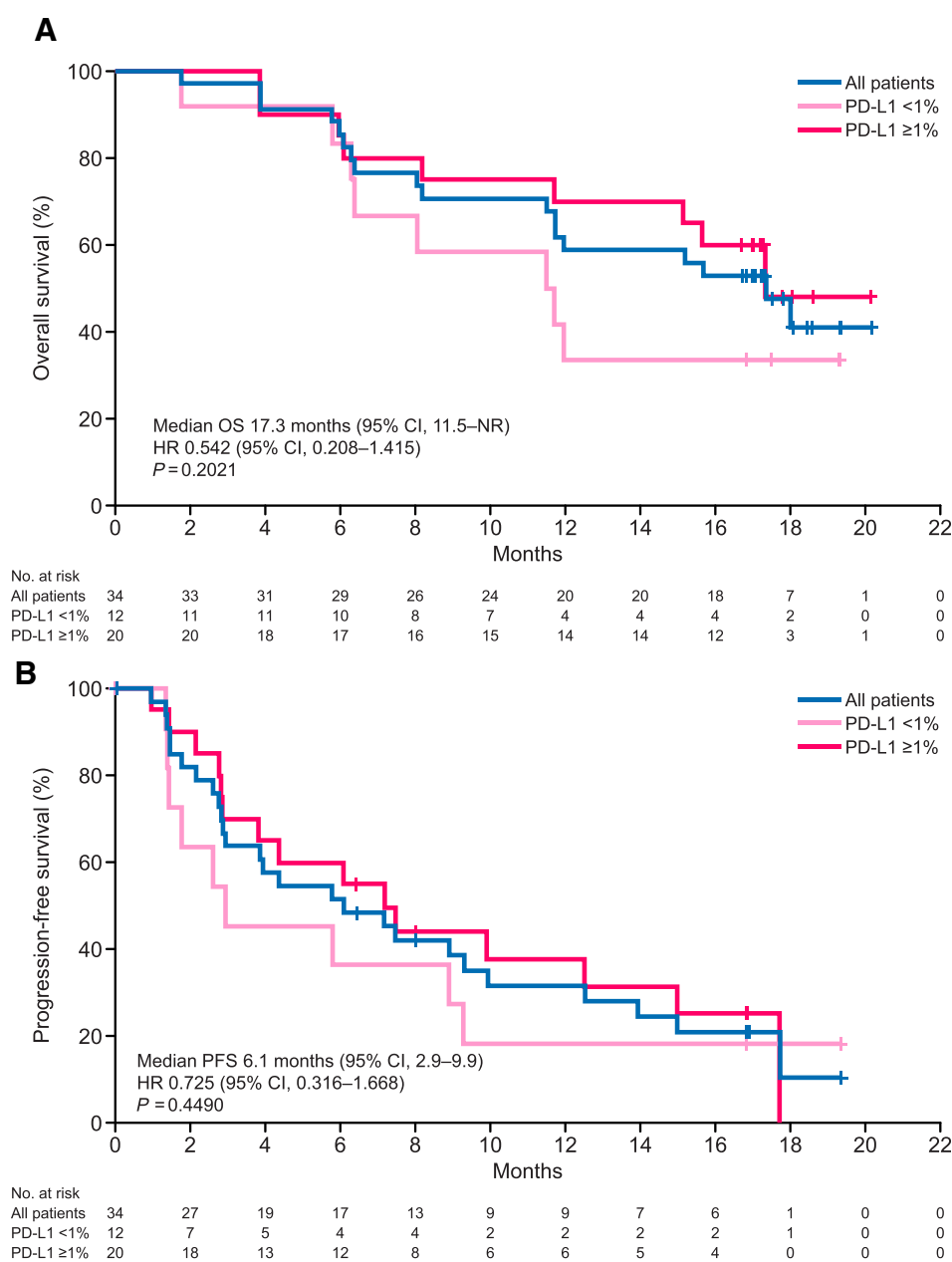
**Table 2.** Efficacy of nivolumab

	N	Tumor response (95% CI)
Objective response rate (n = 34)	10	29% (16.8–46.2)
Epithelioid (n = 27)	7	26% (13.2–44.7)
Biphasic (n = 4)	1	25% (4.6–69.9)
Sarcomatoid (n = 3)	2	67% (20.8–93.9)
Disease control rate (n = 34)	23	68% (50.8–80.9)
Best overall response rate (n = 34)		
CR	0	0% (0.0–10.2)
PR	10	29% (16.8–46.2)
SD	13	38% (23.9–55.0)
PD	9	26%
NE	2	6%

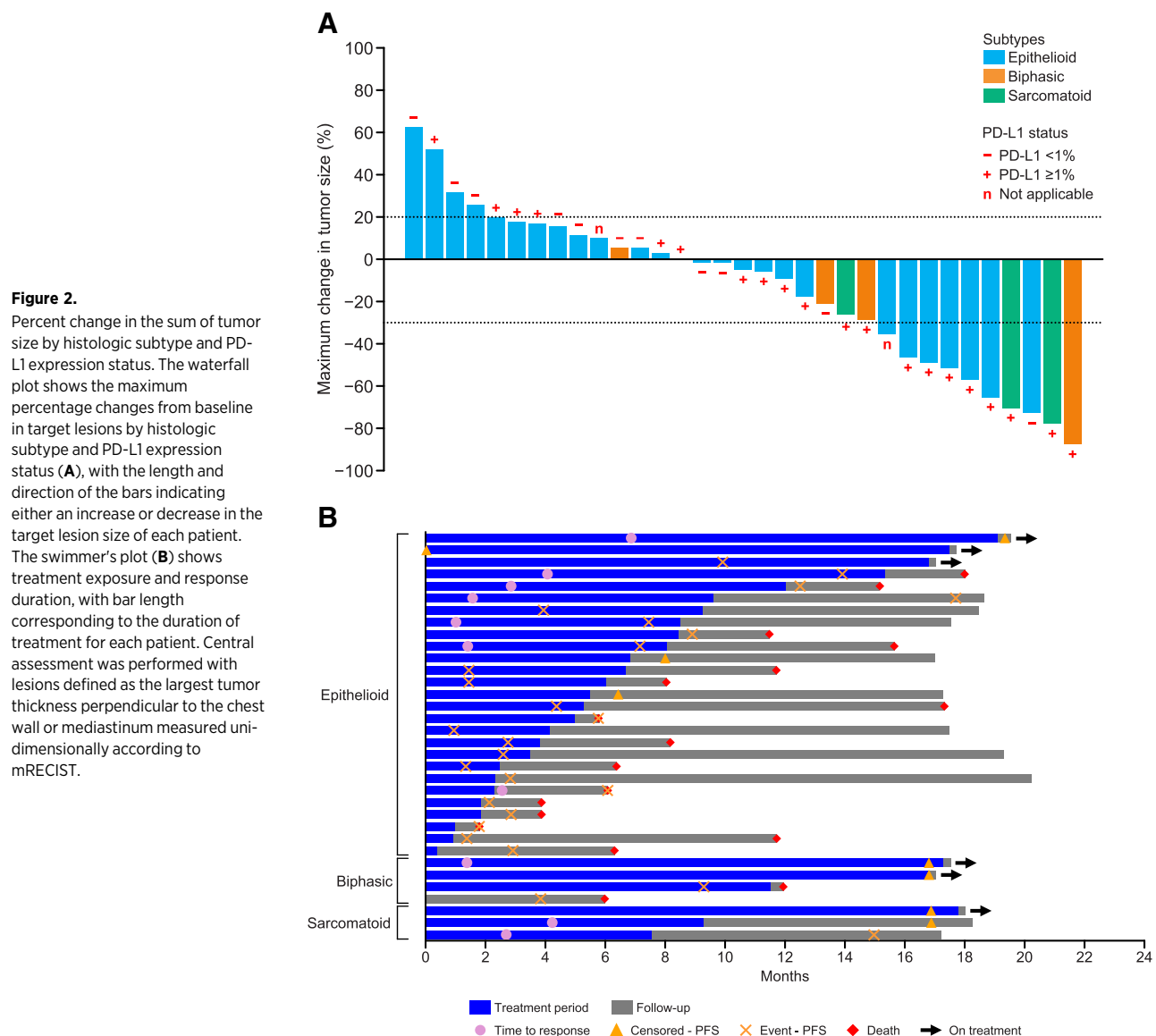
NOTE: All results are from the central assessment according to mRECIST. 95% CIs were calculated using the Wilson method; 95% CIs were not calculated for the PD or NE categories.

Tumor shrinkage was observed in all histologic subtypes, especially in 6 of 7 patients with either sarcomatoid or biphasic histologic subtype, slight tumor growth was observed in 1 remaining patient. Therefore, the disease control rate in sarcomatoid/biphasic patients was 100% (Fig. 2A). Tumor shrinkage was observed, regardless of PD-L1 status. Among PD-L1 evaluable patients, tumor shrinkage occurred in 14 of 20 (70%) patients with PD-L1 expression  $\geq 1\%$  and 4 of 12 (33%) patients with PD-L1 expression  $<1\%$  (Fig. 2A). A long duration of response was recorded with a median duration of 11.1 months (95% CI, 3.5–16.2; Fig. 2B). Patients with tumor shrinkage tended to maintain the tumor response (Fig. 3).

The objective response rate by histologic subtype is reported in Table 2. The objective response rates were 26%, 67%, and 25% for epithelioid, sarcomatoid, and biphasic histologic



**Figure 1.** Kaplan-Meier curves for OS (A) and PFS (B), for all patients and according to PD-L1 expression status. Median OS and PFS were calculated using values for all patients. HRs denote a comparison between the PD-L1  $\geq 1\%$  and  $<1\%$  groups. NR, not reached.

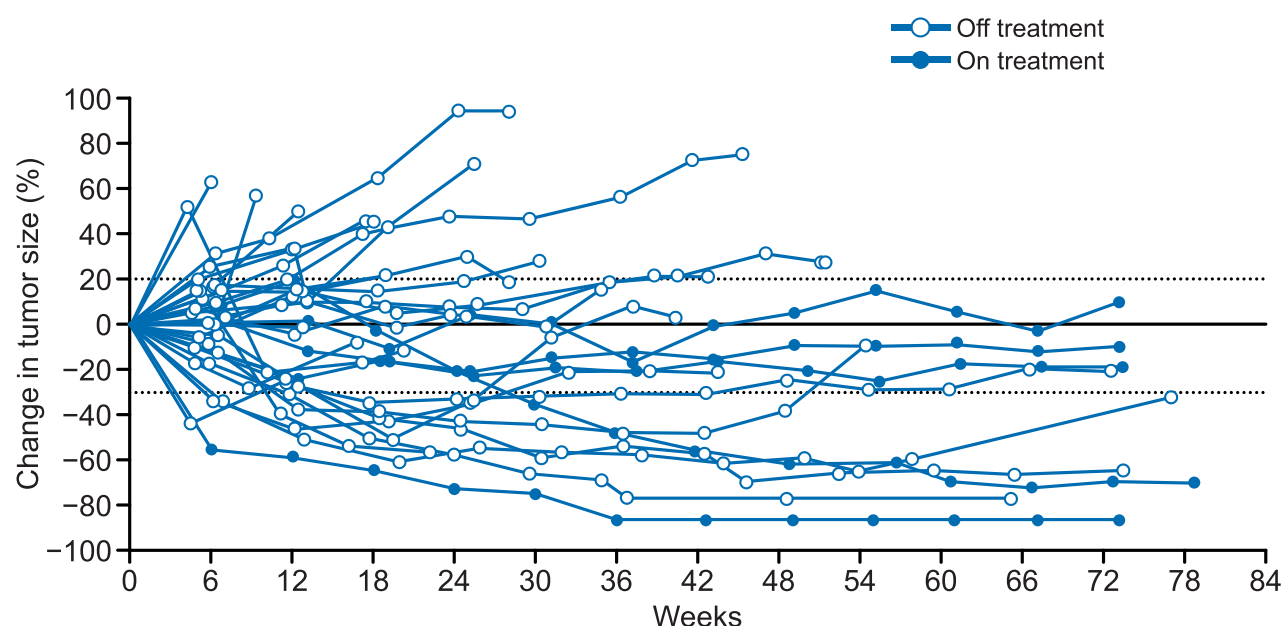


subtypes, respectively. The subgroup analysis of OS and PFS by histologic subtype exhibited trends, with prolonged OS and PFS for patients with nonepithelioid subtype (Supplementary Fig. S1A and B). Results of tumor response analysis by PD-L1 expression are shown in Supplementary Table S3. The objective response rate differed by PD-L1 expression (40% for  $\geq 1\%$  vs. 8% for  $< 1\%$ , respectively). Similar trends were observed among patients with different PD-L1 expression levels ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$  and  $\geq 10\%$  vs.  $< 10\%$ ). The subgroup analysis of OS and PFS by PD-L1 status exhibited trends, with prolonged OS and PFS for patients with PD-L1  $\geq 1\%$  versus  $< 1\%$  [hazard ratio (HR) for OS 0.542 (95% CI, 0.208–1.415;  $P = 0.2021$ ); HR for PFS 0.725 (95% CI, 0.316–1.668;  $P = 0.4490$ ); Fig. 1A and B].

All-cause AEs occurring in  $\geq 5\%$  of patients are shown in Table 3. Most patients (94%) experienced AEs and 16 (47%) patients experienced grade  $\geq 3$  AEs. A total of 26 patients (76%) experienced TRAEs, and 11 patients (32%) experienced Grade  $\geq 3$  TRAEs. Serious AEs occurred in 14 patients (41%),

with 11 patients (32%) having serious TRAEs. Four patients (12%) experienced AEs leading to study treatment discontinuation [two events of interstitial pneumonia (1, grade 2; 1, grade 3) and two events of pneumonitis (both grade 3)]. No fatal AEs occurred between study start and either 28 days after the last nivolumab dose or the start of poststudy treatment. Regarding TRAEs with an incidence of  $\geq 10\%$ , rash occurred in 6 patients (18%); lipase increased, 5 (15%); and diarrhea and amylase increased, 4 each (12%).

The following AEs of special interest occurred: type 1 diabetes mellitus in 1 patient (3%), hypopituitarism in 1 patient (3%), hypothyroidism in 2 patients (6%); and blood thyroid stimulating hormone decreased, blood thyroid stimulating hormone increased, and thyroid function test abnormal in 1 patient (3%) each; diarrhea in 6 (18%) patients; gamma-glutamyltransferase increased in 2 patients (6%); alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, and blood alkaline phosphatase

**Figure 3.**

Percent change in target tumor size over time. Central assessment was performed according to mRECIST.

increased in 1 patient (3%) each; interstitial lung disease and pneumonitis in 2 patients (6%) each; blood creatinine increased in 1 patient (3%); rash in 6 patients (18%), rash maculopapular in 2 patients (6%), and blister, eczema, rash pruritic, skin exfoliation, and urticaria in 1 patient (3%) each; and hypersensitivity in 1 patient (3%). Grade 3–4 AEs of special interest were diarrhea, gamma-glutamyltransferase increased, and pneumonitis in 2 patients (6%) each, and type 1 diabetes mellitus, hypopituitarism, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, interstitial lung disease, and rash and hypersensitivity in 1 patient each (3%).

## Discussion

MPM is a very aggressive malignancy with a poor prognosis. To develop better therapies for mesothelioma, recent research has focused on the role of immune cells within the tumor microenvironment. Treatment with immune checkpoint inhibitors, which reactivate immune responses that are silenced by immune checkpoints, has shown promising results (18).

The present results suggest that patients with advanced or metastatic MPM resistant or intolerant to the standard treatment may benefit from treatment with nivolumab. Previous studies of standard treatment in advanced or recurrent MPM reported response rates of 0%–2% with placebo or best supportive care and 0%–4.5% with investigational products (19–21). Efficacy of nivolumab for pretreated MPM was reported in previous studies (MAPS2 and NivoMes trials; ref. 22, 23). In addition, the KEYNOTE-028 study showed an objective response rate (investigator assessed according to RECIST guideline, version 1.1) of 20% (95% CI, 6.8–40.7) in previously treated patients with PD-L1-positive MPM receiving pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks (24). In this study, an objective response rate of 29% was confirmed by central assessment according to mRECIST in patients with MPM and was concordant with the results of other

similar studies (22–24). These results suggest that anti-PD-1 antibodies have a high potential for becoming a new treatment option for MPM.

Sarcomatoid or biphasic histologic subtypes are known predictors of poor prognosis (25), and PC therapy has little effect on these histologic subtypes (26). In this study, the objective response in patients with sarcomatoid and biphasic histologic subtypes was 2 of 3 and 1 of 4 patients, respectively. These results indicate that nivolumab had a beneficial effect in these histologic subtypes for which no previous treatment has been shown to be effective. This further supports the use of immune checkpoint inhibitors as potential treatment options to manage MPM. Interestingly, the PD-L1 expression rate was  $\geq 50\%$  in the three responders with sarcomatoid and biphasic histologic subtype (data not shown). However, these results should be interpreted with caution as there were only 7 patients with these subtypes. Further study in a larger number of patients with these histologic subtypes is warranted to confirm our findings.

Previous studies have shown that positive PD-L1 expression status has been associated with worse survival outcomes compared with negative PD-L1 expression status (14, 15). In this study, both PD-L1-positive and PD-L1-negative patients responded to nivolumab, and although not significant, differences in OS and PFS with PD-L1 expression status favored positive PD-L1 expression. While promising, these results must be considered in the context of the study design and size, and the fact that the PD-L1 analysis was exploratory. A greater number of patients showing PD-L1 expression responded to nivolumab, although some patients without PD-L1 expression also showed responses. This study was not powered to study differences in response or survival between categories of PD-L1 expression, but this is a critical area for future study in larger, comparative trials.

Patients who have PD after initial chemotherapy are generally expected to have a poor prognosis, advanced symptoms, and worsened condition compared with chemotherapy-naïve

**Table 3.** AEs

	Nivolumab N = 34	
	Any grade	Grade 3–4
Any AEs	32 (94)	16 (47)
Most common AEs by preferred term (≥5% of patients)		
Viral upper respiratory tract infection	10 (29)	0 (0)
Weight decreased	7 (21)	0 (0)
Diarrhea	6 (18)	2 (6)
Rash	6 (18)	1 (3)
Pyrexia	6 (18)	0 (0)
Lipase increased	5 (15)	4 (12)
Stomatitis	5 (15)	1 (3)
Nausea	5 (15)	0 (0)
Amylase increased	4 (12)	2 (6)
Decreased appetite	4 (12)	2 (6)
Arthralgia	4 (12)	0 (0)
Vomiting	3 (9)	0 (0)
Fatigue	3 (9)	0 (0)
Malaise	3 (9)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	3 (9)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (6)	2 (6)
Pneumonitis	2 (6)	2 (6)
Anemia	2 (6)	1 (3)
Hypophosphatemia	2 (6)	1 (3)
Interstitial lung disease	2 (6)	1 (3)
Hypothyroidism	2 (6)	0 (0)
Constipation	2 (6)	0 (0)
Dental caries	2 (6)	0 (0)
Mucosal inflammation	2 (6)	0 (0)
Edema peripheral	2 (6)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	2 (6)	0 (0)
Hyperkalemia	2 (6)	0 (0)
Hypoalbuminemia	2 (6)	0 (0)
Myalgia	2 (6)	0 (0)
Dyspnea	2 (6)	0 (0)
Pneumothorax	2 (6)	0 (0)
Rash maculo-papular	2 (6)	0 (0)
AEs leading to discontinuation of study treatment	4 (12)	3 (9)
AEs leading to interruption of study treatment	15 (44)	10 (29)

NOTE: Data are presented as n (%).

patients. In fact, a PFS of 1.6–1.7 months and an OS of 5.4–4.9 months was reported in patients with MPM resistant/intolerant to standard treatment who received single-agent vinorelbine, single-agent gemcitabine, or both agents (27). Conversely, in this study, the median PFS and median OS were 6.1 months and 17.3 months, respectively, which were comparable with the results of previous studies in patients requiring second- and third-line treatment with nivolumab with or without ipilimumab (22, 23) and pembrolizumab (24). These findings suggest that nivolumab provides a clinical benefit and could be considered an option for second- or third-line treatment for MPM.

Regarding the safety profile, of the 34 patients receiving nivolumab, 32 (94%) and 26 (76%) patients experienced AEs and TRAEs, respectively. No deaths related to AEs were reported. Nivolumab is approved for the treatment of various cancer types and has been administered to many patients. In our opinion, the safety profile of nivolumab in this study did not differ greatly from that in other cancer types for which nivolumab has already been approved.

In conclusion, the primary endpoint was met in patients with advanced or metastatic MPM resistant or intolerant to maximally two regimens of chemotherapy including platinum-based combination therapy with pemetrexed who received nivolumab as

second- or third-line treatment. Nivolumab showed a promising overall response rate of 29% and appeared to yield encouraging PFS and OS results across a range of histologic subtypes, and in patients with PD-L1 expression. Nivolumab had a manageable toxicity profile. Adequately powered, randomized, controlled trials are needed before definitive conclusions can be drawn regarding the survival benefits of nivolumab.

### Disclosure of Potential Conflicts of Interest

M. Okada reports receiving commercial research grants from Ono Pharmaceutical and Bristol-Myers Squibb and speakers bureau honoraria from Ono Pharmaceutical and Bristol-Myers Squibb. T. Kijima reports receiving speakers bureau honoraria from Ono Pharmaceutical. K. Aoe reports receiving commercial research grants from Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, MSD, Novartis, and Eli Lilly. T. Kato reports receiving speakers bureau honoraria from AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly, Kyowa Hakko Kirin, Merck Serono, MSD, Nitto Denko, Novartis, Ono Pharmaceutical, Pfizer, Sumitomo Dainippon Pharma, Taiho Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical, and F. Hoffman-La Roche, is a consultant/advisory board member for AstraZeneca, Eli Lilly, MSD, and Chugai Pharmaceutical, and reports that an immediate family member is an employee of Eli Lilly. N. Fujimoto reports receiving speakers bureau honoraria from Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb, Nippon Boehringer Ingelheim, Chugai Pharmaceutical, Hisamitsu Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, and Astellas Pharma, and is a consultant/advisory board member for Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb, Nippon Boehringer Ingelheim, and Kyorin Pharmaceutical. K. Nakagawa reports receiving commercial research grants from MSD, Eli Lilly Japan, Bristol-Myers Squibb, Taiho Pharmaceutical, Ono Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Merck Serono, AstraZeneca, Astellas Pharma, Novartis Pharma, Pfizer Japan, and Nippon Boehringer Ingelheim, other commercial research support from ICON Japan, Takeda Pharmaceutical, PAREXEL International, IQVIA Services Japan, A2 Healthcare, AbbVie, SymBio Pharmaceuticals, EP-CRSU, Linical, Otsuka Pharmaceutical, EPS International, Quintiles, CMIC Shift Zero, Eisai, Kissei Pharmaceutical, Kyowa Hakko Kirin, EPS, Daiichi Sankyo, Bayer Yakuin, inVentiv Health Japan, Gritstone Oncology, GlaxoSmithKline, Yakult Honsha, and Covance, and speakers bureau honoraria from MSD, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly Japan, Ono Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, AstraZeneca, Astellas Pharma, Novartis Pharma, Nippon Boehringer Ingelheim, Pfizer Japan, Takeda Pharmaceutical, SymBio Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo, Kyorin Pharmaceutical, CareNet, Nichi-Iko Pharmaceutical, Hisamitsu Pharmaceutical, Yodosha, Clinical Trial Co., MEDICUS SHUPPAN Publishers, AYUMI Pharmaceutical, Nikkei Business Publications, Thermo Fisher Scientific, Nanzando, Medical Review Co., Yomiuri Telecasting, and Reno Medical. T. Hida reports receiving speakers bureau honoraria from Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, AstraZeneca, and MSD. S. Oizumi reports receiving other commercial research support from Bristol-Myers Squibb, Kyowa Hakko Kirin, Merck Serono, and Pfizer, and speakers bureau honoraria from AstraZeneca and Eli Lilly. F. Imamura reports receiving speakers bureau honoraria from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly Japan, MSD, Ono Pharmaceutical, and Taiho Pharmaceutical. T. Takahashi reports receiving speakers bureau honoraria from Ono Pharmaceutical, MSD, and Chugai Pharmaceutical. M. Takenoyama reports receiving commercial research grants and speakers bureau honoraria from Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Chugai Pharmaceutical, MSD, and Ono Pharmaceutical. H. Tanaka reports receiving speakers bureau honoraria from Ono Pharmaceutical and Bristol-Myers Squibb. Y. Ohe reports receiving commercial research grants from AstraZeneca, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly, Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb, Kyorin Pharmaceutical, Dainippon Sumitomo Pharma, Pfizer, Taiho Pharmaceutical, Novartis, Kissei Pharmaceutical, Ignyta, Takeda Pharmaceutical, Daiichi Sankyo Pharmaceutical Co., Ltd, and Janssen, speakers bureau honoraria from AstraZeneca, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly, Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, MSD, and Taiho Pharmaceutical, and is a consultant/advisory board member for AstraZeneca, Chugai Pharmaceutical, Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb, Kyorin Pharmaceutical, Celltrion, and Amgen. No potential conflicts of interest were disclosed by the other authors.



## Authors' Contributions

**Conception and design:** M. Okada, K. Nakagawa, J. Hirano, Y. Namba, Y. Ohe  
**Development of methodology:** M. Okada, J. Hirano, Y. Namba  
**Acquisition of data (provided animals, acquired and managed patients, provided facilities, etc.):** M. Okada, T. Kijima, K. Aoe, T. Kato, N. Fujimoto, K. Nakagawa, Y. Takeda, T. Hida, K. Kanai, F. Imamura, S. Oizumi, T. Takahashi, M. Takenoyama, H. Tanaka, Y. Ohe  
**Analysis and interpretation of data (e.g., statistical analysis, biostatistics, computational analysis):** M. Okada, T. Kato, Y. Takeda, J. Hirano  
**Writing, review, and/or revision of the manuscript:** M. Okada, T. Kijima, T. Kato, K. Nakagawa, Y. Takeda, T. Hida, K. Kanai, F. Imamura, S. Oizumi, T. Takahashi, M. Takenoyama, H. Tanaka, J. Hirano, Y. Namba, Y. Ohe  
**Administrative, technical, or material support (i.e., reporting or organizing data, constructing databases):** Y. Takeda, J. Hirano  
**Study supervision:** M. Okada, K. Nakagawa, Y. Takeda, Y. Ohe

## Acknowledgments

We wish to express our gratitude to the patients who participated in the study, their families, and the doctors and all the medical staff at the study centers for their contribution to this study. In addition, we thank Takanori Yoshikawa for conducting the statistical analysis and Michelle Belanger, MD, and Keyra Martinez Dunn, MD, of Edanz Medical Writing for providing medical writing assistance. This work was supported by Ono Pharmaceutical Co., Ltd., and Bristol-Myers Squibb.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked *advertisement* in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Received January 17, 2019; revised April 1, 2019; accepted May 30, 2019; published first June 4, 2019.

## References

- Ministry of Health, Labour and Welfare. Annual trend of the number of deaths due to mesothelioma by prefecture (1995 to 2016) Population dynamics statistics by the Ministry of Health, Labour and Welfare. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/chuuhisyu16/index.html>
- Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, et al. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012;103:483–90.
- Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, Fukuoka S, Hasegawa T, Nakano M, et al. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2013;24:1005–10.
- Myojin T, Azuma K, Okumura J, Uchiyama I. Future trend of mesothelioma mortality in Japan based on a risk function. *Industrial Health* 2012;50:197–204.
- Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol* 2013;52:803–8.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636–44.
- Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2008;19:370–3.
- Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24:1443–8.
- Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3:756–63.
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma AvastinCisplatinPemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405–14.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2; 2018. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).
- Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol* 2014;9:1036–40.
- Nguyen BH, Montgomery R, Fadia M, Wang J, Ali S. PD-L1 expression associated with worse survival outcome in malignant pleural mesothelioma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14:69–73.
- Cedres S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One* 2015;10:e0121071.
- Cowan ML, Forde PM, Taube JM, Illei PB. PD-L1 expression in malignant mesothelioma: an immunohistochemical analysis of 33 cases. *Lab Invest* 2014;94:472–500.
- Bristol-Myers Squibb. Highlights of prescribing information: opdivo (nivolumab), for intravenous use. Available from: [https://packagein.serts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](https://packagein.serts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).
- Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004;15:257–60.
- Patil NS, Righi L, Koeppen H, Zou W, Izzo S, Grosso F, et al. Molecular and histopathological characterization of the tumor immune microenvironment in advanced stage of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:124–33.
- Krug LM, Kindler HL, Calvert H, Manegold C, Tsao AS, Fennell D, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:447–56.
- Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Cedres Perez S, Bearz A, et al. Tremelimumab as second or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1261–73.
- Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, Gilligan D, Taylor P, Spicer J, et al. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinatesynthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:58–66.
- Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, Zimmerman M, Laelzari F, Thunnissen E, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1569–76.
- Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. French Cooperative Thoracic Intergroup. 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* 2019;20:239–53.
- Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18:623–30.
- Richards WG. Malignant pleural mesothelioma: predictors and staging. *Ann Transl Med* 2017;5:243.
- Ikeda T, Nakamura Y, Fukuda M, Fukuda H, Kinoshita A, et al. A clinical study of 34 malignant pleural mesothelioma patients treated with pemetrexed from Nagasaki Thoracic Oncology Group. *JJLC* 2012;52:371–4.
- Zauderer MG, Kass SL, Woo K, Sima CS, Ginsberg MS, Krug LM. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:271–4.



# Phase I study of YS110, a recombinant humanized monoclonal antibody to CD26, in Japanese patients with advanced malignant pleural mesothelioma

Masayuki Takeda<sup>a,\*</sup>, Yuichiro Ohe<sup>b</sup>, Hidehito Horinouchi<sup>b</sup>, Toyooki Hida<sup>c</sup>, Junichi Shimizu<sup>c</sup>, Takashi Seto<sup>d</sup>, Kaname Nosaki<sup>d</sup>, Takumi Kishimoto<sup>e</sup>, Itaru Miyashita<sup>f</sup>, Masayuki Yamada<sup>f</sup>, Yutaro Kaneko<sup>g</sup>, Chikao Morimoto<sup>h</sup>, Kazuhiko Nakagawa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Medical Oncology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka-Sayama, Osaka, Japan

<sup>b</sup> Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan

<sup>c</sup> Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Japan

<sup>d</sup> Department of Thoracic Oncology, NHO Kyushu Cancer Center, Japan

<sup>e</sup> Research & Training Center for Asbestos-Related Diseases, Japan

<sup>f</sup> Kissei Pharmaceutical Co. Ltd., Japan

<sup>g</sup> Y's AC Co. Ltd., Japan

<sup>h</sup> Department of Therapy Development and Innovation for Immune Disorders and Cancers, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan

## ARTICLE INFO

### Keywords:

CD26  
Japanese  
Malignant mesothelioma  
Phase I  
YS110

## ABSTRACT

**Objectives:** CD26 is a transmembrane glycoprotein with dipeptidyl peptidase IV activity that is overexpressed in malignant pleural mesothelioma (MPM). We performed a phase I study to determine the maximum tolerated dose, pharmacokinetics, and antitumor activity of YS110, a monoclonal antibody to CD26, in Japanese patients with MPM intolerant of or refractory to prior standard therapies.

**Material and methods:** The study was designed as an open-label, 3 + 3 dose-escalation, phase I trial. Patients were sequentially assigned to three dosing cohorts (2, 4, or 6 mg/kg). Each 6-week treatment cycle consisted of YS110 administration weekly for 5 weeks followed by a 1-week rest period. Treatment was continued until disease progression, death, or intolerable toxicity. Corticosteroid, antihistamine, and acetaminophen administration before each infusion was adopted to limit infusion-related reactions (IRRs).

**Results:** Nine Japanese patients (seven men and two women, mean age of 62.2 years), three in each dosing cohort, were enrolled in the study. No patient developed a dose-limiting toxicity. Adverse events of grade 3 or 4 developed in seven patients, with the most common such event being a decreased lymphocyte count. Two patients had mild or moderate IRRs. The serum concentration of YS110 increased in a dose-dependent manner. Among seven patients evaluable for tumor response, four showed stable disease and one achieved a partial response.

**Conclusions:** YS110 showed promising antitumor efficacy and was generally well tolerated in Japanese patients with advanced MPM at doses of up to 6 mg/kg. YS110 will be tested at 6 mg/kg in a subsequent phase II study.

## 1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive malignancy that arises from the mesothelial lining of the pleura and is generally associated with asbestos exposure. [1] Although the use of asbestos has now been banned in several industrialized countries, the peak incidence of asbestos-related diseases such as MPM will likely occur between 2015 and 2030 [1]. MPM tends to be associated with a poor prognosis [1,2]. A large study of patients with MPM (n > 16,000) in the United States found that overall survival (OS) at 2 years was

26.5% for women and 16.6% for men, with the respective values at 5 years being 9.4% and 4.2%. [2]. Deaths from MPM are also estimated to increase in Japan, with a predicted peak in 2030 [3], consistent with the estimated trend in Europe.

Therapeutic options for MPM include chemotherapy, radiation therapy, surgery, or combinations of these modalities. [4,5] The role of surgery in the management of MPM remains unclear, given that well-conducted trials have been difficult to undertake and there are apparent postoperative complications. Chemotherapy regimens for patients with unresectable tumors usually consist of the combination of pemetrexed

\* Corresponding author at: Department of Medical Oncology, Kindai University Faculty of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osaka-Sayama, Osaka, 589-8511, Japan.  
E-mail address: [takeda\\_m@med.kindai.ac.jp](mailto:takeda_m@med.kindai.ac.jp) (M. Takeda).

<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.09.010>

Received 9 July 2019; Received in revised form 26 August 2019; Accepted 13 September 2019

0169-5002/ © 2019 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

with a platinum agent (typically, cisplatin), either with or without bevacizumab. [4–6] However, even with multimodal therapy, treatment outcome for patients with MPM is poor, with most individuals dying within 2–3 years of diagnosis [7].

CD26, a 110-kDa type II transmembrane glycoprotein with dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity, plays an important role in immune regulation. [8] CD26 is co-stimulator and caveolin is its ligand which is expressed on antigen present cell [9]. These are involved in memory T-cell activation and proliferation [9]. CD26 was found to be overexpressed in MPM cells, but not in benign mesothelial tissue [10,11]. CD26 was found in 80% of epithelioid mesothelioma and 78% in epithelioid component of biphasic mesothelioma [10]. While, in sarcomatoid mesothelioma or sarcomatoid component of biphasic mesothelioma, CD26 was not found [10]. CD26 is also expressed in various tumors, and its expression is reported to be a marker of several cancer stem cells including colorectal cancer, chronic myeloid leukemia, gastric adenocarcinoma and MPM [12]. Moreover, preclinical research indicates that blocking CD26 inhibits tumor growth in xenograft models of several human tumor types including non-Hodgkin T cell lymphoma, malignant mesothelioma, and renal cell carcinoma [11,13,14].

YS110 is a recombinant humanized monoclonal antibody that binds with high affinity (dissociation constant, 0.244 nM) to human CD26. Extensive in vitro and in vivo studies have shown that YS110 possesses antitumor activity for malignant mesothelioma cell lines. [11,15] Single or repeated intravenous administration of YS110 has also been found to be safe in nonhuman primates. [16] The first phase I study of YS110 in humans was conducted in France and found that its administration at doses up to 6 mg/kg weekly was generally well tolerated and showed promising efficacy in 33 patients with advanced or refractory CD26-expressing tumors including malignant mesothelioma, renal cell carcinoma, and urothelial carcinoma [16]. The most common adverse events ( $\geq 25\%$ ) were asthenia, condition aggravated, constipation, dyspnea and hypersensitivity. We have now performed a phase I clinical trial to assess the tolerability, safety, and pharmacokinetics of YS110 in Japanese patients with MPM as well as to determine the recommended dose and preliminary antitumor effects of the antibody. There were no specific regulatory requirements to conduct this phase I trial.

## 2. Material and methods

### 2.1. Patients

Patients aged 20 to 74 years with histologically confirmed advanced MPM of any histological subtype were enrolled (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03177668). Patients were included if they were intolerant to, or their tumors were refractory to, existing antineoplastic drugs and no standard therapy was suitable. Other key inclusion criteria were the presence of a measurable tumor lesion as defined by modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of  $\leq 1$ , a life expectancy of  $\geq 12$  weeks, and generally good organ function. Patients were included only if their most recent major surgery, antitumor drug treatment, or radiation therapy was at least 4 weeks ago. Patients were excluded if they had not recovered from toxicity due to previous chemotherapy, had tumor lesions in the central nervous system, had accompanying interstitial pneumonia or pulmonary edema requiring treatment, or had poorly controlled hypertension.

### 2.2. Study design

This was an open-label, standard 3 + 3 dose-escalation, phase I part of a phase I-II study. Patients were enrolled into three successive cohorts (dose of 2, 4, or 6 mg/kg) and received a 6-week cycle of YS110 treatment consisting of once-weekly infusions for 5 weeks (days 1, 8, 15, 22, and 29) followed by 1 week of rest. Three patients were enrolled in the first cohort and received YS110 at a dose of 2 mg/kg. Each

patient was assessed for dose-limiting toxicity (DLT) up to day 18 relative to the first dose (DLT evaluation period). The principal investigators, medical expert, and sponsor determined whether a DLT had developed with reference to the following criteria: febrile neutropenia of grade  $\geq 3$ , neutrophil count decline of grade 4, platelet count decline of grade 4 or requiring platelet transfusion, or nonhematologic toxicity of grade  $\geq 3$  with the exception either of any such toxicity—such as nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, pyrexia, or electrolyte abnormalities—that could be controlled by appropriate treatment or of any infusion-related reaction (IRR) of grade 3 that could be controlled by a reduction in the rate or interruption of the infusion or by appropriate treatment. If none of the patients in the first cohort developed a DLT, three patients were assigned to the next dose cohort (YS110 at 4 mg/kg) and the process repeated. The patients in the last cohort were to receive YS110 at a dose of 6 mg/kg. If at any time a patient developed a DLT during treatment, three additional patients were enrolled in that cohort before moving to the next dose level. If two or more patients developed a DLT at any dose level, treatment was maintained at that dose, and no patients were enrolled in the next higher-dose cohort. Treatment was continued until disease progression, the development of unacceptable toxicity including a DLT, or the occurrence of a protocol deviation, or at the request of the patient. The first dose of cycle 2 and any subsequent cycles was administered immediately after evaluation of the patient on day 43 ( $\pm 3$  days) of the previous cycle. The maximum tolerated dose for the phase II part of the phase I-II study was considered to be the highest dose at which  $< 33\%$  of evaluated patients developed a DLT.

To minimize IRRs, we administered prophylactic d-chlorpheniramine maleate, methylprednisolone, dexamethasone, acetaminophen, and ranitidine hydrochloride according to a predefined schedule before infusion of YS110. Methylprednisolone could be omitted prior to doses 2–5 of each cycle at the discretion of the investigator.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the four participating hospitals, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. All patients provided written informed consent to participation after being given detailed information about the study.

### 2.3. Safety assessment

The main safety end point was determination of the recommended dose based on the occurrence of DLT. Patients were monitored for adverse events (AEs) throughout the study. Vital signs were monitored and the electrocardiogram recorded regularly during each drug infusion, and blood samples were collected for hematologic and biochemical assessments. Blood samples were also assayed for antibodies to YS110 including neutralizing activities. Investigators evaluated AEs according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.03), and these events were assessed for a causal relation to YS110. Investigators also evaluated whether or not each AE was an IRR.

### 2.4. Pharmacokinetics

To assess the pharmacokinetic profile of YS110, we collected serial blood samples during cycle 1. The blood samples were collected before administration of YS110, at 10 min before the end of the infusion, and at 2, 6, 12, 24, 36, 48, and 168 h after the end of drug administration on days 1, 15, and 29. Blood samples were also collected at 72, 96, 120, and 144 h after drug administration on day 1 and at 336 h after drug administration on day 29. The serum concentration of YS110 was measured with a validated electrochemiluminescence assay performed on the Meso QuickPlex SQ120 platform (Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD). Pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartmental analysis with the use of WinNonlin software v7.0 (Certara USA, Princeton, NJ).



## 2.5. Efficacy assessment

Tumor response was determined by a central assessment committee using the modified RECIST criteria for the evaluation of response in MPM. [17] RECIST version 1.1 was applied if tumor assessment could not be performed according to the modified RECIST criteria. For observation (imaging) of lesions, contrast medium was used unless there was a specific reason (such as hypersensitivity) not to, and the same imaging method (such as computed tomography) was used under the same conditions (including slice thickness and use of contrast medium) as at baseline. Tumor response was defined in terms of the disease control rate, which is the proportion of patients with a complete response, a partial response (PR), or stable disease for  $\geq 24$  weeks. Progression-free survival (PFS) and OS were also assessed, with the former being defined as the time from the first day of treatment until confirmed progressive disease or death and the latter as the time from the first day of treatment to death.

## 2.6. Pharmacodynamics

Blood samples were also collected before, at the end of, and 24 h after YS110 infusion on days 1, 15, and 29 of cycle 1 for measurement of DPPIV activity, soluble CD26 concentration, and absolute values for lymphocyte subsets including T cell subsets ( $CD3^+/CD56^-$ ,  $CD3^+/CD4^+$ ,  $CD3^+/CD4^+/CD26^+$ ,  $CD3^+/CD8^+/CD56^-$ , and  $CD8^+/CD26^+/CD56^-$ ) and natural killer cell subsets ( $CD3^-/CD56^+$ ,  $CD3^-/CD16^+/CD56^+$ , and  $CD3^-/CD26^+/CD56^+$ ) as previously described. [18]

## 2.7. Statistical analysis

An interim evaluation of the phase I data, including results for the last patient up to 6 months after the onset of YS110 administration, was performed. The safety analysis set included all patients who received at least one dose of the study drug, and the pharmacokinetic population included all patients of the safety analysis set who had evaluable drug concentration data. Descriptive statistics were applied to analyze the study results. OS and PFS were evaluated with the Kaplan-Meier method, with censoring at data cutoff. A post hoc analysis examined the number and proportion of patients whose best overall response as determined by central evaluation was a complete response, a PR, or stable disease at the time of data cutoff, with exact 95% confidence intervals (CIs) being calculated with the Clopper-Pearson method.

## 3. Results

### 3.1. Patient characteristics

The characteristics of the study patients are shown in Table 1. Nine Japanese individuals (seven men and two women, with a mean age  $\pm$  SD of  $62.2 \pm 9.72$  years), three in each dose cohort, were enrolled in the study. The histological subtype of MPM was epithelioid in seven patients and biphasic in the other two. MPM was stage III in two patients and stage IV in seven. Five patients had metastatic disease at baseline. All patients had previously received chemotherapy, and one each had also undergone radiotherapy or surgery. All patients discontinued the study (Supplementary Fig. 1), with the most common reason for discontinuation being disease progression ( $n = 7$ ). In the 2 mg/kg cohort, one patient discontinued treatment during cycle 1, one patient completed cycle 1, and one patient entered cycle 2. In the 4 mg/kg cohort, one patient entered cycle 2, one entered cycle 3, and one entered cycle 4. In the 6 mg/kg cohort, one patient discontinued treatment during cycle 1, one entered cycle 2, and one entered cycle 4.

### 3.2. Safety

During the DLT evaluation period (days 1–18) for each dose, no patient developed febrile neutropenia of grade  $\geq 3$ , a neutrophil count decline of grade 4, a platelet count decline of grade 4 or requiring platelet transfusion, or any nonhematologic toxicity of grade  $\geq 3$  meeting the criteria for a DLT. Given that no DLTs were observed, the maximum tolerated dose was considered to be 6 mg/kg. All nine patients experienced at least one AE (Table 2). Six patients had treatment-related AEs, the most common of which included fatigue, blood creatinine increase, proteinuria, and rash (each observed in two patients) (Supplementary Table 1). AEs of grade 3 developed in seven patients, and an AE of grade 4 (lymphocyte count decrease) occurred in one patient. The AEs of grade 3 comprised four cases of lymphocyte count decrease and one each of hyponatremia, proteinuria, and nephrotic syndrome. All cases of lymphocyte count decrease were considered by investigators to be unrelated to YS110 but rather related to steroid, and all patients recovered. Hyponatremia, proteinuria, and nephrotic syndrome were considered to be possibly related to YS110, but these events could not be followed up until recovery because of the death of the patients due to disease progression.

There were no deaths associated with AEs. One patient who received YS110 at a dose of 2 mg/kg discontinued treatment after being hospitalized with a serious AE (nephrotic syndrome of grade 3). This was the only AE-related treatment discontinuation. Two patients interrupted treatment because of AEs, including chest pain, malaise, pyrexia, decreased appetite, proteinuria, and rash. Three IRRs (one of grade 2 and two of grade 1) developed in two patients. One patient in the 2 mg/kg cohort developed a rash and pyrexia that were classified as IRRs, and one patient in the 6 mg/kg cohort also had an IRR. None of these IRRs was severe.

### 3.3. Pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameters for YS110 in serum determined after its administration at 2, 4, or 6 mg/kg are shown in Table 3. The maximum serum concentration ( $C_{max}$ ) and area under the concentration-versus-time curve over the dosing interval ( $AUC_{\tau}$ ) on days 1 and 29 (fifth and final dose of cycle 1) tended to be proportional to dose level. Exposure to YS110 increased with repeat administration at each dose. The  $C_{max}$  and  $AUC_{\tau}$  after administration of YS110 at 6 mg/kg on day 29 were thus 1.6 and 2.7 times, respectively, as high as those for day 1.

### 3.4. Immunogenicity

Antibodies with neutralizing activity to YS110 were detected after treatment in two patients. One patient in the 2 mg/kg cohort had developed antibodies to YS110 by day 29 of cycle 1, and neutralizing activity became apparent on day 43 of cycle 1. Another patient, in the 4 mg/kg cohort, had developed antibodies to YS110 by day 43 of cycle 1 and neutralizing activity on day 50 of cycle 1.

### 3.5. Efficacy

Seven of the nine study patients were evaluable for tumor response. The best overall response was a PR in one patient and stable disease in four patients (Fig. 1). The patient who achieved a PR was a 70-year-old woman with a baseline ECOG performance status of 1. The total size of her target lesion had decreased relative to baseline (evaluated as a PR) after one treatment cycle (Fig. 2). The patient discontinued treatment after cycle 4 because of progressive disease. Post hoc analysis revealed that 55.6% (95% CI, 21.2%–86.3%) of patients had stable disease or a PR after the first cycle of treatment. The median PFS was 3 months (95% CI, 1.4 months to not evaluable), and the PFS rate at 3 months was 45% (Supplementary Table 2). Median OS was 9.5 months (95% CI, 2.2 months to not evaluable), and the OS rate at 3 months was 78%

**Table 1**  
Baseline Demographics and Clinical Characteristics of the Study Patients.

Characteristic	YS110 Dose			Total (n = 9)
	2 mg/kg (n = 3)	4 mg/kg (n = 3)	6 mg/kg (n = 3)	
Age (years), mean $\pm$ SD	61.3 $\pm$ 11.59	58.0 $\pm$ 13.11	67.3 $\pm$ 2.08	62.2 $\pm$ 9.72
Sex, n				
Male	2	2	3	7
Female	1	1	0	2
Weight (kg), mean $\pm$ SD	59.4 $\pm$ 11.02	67.6 $\pm$ 20.66	68.0 $\pm$ 6.73	65.0 $\pm$ 12.89
Tumor stage (IMIG TNM), n				
III	0	1	1	2
IV	3	2	2	7
ECOG performance status, n				
0	2	2	1	5
1	1	1	2	4
Tumor histology, n				
Epithelioid	3	3	1	7
Biphasic	0	0	2	2

IMIG, International Mesothelioma Interest Group; TNM, tumor-node-metastasis; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

**Table 2**  
Frequency of Adverse Events in Each Dose Cohort.

Adverse event, number of patients	2 mg/kg		4 mg/kg		6 mg/kg	
	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades
<i>Hematologic</i>						
Lymphocyte count decreased	2	2	2	2	1	2
Neutrophil count increased	0	0	0	0	0	1
White blood cell count increased	0	0	0	0	0	1
<i>Nonhematologic</i>						
Palpitations	0	0	0	0	0	1
Nausea	0	1	0	0	0	1
Vomiting	0	0	0	0	0	1
Toothache	0	0	0	1	0	0
Chest pain	0	0	0	0	0	1
Malaise	0	0	0	0	0	1
Fatigue	0	2	0	0	0	0
Pyrexia	0	1	0	0	0	0
Nasopharyngitis	0	0	0	0	0	1
Lung infection	0	0	0	0	0	1
Upper respiratory tract infection	0	0	0	1	0	0
Infusion related reaction	0	0	0	0	0	1
Hyponatremia	0	0	0	0	1	1
Decreased appetite	0	0	0	0	0	1
Dizziness	0	1	0	0	0	0
Insomnia	0	1	0	0	0	0
Urinary retention	0	0	0	0	0	1
Nephrotic syndrome	1	1	0	0	0	0
Dyspnea	0	0	0	0	0	1
Hiccups	0	1	0	1	0	0
Rash	0	1	0	1	0	0
Hypotension	0	0	0	0	0	1
Electrocardiogram QT prolonged	0	1	0	0	0	0
<i>Laboratory abnormalities</i>						
ALT increased	0	1	0	0	0	1
AST increased	0	1	0	0	0	1
Blood creatinine increased	0	1	0	1	0	0
Blood bilirubin increased	0	0	0	1	0	0
$\gamma$ -Glutamyltransferase increased	0	1	0	0	0	0
Hypoalbuminemia	0	1	0	2	0	0
Hyperglycemia	0	0	0	1	0	0
Hypophosphatemia	0	1	0	0	0	0
Proteinuria	1	1	0	1	0	0
Hematuria	0	1	0	0	0	0

All adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) central coding dictionary, version 19.1 or later.

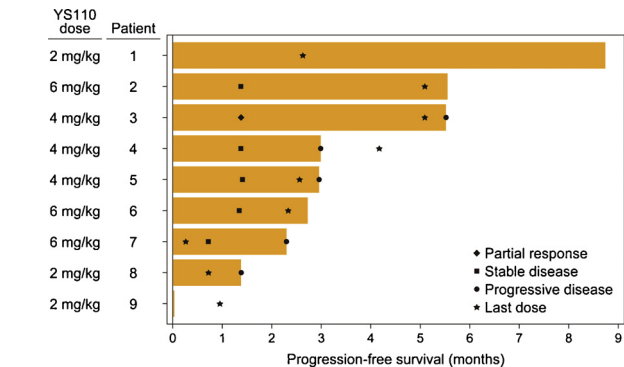
ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

**Table 3**  
Pharmacokinetic Parameters of YS110 in Cycle 1 for Each Dose Cohort.

Parameter	Day 1 (n = 3)	Day 15 (n = 3)	Day 29 (n = 2)
2 mg/kg			
$t_{1/2}$ (h)	21.65 ± 7.64	35.22 ± 2.55	32.76 ± 5.23
$C_{max}$ (μg/mL)	38.13 ± 7.14	40.77 ± 3.18	56.95 ± 13.08
$AUC_{\tau}$ (h μg mL <sup>-1</sup> )	1793 ± 570	2307 ± 705	3065 ± 1188
CL (mL h <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	1.19 ± 0.40	0.92 ± 0.25	0.71 ± 0.27
4 mg/kg (n = 3)			
$t_{1/2}$ (h)	55.69 ± 13.48	94.49 ± 42.67	86.72 ± 32.45
$C_{max}$ (μg/mL)	99.47 ± 31.09	129.33 ± 35.73	146.33 ± 36.83
$AUC_{\tau}$ (h μg mL <sup>-1</sup> )	6335 ± 1657	10987 ± 3940	13303 ± 5335
CL (mL h <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	0.57 ± 0.14	0.40 ± 0.15	0.35 ± 0.17
6 mg/kg (n = 3)			
$t_{1/2}$ (h)	68.50 ± 1.79	129.72 ± 28.79	170.25 ± 31.54
$C_{max}$ (μg/mL)	162.67 ± 19.76	241.00 ± 11.31	265.50 ± 48.79
$AUC_{\tau}$ (h μg mL <sup>-1</sup> )	10,400 ± 2086	22833 ± 1327	28252 ± 2705
CL (mL h <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	0.49 ± 0.12	0.26 ± 0.02	0.21 ± 0.02

Data are means ± SD.

$t_{1/2}$ , elimination half-life;  $C_{max}$ , maximum serum concentration;  $AUC_{\tau}$ , area under the serum concentration-versus-time curve over the dosing interval; CL, total body clearance.

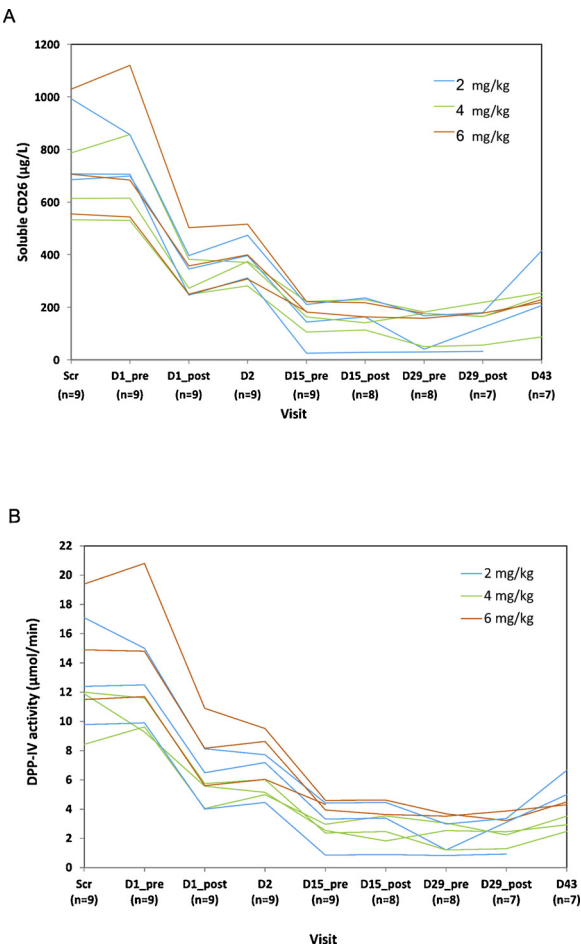


**Fig. 1.** Swimmer plot of YS110 efficacy at data cutoff. The length of each bar represents time to disease progression or death, whichever came first. Response symbols represent the best response. Patient 9 was censored at the date of first dose administration because of the absence of posttreatment lesion assessment.

(Supplementary Table 2).

### 3.6. Pharmacodynamics

Soluble CD26 concentration and DPP-IV activity were measured in serum of all patients. The mean soluble CD26 concentration decreased from 734.6 μg/L at baseline to 333.4 μg/L after the first dose of YS110 and to 161.4 μg/L after the dose on day 15 and thereafter remained low (range, 122.7–236.3 μg/L) until the end of treatment (Fig. 3A). A similar reduction in DPP-IV activity was also apparent (Fig. 3B). The number of CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> T cells decreased from 520.9/μL (42.5% of



**Fig. 3.** Levels of soluble CD26 (A) and dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity (B) in serum of the study patients at screening (Scr), before (pre) and after (post) YS110 administration on days (D) 1, 15, and 29, as well as on days 2 and 43 of cycle 1.

total lymphocytes) at baseline to 157.7/μL (38.8%) after the first treatment, whereas the number of CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD26<sup>+</sup> cells decreased from 455.5/μL (37.3%) to 126.3/μL (31.8%). The number of CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> natural killer cells decreased from 243.3/μL (18.0%) to 32.7/μL (7.8%) after the first treatment, and the number of CD3<sup>+</sup>/CD26<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> cells decreased from 18.3/μL (1.9%) to 1.3/μL (0.40%).

### 4. Discussion

MPM is an aggressive thoracic tumor type with limited treatment options and a poor prognosis. Several novel therapeutic agents for MPM are under investigation, one of which is YS110, a humanized



**Fig. 2.** Computed tomography scans of the lungs of the patient with a partial response performed at screening (A), on day 43 of cycle 1 (B), and on day 43 of cycle 2 (C).

monoclonal antibody that selectively binds with high affinity to the extracellular domain of CD26.

In the present study, YS110 treatment at doses of up to 6 mg/kg did not result in any DLTs in Japanese patients with advanced MPM who were intolerant of or whose tumors were refractory to current anticancer treatments. YS110 was also well tolerated in the first-in-human phase I trial performed with 33 heavily pretreated patients with advanced or refractory CD26-expressing tumors in France. [16] Together, these studies suggest that 6 mg/kg weekly is the recommended dose of YS110, and this dose is now under investigation in the ongoing phase II part of this study. In the French study, seven severe IRRs (six hypersensitivity reactions and one anaphylactic reaction) were observed in six patients (18.2%), with two of these IRRs being designated DLTs. In contrast, no severe IRRs occurred in the present study, and only three mild or moderate such reactions were apparent. This low rate of IRRs and their mild or moderate intensity in our study suggest that the prophylactic treatment to prevent them was efficacious. In the French trial, the first three cohorts of patients received the increasing doses of YS110 administered in the same volume of solution, with the result that patients in the later cohorts received YS110 at a higher concentration. [16] From cohort 4 onward, the volume of the YS110 solution was increased with each increase in dose. On the basis on this experience, the protocol of our trial was modified to include an increase in the volume of infused solution with increasing doses of YS110 for all cohorts, which may also have contributed to the low rate and intensity of IRRs.

Five of the nine patients treated with YS110 in the present study experienced a decrease in lymphocyte count of grade 3 or 4. This reduction in lymphocyte count may have been due to prophylactic corticosteroid administration to limit IRRs. Corticosteroids induce a transient decline in lymphocyte count as a result of the translocation of lymphocytes from blood to tissue. [19] The prompt recovery from the severe reduction in lymphocyte count apparent in the study subjects indicates that YS110 did not destroy lymphocytes. Moreover, a similar trend of a reduction in CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD26<sup>+</sup> T cell subsets was observed, suggesting that the lymphocyte count decrease was not restricted to cells expressing CD26. The changes in lymphocyte numbers were thus likely not entirely due to YS110 treatment.

The most severe AEs observed in the present study were hyponatremia, nephrotic syndrome, and proteinuria, which were each experienced by one patient and were considered to be related to treatment. One patient discontinued treatment because of serious nephrotic syndrome. The effects of YS110 on the kidneys have not been fully elucidated. [16] DPPIV/CD26 is highly expressed in the proximal tubules of the kidneys [20], and the circulating level of soluble CD26 may be a marker for impaired renal function [21]. We therefore cannot rule out the possibility that YS110 was responsible for the case of nephrotic syndrome. However, this patient had preexisting proteinuria that may have conferred a predisposition to the development of renal toxicity. In addition, no cases of renal toxicity were apparent in the French clinical study or in nonhuman primate toxicity tests [16]. The relation between CD26 inhibition and renal function requires further investigation.

One patient in the present study achieved a PR, which is the first such response reported for YS110, given that no PRs were manifest in the French phase I study. [16] The patient who achieved this response had an epithelioid tumor, and CD26 expression has been shown to be high in epithelioid cells [22]. Although the expression rate of CD26 in tumor tissue had not been determined at the time of data cutoff, it is possible that MPM tumors with an epithelioid histology are more sensitive to CD26 inhibition. We will investigate the relationship between CD26 expression or other biomarkers and clinical outcome of YS110. YS110 has been found to induce MPM cell lysis via antibody-dependent cytotoxicity [12,15,23]. It has also been shown to induce cell cycle arrest in CD26<sup>+</sup> malignant mesothelioma cells and to control the growth of MPM cells via up-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitors p21 or p27. [11,15] The antitumor effects of YS110 in vivo

are therefore likely mediated by its binding to mesothelioma cells that express CD26.

The serum levels of both soluble CD26 and DPPIV activity decreased after treatment with YS110 according to a similar time course and then remained below baseline values for the duration of the study. Inhibition of DPPIV activity suppresses cleavage of the chemokine CXCL10, which is a ligand for the receptor CXCR3. By reducing the concentration of soluble CD26 and DPPIV activity, YS110 may enhance the migration of CXCR3-expressing effector T cells into the tumor parenchyma. [24,25] Inhibition of DPPIV activity was also recently shown to promote interleukin-33-dependent, eosinophil-mediated control of tumor growth by increasing the concentration of the chemokine CCL11 [23]. Inhibition of DPPIV activity may thus contribute to the antitumor action of YS110.

Our study has some limitations. The study design with the small number of patients in each dose cohort precluded examination of any racial differences in the pharmacokinetics of YS110. In addition, antibodies to YS110 with neutralizing activity were detected in two patients, but the effects of such neutralizing activity on pharmacokinetic parameters were not evaluated given that serial pharmacokinetic data were not obtained after cycle 1. Finally, we did not measure CD26 expression in tumor tissue and so were not able to examine the relation between CD26 expression and tumor response.

In conclusion, YS110 was generally well tolerated at doses up to 6 mg/kg in Japanese patients with advanced MPM. This dose is thus the recommended dose for evaluation in the phase II part of our phase I-II study. YS110 also showed promising antitumor efficacy in patients with MPM.

#### Author contributions

T.K., I.M., M.Y., Y.K., C.M., and K. Nakagawa contributed to the conception or design of the study. M.T., Y.O., H.H., T.H., J.S., T.S., K. Nosaki, and K. Nakagawa enrolled patients. M.Y. analyzed the study data. All authors contributed to data interpretation and writing of the manuscript and approved the final version of the manuscript.

#### Conflict of Interest Statement

M.T. received honoraria from Novartis Pharma, ONO Pharmaceutical, and Boehringer Ingelheim. Y.O. reports grants from Kissei during the conduct of the study; grants and personal fees from AstraZeneca, Chugai, Lilly, ONO, BMS, Pfizer, MSD, Kyorin, Takade, Novartis, Taiho, and Abbvie, personal fees from Celltrion, and grants from Amgen, Boehringer Ingelheim, ROXO, and Janssen, outside the submitted work. H.H. reports grants from Kissei Pharmaceutical Co. Ltd during the conduct of the study; grants and personal fees from Eli Lilly, Astra Zeneca, MSD, Ono, BMS, Novartis, Chugai, and Taiho, and grants from Daiichi-Sankyo, Genomic Health, Abbvie, and Merck Serono, outside the submitted work. T.H. reports grants and personal fees from Kissei during the conduct of the study; grants and personal fees from Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., AstraZeneca, Nippon Boehringer Ingelheim, Novartis, Eli Lilly, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Pfizer, Clovis Oncology, MSD, and Ignyta, and grants from Merck Serono, Eisai, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., Dainippon Sumitomo Pharma, Abbvie, Kyowa Hakko Kirin, Daiichi Sankyo, Astellas, Servier, and Janssen Pharmaceutical, outside the submitted work. J.S. has nothing to disclose. T.S. reports grants from Kissei Pharmaceutical during the conduct of the study; grants and personal fees from Astellas Pharma, AstraZeneca, Chugai Pharmaceutical, Eli Lilly Japan, Kissei Pharmaceutical, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma, Pfizer Japan, and Takeda Pharmaceutical, personal fees from Bristol-Myers Squibb, Kyowa Hakko Kirin, Nippon Kayaku, Ono Pharmaceutical, Roche Singapore, Taiho Pharmaceutical, Thermo Fisher Scientific, and Yakult Honsha, and grants from Bayer Yakuhin,

Daiichi Sankyo, Eisai, LOXO Oncology, and Merck Serono, outside the submitted work. K. Nosaki has nothing to disclose. T.K. has nothing to disclose. I.M. and M.Y. are employee of Kissei Pharmaceutical. Y.K. is a members of the board, CEO of Y'sAC Co., Ltd.. Y'sAC Co., Ltd. owns the worldwide Patent of YS110, a humanized monoclonal antibody against CD26 molecule expressed on a surface membrane of cancer cells. C.M. is an inventor of the humanized anti-CD26 mAb YS110 (US Patent #7402698). Y's AC Co.,LTD (Tokyo,Japan) own this patent. C. Morimoto is a founding member and shareholder of this company. K. Nakagawa reports grants and personal fees from MSD K.K., Eli Lilly Japan K.K., Bristol Myers Squibb Company, Taiho Pharmaceutical Co.,Ltd., Ono Pharmaceutical Co.,Ltd., Chugai Pharmaceutical Co.,Ltd., AstraZeneca K.K., Astellas Pharma Inc., Novartis Pharma K.K., Nippon Boehringer Ingelheim Co.,Ltd., and Pfizer Japan Inc., grants from Merck Serono Co., Ltd., during the conduct of the study; grants and personal fees from Takeda Pharmaceutical Co.,Ltd., Symbio Pharmaceuticals Limited., and Daiichi Sankyo Co., Ltd., grants from ICON Japan K.K., PAREXEL International Corp., IQVIA Services JAPAN K.K., A2 Healthcare Corp., AbbVie Inc., EP-CRSU CO., LTD., Linical Co.,Ltd., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., EPS International Co., Ltd., Quintiles Inc., CMIC Shift Zero K.K., Eisai Co., Ltd., Kissei Pharmaceutical Co.,Ltd., Kyowa Hakko Kirin Co.,Ltd, EPS Corporation., Bayer Yakuhin, Ltd, inVentiv Health Japan, GRITSONE ONCOLOGY,INC, GlaxoSmithKline K.K., Yakult Honsha Co., Ltd., and Covance Inc., and personal fees from KYORIN Pharmaceutical Co.,Ltd., CareNet,Inc, Nichi-Iko Pharmaceutical Co., Ltd., Hisamitsu Pharmaceutical Co.,Inc., YODOSHA CO., LTD., Clinical Trial Co., Ltd., MEDICUS SHUPPAN,Publishers Co., Ltd., AYUMI Pharmaceutical Corporation, Nikkei Business Publications, Inc., Thermo Fisher Scientific K.K., NANZANDO Co.,Ltd, Medical Review Co., Ltd., YOMIURI TELECAST-ING CORPORATION., and Reno. Medical K.K., outside the submitted work.

# Acknowledgments

This study was funded by Kissei Pharmaceutical Co. Ltd., the manufacturer of YS110. We thank Toni Dando and Catherine Rees, both of inScience Communications, Springer Healthcare, who wrote the outline and first draft of this manuscript, respectively. This medical writing assistance was funded by Kissei Pharmaceutical Co. Ltd.

# Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.09.010>.

# References

- [1] C. Cao, B. Croce, R. Harris, MPM: malignant pleural mesothelioma, *Ann. Cardiothorac. Surg.* 1 (4) (2012) 544.
- [2] M. van Gerwen, N. Alpert, A. Wolf, N. Ohri, E. Lewis, K.E. Rosenzweig, R. Flores, E. Taioli, Prognostic factors of survival in patients with malignant pleural mesothelioma; an analysis of the National Cancer data Base, *Carcinogenesis* (2019).
- [3] T. Murayama, K. Takahashi, Y. Natori, N. Kurumatani, Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model, *Am. J. Ind. Med.* 49 (1) (2006) 1–7.
- [4] National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Malignant Pleural Mesothelioma. Version 1.2019, National Comprehensive Cancer Network, 2019.
- [5] C. De Bondt, I. Psallidas, P.E.Y. Van Schil, J.P. van Meerbeeck, Combined modality

- treatment in mesothelioma: a systemic literature review with treatment recommendations, *Transl. Lung Cancer Res.* 7 (5) (2018) 562–573.
- [6] C.J. de Gooijer, P. Baas, J.A. Burgers, Current chemotherapy strategies in malignant pleural mesothelioma, *Transl. Lung Cancer Res.* 7 (5) (2018) 574–583.
- [7] M.D. Saint-Pierre, C. Pease, H. Mithoowani, T. Zhang, G.A. Nicholas, S.A. Laurie, P. Wheatley-Price, Malignant pleural mesothelioma outcomes in the era of combined platinum and folate antimetabolite chemotherapy, *Lung Cancer Int.* 2015 (2015) 590148.
- [8] C. Morimoto, S.F. Schlossman, The structure and function of CD26 in the T-cell immune response, *Immunol. Rev.* 161 (1998) 55–70.
- [9] K. Ohnuma, T. Yamochi, M. Uchiyama, K. Nishibashi, N. Yoshikawa, N. Shimizu, S. Iwata, H. Tanaka, N.H. Dang, C. Morimoto, CD26 up-regulates expression of CD86 on antigen-presenting cells by means of caveolin-1, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101 (39) (2004) 14186–14191.
- [10] V.J. Amatya, Y. Takeshima, K. Kushitani, T. Yamada, C. Morimoto, K. Inai, Overexpression of CD26/DPPIV in mesothelioma tissue and mesothelioma cell lines, *Oncol. Rep.* 26 (6) (2011) 1369–1375.
- [11] T. Inamoto, T. Yamada, K. Ohnuma, S. Kina, N. Takahashi, T. Yamochi, S. Inamoto, Y. Katsuoaka, O. Hosono, H. Tanaka, N.H. Dang, C. Morimoto, Humanized anti-CD26 monoclonal antibody as a treatment for malignant mesothelioma tumors, *Clin. Cancer Res.* 13 (14) (2007) 4191–4200.
- [12] K. Ohnuma, R. Hatano, E. Komiya, H. Otsuka, T. Itoh, N. Iwao, Y. Kaneko, T. Yamada, N.H. Dang, C. Morimoto, A novel role for CD26/dipeptidyl peptidase IV as a therapeutic target, *Front. Biosci. (Landmark Ed.)* 23 (2018) 1754–1779.
- [13] L. Ho, U. Aytac, L.C. Stephens, K. Ohnuma, G.B. Mills, K.S. McKee, C. Neumann, R. LaPushin, F. Cabanillas, J.L. Abbruzzese, C. Morimoto, N.H. Dang, In vitro and in vivo antitumor effect of the anti-CD26 monoclonal antibody 1F7 on human CD30+ anaplastic large cell T-cell lymphoma Karpas 299, *Clin. Cancer Res.* 7 (7) (2001) 2031–2040.
- [14] T. Inamoto, T. Yamochi, K. Ohnuma, S. Iwata, S. Kina, S. Inamoto, M. Tachibana, Y. Katsuoaka, N.H. Dang, C. Morimoto, Anti-CD26 monoclonal antibody-mediated G1-S arrest of human renal clear cell carcinoma Caki-2 is associated with retinoblastoma substrate dephosphorylation, cyclin-dependent kinase 2 reduction, p27(kip1) enhancement, and disruption of binding to the extracellular matrix, *Clin. Cancer Res.* 12 (11 Pt 1) (2006) 3470–3477.
- [15] M. Hayashi, H. Madokoro, K. Yamada, H. Nishida, C. Morimoto, M. Sakamoto, T. Yamada, A humanized anti-CD26 monoclonal antibody inhibits cell growth of malignant mesothelioma via retarded G2/M cell cycle transition, *Cancer Cell Int.* 16 (2016) 35.
- [16] E. Angevin, N. Isambert, V. Trillet-Lenoir, B. You, J. Alexandre, G. Zalcman, P. Vielh, F. Farace, F. Valleix, T. Podoll, Y. Kuramochi, I. Miyashita, O. Hosono, N.H. Dang, K. Ohnuma, T. Yamada, Y. Kaneko, C. Morimoto, First-in-human phase 1 of YS110, a monoclonal antibody directed against CD26 in advanced CD26-expressing cancers, *Br. J. Cancer* 116 (9) (2017) 1126–1134.
- [17] M.J. Byrne, A.K. Nowak, Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma, *Ann. Oncol.* 15 (2) (2004) 257–260.
- [18] C. Morimoto, K. Ohnuma, [Development of new therapy for malignant mesothelioma based on CD26 molecule], *Gan To Kagaku Ryoho* 43 (7) (2016) 855–862.
- [19] R. Sackstein, M. Borenstein, The effects of corticosteroids on lymphocyte recirculation in humans: analysis of the mechanism of impaired lymphocyte migration to lymph node following methylprednisolone administration, *J. Invest. Med.* 43 (1) (1995) 68–77.
- [20] R. Nistala, V. Savin, Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: role of DPP4, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 312 (4) (2017) F661–F670.
- [21] E.H. Cho, S.W. Kim, Soluble dipeptidyl Peptidase-4 levels are associated with decreased renal function in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Metab. J.* 43 (1) (2019) 97–104.
- [22] K. Aoe, V.J. Amatya, N. Fujimoto, K. Ohnuma, O. Hosono, A. Hiraki, M. Fujii, T. Yamada, N.H. Dang, Y. Takeshima, K. Inai, T. Kishimoto, C. Morimoto, CD26 overexpression is associated with prolonged survival and enhanced chemosensitivity in malignant pleural mesothelioma, *Clin. Cancer Res.* 18 (5) (2012) 1447–1456.
- [23] C. Hollande, J. Boussier, J. Ziai, T. Nozawa, V. Bonnet, W. Phung, B. Lu, D. Duffy, V. Paradis, V. Mallet, G. Eberl, W. Sandoval, J.M. Scharfner, S. Pol, R. Barreira da Silva, M.L. Albert, Inhibition of the dipeptidyl peptidase DPP4 (CD26) reveals IL-33-dependent eosinophil-mediated control of tumor growth, *Nat. Immunol.* 20 (3) (2019) 257–264.
- [24] R. Barreira da Silva, M.E. Laird, N. Yatim, L. Fiette, M.A. Ingersoll, M.L. Albert, Dipeptidylpeptidase 4 inhibition enhances lymphocyte trafficking, improving both naturally occurring tumor immunity and immunotherapy, *Nat. Immunol.* 16 (8) (2015) 850–858.
- [25] K. Ohnuma, R. Hatano, C. Morimoto, DPP4 in anti-tumor immunity: going beyond the enzyme, *Nat. Immunol.* 16 (8) (2015) 791–792.




RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Serum levels of the chemokine CCL2 are elevated in malignant pleural mesothelioma patients

Takumi Kishimoto<sup>1</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>1</sup>, Takeshi Ebara<sup>2</sup>, Toyonori Omori<sup>3</sup>, Tetsuya Oguri<sup>4</sup>, Akio Niimi<sup>4</sup>, Takako Yokoyama<sup>5</sup>, Munehiro Kato<sup>5</sup>, Ikuji Usami<sup>5</sup>, Masayuki Nishio<sup>6</sup>, Kosho Yoshikawa<sup>6</sup>, Takeshi Tokuyama<sup>7</sup>, Mouka Tamura<sup>8</sup>, Yoshifumi Yokoyama<sup>9</sup>, Ken Tsuboi<sup>10</sup>, Yoichi Matsuo<sup>10</sup>, Jiegou Xu<sup>11,12</sup>, Satoru Takahashi<sup>13</sup>, Mohamed Abdelgied<sup>12,13,14</sup>, William T. Alexander<sup>12</sup>, David B. Alexander<sup>12\*</sup>  and Hiroyuki Tsuda<sup>12</sup>

## Abstract

**Background:** Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a debilitating disease of the pleural cavity. It is primarily associated with previous inhalation of asbestos fibers. These fibers initiate an oxidant coupled inflammatory response. Repeated exposure to asbestos fibers results in a prolonged inflammatory response and cycles of tissue damage and repair. The inflammation-associated cycles of tissue damage and repair are intimately involved in the development of asbestos-associated cancers. Macrophages are a key component of asbestos-associated inflammation and play essential roles in the etiology of a variety of cancers. Macrophages are also a source of C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), and a variety of tumor-types express CCL2. High levels of CCL2 are present in the pleural effusions of mesothelioma patients, however, CCL2 has not been examined in the serum of mesothelioma patients.

**Methods:** The present study was carried out with 50 MPM patients and 356 subjects who were possibly exposed to asbestos but did not have disease symptoms and 41 healthy volunteers without a history of exposure to asbestos. The levels of CCL2 in the serum of the study participants was determined using ELISA.

**Results:** Levels of CCL2 were significantly elevated in the serum of patients with advanced MPM.

**Conclusions:** Our findings are consistent with the premise that the CCL2/CCR2 axis and myeloid-derived cells play an important role in MPM and disease progression. Therapies are being developed that target CCL2/CCR2 and tumor resident myeloid cells, and clinical trials are being pursued that use these therapies as part of the treatment regimen. The results of trials with patients with a similar serum CCL2 pattern as MPM patients will have important implications for the treatment of MPM.

**Keywords:** Asbestos, Cancer, Malignant pleural mesothelioma, CCL2

## Background

A causal association between exposure to at least some types of asbestos and lung carcinomas and malignant pleural mesothelioma (MPM) has been long recognized [1], and in 2012 the WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC, Lyon) classified all forms of asbestos (chrysotile, crocidolite, amosite, tremolite, actinolite, and anthophyllite) as carcinogenic to humans

[2]. The 2014 updated Helsinki Criteria notes that while the use of asbestos is banned in many industrialized countries, the global production of asbestos remains at over two million metric tons a year, with an estimated 125 million people being exposed to asbestos in the workplace [3]. Furthermore, workers engaged in cleaning debris at sites of natural disasters and workers involved in demolition work may be exposed to asbestos. For example, asbestos-related disease is predicted to be significant in workers engaged in debris cleaning operations after the Great Hanshin Earthquake that occurred in Japan in 1995. Worldwide, asbestos exposure results in

\* Correspondence: [dalexand@phar.nagoya-cu.ac.jp](mailto:dalexand@phar.nagoya-cu.ac.jp)

<sup>12</sup>Nanotoxicology Project Lab, Nagoya City University, 3-1 Tanabedohri, Mizuho-ku, Nagoya 467-8603, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



an estimated 255,000 deaths annually, with a significant fraction (over 30,000 in 2016) of these deaths due to mesothelioma [4]. In Japan, the number of patients that die of MPM is currently 1500 a year (Vital Statistics, Ministry of Health Labour and Welfare, Japan, 2015), and the incidence of MPM is predicted to remain relatively high in the coming years due to past exposure to asbestos.

Macrophages are considered to be essential constituents of many types of solid tumors [5, 6], and mesotheliomas are heavily infiltrated by macrophages [7–10]. The subtypes of macrophages within a tumor is heterogeneous [11]; in general however, tumor development is associated with the presence of macrophages with M2-like characteristics, particularly in patients with a poor prognosis [8, 12–14]. M2-like macrophages function in the resolution of inflammation and in protection and repair of damaged tissue [15–18]. One of the basic functions of M2-like macrophages that is associated with tissue protection and repair is immunosuppression [11], and tumors have generally been found to contain macrophages with immunosuppressive characteristics [5, 19–22].

Another important myeloid cell population that is associated with tumors are myeloid-derived suppressor cells, and there is almost universal agreement that accumulation of myeloid cells with MDSC-like phenotypes in the blood or tumor correlates with disease progression, poor prognosis, poor response to therapy, and decreased overall survival [23–29]. MDSCs are associated with tumor progression in mouse models of mesothelioma [30–32], and MDSCs are believed to be associated with mesotheliomas in human patients [33, 34].

C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), also known as monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), is expressed in most human cancers [35–37], and plays a key role in the recruitment of macrophages and MDSCs [35, 36, 38–40]. In general agreement with the findings that tumors accumulate macrophages and MDSCs that have pro-tumorigenic properties and express CCL2 and that CCL2 expression in tumor tissue is associated with advanced tumor stage and worse prognosis, there are several studies that report elevated levels of CCL2 in the serum of cancer patients and/or an association between elevated serum CCL2 and poor prognosis [41–51]. Other studies, however, found either no association between the serum CCL2 levels of cancer patients and clinical variables or that lower serum CCL2 levels were associated with poor prognosis or that higher serum CCL2 levels were associated with favorable prognosis [52–60].

Whether the disparate findings of the studies cited above are due to differences in tumor stage, CCL2 being associated with a tumorigenic response in some cases and to a tumoricidal response in others, differing immune suppression mechanisms in different tumor types or the patient cohorts studied, or to some other factor is

not known. It is clear, however, that the role of CCL2 in tumorigenesis is likely to be affected by tumor-specific factors. The current study was undertaken to investigate serum CCL2 levels in mesothelioma patients. We found that serum CCL2 levels were increased in mesothelioma patients and that this increase was dependent on advancing mesothelioma stage.

## Methods

### Subjects

Healthy, unexposed volunteers (41 volunteers; 10 females and 31 males; age  $56 \pm 20.0$  years; Range 23–91 years): Serum samples were collected from teaching and research staff at the Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences and residents/patients at Nogoyashi Koseiin Medical Welfare Center Hospital (Koseiin Hospital). These subjects had no history of exposure to asbestos and were free from lung and pleural lesions on periodical (once or twice a year) institutional health examinations.

Healthy subjects possibly exposed to asbestos (356 subjects; 33 females and 323 males; age  $68.7 \pm 8.3$  years; Range 35–96 years): Serum samples were collected from patients who visited or were hospitalized in the Japan Labour Health and Welfare Organization Asahi Rosai Hospital and the Saiseikai Chuwa Hospital. All of the enrolled subjects possibly exposed to asbestos had certified documents issued by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare for the compensation of medical care. These subjects had no detectable asbestos-associated disease. Since the hospital records of patients not suffering from mesothelioma were not available to us, it is not known whether any of the subjects in this group had a health condition or treatment that would increase their serum CCL2 levels, for example see patient 356 (Additional file 1: Table S1). However, while there was a tendency for this group to have higher serum CCL2 levels compared to the healthy, unexposed volunteers, the difference between these groups was not statistically significant.

Mesothelioma patients (50 patients; 5 females and 45 males; age  $72.5 \pm 8.6$  years; Range 57–99 years): Serum samples were collected from patients who were hospitalized in the Okayama Rosai Hospital, Asahi Rosai Hospital, Saiseikai Chuwa Hospital, Daido Hospital, and Nagoya City University Hospital. The diagnosis of MPM was made by biopsy examination combined with chest computed tomography examinations. Histological types of MPM were sarcomatoid, epithelioid, and biphasic.

All participants were provided written informed consent before inclusion in the study. Serum samples were then obtained, coded, and stored in aliquots at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use.

### Assay method

Enzyme-linked immune-absorbent assay (ELISA) kits (CCL2: DCP00, R&D systems, Minneapolis, USA) were used for measuring CCL2, following the manufacturer's instructions. The minimum detectable level of human CCL2 ranged between 0.57 and 10.0 pg/ml for these ELISA kits. All samples had measured CCL2 levels above the minimum detectable levels.

### Statistics

In Table 1, patient age and serum CCL2 levels are presented as mean  $\pm$  SD. In Tables 2, 3, 4 and 5, Analysis of Variance (ANOVA) was used to calculate the estimated marginal means and standard errors. Fisher's exact test was used to test the significance of the differences of the nominal data (the data pertaining to gender). The Kruskal-Wallis (one-way ANOVA) test was used to test the significance of the differences in patient age. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare the estimated marginal means of serum CCL2 levels adjusted for the covariates of age and gender. The homogeneity of the variance of the serum CCL2 levels was tested using Welch's test. The significance of the differences between the means was tested using the Bonferroni test when the variance was homogenous and Tamhane's T2 test when the variance was not homogenous. *p*-values were determined using pairwise comparison tests (pairwise comparisons are shown in Additional file 3: Tables S3 - S8). *p*-values < 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were carried out with statistical software package SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

### Results

A summary of the gender, age, and serum CCL2 levels of the study subjects is shown in Table 1. Individual CCL2 levels are shown in Additional file 1: Table S1. The pairwise comparisons of the groups is shown in

Additional file 3: Tables S3 and S4. The mean CCL2 level in the serum of the mesothelioma patients is significantly elevated compared to the Possibly Exposed (no apparent disease) group, and this increase is dependent on the stage of the disease.

It is known that serum CCL2 levels increase with age [61–63], and as can be seen in Table 1 the mean CCL2 level in the serum of the Possibly Exposed (no apparent disease) group, age  $68.7 \pm 8.3$  yrs., is higher than that of the Unexposed (no apparent disease) group, age  $56.0 \pm 20.0$  yrs.: the age ranges of the study participants are shown in Additional file 2: Table S2. Analysis of the age of the patients using the Kruskal-Wallis (one-way ANOVA) test shows an age difference between the patients in the different groups ( $p < 0.05$ ). Fisher's exact test also shows a gender difference between groups ( $p < 0.05$ ): see Methods for the gender of the study participants. Therefore, the data was re-analyzed based on covariates of age (67.97) and gender (1.11). In Tables 2, 3, 4 and 5, Analysis of Variance (ANOVA) was used to calculate the estimated marginal means and standard error. Subsequently, Analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare the estimated marginal means adjusted for covariates of age and gender.

Tables 2 and 3 show the unadjusted serum CCL2 means and 95% confidence intervals and the estimated CCL2 means and 95% confidence intervals when the data is adjusted based on the covariates of age and gender. In Table 2, the data was adjusted using the Unexposed (no apparent disease), Possibly Exposed (no apparent disease), and Mesothelioma (all patients) groups. The pairwise comparisons of these groups is shown in Additional file 3: Table S5. In Table 3, the data was adjusted using the Unexposed (no apparent disease), Possibly Exposed (no apparent disease), and Mesothelioma stages 1–4 groups. The pairwise comparisons of these groups is shown in Additional file 3: Table S6. After adjusting the data, the estimated mean CCL2 level

**Table 1** Gender, age, and serum CCL2 levels of the study subjects. (Individual patient data is shown in Additional file 1: Table S1)

	Number of Patients	Gender		Age	Serum CCL2 (pg/ml)
		Women	Men		
Unexposed (no apparent disease)	41	10	31	$56.0 \pm 20.0$	$275.2 \pm 98.2$
Possibly Exposed (no apparent disease)	356	33	323	$68.7 \pm 8.3$	$307.5 \pm 117.7$
Mesothelioma (all patients)	50	5	45	$72.5 \pm 8.6$	$421.3 \pm 295.1^{a,b}$
Mesothelioma (stage 1 patients)	12	0	12	$72.8 \pm 9.1$	$289.9 \pm 115.4$
Mesothelioma (stage 2 patients)	5	0	5	$75.6 \pm 7.1$	$281.0 \pm 111.2$
Mesothelioma (stage 3 patients)	14	1	13	$74.3 \pm 10.7$	$486.0 \pm 333.4^{c,d}$
Mesothelioma (stage 4 patients)	19	4	15	$70.2 \pm 6.8$	$493.5 \pm 346.7^{c,d}$

<sup>a</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) group at  $p < 0.01$

<sup>b</sup>Different from the Possibly Exposed (no apparent disease) group at  $p < 0.05$

<sup>c</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) and the Possibly Exposed (no apparent disease) groups at  $p < 0.001$

<sup>d</sup>Different from the Mesothelioma (stage 1 patients) group at  $p < 0.01$



**Table 2** Serum CCL2 levels of the study subjects after adjusting the data for the covariates of gender and age

	Unadjusted Data (ANOVA)				Adjusted Data (ANCOVA)			
	Serum CCL2 (pg/ml)	Std Error	95% CI		Estimated Serum CCL2 (pg/ml)	Std Error	95% CI	
			Lower Limit	Upper Limit			Lower Limit	Upper Limit
Unexposed (no apparent disease)	275.2	22.9	230.2	320.3	303.5	24.2	256.0	351.1
Possibly Exposed (no apparent disease)	307.5	7.8	292.2	322.8	305.6	7.7	290.4	320.8
Mesothelioma (all patients)	421.3 <sup>a,c</sup>	20.8	380.5	462.1	411.8 <sup>b,c</sup>	20.8	370.9	452.6

<sup>a</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) group at  $p < 0.001$ <sup>b</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) group at  $p < 0.01$ <sup>c</sup>Different from the Possibly Exposed (no apparent disease) group at  $p < 0.001$ 

in the serum of the mesothelioma patients is significantly elevated compared to the Possibly Exposed (no apparent disease) group, and this increase is dependent on the stage of the disease.

Two patients in the Mesothelioma group, patients 31 and 50 (Additional file 1: Table S1), had extraordinarily high levels of serum CCL2. Removal of these two patients reduces the serum CCL2 levels in the mesothelioma all patients, stage 3 patients, and stage 4 patients groups to  $368.5 \pm 138.1$ ,  $402.7 \pm 123.2$ , and  $420.5 \pm 141.9$ , respectively. Tables 4 and 5 show the results when these two patients are removed from data analysis. Table 4 shows the unadjusted serum CCL2 means and 95% confidence intervals and the estimated CCL2 means and 95% confidence intervals when the data is adjusted based on the covariates of age and gender using the Unexposed (no apparent disease), Possibly Exposed (no apparent disease), and Mesothelioma (all patients) groups. The pairwise comparisons of these groups is shown in Additional file 3: Table S7. Table 5 shows the unadjusted serum CCL2 means and 95% confidence intervals and the estimated CCL2 means and 95% confidence intervals when the data is adjusted based on the covariates of age and gender using the Unexposed (no apparent disease), Possibly Exposed (no apparent disease), and Mesothelioma stages 1–4 groups. The pairwise comparisons of these groups is shown in Additional file 3: Table S8.

After removal of patients 31 and 50 from the data analysis, CCL2 levels in the mesothelioma patients are still significantly higher than the CCL2 levels in the Unexposed (no apparent disease) and the Possibly Exposed (no apparent disease) groups, and this increase is dependent on the stage of the disease.

## Discussion

In this study we measured the levels of CCL2 in the serum of 41 healthy volunteers who have not been exposed to asbestos, 356 healthy subjects who have possibly been exposed to asbestos, and 50 mesothelioma patients. The mean CCL2 level in the serum of the mesothelioma patients was significantly elevated compared to both the healthy volunteers who have not been exposed to asbestos and the healthy subjects who have possibly been exposed to asbestos (see Table 1). However, it is known that serum CCL2 levels increase with normal aging [61–63], and analysis of the age of the patients using the Kruskal-Wallis (one-way ANOVA) test showed an age difference between the patients in the Possibly Exposed (no apparent disease) and the mesothelioma groups. Fisher's exact test also showed a gender difference between these groups. Therefore, the data was re-analyzed based on covariates of age (67.97) and gender (1.11). Re-analysis of the data after adjusting for age and gender did not change the conclusions of the study:

**Table 3** Serum CCL2 levels of the study subjects after adjusting the data for the covariates of gender and age

	Unadjusted Data (ANOVA)				Adjusted Data (ANCOVA)			
	Serum CCL2 (pg/ml)	Std Error	95% CI		Estimated Serum CCL2 (pg/ml)	Std Error	95% CI	
			Lower Limit	Upper Limit			Lower Limit	Upper Limit
Unexposed (no apparent disease)	275.2	22.9	230.2	320.3	305.5	24.2	256.0	351.1
Possibly Exposed (no apparent disease)	307.5	7.8	292.2	322.8	305.4	7.7	290.4	320.8
Mesothelioma (stage 1 patients)	289.9	41.5	208.4	371.4	275.7	41.1	195.0	356.5
Mesothelioma (stage 2 patients)	281.0	64.4	154.7	407.3	261.0	63.6	136.0	386.0
Mesothelioma (stage 3 patients)	486.0 <sup>a,c,d</sup>	38.4	410.5	561.5	471.4 <sup>b,c,d</sup>	38.1	396.4	546.3
Mesothelioma (stage 4 patients)	493.5 <sup>a,c,d</sup>	33.0	428.7	558.3	492.5 <sup>a,c,d,e</sup>	32.7	428.3	556.7

<sup>a</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) group at  $p < 0.001$ <sup>b</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) group at  $p < 0.01$ <sup>c</sup>Different from the Possibly Exposed (no apparent disease) group at  $p < 0.001$ <sup>d</sup>Different from the Mesothelioma stage 1 patients group at  $p < 0.01$ <sup>e</sup>Different from the Mesothelioma stage 2 patients group at  $p < 0.05$

**Table 4** Serum CCL2 levels of the study subjects after removing patients 31 and 50 and adjusting the data for the covariates of gender and age

	Unadjusted Data (ANOVA)				Adjusted Data (ANCOVA)			
	Serum CCL2 (pg/ml)	Std Error	95% CI		Estimated Serum CCL2 (pg/ml)	Std Error	95% CI	
			Lower Limit	Upper Limit			Lower Limit	Upper Limit
Unexposed (no apparent disease)	275.2	18.5	238.9	311.6	308.6	19.3	270.7	346.4
Possibly Exposed (no apparent disease)	307.5	6.3	295.2	319.9	305.4	6.1	293.3	317.4
Mesothelioma (all patients)	368.5 <sup>a</sup>	17.1	334.9	402.1	356.0 <sup>b</sup>	16.9	322.8	389.2

<sup>a</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) and the Possibly Exposed (no apparent disease) groups at  $p < 0.01$ <sup>b</sup>Different from the Possibly Exposed (no apparent disease) groups at  $p < 0.05$ 

serum CCL2 was elevated in mesothelioma patients (see Table 2). Mesothelioma patients 31 and 50 (see Additional file 1: Table S1) had exceptionally high levels of CCL2. After removal of these two patients' data from analysis, serum CCL2 was still elevated in mesothelioma patients (see Table 4). Therefore, our data indicate that serum CCL2 levels were increased in mesothelioma patients and this increase was not dependent on the age of the patients in the Mesothelioma group or on the presence of the two patients in the Mesothelioma group with exceptionally high levels of serum CCL2. Elevated CCL2 in the serum of mesothelioma patients is in agreement with the high levels of CCL2 present in the pleural effusions of mesothelioma patients reported by Gueugnon et al. [64].

The increase in the serum levels of CCL2 in the mesothelioma patients was dependent on the stage of the disease (see Table 1). Reanalysis of the data adjusting for age and gender also indicated elevated levels of serum CCL2 depended on mesothelioma stage (see Tables 2 and 3). The dependence on mesothelioma stage was still apparent after removal of the two mesothelioma patients with exceptionally high levels of serum CCL2 from data analysis (see Tables 4 and 5). Therefore, as with the increase in the levels of CCL2 in the serum of mesothelioma patients, the dependence of this increase on disease stage was not due to the age of the patients in the

Mesothelioma group or on the presence of the two patients in the Mesothelioma group with exceptionally high levels of serum CCL2.

The mean CCL2 level in the serum of the healthy subjects who have possibly been exposed to asbestos was elevated compared to the healthy volunteers who have not been exposed to asbestos. However, as noted above, it is known that serum CCL2 levels increase during normal ageing [61–63]. Thus, the levels of CCL2 in the serum in these two groups followed the expected pattern, lower in the healthy unexposed group consisting of primarily younger patients and higher in the healthy possibly exposed group consisting of primarily older patients.

Several studies have reported that increased expression of CCL2 in tumor tissue is associated with advanced tumor stage and worse prognosis: These studies include patients with breast cancer [65–68], prostate cancer [69, 70], gastric cancer [71], colorectal cancer [72, 73], esophageal squamous cell carcinoma [74], head and neck squamous cell carcinoma [75], and glial tumors [47]. In agreement with these findings, a number of studies report elevated levels of CCL2 in the serum of cancer patients and/or an association between elevated serum CCL2 and poor prognosis: Moogooei et al. [47] and Pan et al. [48] report elevated levels of serum CCL2 in patients with glial tumors and lung cancer. Lu et al. [45] and Sharma et al. [49] report an association between

**Table 5** Serum CCL2 levels of the study subjects after removing patients 31 and 50 and adjusting the data for the covariates of gender and age

	Unadjusted Data (ANOVA)				Adjusted Data (ANCOVA)			
	Serum CCL2 (pg/ml)	Std Error	95% CI		Estimated Serum CCL2 (pg/ml)	Std Error	95% CI	
			Lower Limit	Upper Limit			Lower Limit	Upper Limit
Unexposed (no apparent disease)	275.2	18.3	239.3	311.2	305.5	24.2	256.0	351.1
Possibly Exposed (no apparent disease)	307.5	6.2	295.3	319.7	305.4	7.7	290.4	320.8
Mesothelioma (stage 1 patients)	289.9	33.8	223.5	356.4	275.7	41.1	195.0	356.5
Mesothelioma (stage 2 patients)	281.0	52.4	178.1	383.9	261.0	63.6	136.0	386.0
Mesothelioma (stage 3 patients)	402.7 <sup>b</sup>	32.5	338.9	466.5	471.4	38.1	396.4	546.3
Mesothelioma (stage 4 patients)	420.5 <sup>a,c,d</sup>	27.6	366.3	474.8	492.5 <sup>b,c,d</sup>	32.7	428.3	556.7

<sup>a</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) group at  $p < 0.001$ <sup>b</sup>Different from the Unexposed (no apparent disease) group at  $p < 0.05$ <sup>c</sup>Different from the Possibly Exposed (no apparent disease) group at  $p < 0.01$ <sup>d</sup>Different from the Mesothelioma stage 1 patients group at  $p < 0.05$

elevated serum CCL2 levels and poor prognosis in patients with prostate cancer, and Lu et al. [44] report an association between elevated serum CCL2 levels and poor prognosis in patients with nasopharyngeal cancer. Cai et al. [41], Wang et al. [50], Wu et al. [51], Lubowicka et al. [46], and Hefler et al. [42] report elevated levels of serum CCL2 in patients with lung, liver, gastric, breast, and ovarian cancer and that increased serum CCL2 was associated with poor prognosis. Lebrecht et al. [43] did not find a difference in serum CCL2 levels between breast cancer patients and normal donors, but they did find an association between serum CCL2 and poor prognosis.

However, there are also reports that increased expression of CCL2 in tumor tissue is associated with better prognosis: These studies include patients with gastric cancer [59], colorectal cancer [76], liver cancer [77], and non-small cell lung cancer [78]. There are also a number of studies, that report either that serum CCL2 levels in cancer patients are not related to clinical variables or that higher serum CCL2 levels are associated with a better prognosis and/or that lower serum CCL2 levels are associated with worse prognosis. Tas et al. [58], Tsaur et al. [60], and Monti et al. [56] found elevated serum CCL2 levels in patients with gastric, prostate, and pancreas cancer. However, Tas et al. report that while gastric cancer patients who responded to chemotherapy had lower serum CCL2 than non-responders, there was no association between serum CCL2 and any measured clinical variables; Tsaur et al. report that elevated serum CCL2 was negatively correlated with PSA value in prostate cancer patients; and Monti et al. report that elevated serum CCL2 was associated with increased survival in pancreas cancer patients. Farren et al. [54] also report that elevated serum CCL2 levels correlated with increased survival in pancreas cancer patients. Sullivan et al. [57] report that there was no difference in serum CCL2 levels between pancreas cancer patients and normal donors and that serum CCL2 did not correlate with any measured clinico-pathological parameters. Koper et al. [55], Ding et al. [53], and Tonouchi et al. [59] report that serum CCL2 levels were decreased in patients with astrocytic brain tumors, oral squamous cell carcinoma, and gastric cancer, and Tonouchi et al. report CCL2 levels tended to decrease in accordance with disease progression and that decreased serum CCL2 levels were associated with poor survival. Dehqanzada et al. [52] report that elevated serum CCL2 levels correlated with favorable prognostic variables in patients with breast cancer.

Thus, the association between serum CCL2 levels and different cancers appears to be variable. Since mesotheliomas are heavily infiltrated by macrophages [7–10] and likely to be infiltrated by MDSCs [33, 34], our finding that CCL2 is elevated in the serum of patients with advanced mesothelioma is consistent with a disease in

which the CCL2/CCR2 axis and myeloid-derived cells play an important part. Consequently, therapies that prove effective against other cancers in which the CCL2/CCR2 axis and myeloid-derived cells are associated with disease progression may also prove effective with mesothelioma patients. There is considerable interest in developing therapies that target CCL2/CCR2 and tumor-resident myeloid cells [5, 22, 79–85]. Numerous clinical trials employing these therapies as part of the treatment regimen have been carried out or are currently being pursued [86–94]. The success or failure of these trials will have important implications for the treatment of mesothelioma. Another aspect of increased CCL2 in the serum of mesothelioma patients is that it may be possible to use serum CCL2 to monitor a patient's response to treatment [95].

## Conclusions

CCL2 levels are elevated in mesothelioma patients and the increase is dependent on the stage of the disease. This is consistent with the premise that the CCL2/CCR2 axis and myeloid-derived cells play an important role in mesothelioma and disease progression. Other types of cancer also cause stage-dependent increases in serum CCL2. Therapies are being developed that target CCL2/CCR2 and tumor resident myeloid cells, and clinical trials are being pursued that use these therapies as part of the treatment regimen. The results of trials with patients with a similar pattern of CCL2 as mesothelioma patients will have important implications for the treatment of mesothelioma.

## Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6419-1>.

**Additional file 1: Table S1.** Serum CCL2 levels: Individual patient data.

**Additional file 2: Table S2.** Age of the study participants.

**Additional file 3: Table S3.** Pairwise comparisons of the Unexposed\_No apparent disease, Possibly Exposed\_no apparent disease, and Mesothelioma Patients groups. **Table S4.** Pairwise comparisons of the Unexposed\_no apparent disease, Possibly Exposed\_no apparent disease, and Mesothelioma Stage 1–4 groups. **Table S5.** Pairwise comparisons of the Unexposed\_no apparent disease, Possibly Exposed\_no apparent disease, and Mesothelioma Patients groups. **Table S6.** Pairwise comparisons of the Unexposed\_no apparent disease, Possibly Exposed\_no apparent disease, and Mesothelioma Stages 1–4 groups. **Table S7.** Pairwise comparisons of the Unexposed\_no apparent disease, Possibly Exposed\_no apparent disease, and Mesothelioma Patients groups, with patients 31 and 50 removed from data analysis. **Table S8.** Pairwise comparisons of the Unexposed\_no apparent disease, Possibly Exposed\_no apparent disease, and Mesothelioma Stages 1–4 groups, with patients 31 and 50 removed from data analysis.

## Abbreviations

CCL2: C-C motif chemokine ligand 2; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; MDSC: Myeloid-derived suppressor cell; MPM: Malignant pleural mesothelioma

**Acknowledgments**

None.

**Authors' contributions**

TK: Conception of the study, acquisition of patient samples, data analysis. NF: Acquisition of patient samples. TE: Data analysis and interpretation. T. Mori: Conception of the study. TOguri: Acquisition of patient samples. AN: Acquisition of patient samples. TY: Acquisition of patient samples. MK: Acquisition of patient samples. IU: Acquisition of patient samples. MN: Acquisition of patient samples. KY: Acquisition of patient samples. TT: Acquisition of patient samples. MT: Acquisition of patient samples. YY: Acquisition of patient samples. KT: Data analysis and interpretation. YM: Data analysis and interpretation. JX: Draft the manuscript. ST: Data interpretation, draft the manuscript. MA: Perform ELISAs, draft the manuscript. WTA: Perform ELISAs, draft the manuscript. DBA: Perform ELISAs, draft the manuscript. HT: Conception of the study, draft the manuscript. All authors have read and approved the manuscript.

**Funding**

This study was supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (Grant Numbers: 14030101–01, 13801370, 16768893) and by the Princess Takamatsu Cancer Research Fund (Grant Number: 'H24'). The funding bodies had no role in the design of the study, data collection, analysis, or interpretation of data, the writing of the manuscript, or the decision to submit the manuscript for publication.

**Availability of data and materials**

All data is available in Addition file S1.

**Ethics approval and consent to participate**

All participants were provided written informed consent before inclusion in the study. This study was conducted under the approval of the ethics committees of the Nogoyashi Koseiin Medical Welfare Center Hospital, Okayama Rosai Hospital, Asahi Rosai Hospital, Saiseikai Chuwa Hospital, Daido Hospital, and Nagoya City University for the use of materials and analysis.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Author details**

<sup>1</sup>Japan Organization of Occupational Health and Safety, Research Center for Asbestos-related Diseases, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan. <sup>2</sup>Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan. <sup>3</sup>Department of Healthcare Policy and Management, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan. <sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan. <sup>5</sup>Japan Organization of Occupational Health and Safety, Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital, Owariasahi, Japan. <sup>6</sup>Department of Respiratory Medicine, Daido Hospital, Nagoya, Japan. <sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Saiseikai Chuwa Hospital, Sakurai, Nara, Japan. <sup>8</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Nara Medical Center, Nara, Japan. <sup>9</sup>Department of Medicine and Physical Medicine and Rehabilitation, Nagoya City Koseiin Medical Welfare Center, Nagoya, Japan. <sup>10</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan. <sup>11</sup>Department of Immunology, College of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei, China. <sup>12</sup>Nanotoxicology Project Lab, Nagoya City University, 3-1 Tanabedohri, Mizuho-ku, Nagoya 467-8603, Japan. <sup>13</sup>Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan. <sup>14</sup>Department of Forensic Medicine and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Beni-Suef University, Beni-Suef, Egypt.

Received: 17 August 2019 Accepted: 1 December 2019

Published online: 10 December 2019

**References**

1. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some inorganic and organometallic compounds. Volume 2. A Review of Human Carcinogens. Lyon, France, 1973. 1973.
2. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. Volume 100C. A Review of Human Carcinogens. Lyon, France, 2012. 2012.
3. Vainio H, Oksa P, Tuomi T, Vehmas T, Wolff H. Helsinki criteria update 2014: asbestos continues to be a challenge for disease prevention and attribution. *Epidemiol Prev.* 2016;40(1 Suppl 1):15–9.
4. Furuya S, Chimed-Ochir O, Takahashi K, David A, Takala J. Global asbestos disaster. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):E1000.
5. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 14(7):399–416.
6. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010;141(1):39–51.
7. Burt BM, Rodig SJ, Tilleman TR, Elbardissi AW, Bueno R, Sugarbaker DJ. Circulating and tumor-infiltrating myeloid cells predict survival in human pleural mesothelioma. *Cancer.* 2011;117(22):5234–44.
8. Cornelissen R, Lievense LA, Maat AP, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Bogers AJ, Hegmans JP, Aerts JG. Ratio of intratumoral macrophage phenotypes is a prognostic factor in epithelioid malignant pleural mesothelioma. *PLoS One.* 2014;9(9):e106742.
9. Hegmans JP, Hemmes A, Hammad H, Boon L, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Mesothelioma environment comprises cytokines and T-regulatory cells that suppress immune responses. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1086–95.
10. Lievense LA, Bezemer K, Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-associated macrophages in thoracic malignancies. *Lung Cancer.* 2013;80(3):256–62.
11. Murray PJ. Nonresolving macrophage-mediated inflammation in malignancy. *FEBS J.* 2018;285(4):641–53.
12. Chene AL, d'Almeida S, Blondy T, Tabiasco J, Deshayes S, Fonteneau JF, Cellerin L, Delneste Y, Gregoire M, Blanquart C. Pleural effusions from patients with mesothelioma induce recruitment of monocytes and their differentiation into M2 macrophages. *J Thorac Oncol.* 2016;11(10):1765–73.
13. Mills CD, Lenz LL, Harris RA. A breakthrough: macrophage-directed Cancer immunotherapy. *Cancer Res.* 2016;76(3):513–6.
14. Takeya M, Komohara Y. Role of tumor-associated macrophages in human malignancies: friend or foe? *Pathol Int.* 2016;66(9):491–505.
15. Italiani P, Boraschi D. New insights into tissue macrophages: from their origin to the development of memory. *Immune Netw.* 2015;15(4):167–76.
16. Mantovani A. From phagocyte diversity and activation to probiotics: back to Metchnikoff. *Eur J Immunol.* 2008;38(12):3269–73.
17. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014;6:13.
18. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122(3):787–95.
19. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66(1):1–9.
20. Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2014;6(3): 1670–90.
21. Hao NB, Lu MH, Fan YH, Cao YL, Zhang ZR, Yang SM. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:948098.
22. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014;41(1):49–61.
23. Ai L, Mu S, Wang Y, Wang H, Cai L, Li W, Hu Y. Prognostic role of myeloid-derived suppressor cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1220.
24. Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, Garrett-Mayer E, Cole DJ, Montero AJ. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(1):49–59.
25. Dumitru CA, Moses K, Trellakis S, Lang S, Brandau S. Neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: immunophenotyping, cell



- biology and clinical relevance in human oncology. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61(8):1155–67.
26. Ohki S, Shibata M, Gonda K, Machida T, Shimura T, Nakamura I, Ohtake T, Koyama Y, Suzuki S, Ohto H, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells are increased and correlate to immune suppression, inflammation and hypoproteinemia in patients with cancer. *Oncol Rep.* 2012;28(2):453–8.
  27. Okla K, Wertel I, Wawruszak A, Bobinski M, Kotarski J. Blood-based analyses of cancer: circulating myeloid-derived suppressor cells - is a new era coming? *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(6):376–407.
  28. Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol.* 2018;19(2):108–19.
  29. Zhang S, Ma X, Zhu C, Liu L, Wang G, Yuan X. The role of myeloid-derived suppressor cells in patients with solid tumors: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164514.
  30. Tan Z, Zhou J, Cheung AK, Yu Z, Cheung KW, Liang J, Wang H, Lee BK, Man K, Liu L, et al. Vaccine-elicited CD8+ T cells cure mesothelioma by overcoming tumor-induced immunosuppressive environment. *Cancer Res.* 2014;74(21):6010–21.
  31. Veltman JD, Lambers ME, van Nimwegen M, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Aerts JG, Hegmans JP. COX-2 inhibition improves immunotherapy and is associated with decreased numbers of myeloid-derived suppressor cells in mesothelioma. *Celecoxib influences MDSC function.* *BMC Cancer.* 2010;10:464.
  32. Yu Z, Tan Z, Lee BK, Tang J, Wu X, Cheung KW, Lo NT, Man K, Liu L, Chen Z. Antigen spreading-induced CD8+ T cells confer protection against the lethal challenge of wild-type malignant mesothelioma by eliminating myeloid-derived suppressor cells. *Oncotarget.* 2015;6(32):32426–38.
  33. Minnema-Luiting J, Vroman H, Aerts J, Cornelissen R. Heterogeneity in immune cell content in malignant pleural mesothelioma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):E1041.
  34. Yap TA, Aerts JG, Popat S, Fennell DA. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(8):475–88.
  35. Conti I, Rollins BJ. CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) and cancer. *Semin Cancer Biol.* 2004;14(3):149–54.
  36. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interf Cytokine Res.* 2009;29(6):313–26.
  37. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy. *Eur J Cancer.* 2006;42(6):717–27.
  38. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(7):540–50.
  39. Huang B, Lei Z, Zhao J, Gong W, Liu J, Chen Z, Liu Y, Li D, Yuan Y, Zhang GM, et al. CCL2/CCR2 pathway mediates recruitment of myeloid suppressor cells to cancers. *Cancer Lett.* 2007;252(1):86–92.
  40. Sica A, Porta C, Morlacchi S, Banfi S, Strauss L, Rimoldi M, Totaro MG, Riboldi E. Origin and functions of tumor-associated myeloid cells (TAMCs). *Cancer Microenviron.* 2012;5(2):133–49.
  41. Cai Z, Chen Q, Chen J, Lu Y, Xiao G, Wu Z, Zhou Q, Zhang J. Monocyte chemotactic protein 1 promotes lung cancer-induced bone resorptive lesions in vivo. *Neoplasia.* 2009;11(3):228–36.
  42. Heffler L, Tempfer C, Heinze G, Mayerhofer K, Breitenacker G, Leodolter S, Reinthaller A, Kainz C. Monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 1999;81(5):855–9.
  43. Lebrecht A, Grimm C, Lantzscht T, Ludwig E, Heffler L, Ulbrich E, Koelbl H. Monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients with breast cancer. *Tumour Biol.* 2004;25(1–2):14–7.
  44. Lu X, Qian CN, Mu YG, Li NW, Li S, Zhang HB, Li SW, Wang FL, Guo X, Xiang YQ. Serum CCL2 and serum TNF-alpha—two new biomarkers predict bone invasion, post-treatment distant metastasis and poor overall survival in nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer.* 2011;47(3):339–46.
  45. Lu Y, Chen Q, Corey E, Xie W, Fan J, Mizokami A, Zhang J. Activation of MCP-1/CCR2 axis promotes prostate cancer growth in bone. *Clin Exp Metastasis.* 2009;26(2):161–9.
  46. Lubowicka E, Przylipek A, Zajkowska M, Piskor BM, Malinowski P, Fiedorowicz W, Lawicki S. Plasma chemokine CCL2 and its receptor CCR2 concentrations as diagnostic biomarkers for breast Cancer patients. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2124390.
  47. Moogooei M, Shamaei M, Khorramdelazad H, Fattahpour S, Seyedmehdi SM, Moogooei M, Hassanshahi G, Kalantari Khandani B. The intricate expression of CC chemokines in glial tumors: evidence for involvement of CCL2 and CCL5 but not CCL11. *Acta Med Iran.* 2015;53(12):770–7.
  48. Pan YW, Zhou ZG, Wang M, Dong JQ, Du KP, Li S, Liu YL, Lv PJ, Gao JB. Combination of IL-6, IL-10, and MCP-1 with traditional serum tumor markers in lung cancer diagnosis and prognosis. *Genet Mol Res.* 2016;15(4). <https://doi.org/10.4238/gmr15048949>.
  49. Sharma J, Gray KP, Harshman LC, Evan C, Nakabayashi M, Fichorova R, Rider J, Mucci L, Kantoff PW, Sweeney CJ. Elevated IL-8, TNF-alpha, and MCP-1 in men with metastatic prostate cancer starting androgen-deprivation therapy (ADT) are associated with shorter time to castration-resistance and overall survival. *Prostate.* 2014;74(8):820–8.
  50. Wang WW, Ang SF, Kumar R, Heah C, Utama A, Tania NP, Li H, Tan SH, Poo D, Choo SP, et al. Identification of serum monocyte chemoattractant protein-1 and prolactin as potential tumor markers in hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2013;8(7):e68904.
  51. Wu J, Liu X, Wang Y. Predictive value of preoperative serum CCL2, CCL18, and VEGF for the patients with gastric cancer. *BMC Clin Pathol.* 2013;13:15.
  52. Dehqanzada ZA, Storrer CE, Hueman MT, Foley RJ, Harris KA, Jama YH, Kao TC, Shriver CD, Ponniah S, Peoples GE. Correlations between serum monocyte chemotactic protein-1 levels, clinical prognostic factors, and HER-2/neu vaccine-related immunity in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2006;12(2):478–86.
  53. Ding L, Li B, Zhao Y, Fu YF, Hu EL, Hu QG, Ni YH, Hou YY. Serum CCL2 and CCL3 as potential biomarkers for the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2014;35(10):10539–46.
  54. Farren MR, Mace TA, Geyer S, Mikhail S, Wu C, Ciombor K, Tahiri S, Ahn D, Noonan AM, Villalona-Calero M, et al. Systemic immune activity predicts overall survival in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(10):2565–74.
  55. Koper OM, Kaminska J, Sawicki K, Reszec J, Rutkowski R, Jadeszko M, Mariak Z, Dymicka-Piekarska V, Kemona H. Cerebrospinal fluid and serum IL-8, CCL2, and ICAM-1 concentrations in astrocytic brain tumor patients. *Ir J Med Sci.* 2018;187(3):767–75.
  56. Monti P, Leone BE, Marchesi F, Balzano G, Zerbi A, Scaltrini F, Pasquali C, Calori G, Pessi F, Sperti C, et al. The CC chemokine MCP-1/CCL2 in pancreatic cancer progression: regulation of expression and potential mechanisms of antitumoral activity. *Cancer Res.* 2003;63(21):7451–61.
  57. Sullivan J, Gong Q, Hyslop T, Lavu H, Chiptitsyna G, Yeo CJ, Ararat HA. Serum monocyte chemoattractant protein-1 in pancreatic cancer. *J Oncol.* 2011;2011:518394.
  58. Tas F, Karabulut S, Serilmez M, Karabulut M, Duranyildiz D. Elevated circulating monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1/CCL-2) level may be an unfavorable predictive factor to platinum- and taxane-based combination chemotherapy in patients with gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(1):127–31.
  59. Tonouchi H, Miki C, Tanaka K, Kusunoki M. Profile of monocyte chemoattractant protein-1 circulating levels in gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(7):830–3.
  60. Tsaor I, Noack A, Makarevic J, Oppermann E, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Borgmann H, Huesch T, Gust KM, Reiter M, et al. CCL2 chemokine as a potential biomarker for prostate Cancer: a pilot study. *Cancer Res Treat.* 2015;47(2):306–12.
  61. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Ferrari SM, Paolicchi A, Romagnani P, Serio M, Ferrannini E. Increase of CXCL10 and CC chemokine CCL2 serum levels in normal ageing. *Cytokine.* 2006;34(1–2):32–8.
  62. Gerli R, Monti D, Bistoni O, Mazzone AM, Peri G, Cossarizza A, Di Gioacchino M, Cesarotti ME, Doni A, Mantovani A, et al. Chemokines, sTNF-Rs and sCD30 serum levels in healthy aged people and centenarians. *Mech Ageing Dev.* 2000;121(1–3):37–46.
  63. Inadera H, Egashira K, Takemoto M, Ouchi Y, Matsushima K. Increase in circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 with aging. *J Interf Cytokine Res.* 1999;19(10):1179–82.
  64. Gueugnon F, Ledercq S, Blanquart C, Sagan C, Cellerin L, Padieu M, Perigaud C, Scherpereel A, Gregoire M. Identification of novel markers for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Pathol.* 2011;178(3):1033–42.
  65. Saji H, Koike M, Yamori T, Saji S, Seiki M, Matsushima K, Toi M. Significant correlation of monocyte chemoattractant protein-1 expression with neovascularization and progression of breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92(5):1085–91.
  66. Ueno T, Toi M, Saji H, Muta M, Bando H, Kuroi K, Koike M, Inadera H, Matsushima K. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 in macrophage recruitment, angiogenesis, and survival in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6(8):3282–9.

67. Valkovic T, Lucin K, Krstulja M, Dobi-Babic R, Jonjic N. Expression of monocyte chemotactic protein-1 in human invasive ductal breast cancer. *Pathol Res Pract*. 1998;194(5):335–40.
68. Wang J, Zhuang ZG, Xu SF, He Q, Shao YG, Ji M, Yang L, Bao W. Expression of CCL2 is significantly different in five breast cancer genotypes and predicts patient outcome. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15684–91.
69. Lu Y, Cai Z, Galson DL, Xiao G, Liu Y, George DE, Melhem MF, Yao Z, Zhang J. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) acts as a paracrine and autocrine factor for prostate cancer growth and invasion. *Prostate*. 2006;66(12):1311–8.
70. Shirotake S, Miyajima A, Kosaka T, Tanaka N, Kikuchi E, Mikami S, Okada Y, Oya M. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 through angiotensin II type 1 receptor in prostate cancer. *Am J Pathol*. 2012;180(3):1008–16.
71. Tao LL, Shi SJ, Chen LB, Huang GC. Expression of monocyte chemotactic protein-1/CCL2 in gastric cancer and its relationship with tumor hypoxia. *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4421–7.
72. Bailey C, Negus R, Morris A, Ziprin P, Goldin R, Allavena P, Peck D, Darzi A. Chemokine expression is associated with the accumulation of tumour associated macrophages (TAMs) and progression in human colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2007;24(2):121–30.
73. Yoshidome H, Kohno H, Shida T, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Nakatani Y, Miyazaki M. Significance of monocyte chemoattractant protein-1 in angiogenesis and survival in colorectal liver metastases. *Int J Oncol*. 2009;34(4):923–30.
74. Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M, Yasui W, Mukaida N, Haruma K, Chayama K. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2002;102(3):220–4.
75. Ji WT, Chen HR, Lin CH, Lee JW, Lee CC. Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) modulates pro-survival signaling to promote progression of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(2):e88952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088952>. eCollection 2014.
76. Watanabe H, Miki C, Okugawa Y, Toiyama Y, Inoue Y, Kusunoki M. Decreased expression of monocyte chemoattractant protein-1 predicts poor prognosis following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(12):1800–5.
77. Chew V, Tow C, Teo M, Wong HL, Chan J, Gehring A, Loh M, Bolze A, Quek R, Lee VK, et al. Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol*. 2010;52(3):370–9.
78. Zhang XW, Qin X, Qin CY, Yin YL, Chen Y, Zhu HL. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and CC chemokine receptor 2 in non-small cell lung cancer and its significance. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(3):563–70.
79. Bonecchi R, Mollica Poeta V, Capucetti A, Massara M. Chemokines and chemokine receptors: new targets for cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:379.
80. Bonelli S, Geeraerts X, Bolli E, Keirse J, Kiss M, Pombo Antunes AR, Van Damme H, De Vlaminc K, Movahedi K, Laoui D, et al. Beyond the M-CSF receptor - novel therapeutic targets in tumor-associated macrophages. *FEBS J*. 2018;285(4):777–87.
81. Chun E, Lavoie S, Michaud M, Gallini CA, Kim J, Soucy G, Odze R, Glickman JN, Garrett WS. CCL2 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing Polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell population and function. *Cell Rep*. 2015;12(2):244–57.
82. Draghiciu O, Lubbers J, Nijman HW, Daemen T. Myeloid derived suppressor cells-an overview of combat strategies to increase immunotherapy efficacy. *Oncoimmunology*. 2015;4(1):e954829.
83. Draghiciu O, Nijman HW, Hoogeboom BN, Meijerhof T, Daemen T. Sunitinib depletes myeloid-derived suppressor cells and synergizes with a cancer vaccine to enhance antigen-specific immune responses and tumor eradication. *Oncoimmunology*. 2015;4(3):e989764.
84. Lesokhin AM, Hohl TM, Kitano S, Cortez C, Hirschhorn-Cymerman D, Avogadri F, Rizzuto GA, Lazarus JJ, Pamer EG, Houghton AN, et al. Monocytic CCR2(+) myeloid-derived suppressor cells promote immune escape by limiting activated CD8 T-cell infiltration into the tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2012;72(4):876–86.
85. Nywening TM, Belt BA, Cullinan DR, Panni RZ, Han BJ, Sanford DE, Jacobs RC, Ye J, Patel AA, Gillanders WE, et al. Targeting both tumour-associated CXCR2(+) neutrophils and CCR2(+) macrophages disrupts myeloid recruitment and improves chemotherapeutic responses in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut*. 2018;67(6):1112–23.
86. Du L, Che Z, Wang-Gillam A. Promising therapeutics of gastrointestinal cancers in clinical trials. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(3):524–33.
87. Elliott LA, Doherty GA, Sheahan K, Ryan EJ. Human tumor-infiltrating myeloid cells: phenotypic and functional diversity. *Front Immunol*. 2017;8:86.
88. Fleming V, Hu X, Weber R, Nagibin V, Groth C, Altevogt P, Utikal J, Umansky V. Targeting myeloid-derived suppressor cells to bypass tumor-induced immunosuppression. *Front Immunol*. 2018;9:398.
89. Lim SY, Yuzhalin AE, Gordon-Weeks AN, Muschel RJ. Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis. *Oncotarget*. 2016;7(19):28697–710.
90. Majety M, Runza V, Lehmann C, Hoves S, Ries CH. A drug development perspective on targeting tumor-associated myeloid cells. *FEBS J*. 2018;285(4):763–76.
91. Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, Belt BA, Panni RZ, Cusworth BM, Toriola AT, Nieman RK, Worley LA, Yano M, et al. Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-Centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):651–62.
92. Poh AR, Ernst M. Targeting macrophages in Cancer: from bench to bedside. *Front Oncol*. 2018;8:49.
93. Ries CH, Cannarile MA, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, Rey-Giraud F, Pradel LP, Feuerhake F, Klamann I, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*. 2014;25(6):846–59.
94. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015;27(4):462–72.
95. Lu J, Zhong H, Chu T, Zhang X, Li R, Sun J, Zhong R, Yang Y, Alam MS, Lou Y, et al. Role of anlotinib-induced CCL2 decrease in anti-angiogenesis and response prediction for nonsmall cell lung cancer therapy. *Eur Respir J*. 2019;53(3).

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



# Current evidence and future perspectives of immune-checkpoint inhibitors in unresectable malignant pleural mesothelioma

Katsuyuki Hotta,<sup>1</sup> Nobukazu Fujimoto<sup>2</sup>

**To cite:** Hotta K, Fujimoto N. Current evidence and future perspectives of immune-checkpoint inhibitors in unresectable malignant pleural mesothelioma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;**8**:e000461. doi:10.1136/jitc-2019-000461

Accepted 04 February 2020

## ABSTRACT

Platinum-based chemotherapy is commonly used as the standard first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM). However, in recent times, immune-checkpoint inhibitors (ICIs) have led to a paradigm shift. Herein, we review relevant literature and ongoing trials of ICIs used as both first-line and salvage therapies. Specifically, in the Japanese single-arm, phase II trial, the MERIT trial, nivolumab, an antiprogrammed cell death 1 (PD-1) antibody showed favorable efficacy when used as a salvage therapy. Currently, multiple ICI monotherapy or combination therapy trials have been conducted, which could provide further evidence. Among available ICIs, the anti-PD-1 antibody is promising for unresectable MPM, despite the limited efficacy of anti-CTLA4 monotherapy. Ongoing studies will further confirm the potential efficacy of ICIs for MPM, as observed across other malignancies. It is also crucial to identify any clinically useful predictive biomarkers that could reveal ICIs with maximal effects in MPM.

## INTRODUCTION

With increasing utilization of asbestos, the incidence of mesothelioma is considered to increase worldwide. Asbestos consumption in the USA has rapidly declined over the last 40 years, which has resulted in a considerable decline in mesothelioma incidence.<sup>1</sup> In Japan, the number of deaths had increased from 500 in 1995 to 1550 in 2016. Mesothelioma manifests mainly in the pleura, peritoneum and pericardium, although most commonly in the pleura.<sup>2</sup>

The major role of chronic inflammation and local tumor suppression in tumorigenesis observed in some experimental models led to the investigation of immunotherapy for malignant pleural mesothelioma (MPM).<sup>3</sup> There have been intensive investigations on the efficacy and safety of immune-checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of unresectable advanced diseases.<sup>4 5</sup> Herein, we highlight relevant study results, as well as designs

and concepts of ongoing studies in both first-line and salvage settings.

## Known biology

Among approximately 400 different mineral fibers present in nature, six fibers (amphiboles fibers (crocidolite, actinolite, tremolite, anthophyllite and amosite) and serpentine fiber (chrysotile)) are called as 'asbestos'.<sup>6</sup> They are carcinogenic and have been associated with mesothelioma.<sup>6 7</sup> Furthermore, exposure of the chest to therapeutic ionizing radiation, usually performed to treat lymphomas, has been causally linked to mesothelioma, especially in young patients.<sup>8–10</sup>

The accumulation of genetic aberrations can induce malignancies. Recently, The Cancer Genome Atlas program investigated genetic alterations in mesotheliomas using next-generation sequencing (NGS).<sup>11</sup> The results revealed frequent mutations in BAP1, CDKN2A, NF2, TP53, LATS2 and SETD2.<sup>11 12</sup> Recently, a considerably higher number of genetic alterations in mesotheliomas has been detected than that detected by NGS, including point mutations, minute deletions and copy number changes.<sup>13 14</sup> Furthermore, the vast array of genetic alterations in mesothelioma may lead to producing neoantigens, which correlate with the clonal expansion of tumor-infiltrating T lymphocytes.<sup>13 15</sup> These findings suggest that, in contrast to the hypotheses based on NGS studies, mesothelioma may be immunogenic.<sup>15</sup>

## Rationale for the development of immunotherapy

A hallmark of cancer is immune evasion, in which the immune system does not mount an effective antitumor response.<sup>16</sup> Programmed cell death 1 (PD-1) is a negative costimulatory receptor expressed primarily on the surface of activated T cells<sup>17 18</sup> and is involved in maintaining peripheral tolerance. The binding of PD-1 to one of its ligands, PD-L1 or PD-L2,



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

<sup>1</sup>Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

<sup>2</sup>Department of Medical Oncology and Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

## Correspondence to

Dr Katsuyuki Hotta;  
khotta@okayama-u.ac.jp



can inhibit a cytotoxic T-cell response.<sup>19 20</sup> Tumors can co-opt this pathway to escape T-cell-induced antitumor activity.<sup>21–23</sup>

The biology of MPM shows significant heterogeneity in both tumor and the microenvironment. Several studies, on T-cell-inhibitory receptors and chemokines, have indicated the prognostic role of lymphocytes and the occurrence of immunosuppression in MPM.<sup>24 25</sup> In a melanoma model, PD-1 blockade increased the proportion of antigen-specific CTLs that recognized melanoma targets by degranulation, suggesting increased recognition efficiency for cognate peptide.<sup>26</sup> The increased frequency and absolute number of antigen-specific CTLs by PD-1 blockade resulted from augmented proliferation, and not decreased apoptosis. These findings have led to the extensive development of agents blocking immun checkpoints and their clinical investigation in various malignancies including MPM.

### Biomarker in the ICI treatment of MPM

Some sensitive and specific immunohistochemistry markers including calretinin and WT1 are used for diagnosing mesothelioma.<sup>4</sup> However, markers for treatment efficiency have not been established. Generally, PD-L1 expression level is used as the representative maker for predicting the efficacy of ICIs. In the ICI monotherapy with the salvage setting in non-squamous cell non-small-cell lung cancer, the PD-L1 expression level affected the survival efficacy,<sup>27</sup> while its influence was weakened when combined with platinum-based chemotherapy in the first-line setting.<sup>28</sup>

In MPM, 20%–70% of the specimens tested are usually PD-L1 positive.<sup>29</sup> Such a wide range can be attributed to several factors. It could be because tumors are heterogeneous in nature.<sup>4</sup> It could be partially attributed to the antibodies used; SP-263 is the most commonly used antibody,<sup>30–32</sup> and the others include clones E1L3N and 28–8.<sup>33</sup> Furthermore, the histological subtype influences its frequency; PD-L1 expression is higher in non-epithelial mesotheliomas.<sup>34</sup> The cut-off levels of PD-L1 positivity vary among trials.<sup>35</sup> Considering that the positive rates were reported from different small studies with a small number of accrued patients, the data may be limited and actual rates of expression have hardly been studied. In addition to this, whether the ICI efficacy is truly dependent on the PD-L1 expression level is still controversial.

### ICIs in the first-line settings

The standard treatment for unresectable, advanced malignant mesothelioma is chemotherapy, although with a very poor prognosis.<sup>36</sup> Similar to its use in non-small-cell lung cancer,<sup>37–44</sup> cisplatin (CDDP) and pemetrexed (PEM) combination therapy (CDDP/PEM) approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2004, is strongly recommended as the first-line treatment for mesothelioma.<sup>45</sup> Moreover, molecularly targeted agents have been developed to augment cytotoxic chemotherapy. For instance, a randomized phase III MAPS study showed

that adding bevacizumab to platinum doublets improved survival (HR of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS): 0.77 (95% CI: 0.62 to 0.95);  $p=0.0167$  and 0.61 (0.50 to 0.75);  $p<0.0001$ , respectively).<sup>46</sup> However, this regimen is yet to be approved by the FDA. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study, the LUME-Meso trial of CDDP and PEM with or without nintedanib, a multikinase inhibitor for unresectable epithelioid MPM, showed that the primary endpoint, PFS, was not met.<sup>47</sup> Even with such an aggressive chemotherapy, OS for unresectable mesothelioma remains  $\leq 12$  months.<sup>48</sup>

Given the limitations in the efficacy of existing cytotoxic chemotherapy in MPM and recent advances in tumor immunology across various malignancies, ICIs have been investigated for the treatment of unresectable mesothelioma. A single-arm, Durvalumab with First-line Chemotherapy in Mesothelioma study examined treatment efficacy after adding durvalumab, a PD-L1 inhibitor, to CPPD/PEM, in 54 patients with untreated, unresectable MPM<sup>49</sup> (table 1). PFS (the primary endpoint) at 6 months was 57%, and the objective response rate (ORR) was 48%, with a median duration of response of 6.5 months. Immune-related adverse events of grade 3 and higher, occurred in eight patients (15%), including lipase elevation ( $n=1$ ), pancreatitis ( $n=1$ ) and renal impairment ( $n=1$ ).

The Canadian Cancer Trials Group has launched a phase II/III study for unresectable MPM, to verify treatment efficacy following the addition of pembrolizumab, a PD-1 antibody, to the standard CPPD/PEM (NCT02784171) (table 2). The use of durvalumab as the first-line immunotherapy is also under evaluation, sponsored by PrECOG (NCT02899195). Japanese investigators are also conducting an exploratory phase II trial, using nivolumab combined with the standard CPPD/PEM, in patients with untreated, unresectable MPM.<sup>50</sup> Furthermore, a large-scale, randomized phase III study, the CheckMate 743 study is currently investigating the survival advantage of the nivolumab/ipilimumab combination immunotherapy, versus platinum/PEM, in 606 patients with untreated, unresectable MPM (NCT02899299).

### Single-agent ICI therapy in the salvage setting

Although the salvage setting is discussed before advancements in the first-line setting, currently available agents in the salvage setting rarely work in MPM, with a median survival time (MST) of  $\leq 6$  months.<sup>51</sup> Vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, was proven not to have any survival advantage in a placebo-controlled randomized phase III trial, the VANTAGE-014 trial,<sup>52</sup> without earlier trial result confirmation.

Thus far, four ICIs have been tested as an immunotherapy against relapsed tumors (table 1). A single-center, single-arm phase II study, the NivoMes trial, with single-agent nivolumab, an anti-PD-1 antibody showed that 16 (47%) of the 34 registered patients with recurrent MPM achieved disease control at 12 weeks (8 with

**Table 1** Relevant trial results

Trial name	Year	Phase	RCT	Drug	Primary endpoint	No	PS 0-1	No of sarcomatoid histology	ORR	mPFS (mo)	MST (mo)	Pneumonitis*	Ref.
<b>Frontline setting</b>													
DREAM			No	Durvalumab	PFS, OR	54	100%	–	48%	6.9	–	NR	49
<b>Salvage setting</b>													
<Single agent>													
MERIT	2018	2	No	Nivolumab	OR	34	100%	3 (9%)	29%	6.1	17.3	6%	54
NivoMes	2018	2	No	Nivolumab	DCR	34	100%	2 (6%)	24%	2.6	11.8	12%	53
KN-028†,‡	2017	1b	No	Pembrolizumab	Safety	25	100%	2 (8%)	20%	5.4	18	NR	55
Chicago group	2018	2	No	Pembrolizumab	OR	65	100%	5 (8%)	19%	4.5	11.5	3%	56
JAVELIN	2019	1b	No	Avelumab	OR	53	100%	2 (4%)	9%	4.1	10.7	6%	57
Italian group	2013	2	No	Tremelimumab	OR	29	79%	3 (10%)	7%	6.2	10.7	NR	58
Italian group	2015	2	No	Tremelimumab	irOR	29	79%	1 (3%)	3%	–	–	NR	59
DETERMINE	2017	2b	Yes	Tremelimumab	OS	382	99%	22 (6%)	5%	2.8	7.7§	NR	60
<Combination>													
NIBIT-MESO-1¶	2018	2	No	Tremelimumab/durvalumab	irOR	40	100%	2 (5%)	28%	5.7	16.6	NR	30
MAPS2	2019	2	Yes	Nivolumab/ipilimumab	DCR	62	98%	9 (15%)**	28%	5.6	15.9	2%	31
INITIATE	2019	2	No	Nivolumab	DCR	63	97%	11 (17%)**	19%	4.0	11.9	2%	32
				Nivolumab/ipilimumab		34	100%	3 (9%)	29%	6.2	NR	NR	

\*Any grade.

†Those with the following conditions were eligible: (1) failed standard therapy and (2) unable to receive standard therapy.

‡Those with PD-L1-positive tumors were registered.

§OS-HR of 0.92 with a 95% CI 0.76 to 1.12.

¶Subjects who refused the first line platinum-based chemotherapy, or those with disease progression after a maximum of one line of platinum-based therapy, were eligible.

\*\*Including biphasic histology.

DCR, disease control rate; DREAM, Durvalumab with First-Line Chemotherapy in Mesothelioma; irOR, immune-related objective response; MST, median survival time; NR, not reported; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; RCT, randomized controlled trial.

**Table 2** Ongoing relevant trials

Trial	Country	Phase	RCT	Regimen	Primary endpoint	No of planned pts	PS	Study start date	Registration no
Front-line setting									
Canadian group	Canada	2/3	Yes	Cis-pem±pembrolizumab	OS	126	0–1	07/10/16	NCT02784171
CM743	Global	3	Yes	Nivolumab/ipilimumab versus p-pem	OS	606	0–1	25/10/16	NCT02899299
PrE0505	USA	2	No	Cis-pem/durvalumab	OS	55	0–1	13/06/17	NCT02899195
JME-001	Japan	2	No	Cis-pem/nivolumab	OR	18	0–1	20/01/18	UMIN000030892
Salvage setting									
Confirm	UK	3	Yes	Nivolumab versus placebo	OS	336	0–1	28/03/17	NCT03063450

Cis-pem, cisplatin and pemetrexed; OS, overall survival; p-pem, platinum (cisplatin or carboplatin) and pemetrexed; PS, performance status; pts, patients; RCT, randomized controlled trial.

partial response (PR) and 8 with stable disease (SD)).<sup>53</sup> In this population, PD-L1 expression did not predict treatment responses. A Japanese single-arm phase II study, the MERIT study, also examined the efficacy and safety of nivolumab monotherapy in 34 patients with MPM with a history of prior chemotherapy.<sup>54</sup> The primary endpoint, ORR, was 29% (10/34), which was dependent on tumor PD-L1 expression, with an ORR of 40% and 8% when PD-L1 expression was  $\geq 1\%$  and  $< 1\%$ , respectively. The median PFS and MST were 6.1 and 17.3 months, respectively. Twenty-six patients (76%) experienced treatment-related adverse events (TRAEs). In essence, these results led to the approval of nivolumab in Japan for unresectable recurrent pleural mesothelioma.

A single-agent pembrolizumab, anti-PD-1 antibody trial (KEYNOTE-028) demonstrated that 5/25 (20%) of previously treated patients with MPM achieved PR, while 13 (52%) had SD, with no treatment-related deaths or discontinuations.<sup>55</sup> The Chicago group also conducted a pembrolizumab monotherapy phase II trial in 65 patients with pretreated mesothelioma.<sup>56</sup> Nineteen per cent of the patients achieved PR, without unexpected AEs. The ORR was associated with PD-L1 expression; 7%, 26%, and 31% in patients harboring tumors with PD-L1-expression level of  $< 1\%$ , 1%–49% and  $\geq 50\%$ , respectively. The study also showed a median PFS and OS of 4.5 and 11.5 months, respectively.

With avelumab, a human anti-PD-L1 IgG<sub>1</sub> antibody, a phase Ib monotherapy trial (JAVELIN) was conducted in 53 patients with pretreated malignant mesothelioma.<sup>57</sup> Despite the 9% response in the whole cohort, ORR seemed different, stratified by the PD-L1 expression level in patients with PD-L1-positive (19% (3 of 16)) vs PD-L1-negative tumors (7% (2 of 27)), considering a  $\geq 5\%$  PD-L1 cut-off. The median PFS was 4.1 months, whereas the MST extended to  $> 10$  months. Five patients (9%) had grades 3–4 TRAEs, without treatment-related deaths.

Tremelimumab, an anti-CTLA4 antibody, was also evaluated in a salvage setting. In Europe, two single-arm, phase

II monotherapy trials showed preliminary efficacy, with an ORR of 3%–7%.<sup>58,59</sup> Following these trials, a randomized phase IIb study, the DETERMINE study, revealed that tremelimumab failed to significantly prolong OS compared with that of placebo, in 571 patients with previously treated malignant mesothelioma. The MST showed no difference between treatment groups, with 7.7 and 7.3 months in the tremelimumab and placebo arms, respectively (HR 0.92, 95% CI 0.76 to 1.12).<sup>60</sup>

### ICI combination therapy in salvage settings

Given that enhanced immunogenicity can be achieved by combining PD1 or PDL1 and CTLA4 inhibitors,<sup>3</sup> several studies evaluating the combination of anti-CTLA-4 and anti-PD-[L]1 antibodies have been reported. A phase II study, the NIBIT-MESO-1 trial, investigated an ICI combination of tremelimumab and durvalumab for unresectable mesothelioma.<sup>30</sup> Subjects who had refused first-line platinum-based chemotherapy, or subjects with disease progression after a maximum of one line of platinum-based therapy, were enrolled. Eleven (28%) of 40 patients had an immune-related objective response. The median PFS and MST were 5.7 and 16.6 months, respectively. Baseline tumor PD-L1 expression did not correlate with the immune-related objective response, and seven patients (18%) had grades 3–4 TRAEs.

A combination therapy of nivolumab and ipilimumab, over nivolumab monotherapy, was examined in a randomized phase II trial (IFCT MAPS2).<sup>31</sup> A total of 125 patients with relapsed MPM were allocated to the combination therapy or monotherapy arm. Disease control rate (DCR), set as the primary endpoint, was 50% and 44%, whereas the ORR was 28% and 19%, respectively. As expected, the combination therapy had an increased risk of AE, with grades 3–4 of 26% and 14%, respectively. Three (5%) of 62 combination group patients had toxicities that led to death (hepatitis, encephalitis and acute kidney failure). When restricted to high PD-L1 tumors ( $> 25\%$ ), either of

the regimens seemed effective, with ORRs of 63%–71% in the post hoc analyses.

Similar to this MAPS2 trial, a single-arm study, the INITIATE study,<sup>32</sup> evaluated the efficacy of nivolumab and ipilimumab in mesothelioma refractory to at least one line of platinum-based chemotherapy. Of the 34 patients included in efficacy assessment, 10 (29%) attained PR and 13 (38%) attained SD, resulting in a DCR (primary endpoint) of 68%. Despite the smaller-scale, non-randomized design, this study could reproduce the tolerance and efficacy results obtained from the MAPS2 trial. It also showed a relationship between tumor PD-L1 expression and the efficacy of this combination therapy.

Based on the aforementioned completed trials, several MPM trials are either ongoing or being initiated. The most pivotal is the one initiated by Cancer Research UK: a randomized, double blind placebo controlled CONFIRM trial of nivolumab versus placebo in patients with relapsed mesothelioma (NCT03063450). A total of 336 patients will be recruited from 25 institutes in the UK over a 4-year period. All patients will be treated for 12 months, except in situations of progress or withdrawal. It will be intriguing if this reproduces the Japanese MERIT study results.<sup>54</sup>

Overall, anti-PD-1 antibodies exhibited promising results when used alone as a salvage therapy after the first-line chemotherapy.<sup>53–56</sup>

#### Unresolved, unmet needs for MPM ICI therapy

Compared with clinical trials targeting other malignancies, the majority of prior MPM trials employed ‘small-scale’ and ‘single-arm’ designs, and their primary endpoints were set at only ORR or DCR. No clear survival advantage of ICI has been demonstrated through randomized trials. This is mainly because of the extremely small patient population, and mostly exploratory-type trials.<sup>4</sup> However, favorable responses and survival data could be observed across the studies, which are better than historical data. Considering the current limitations of treatment options in the salvage setting, ICI is now a potential rational and medically useful option for patients with unresectable, relapsed MPM, in the absence of any contraindications. Undoubtedly, well-designed randomized trials provide accurate and consistent data (ie, CONFIRM trial (NCT03063450); table 2). The accumulation of forthcoming relevant data through ongoing clinical trials is important for establishing better ICI use in daily practices.

Among toxicities induced by ICIs, pulmonary toxicity has to be properly managed, as it can be one of the most common causes of ICI-related death. The most common lung toxicity observed in patients receiving ICI treatment is pneumonitis.<sup>61</sup> In our review, as shown in table 1, it occurred in 2%–12% of the patients (median; 6%) in all the trials evaluating ICIs. This seemed almost consistent with that observed in other cancers. The patterns of onset and severity may also vary, and MPM often has characteristics of limited reserve in pulmonary function at the

baseline. These findings suggest the importance of vigilance and rapid response. Thus, physicians still should recognize that the diagnosis of pneumonitis is particularly challenging and failure to detect and treat pneumonitis in a timely manner could lead to poor clinical outcomes.

Another unmet need is the identification of predictive biomarkers of ICI effects. Compared with other malignancies, progress in mesothelioma biomarker research is limited. Some of the single-arm ICI studies reveal the correlation between responses and higher PD-L1 expression. However, as insufficient survival data were generated, more established outcome data are needed to confirm the value of PD-L1 immunohistochemistry as a predictive biomarker for the OS effect. Recently, the tumor mutational burden (TMB) analysis using the whole exome sequence has garnered attention in nivolumab therapy.<sup>62</sup> Moreover, in lung cancer, no association between TMB and PD-L1 expression was revealed.<sup>62</sup> Rather, a combination of them would be of value as a predictive biomarker. Nevertheless, only a few precise biomarkers for ICI efficacy assessments seem to exist in MPM clinical trials, besides PD-L1 expression. Further development of new biomarkers is also required for unresectable mesothelioma.

A majority of patients diagnosed with untreated, unresectable mesothelioma exhibit all expected symptoms at the initial presentation, and thus, do not meet the eligibility criteria to participate in clinical trials. Therefore, study results have to be interpreted cautiously, taking into consideration how each of them can be applied per in-care patient, during daily clinical practices.

In the future, more novel immunotherapy results will be made available, which could possibly lead to further drastic changes in unresectable MPM treatment. Our goal is to carefully evaluate any relevant information and deliver better patient treatment.

#### CONCLUSIONS

MPM prognosis has been poor with the standard platinum chemotherapy. Recently, in the salvage setting, anti-PD-1 antibodies yielded favorable ORR. Nivolumab is approved for use in Japan. Ongoing studies will further confirm the potential efficacy of ICIs for MPM, as observed across other malignancies. It is also crucial to identify any clinically useful predictive biomarkers that could reveal the ICIs with maximal effects in MPM.

**Contributors** KH and NF carried out the search and assessment for relevant studies. KH drafted the manuscript. Both authors read and approved the final manuscript.

**Funding** This study was supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

**Competing interests** KH has honoraria from AstraZeneca, Ono Pharmaceuticals, BMS, MSD, Eli Lilly Japan, Nihon Kayaku, Taiho Pharmaceuticals and Chugai Pharmaceuticals, as well as unrelated research funding from AstraZeneca, BMS, and Eli Lilly Japan. NF has received consultancy fees from Boehringer Ingelheim, Ono, Bristol-Myers Squibb, Kyorin, and Kissei, and honoraria or research funding from Ono, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly Japan, and MSD



related to this manuscript, as well as unrelated research funding from Hisamitsu, Chugai, Taiho, Novartis and GSK.

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERENCES

- Henley SJ, Larson TC, Wu M, *et al.* Mesothelioma incidence in 50 states and the district of Columbia, United States, 2003-2008. *Int J Occup Environ Health* 2013;19:1-10.
- Ministry of the environment government of Japan. Available: <http://www.env.go.jp/air/asbestos/registration/> [Accessed 15 Aug 2019].
- Yap TA, Aerts JG, Popat S, *et al.* Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;17:475-88.
- Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR, *et al.* Mesothelioma: scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin* 2019;69:402-29.
- Forde PM, Scherpereel A, Tsao AS. Use of immune checkpoint inhibitors in mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:18.
- Baumann F, Ambrosi J-P, Carbone M. Asbestos is not just asbestos: an unrecognised health hazard. *Lancet Oncol* 2013;14:576-8.
- Carbone M, Kanodia S, Chao A, *et al.* Consensus report of the 2015 Weinman International Conference on mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11:1246-62.
- Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009;20:1237-54.
- Vivero M, Bueno R, Chirieac LR. Clinicopathologic and genetic characteristics of young patients with pleural diffuse malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 2018;31:122-31.
- Attanoos RL, Churg A, Galateau-Salle F, *et al.* Malignant mesothelioma and its non-asbestos causes. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:753-60.
- Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, *et al.* Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discov* 2018;8:1548-65.
- Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, *et al.* Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016;48:407-16.
- Mansfield AS, Peikert T, Smadbeck JB, *et al.* Neoantigenic potential of complex chromosomal rearrangements in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2019;14:276-87.
- Yoshikawa Y, Emi M, Hashimoto-Tamaoki T, *et al.* High-Density array-CGH with targeted NGS unmask multiple noncontiguous minute deletions on chromosome 3p21 in mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:13432-7.
- Carbone M, Yang H, Goldino G. Does chromothripsis make mesothelioma an immunogenic cancer? *J Thorac Oncol* 2019;14:157-9.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002;2:116-26.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, *et al.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.
- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, *et al.* Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192:1027-34.
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, *et al.* Tumor-Associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8:793-800.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565-70.
- Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, *et al.* Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011;29:235-71.
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
- Ujii H, Kadota K, Nitadori J-I, *et al.* The tumoral and stromal immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma: a comprehensive analysis reveals prognostic immune markers. *Oncoimmunology* 2015;4:e1009285.
- Chéné A-L, d'Almeida S, Blondy T, *et al.* Pleural effusions from patients with mesothelioma induce recruitment of monocytes and their differentiation into M2 macrophages. *J Thorac Oncol* 2016;11:1765-73.
- Wong RM, Scotland RR, Lau RL, *et al.* Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. *Int Immunol* 2007;19:1223-34.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced Nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
- Combaz-Lair C, Galateau-Sallé F, McLeer-Florin A, *et al.* Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas. *Hum Pathol* 2016;52:9-18.
- Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, *et al.* Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2018;6:451-60.
- 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* 2019;20:239-53.
- Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, *et al.* Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (initiate): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:260-70.
- Cedrès S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, *et al.* Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One* 2015;10:e0121071.
- Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, *et al.* B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol* 2014;9:1036-40.
- Nowak AK, McDonnell A, Cook A. Immune checkpoint inhibition for the treatment of mesothelioma. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:697-706.
- Mutti L, Peikert T, Robinson BWS, *et al.* Scientific advances and new frontiers in mesothelioma therapeutics. *J Thorac Oncol* 2018;13:1269-83.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, *et al.* Meta-Analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-9.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, *et al.* Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol* 2004;15:1782-9.
- Hotta K, Matsuo K. Long-Standing debate on cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:96.
- Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K, *et al.* Recent improvement in the survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer enrolled in phase III trials of first-line, systemic chemotherapy. *Cancer* 2007;109:939-48.
- Hotta K, Takigawa N, Hisamoto-Sato A, *et al.* Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama lung cancer Study Group trial 1002. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:1115-23.
- Ninomiya K, Hotta K, Hisamoto-Sato A, *et al.* Short-Term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy for patients with lung cancer: the second prospective feasibility study in the Okayama lung cancer Study Group trial 1201. *Int J Clin Oncol* 2016;21:81-7.
- Hotta K, Ninomiya K, Takigawa N, *et al.* Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy; hoping for it as a public domain. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:603-4.
- Nishii K, Hotta K, Ninomiya K, *et al.* Programmed cell death-ligand 1 expression and efficacy of cisplatin-based chemotherapy in lung cancer: a sub-analysis of data from the two Okayama lung cancer Study Group prospective feasibility studies. *Respir Investig* 2019;57:460-5.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, *et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.

- 46 Zalcman G, Mazieres J, Margery J, *et al.* Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the mesothelioma Avastin cisplatin pemetrexed study (maps): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405–14.
- 47 Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, *et al.* Nintedanib 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 Respir Med* 2019;7:569–80.
- 48 Tsao AS, Lindwasser OW, Adjei AA, *et al.* Current and future management of malignant mesothelioma: a consensus report from the National cancer Institute thoracic malignancy Steering Committee, International association for the study of lung cancer, and mesothelioma applied research Foundation. *J Thorac Oncol* 2018;13:1655–67.
- 49 Nowak A, Kok P, Lesterhuis W, *et al.* OA08.02 DREAM - A Phase 2 Trial of Durvalumab with First Line Chemotherapy in Mesothelioma: Final Result. *J Thorac Oncol* 2018;13:S338–9.
- 50 Fujimoto N, Aoe K, Kozuki 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* 2018;19:e705–7.
- 51 Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, *et al.* Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1343–73.
- 52 Krug LM, Kindler HL, Calvert H, *et al.* Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:447–56.
- 53 Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, *et al.* Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1569–76.
- 54 Okada M, Kijima T, Aoe K, *et al.* Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res* 2019;25:5485–92.
- 55 Alley EW, Lopez J, Santoro A, *et al.* Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1B trial. *Lancet Oncol* 2017;18:623–30.
- 56 Desai A, Karrison T, Rose B, *et al.* Phase II trial of pembrolizumab (NCT02399371) in previously treated malignant mesothelioma: final analysis, in IASLC (ED). 19th IASLC World Conference on Lung Cancer Toronto, Canada, 2018.
- 57 Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, *et al.* Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with advanced unresectable mesothelioma: phase 1B results from the javelin solid tumor trial. *JAMA Oncol* 2019;5:351–7.
- 58 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, *et al.* Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1104–11.
- 59 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, *et al.* Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2015;3:301–9.
- 60 Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, *et al.* Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (determine): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2B trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1261–73.
- 61 Puzanov I, Diab A, Abdallah K, *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management Working group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.
- 62 Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093–104.

DRUG EVALUATION



## Nivolumab for the treatment of unresectable pleural mesothelioma

Katsuyuki Hotta<sup>a,b</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>c</sup>, Toshiyuki Kozuki<sup>d</sup>, Keisuke Aoe<sup>e</sup> and Katsuyuki Kiura<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan; <sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan; <sup>c</sup>Department of Medical Oncology and Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; <sup>d</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan; <sup>e</sup>Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, Ube, Japan

### ABSTRACT

**Introduction:** Platinum-based chemotherapy is the current first-line standard therapy for unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM). Recently, immune-checkpoint inhibitors (ICI) have been intensively investigated as treatment options for this disease. Nivolumab, an anti-programmed cell death (PD)-1 agent, was one of the first drugs used and is representative of available ICIs.

**Areas covered:** This review discusses previous relevant reports and current ongoing trials of nivolumab. The efficacy and safety of nivolumab have been investigated mostly in second-line or later treatment settings as both monotherapy and in combination with other ICIs. Particularly, nivolumab monotherapy yielded promising efficacy with an objective response rate of 29% and median overall survival of 17.3 months in salvage settings in the single-arm, Japanese phase 2 trial (MERIT). Notably, the study led to Japanese approval of nivolumab for unresectable recurrent MPM. Several trials with monotherapy or cotherapy with nivolumab have commenced, including randomized trials of nivolumab monotherapy vs. placebo in the salvage setting, and cotherapy with nivolumab and ipilimumab vs. the platinum doublet in the frontline setting.

**Expert opinion:** Nivolumab seems like a reasonable option for unresectable, relapsed MPM despite the lack of randomized trial data. Ongoing pivotal trials will confirm its efficacy.

### ARTICLE HISTORY

Received 19 August 2019  
Accepted 9 December 2019

### KEYWORDS

Mesothelioma; immune checkpoint inhibitor; PD-1; PD-L1; CTLA-4

## 1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare and aggressive malignancy that occurs in the mesothelial surface of the pleural and peritoneal cavities, and the pericardium [1]. The disease is closely associated with asbestos exposure and approximately 80% of MPM cases are caused by occupational or environmental exposure [2–6]. Despite policies banning asbestos use in Western countries, MPM has continued to increase in many countries where asbestos is still extensively used. It is expected that 500,000 new cases of MPM will be diagnosed in men with occupational exposure in Europe alone [7]. The prognosis of MPM is poor, with a median survival time (MST) of 18 months and a 5-year overall survival (OS) rate of < 5% [8]. In particular, those with unresectable, advanced disease at the initial presentation characteristically have a worse prognosis than patients in earlier stages. This disappointing outcome is principally due to the lack of efficient screening methods and effective systemic therapy [9,10]. Therefore, innovative agents are urgently anticipated and required.

The role of peripheral immune tolerance with the co-inhibitory immune-checkpoint molecules cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) have been extensively investigated. PD-L1 is a transmembrane protein that binds to PD-1 and is expressed on cytotoxic T cells and other immune cells [11,12].

Various types of tumor cells have been shown to exhibit up-regulated PD-L1 expression levels, which enables them to escape the immune response and keep proliferating [11]. Based on this background knowledge, anti-CTLA4, PD-1, and PD-L1 antibodies have been widely developed against various advanced malignancies. In this review, among the available immune-checkpoint inhibitors (ICI), we specifically discuss nivolumab, which blocks the PD-1 receptor, focusing on relevant previous trial reports and ongoing trials of unresectable MPM both in the first-line and salvage settings.

## 2. Basic information on nivolumab

Nivolumab is a human monoclonal antibody (HuMAb; immunoglobulin G4 [IgG4]-S228P) that targets the PD-1 cluster of the CD279 cell surface membrane receptor [13,14] (See Box 1). Nivolumab is expressed in Chinese hamster ovary cells and is produced using standard mammalian cell culture and chromatographic purification technologies. The agent was approved for the treatment of several types of tumors in various countries including the United States of America and Japan in 2014 and the European Union in 2015.

The interaction of PD-1 with its ligands, PD-L1 and PD-L2, can be blocked by nivolumab, leading to enhanced T-cell proliferation and interferon (IFN- $\gamma$ ) release *in vitro* [15].



Nivolumab binds with high affinity to activated human T-cells expressing cell surface PD-1 and cynomolgus monkey PD-1. Through a mixed lymphocyte reaction, nivolumab enhances reproducible IFN- $\gamma$  release in a concentration-dependent manner [16].

In a population pharmacokinetic model, the overall distributions of nivolumab exposure are comparable after treatment with either 3 mg/kg or 240 mg nivolumab. The predicted range of nivolumab exposure following a 240 mg fixed dose across a 35 to 160 kg weight range is maintained well below corresponding exposure to the well-tolerated 10 mg/kg biweekly dosage of nivolumab. That is why a flat dose has been adopted in more recent nivolumab clinical trials.

The clinical activity and safety of nivolumab have been evaluated in patients with various malignancies including melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), renal cell carcinoma, classical Hodgkin lymphoma, urothelial carcinoma, and head and neck carcinoma as a monotherapy or in combination with chemotherapy, targeted therapies, and other immunotherapies. In contrast, in mesothelioma, the clinical establishment of nivolumab has progressed slowly mainly because of the extremely small patient population and the difficulty associated with their accrual into relevant trials.

### 3. Nivolumab in the first-line setting

Patients with unresectable disease are often treated with systemic cytotoxic chemotherapy not as a cure but for disease management. Currently, the doublet chemotherapy of cisplatin and pemetrexed, antifolates, is the standard regimen for patients with frontline, unresectable MPM [17], followed by the regular approval in NSCLC [18–25]. However, the efficacy of this regimen is limited, with an objective response rate (ORR) of up to 30–40%, and some cancer-related symptoms can be relieved with the therapy, while the median OS is approximately 1 year in this disease setting [26].

Platinum agents can enhance the effector immune response through modulation of PD-L1 [27]. The observed encouraging results might extend ICI use to first-line treatment of MPM, particularly in combination with the standard

platinum-based chemotherapy. Based on this background knowledge, ICIs have been tested in untreated, unresectable mesothelioma. Unfortunately, to date, no nivolumab trials have been reported (Table 1), while the potential benefit of adding durvalumab, a PD-L1 inhibitor, to the cisplatin and pemetrexed standard regimen was tested in 54 patients with untreated, unresectable MPM [28]. The study showed promising results and the primary endpoint of progression-free survival (PFS) at 6 months was 57%, with an ORR of 48% and median duration of response of 6.5 months.

In parallel with this promising trial, in January 2018 we commenced a phase 2 trial of nivolumab as a third agent in combination with the standard chemotherapy of cisplatin and pemetrexed for untreated, unresectable MPM [29] (Table 2). The primary endpoint is centrally reviewed ORR, while the secondary endpoints are disease control rate (DCR), OS, PFS, and adverse events (AEs). This is an exploratory trial with a target enrollment of 18 Japanese patients with good performance status.

As a different approach, the survival advantage of frontline combination immunotherapy with nivolumab and ipilimumab over platinum and pemetrexed is currently under investigation in 606 patients with unresectable MPM. This is the industry-sponsored, large-scaled, randomized phase 3, CheckMate 743 study (NCT02899299), initiated in October, 2016, with an estimated completion date of 15 April 2022.

### 4. Single-agent nivolumab in the salvage setting

No systemic treatment has been proven effective for mesothelioma refractory to first-line platinum doublet therapy in randomized clinical trials. Although multiple systemic therapeutic options have been investigated, there has been little progress [30]. Cotherapy with vinorelbine or gemcitabine or rechallenge with platinum therapy is often chosen in clinical practice, but is rarely effective [31,32]. Therefore, this challenging situation has created the most reasonable clinical setting for developing new treatment strategies using ICIs.

Currently, four ICIs have been tested in the second-line or later setting, including nivolumab as a monotherapy or in combination with other ICIs. Single-agent nivolumab was evaluated

**Table 1.** Relevant nivolumab trial results in the salvage setting.

Trial	Year	Phase	RCT	Drug	Primary endpoint	No.	ORR	mPFS (mo)	MST (mo)	Ref.
MERIT	2018	2	No	Nivolumab	OR	34	29%	6.1	17.3	[34]
NivoMes	2018	2	No	Nivolumab	DCR	34	24%	2.6	11.8	[33]
MAPS2	2019	2	Yes	Nivolumab/ipilimumab	DCR	62	28%	5.6	15.9	[36]
				Nivolumab		63	19%	4.0	11.9	
INITIATE	2019	2	No	Nivolumab/ipilimumab	DCR	34	29%	6.2	NR	[37]

Abbreviations: RCT; randomized controlled trial, ORR; objective response rate, mPFS; median progression-free survival, MST; median survival time, DCR; disease control rate, OS; overall survival, NR; not reached.

**Table 2.** Ongoing relevant nivolumab trials.

Trial	Country	Phase	RCT	Setting	Regimen	Primary endpoint	No. of planned pts	Study start date	Registration No.
CM743	Global	3	Yes	Frontline	Nivolumab/ipilimumab vs. p-pem	OS	606	25/10/16	NCT02899299
JME-001	Japan	2	No	Frontline	cis-pem/nivolumab	OR	18	20/01/18	UMIN000030892
CONFIRM	UK	3	Yes	Salvage	Nivolumab vs. placebo	OS	336	28/03/17	NCT03063450

Abbreviations: RCT, randomized controlled trial; pts, patients; cis-pem, cisplatin and pemetrexed; p-pem, platinum (cisplatin or carboplatin) and pemetrexed; OS, overall survival; OR, objective response.

in a single-center, single-arm phase 2 trial (NivoMes) for patients with recurrent MPM [33]. The study revealed a DCR at 12 weeks, set as the primary endpoint, of 47% (16 of 34), including eight partial responders [33], while PD-L1 expression failed to predict responses in this population. The median PFS and MST were 2.6 and 11.8 months, respectively, and nine (26%) patients developed grade  $\geq 3$  treatment-related AEs, including gastrointestinal disorders and pneumonitis. The investigators documented that single-agent nivolumab had meaningful clinical efficacy and a manageable safety profile in previously treated patients with MPM.

Japanese investigators conducted the single-arm phase 2 MERIT study, assessing the efficacy of nivolumab monotherapy in 34 previously treated patients with pleural MPM [34]. The primary endpoint was centrally defined ORR while AEs, PFS, and OS were also evaluated. The ORR was 29% (10/34, 95% confidence interval [CI]: 16.846.2), which was clearly affected by PD-L1 expression level, with an ORR of 40 and 8% in PD-L1  $\geq 1\%$  and  $<1\%$ , respectively. The ORR also seemed to be differently stratified by histologic subtypes: 26%, 67%, and 25% for epithelioid, sarcomatoid, and biphasic histologies, respectively. The survival data were also favorable with median PFS and MST of 6.1 and 17.3 months, respectively while 26 patients (76%) experienced treatment-related AEs. The results of this study led the Japanese government to approve nivolumab monotherapy for unresectable recurrent MPM.

### 5. Combination nivolumab and anti-CTLA-4 antibody in the salvage setting

Assuming that combining ICIs can enhance their upregulation of tumor immunogenicity [35], the combination of an anti-CTLA-4 antibody with nivolumab was investigated in several clinical trials. A randomized phase 2 trial (IFCT MAPS2) evaluated the benefits of a combination of nivolumab and ipilimumab over nivolumab monotherapy in MPM progression after first-line or second-line pemetrexed and platinum-based treatments (Supplemental Figure 1) [36]. A total of 125 relapsed MPM patients were allocated to the cotherapy or monotherapy arm. The primary endpoint of disease control at 12 weeks in the first 108 patients was met in both groups: 27 (50%, 95% CI: 37–63) of 54 in the combination arm and 24 (44%, 95% CI: 31–58) of 54 patients in the monotherapy arm reached centrally assessed disease control at 12 weeks. The efficacy of both regimens was enhanced especially in high PD-L1-expressing tumors ( $>25\%$ ), with an ORR of 63% to 71%. Sixteen (26%) of 61 patients in the combination arm and nine (14%) of 63 in the monotherapy arm had grade  $\geq 3$  toxicities, and the most frequent were hepatic injury, asthenia, and lipase increase. The authors concluded that nivolumab monotherapy or nivolumab plus ipilimumab cotherapy both showed promising activity in relapsed patients with malignant pleural mesothelioma, without unexpected toxicity.

In addition to the MAPS2 trial, the efficacy of nivolumab plus ipilimumab was also investigated in the single-arm, phase 2 INITIATE trial in patients with mesothelioma refractory to platinum-based chemotherapy [37]. The primary endpoint was also set as disease control at 12 weeks. Thirty-four patients were evaluable for the response assessment at 12 weeks, and

10 (29%) and 13 (38%) achieved partial response (PR) and stable disease (SD), respectively, resulting in a DCR of 68% (23/34, 95% CI: 50–83). Notably, this study showed similar safety and efficacy results to those of MAPS2 trial [36,37]. This study also showed the association of tumor PD-L1 expression with the efficacy of the cotherapy. The most common AEs were skin disorders, infusion-related reactions, and fatigue. Grade 3 treatment-related AEs were reported in 12 (34%) of the 35 patients.

Along with these reported trials, UK investigators have commenced a randomized, placebo controlled, double blind trial (CONFIRM) comparing nivolumab monotherapy with a placebo in the salvage setting (NCT03063450). The study will recruit 336 patients with mesothelioma who have a history of at least one prior line of treatment at 25 institutes in the UK over a 4-year period. All patients are to be treated for 1 year. The primary endpoint is set as OS while the secondary endpoints are ORR, safety, and patient-oriented outcome. The actual study start date was 28 March 2017, and the estimated study completion date will be July 2021.

### 6. Conclusion

We have reviewed clinical trial results and ongoing trials related to nivolumab therapy in unresectable MPM. In the frontline setting, the addition of nivolumab to standard cytotoxic chemotherapy is being investigated to overcome the current poor prognosis. With the expectation of enhancing tumor immunogenicity, the combination of anti-CTLA-4 antibody and nivolumab is also under investigation. In the salvage setting, the single-arm, phase 2 MERIT trial showed a favorable ORR of 29% [34], leading to the approval of nivolumab monotherapy in Japan. Other trials have also successfully demonstrated similar efficacy of this agent. Although, to date, no randomized trials have demonstrated a robust survival advantage of nivolumab over other therapies, ongoing pivotal trial may confirm its efficacy.

### 7. Expert opinion

Nivolumab has been extensively evaluated for efficacy and safety in treating unresectable MPM (Table 2) [33,34,36,37], similar to investigations conducted in other malignancies [38]. However, in contrast to trials of other tumors, MPM trials were often designed as single-arm studies with small sample sizes and OS or PFS was not set as the primary endpoint [33,34,36,37]. Thus, in terms of activity, it is still unknown whether nivolumab monotherapy possesses true survival advantage over other therapies because of the insufficient efficacy data.

However, the following critical points should be considered a focus: 1) single-agent pembrolizumab, another PD-1 antibody, also showed an ORR of approximately 20% with MST of 12 to 18 months; 2) no clearly effective agents are currently available in the salvage setting; and 3) the ORR in the MERIT study was better than that in studies of other malignancies (i.e. ORR of 19%–20% in the study of nivolumab monotherapy for recurrent NSCLC [39,40]). Thus, some, but not all patients could benefit substantially from anti-PD-1 antibodies in the

**Box 1.** Drug summary box.

Drug name	Nivolumab (OPDIVO)
Phase	Approved
Indication	OPTIVO is indicated for the second – or later-line treatment of mesothelioma by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.
Pharmacology description	See the previously published review article [35].
Route of administration	Intravenous infusion
Chemical structure	See the previously published review article [35].
Pivotal trial	The MERIT study [34], a single-arm, Japanese, phase II clinical trial of nivolumab in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma in the second- or third-line setting. The study showed nivolumab monotherapy showed activity. This directly led to the approval of nivolumab for mesothelioma treatment in Japan.

salvage setting. Moreover, based on the low incidence of mesothelioma, we assume that the approval based only on the results of single-arm phase II clinical trials is reasonable, making the agent available to more patients.

However, it is important to note that after approval, the activity of nivolumab should be cautiously reevaluated through post-market surveillance and relevant research with larger study populations. In addition, verification of the approval in large-scale randomized trials is essential, and it is worth paying special attention to the expected results of the CONFIRM trial (NCT03063450). Whether the Japanese MERIT study results would be reproduced by this trial is of great interest [34].

In addition, Mansfield and colleagues stressed the importance of using contemporaneous synthetic control groups to develop surrogate/predictive markers for efficacy [41]. Such an approach would herald the next potential trend of strategies for designing clinical trials of ICIs in the treatment of rare malignancies including mesothelioma.

Similarly, in other malignancies including melanoma, renal cell carcinoma, and NSCLC [42], cotherapy with nivolumab and ipilimumab may also have a potent survival advantage even in untreated, unresectable MPM. Consequently, the Checkmate 743 trial (NCT02899299) may directly change the existing treatment strategy in the frontline setting. Further accumulation of forthcoming relevant data is strongly needed to improve the use of ICIs in daily clinical practice. Ongoing relevant studies are currently strongly expected to further confirm the role of immunotherapy in several disease settings, in addition to MERIT study results, hopefully leading to changes in the current historical prognosis of mesothelioma.

## Funding

This study was supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan.

## Declaration of interest

K Hotta has received honoraria outside the current work from AstraZeneca, Ono Pharmaceutical,

BMS, MSD, Eli Lilly Japan, Nihon Kayaku, Taiho Pharmaceutical, and Chugai Pharmaceutical. K Hotta has received research funding outside of the current work from AstraZeneca, BMS, and Eli Lilly Japan. N Fujimoto

has received consultancy fees from Boehringer Ingelheim, Ono, Bristol-Myers Squibb, Kyorin, and Kissei, and honoraria or research funding from Ono, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly Japan, and MSD in the subject matter discussed in this manuscript.

N Fujimoto also has received research funding outside of the current work from Hisamitsu, Chugai,

Taiho, Novartis, and GlaxosmithKline. T Kozuki reports grants and personal fees from Chugai Pharmaceutical Co., grants and personal fees from AstraZeneca, grants and personal fees from Eli Lilly Japan, personal fees from Taiho, grants and personal fees from Bristol-Myers, personal fees from Ono, personal fees from MSD, personal fees from Pfizer Japan, personal fees from Kyowa Hakko Kirin, personal fees from Nippon Boehringer Ingelheim, grants from Merck Biopharma, outside the submitted work. K Aoe has received consultancy fees from Boehringer Ingelheim, Ono, and

Bristol-Myers Squibb, and honoraria or research funding from Ono, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly Japan, Kissei and MSD in the subject matter discussed in this manuscript. K Aoe also has received research funding outside of the current work from Novartis. AstraZeneca, Ono, Bristol-Myers Squibb, and MSD. K Kiura reports grants from Daiichi-Sankyo, Taiho, Chugai, Teijin, Pfizer,

Boehringer Ingelheim, Nipponkayaku, Shionogi, Ono, Kyorin, MSD, and BMS, outside the submitted work. K Kiura also reports personal fees from AZ, Lilly, Novartis, BMS, Chugai, Pfizer, Taiho, Ono,

Boehringer Ingelheim, and MSD, outside the submitted work. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

## Reviewer disclosures

One of the reviewers on this manuscript has received consulting fees from Epizyme, Aldeyra, Novocure, and Atara; speaking honorarium from Medical Learning Institute; research funding to MSK: MedImmune, Epizyme, Polaris, Sellas Life Sciences, Bristol-Myers Squibb, Millenium, Roche, and Curis; and holds a leadership position in the Mesothelioma Applied Research Foundation (uncompensated). Peer reviewers on this manuscript have no other relevant financial relationships or otherwise to disclose.

## References

**Papers of special note have been highlighted as either of interest (•) or of considerable interest (••) to readers.**

1. Ministry of the Environment Government of Japan. [cited 2019 Aug 15]. Available from: [www.env.go.jp/air/asbestos/registration/](http://www.env.go.jp/air/asbestos/registration/)
2. Jasani B, Gibbs A. Mesothelioma not associated with asbestos exposure. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:262–267.

3. Roe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev*. 2015;24:115–131.
4. Carbone M. Simian virus 40 and human tumors: it is time to study mechanisms. *J Cell Biochem*. 1999;76:189–193.
5. Gazdar AF, Carbone M. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma and its relationship to simian virus 40. *Clin Lung Cancer*. 2003;5:177–181.
6. Carbone M, Rizzo P, Pass H. Simian virus 40: the link with human malignant mesothelioma is well established. *Anticancer Res*. 2000;20:875–877.
7. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*. 1999;79:666–672.
8. Mutti L, Peikert T, Robinson BWS, et al. Scientific advances and new frontiers in mesothelioma therapeutics. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep;13(9):1269–1283.
9. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, et al. Mesothelioma: scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:402–429. (in press).
10. Forde PM, Scherpereel A, Tsao AS. Use of immune checkpoint inhibitors in mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20:18.
11. Sweis RF, Luke JJ. Mechanistic and pharmacologic insights on immune checkpoint inhibitors. *Pharmacol Res*. 2017;120:1–9.
12. Ninomiya K, Hotta K. Pembrolizumab for the first-line treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Oct;18(10):1015–1021.
13. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):56–61.
14. Bedke J, Kruck S, Gakis G, et al. Checkpoint modulation—A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(5):1201–1208.
15. Velu V, Titanji K, Zhu B, et al. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature*. 2009;458:206–210.
16. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res*. 2014;2:846–856.
17. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636–2644.
- **This is a traditional, pivotal study establishing the efficacy of cisplatin and pemetrexed combination chemotherapy.**
18. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3852–3859.
19. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Ann Oncol*. 2004;15:1782–1789.
20. Hotta K, Matsuo K. Long-standing debate on cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:96.
21. Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K, et al. Recent improvement in the survival of patients with advanced non small cell lung cancer enrolled in phase III trials of first-line, systemic chemotherapy. *Cancer*. 2007;109:939–948.
22. Hotta K, Takigawa N, Hisamoto-Sato A, et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama lung cancer study group trial 1002. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:1115–1123.
23. Ninomiya K, Hotta K, Hisamoto-Sato A, et al. Short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy for patients with lung cancer: the second prospective feasibility study in the Okayama lung cancer study group trial 1201. *Int J Clin Oncol*. 2016;21:81–87.
24. Hotta K, Ninomiya K, Takigawa N, et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy; hoping for it as a public domain. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45:603–604.
25. Nishii K, Hotta K, Ninomiya K, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression and efficacy of cisplatin-based chemotherapy in lung cancer: a sub-analysis of data from the two Okayama lung cancer study group prospective feasibility studies. *Respir Investig*. 2019;57:460–465. (in press).
26. Tsao AS, Lindwasser OW, Adjei AA, et al. Current and future management of malignant mesothelioma: a consensus report from the national cancer institute thoracic malignancy steering committee, international association for the study of lung cancer, and mesothelioma applied research foundation. *J Thorac Oncol*. 2018 Nov;13(11):1655–1667.
27. Hato SV, Khong A, de Vries IJ, et al. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2831–2837.
28. Nowak A, Kok P, Lesterhuis W, et al. OA08.02 DREAM-a phase 2 trial of durvalumab with first line chemotherapy in mesothelioma: final result. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10suppl):S338–S339.
29. Fujimoto N, Aoe K, Kozuki 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*. 2018 Sep;19(5):e705–e707.
- **This is an ongoing, exploratory phase 2 trial of nivolumab as a third agent combined with the standard chemotherapy of cisplatin and pemetrexed for untreated, unresectable MPM.**
30. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):447–456.
31. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1343–1373.
32. Zauderer MG, Kass SL, Woo K, et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014;84:271–274.
33. Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1569–1576.
- **This study was a single-center, single-arm phase 2 trial to evaluate the efficacy and safety of single-agent nivolumab for patients with recurrent MPM.**
34. 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*. 2019;25:5485–5492. (in press).
- **This was just a single-arm, nonrandomized study, but it led to the approval of nivolumab for MPM in Japan.**
35. Yap TA, Aerts JG, Popat S, et al. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:475–488.
36. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. French cooperative thoracic intergroup. 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*. 2019 Feb;20(2):239–253.
- **This randomized phase 2 trial evaluated the advantage of combination nivolumab and ipilimumab over nivolumab monotherapy in MPM progressing after first-line or second-line pemetrexed and platinum-based treatments.**
37. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):260–270.
- **Independent of the MAPS2 trial, this single-arm, phase 2, INITIATE trial investigated the efficacy of nivolumab and ipilimumab in patients with mesothelioma refractory to platinum-based chemotherapy.**
38. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive

- non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823–1833.
39. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123–135.
40. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627–1639.
41. Mansfield AS, Zauderer MG. Nivo-lution in mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2019 Sep 15;25(18):5438–5440.
42. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214 investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1277–1290.
- **This pivotal randomized study clearly showed the survival advantage of combination therapy of nivolumab plus ipilimumab over the standard sunitinib monotherapy.**



# 石綿(アスベスト)が 人体に与える健康影響

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 岸本卓巳

きしもと たくみ ● 1978年岡山大学医学部卒業。呼吸器内科医で職業性呼吸器疾患及び産業保健に関わり約35年になる。専門はじん肺及び石綿関連疾患の診断。日本職業・災害医学会理事、日本産業衛生学会代議員、日本呼吸器学会専門医・指導医、環境省中央環境審議会委員及び石綿健康被害判定小委員会委員長。

石綿繊維は気道を経由して吸入することにより細気管支・肺胞に到達する。また、肺に入った石綿繊維はリンパを介して胸膜腔に達するため、肺あるいは胸膜(臓側胸膜あるいは壁側胸膜)に病変を形成する(図1)。石綿繊維を体内に吸入したことを医学的に証明する所見として石綿小体・繊維と胸膜プラークがある。

## 1. 石綿ばく露の医学的所見

### (1) 石綿小体・繊維

気道を介して吸入した石綿繊維は生体内で肺胞マク

ロファージ等の白血球が処理するが、処理しきれず、タンパク質などが繊維に付着したものが石綿小体である。石綿小体は光学顕微鏡で肺組織内あるいは気管支肺胞洗浄液にて確認できるが、その色は鉄タンパクであるフェリチンあるいはヘモジデリンに由来する(図2)。

石綿繊維については電子顕微鏡による確認が必要となる(図3)。石綿繊維とその他の繊維状物質を鑑別するにはX線回折装置を用いて繊維を構成する金属の成分分析が必要である。

### (2) 胸膜プラーク

胸膜プラークは壁側胸膜にできる線維性の硬い組織

である。通常、胸部単純写真、CTによって確認することができるが、薄い胸膜プラークは肉眼でしか確認できないため、手術や剖検時に壁側胸膜を丁寧に観察する必要がある。石綿低濃度ばく露によっても発生するが、病的なものではなく、石綿ばく露があったとする医学的証拠となる。

現在では胸膜プラークが石綿肺という用語としばしば混同されているため、適正な用語使用が望まれる。

図1. 臓側胸膜と壁側胸膜(イラスト画)

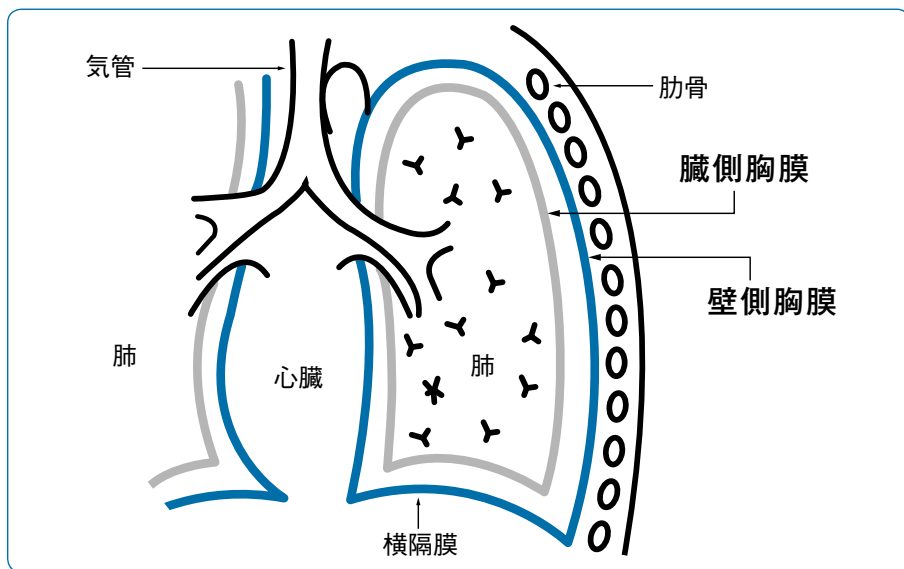


図2. 石綿小体 (光学顕微鏡像)

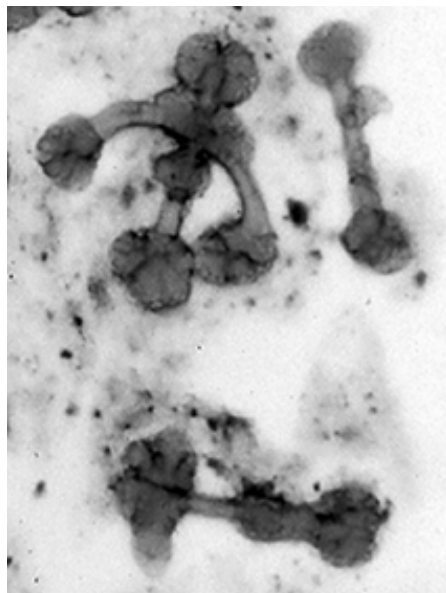
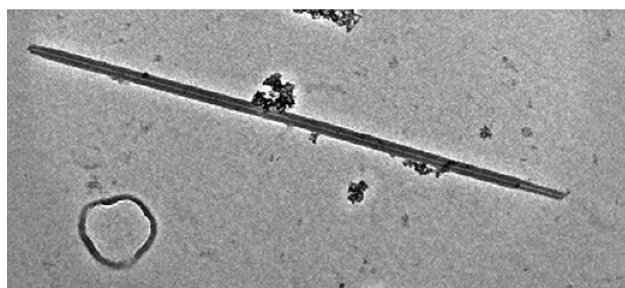


図3. 石綿繊維のI種 (クリソタイル) (透過型電子顕微鏡像)



## 2. 石綿関連疾患

良性病変として肺に石綿肺、胸膜には良性石綿胸水・びまん性胸膜肥厚を生じる。一方、悪性腫瘍として、肺には肺がんを、胸膜をはじめ、腹膜、心膜、精巣鞘膜に中皮腫を発症させることが医学的に明らかにされている(表1)。

これら疾患のうち、悪性腫瘍の場合には吸入する石綿繊維の種類に関係が深く、石綿吹付作業や水道管製造に使用され環境ばく露が社会問題となったクロシドライト(青石綿)の発がん性が最も高い。しかし、日本で過去に最も多く使用されたクリソタイル(白石綿)についても肺がんおよび中皮腫の発がん性が確認されている。

石綿がこれら疾患を招来して健康に影響を与えることが明らかになったのは産業革命後の19世紀末からである。また、医学的に最初に明らかになった疾患は石綿肺である。

表1. 石綿による呼吸器疾患の分類

	炎症・線維化	悪性腫瘍
肺実質	石綿肺	肺がん
胸 膜	良性石綿胸水 びまん性胸膜肥厚	胸膜中皮腫

### (1) 石綿肺

石綿肺は石綿高濃度ばく露によって発生するじん肺の1種であり、珪肺とは異なり胸部単純写真上不整形陰影(線維化)を呈する。発症までの潜伏期間は大阪泉南の石綿紡績作業ではわずか5年程度であったと報告されているが、通常は10年以上を要する。

しかし、日本では作業環境改善がなされて以降、石綿高濃度ばく露がなくなったため、ほとんど認められなくなった。中国では現在でも石綿紡績作業等高濃度石綿ばく露作業が行われており、石綿肺と診断されている作業者は少なくない。

### (2) 石綿肺がん

石綿による肺がん発生には、石綿高濃度ばく露が必要であると考えられているが、石綿単独ばく露での肺がん発生頻度はそれほど高くなく、喫煙が相乗あるいは相加作用として重要であり、石綿肺がん患者の大半が喫煙者である。

石綿ばく露によって発生する肺がんには組織学的な特徴はなく、一般人肺がんと同様である。石綿初回ばく露から肺がん発症までの潜伏期間は40年以上と長いため、今後も増加が予想されている。日本では石綿ばく露による肺がんの労災あるいは救済法による認定においては、胸膜プラークの存在や肺内石綿小体・繊維の定量が重要視されている。

石綿吹付作業、石綿紡績作業、石綿セメント製造作業者に発生した石綿肺がんでは医証は求められず、作業期間が5年以上であれば労災認定されることになっている。

### (3) 中皮腫

中皮腫は胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍であるが、中皮細胞ががんにも肉腫にも分化する性質を持つため、中皮腫と呼ばれる。



中皮腫の約80%が石綿ばく露に起因するが、石綿ばく露単独で発症するため喫煙との関連性はない。石綿肺がんと同様、石綿初回ばく露から40年以上の長い潜伏期間を要することから、今後日本でも増加すると予想されている。事実、中皮腫による死亡者数は1995年には1年間で500人であったが、2017年には1,555人と3倍以上に増加している。増加の著しい中皮腫は男性の胸膜中皮腫であり、過去の石綿ばく露との関連性が明らかである。

診断は腫瘍組織によるが、顕微鏡下で観察してもがんに類似した上皮型、肉腫に類似の肉腫型とこれら二者が混じりあう二相型の3種類のタイプに分類される。中皮腫に特徴的な免疫抗体がないため、複数の抗体やその他の手法を用いて確定診断をする必要がある。現在でもなおその確定診断は難しく、そのため誤った診断がなされていることも少なくない。特に肺がんや卵巣がんあるいは良性疾患である線維性胸膜炎との鑑別診断が必要となる。

一方、治療は限られており、早期病変を診断した場合には壁側胸膜切除・臓側胸膜剥離術という手術療法が行われる。化学療法としては唯一シスプラチン＋ペメトレキセド併用療法が有効で、この治療が無効になった際には免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブの使用が承認された。しかし、これ以外に治療方法がなく予後不良な疾患である。

#### (4) 良性石綿胸水

石綿ばく露により臓側胸膜に炎症が生じるために胸水が貯留する疾患を良性石綿胸水という。良性とは非悪性という意味であり、臨床経過が良好であるという意味ではない。胸水を穿刺すると滲出液で、悪性腫瘍細胞を認めないことが大原則であるが、本疾患の診断基準は今のところ定められていない。

また、本疾患は発生機序が不明であるため治療方法がないのが現状である。ほとんどの症例では自然に胸水は減少するが、完全に消失することは少なく、あとに器質化胸水あるいはびまん性胸膜肥厚を残すことが多い。早期の胸膜中皮腫との鑑別が重要で

あるため、胸腔鏡による検査と胸膜の生検が必要になることもある。労災では補償の対象疾病となっているが救済法では対象外である。

#### (5) びまん性胸膜肥厚

広範囲で肺の一葉以上を巻き込むような胸膜の線維化をびまん性胸膜肥厚という。臓側胸膜の線維化で通常壁側胸膜との癒着を来している。そのため、肺の膨張が妨げられることによって、肺活量が低下する疾患である。石綿ばく露以外でも発生するため、石綿ばく露歴が明確であることを必要とし、その他のこのような病態を来し得る疾患、たとえば心臓手術後やリウマチ胸膜炎、がん性胸膜炎等を鑑別する必要がある。石綿ばく露による場合には良性石綿胸水後に発生することが多いと報告されている。

労災・救済の対象はその病変の範囲が胸部単純写真正面像で、片側の場合は片側胸郭全体の1/2以上、両側の場合は両側胸郭全体の1/4を超えるものである。

潜伏期間は石綿肺がんや中皮腫と同様40年以上である。著しい呼吸機能障害を伴う本疾患は比較的予後が不良であることが明らかになりつつあるための確な診断、適切な治療が望まれる。

### 3. 今後の対策

石綿関連疾患は石綿吸入後の潜伏期間が長い疾患が多いことから、吸入してもすぐに症状が出ない。しかし、石綿肺がんや中皮腫のみならずびまん性胸膜肥厚は一度発症すると予後不良であることが多い。過去に使用された石綿が負の遺産として沢山残っている日本では、建物の解体作業がこれからピークを迎えるため、新たな石綿吸入機会も少なくない。石綿関連疾患防止のために最も重要なことは石綿吸入防止対策である。そのためには、電動ファン付き防じんマスク等を使用した適切な石綿吸入防止策が望まれる。

また、過去の石綿ばく露者については、石綿関連疾患発症の可能性があるため早期診断・早期治療が必要である。医師をはじめとする医療従事者及び石綿ばく露者はこれら疾患についての知識を持つておくことが必要である。

# 石綿(アスベスト)関連肺・胸膜疾患の 的確な診断と新規治療法の導入

独立行政法人 労働者健康安全機構  
岡山労災病院 腫瘍内科 アスベスト疾患研究・研修センター ● 藤本伸一

欧米では以前から、中皮腫の約80%が石綿ばく露により発生しその大半が職業性石綿ばく露によると報告されていたが、本邦では石綿ばく露と中皮腫の発生に関する全国的な調査・研究はなされていなかった。平成17年のいわゆる「クボタ・ショック」を受け、当機構では厚生労働科学特別研究として「職業性石綿ばく露と中皮腫発生に関する研究」(研究代表者 岸本卓巳)を開始した。人口動態統計で把握し得た、平成15年から20年の6年間に中皮腫で死亡したとされる約6,000例について、遺族及び死亡診断書作成病院の了解を得て診療録、画像、病理標本の収集及び遺族に対するアンケート調査結果を検討し、わが国でも中皮腫の約80%が職業性ばく露を主体とした石綿ばく露が原因となって発生していたことを明らかにした。

その後の厚生労働科学研究「職業性石綿ばく露による肺・胸膜病変の経過観察と肺がん・中皮腫発生に関する研究」「胸膜中皮腫の的確な診断方法に関する研究—鑑別診断と症例収集—」(いずれも研究代表者 岸本卓巳)では、胸膜中皮腫の診断精度の向上を図るため、中皮腫の画像パターンの解析、胸水の分子診断マーカーの診断意義についての検討、病理学的鑑別診断のための新規免疫組織化学マーカーの探索を行ったほか、石綿健康管理手帳取得者を対象とした低線量胸部CT検査を行い、肺がんや早期の中皮腫を診断するための有用性について報告した。また、石綿肺や胸膜中皮腫の鑑別疾患として重要な良性石綿胸水及びびまん性胸膜肥厚にも着目し、症例収集を行い臨床的特徴の解明に取り組んでいる。

さらに、労災疾病臨床研究補助金事業「胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究」(研

究代表者 藤本伸一)では、悪性胸膜中皮腫に対する新たな治療法として抗PD-1抗体の有用性を検討するため「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第II相試験」を医師主導治験として企画、立案し、治験を実施中である。

また、中皮腫患者におけるQuality of lifeの実態を明らかにするため、全国規模での横断的な調査を行った。これらの調査を通じて、中皮腫患者は様々な困難や要望を抱えていることが明らかとなり、これらの要望に応える具体的な方策として中皮腫患者や家族に適切な情報を提供する「患者さんご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」(図)を開発した。現在は引き続き、労災疾病臨床研究補助金事業「石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立」(研究代表者 藤本伸一)において、胸膜中皮腫の早期診断や治療に応用可能なバイオマーカーの探索や、石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚における著しい呼吸機能障害を客観的に評価する指標の確立に取り組んでいる。

石綿関連疾患を早期に発見・診断し治療につなげ、また、労災・救済認定の迅速・適正化等に寄与することが我々の継続的な研究テーマである。



図. 適切な情報提供のために開発されたハンドブック



## 胸膜・腹膜疾患への臨床的アプローチ

—治療を中心として—

藤本伸一\*

## はじめに

石綿に関連する胸膜疾患には悪性疾患である胸膜中皮腫と、良性疾患としての良性石綿胸水およびびまん性胸膜肥厚が含まれる。腹膜疾患としては腹膜中皮腫があり、これまでのところ石綿に関連する良性の腹膜疾患の概念はない。本稿ではこのうち胸膜中皮腫と腹膜中皮腫を中心に、治療を中心とした臨床的アプローチについて概説する。

## I. 胸膜中皮腫の治療

胸膜中皮腫の治療は、病期分類<sup>1)</sup>と組織分類<sup>2)</sup>に基づき決定される。切除可能な症例では手術療法が、切除不能例や術後再発例では全身化学療法が治療の主体となる。放射線療法は手術療法や化学療法と組み合わせた集学的治療の一環として施行される場合もあるが、多くは疼痛コントロール目的の緩和療法の一部として施行される。

## 1. 胸膜中皮腫の手術

胸膜中皮腫の手術には、主に胸膜外肺全摘術 extrapleural pneumonectomy (EPP) と胸膜切除剥皮術 pleurectomy/decortication (P/D) の2種類がある。EPPは壁側胸膜、臓側胸膜と肺、横隔膜、心膜を切除し、人工の膜で横隔膜と心膜を再建する。P/Dは壁側胸膜と臓側胸膜を切除し、必要な場合に横隔膜や心膜を切除再建する。両術式の最大の違いは肺の摘出であり、EPPは肺を摘出するがP/Dでは肺は温存される。腫瘍の減量効果はEPPのほうが高く、またEPPでは術後の放射線治療が可能となる。P/DはEPPに比べると患者の負担が軽いと考えられ、高齢者や、心肺機能や全身状態がやや低下している症例でも適応と

なる可能性がある。

システマティックレビューによると、上皮型中皮腫症例において、EPP施行群とベストサポータティブケア群における生存期間の中央値はそれぞれ19ヵ月、7ヵ月であり、手術の長期生存への寄与が報告されている<sup>3)</sup>。また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生存期間の延長が認められたとの報告がある<sup>4)</sup>。同様に、背景因子を補正しても手術を受けた患者群は非手術患者群に比べ有意に良好な予後が得られたとの報告がある<sup>5)</sup>。我が国における胸膜中皮腫患者の後ろ向き研究においても、手術施行例の予後は比較的良好であり<sup>6)</sup>(図1)、十分に選択された症例においては、外科手術は予後の改善に寄与するものと推定される。

EPPとP/Dを直接比較した前向き試験はないためどちらが優れているのかの結論はなかなか得られない。EPPとP/Dを比較したメタアナリシスでは、術後短期死亡率がEPPで有意に高いが(4.4% vs 1.7%,  $p<0.05$ )<sup>7)</sup>、長期予後は同等、あるいは手術死亡率に差はなく生存期間の中央値は同等と報告されている(16ヵ月 vs 19ヵ月、統計学的有意差なし)<sup>8)</sup>。長期予後に差がないのであれば肺が温存され負担の軽いP/Dを、というのが最近の術式選択の傾向と思われる。また肉腫型中皮腫では、それ自体でさらに手術適応が限られる。いずれにしても手術単独での治療成績は十分でないため、治療戦略を構築する上では呼吸器外科医、腫瘍内科医を含む治療チームによる集学的治療が望ましい。

## 2. 胸膜中皮腫における根治目的の放射線療法

胸膜中皮腫における根治目的の放射線治療は、集学的治療の一つとしてEPP後の片側胸郭照射として用いられてきた。EPP後の局所制御に片側胸郭照射が有効であるとされながらも、完遂率の低さや、生存率向上への寄与が低いことが指摘されてきた。ただいずれの報告も後方視的研究もしくは第II相試験であり、

\*岡山労災病院 腫瘍内科

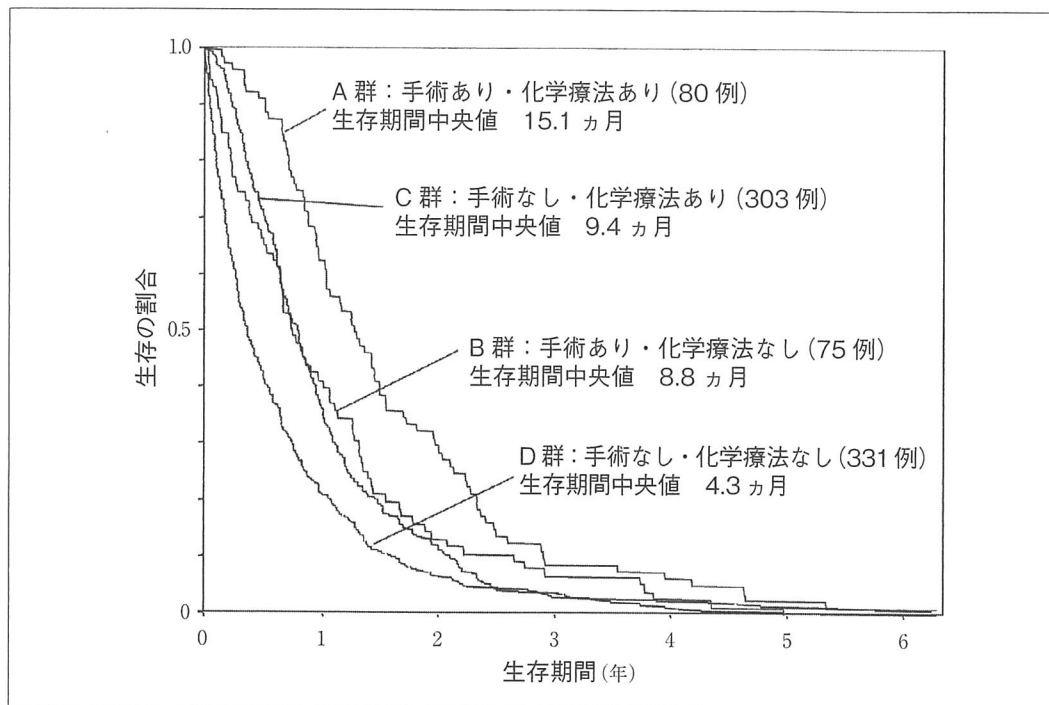


図1 治療法別の胸膜中皮腫の生存期間 (文献6より一部改変)

片側胸郭照射の有用性を検証する第Ⅲ相試験は現在のところ存在しない。

P/D後の照射についても検討されているが、P/D後に通常照射での片側胸郭照射を施行した報告では、2年全生存率23%、1年局所制御割合42%で、Grade 3以上の放射線肺臓炎が10.6% (Grade 5:1例)と高頻度であるため、P/D後の片側胸郭照射は有効な治療選択肢ではないとされている<sup>9)</sup>。一方、P/D施行後および非切除例に対して強度変調放射線治療 intensity modulated radiation therapy (IMRT) を用いた片側胸郭照射を行った症例において、2年生存率がそれぞれ53%、28%であったが、Grade 3以上の放射線肺臓炎が20%に生じている<sup>10)</sup>。現時点では毒性の観点からP/D後の放射線治療は推奨されていない。P/D施行後または手術非適応症例に根治目的にて放射線療法を行う場合は、臨床試験として行われるべきである。

### 3. 胸膜中皮腫における化学療法

進行例および術後の再発例は化学療法の対象となる。未治療の切除不能症例に対し、シスプラチン、ペメトレキセドの併用療法とシスプラチン単剤とを比較した臨床第Ⅲ相試験で全生存期間、無増悪生存期間、奏効率いずれにおいても併用群で有意に良好であり (生存期間の中央値12.3ヵ月 vs 9.3ヵ月、無増悪生存期間の中央値5.7ヵ月 vs 3.9ヵ月、奏効率41.3% vs 16.7%) 現時点での標準治療とされている<sup>11)</sup>。高齢や合併症のためシスプラチンの投与がためられる場

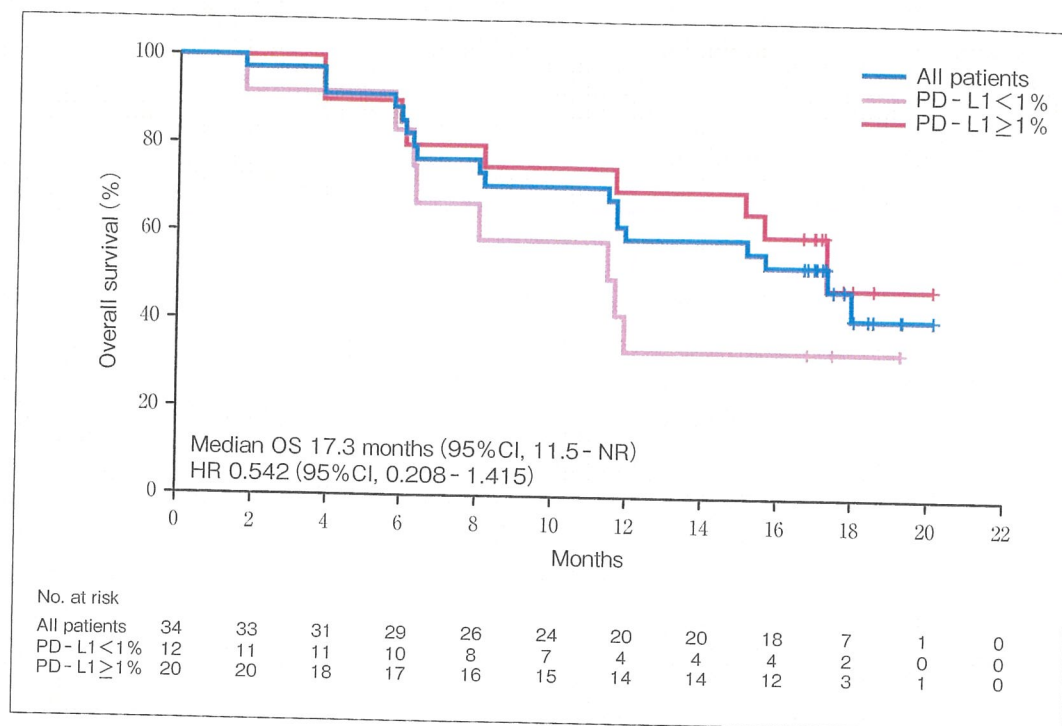
合、カルボプラチンの投与が考慮される。カルボプラチンとペメトレキセドの併用療法については2つの第Ⅱ相試験があり、上述のシスプラチンとの併用療法に比べ奏効率はやや劣るが (18.6%、25%)、増悪までの期間 (6.5ヵ月、8.0ヵ月) および全生存期間 (12.7ヵ月、14ヵ月) はほぼ同等の結果であり、毒性も骨髄抑制以外は軽度であった<sup>12,13)</sup>。ただし、カルボプラチンは悪性胸膜中皮腫に対し承認されていない点は注意が必要である。初回化学療法としてのこれらの併用療法の至適投与回数は4~6コースとされており、その後のペメトレキセドによる維持療法については明確なエビデンスはない。

プラチナ製剤とペメトレキセドに対し不応となった場合、治療法の選択肢は限られる。二次治療におけるビノレルビンあるいはゲムシタビンの成績は、いずれも第Ⅱ相試験において奏効率は7~24%、全生存期間の中央値は8.0~10.6ヵ月と報告されている<sup>14-16)</sup>。ビノレルビンとゲムシタビンの併用療法については、第Ⅱ相試験においてそれぞれの単剤療法を上回る成績が報告されておらず、一方で血液毒性が増加するとされている。それ以外にもこれまでに幾つかの新規製剤について臨床試験が行われてきたものの、有用性は示されなかった。

ここ数年、悪性黒色腫や非小細胞肺癌を中心に複数の癌腫に対し臨床導入が相次いでいる免疫チェックポイント阻害薬は、胸膜中皮腫患者にとっても福音とな



図2 既治療胸膜中皮腫に対するニボルマブ投与例の生存率(文献17より一部改変)



りつつある。既治療の日本人の胸膜中皮腫患者(一次治療後24人, 二次治療後10人)を対象としたニボルマブの臨床第II相試験(MERIT試験)において, 組織型にかかわらず奏効率29.4%, 無増悪生存期間の中央値2.6ヵ月, 6ヵ月の生存率74%, 全生存期間の中央値17.4ヵ月との成績が報告された<sup>17)</sup>(図2)。この試験の結果に基づきニボルマブは2018年8月に, 「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に対して承認された。ニボルマブを含む免疫チェックポイント阻害薬については今後, 既存の化学療法との併用, あるいは初回治療としての有用性への期待が高まっており, 現在も臨床試験が進められている。筆者らは, 切除不能例に対する初回化学療法としてのシスプラチン, ペメトレキセドおよびニボルマブの併用化学療法の有用性と安全性を評価する臨床第II相試験を医師主導治験として施行しており<sup>18)</sup>, 既に症例集積を完了している。

その他の治療法としては, 血管新生阻害薬であるベバシズマブやニンテグニブを用いた臨床試験において一部で有望な結果が報告されたものの, 実用には至っていない。遺伝子治療や抗体療法についても臨床試験が進められているが, これらについてもこれまでのところ臨床的な有用性は確認されていない。さらなる治療成績の改善のため, 今後も引き続き有効な治療法の開発が切望される。

#### 4. 集学的治療

上述のように, 外科手術単独での治療成績は良好とはいえず, 集学的治療が生存率に寄与する可能性が指摘されている。手術可能なI~III期の悪性胸膜中皮腫症例には, 術前または術後のどちらかに化学療法, またEPP施行例においては術後に放射線療法を加える集学的治療が検討される。Sugarbakerらは, 手術, 化学療法, 放射線療法の三者併用療法において長期生存が得られる可能性があることを報告している<sup>19)</sup>。また本邦におけるEPPを含む集学的治療に関する第II相臨床試験において42例の登録患者におけるMSTは19.9ヵ月, 治療関連死亡率は9.5%であった<sup>20)</sup>。手術を行う場合には肉眼的完全切除を得られることが重要であるが, 耐術能に加え術後の化学療法に耐えうるかも含めて呼吸機能・心機能などを十分に評価する必要がある。

#### 5. 緩和医療

胸膜中皮腫は, 多くの場合石綿ばく露から30~40年の潜伏期を経て発症するため, 高齢で発症するケースが多い。また様々な合併症を有するケースも多く, 上述の外科手術や化学療法の適応とならず緩和医療の対象となるケースが少なくない。また胸膜中皮腫では, 病初期より胸水貯留による息切れや胸膜刺激や胸壁浸潤による疼痛を訴えることが多く, 緩和医療の果たす役割が非常に大きい。疼痛緩和目的で放射線治療を施行した報告では, 約60%の症例に疼痛緩和が得

られたと報告されている<sup>21,22)</sup>。胸水制御と症状軽減を目的とした胸腔ドレナージおよび胸膜癒着術は、外科治療や化学療法などの積極的な抗癌治療の適応の有無にかかわらず考慮される。癒着には通常タルクまたはOK432 (ピシバニール<sup>®</sup>) が用いられる。

また中皮腫患者においては、後述の腹膜例も含め、疼痛や呼吸困難などの苦痛症状を呈する頻度が高いこと、有効な治療法が限られること、また職業歴に起因するケースが多いことなどから、身体面のみならず精神的あるいは社会的なサポートを要するケースが多い<sup>23)</sup>。緩和ケア医や医療ソーシャルワーカーなども含めた多職種によるサポートが望ましい。

## II. 腹膜中皮腫

腹膜中皮腫は中皮腫全体の10~20%を占める。胸膜中皮腫に比べ特に若年の女性患者の割合が多い<sup>24)</sup>。肺、胸膜に比べ吸入された石綿繊維の腹膜腔への到達はイメージされにくい。腹膜中皮腫はむしろ胸膜中皮腫よりも高濃度の石綿ばく露後に発生することが示唆されている<sup>25)</sup>。石綿ばく露以外の要因としては、胸膜同様鉇物由来の線維、*BAP1* 遺伝子変異、放射線ばく露のほか、腹膜炎、繰り返す憩室炎、脳室腹膜シェントなどの報告があるが、原因が特定できない症例も少なくない<sup>24,26)</sup>。自覚症状としては腹痛、腹部膨満感、食欲不振、体重減少を訴えることが多い。画像上は腹水のみものから、腹膜の単発ないし多発の結節、腫瘤を呈する場合がある。

根治的治療法は存在せず、標準的治療法 (外科治療、内科治療) も確立されていない。限局性で切除可能と判断される場合は確定診断も兼ねて切除の対象となる場合がある。切除不能な腹膜中皮腫に対し、我が国で承認されている薬剤はない。胸膜中皮腫に準じてシスプラチンあるいはカルボプラチンとペメトレキセドの併用療法が施行されているものと思われるが、その治療成績の報告は多くない<sup>27)</sup>。

## III. 良性石綿胸水

良性石綿胸水は、石綿ばく露によって生じる非悪性の胸水貯留をきたす疾患であり、石綿 (アスベスト) 胸膜炎とも呼ばれる。Epler らによる診断基準は、①石綿ばく露歴がある、②胸部 X 線あるいは胸水穿刺で胸水の存在が確認される、③石綿ばく露以外に胸水貯留の原因がない、④胸水確認後3年以内に悪性腫瘍

を認めないという4点である<sup>28)</sup>。Hillerdal らは、胸部 CT などの画像診断で詳細な臨床経過を観察した場合には、発症後1年の経過観察でよいとしているが<sup>29)</sup>、未だに診断基準が確立されているとは言い難い疾患である。石綿肺、原発性肺癌、中皮腫、びまん性胸膜肥厚とともに労災補償の対象疾患となっているが、その認定基準も明記されておらず、全例厚生労働省における協議によって決定されている。

良性石綿胸水の診断は、つまり結核性胸膜炎や細菌性胸膜炎、膠原病に伴う胸膜炎、また慢性腎不全や慢性心不全など多種多様な胸水貯留をきたす疾患を除外することである。中でも特に石綿ばく露歴がある場合、胸膜中皮腫をいかに除外するかが最も重要であり、胸水細胞診や CEA (carcinoembryonic antigen)、アデノシンデアミナーゼ、ヒアルロン酸など胸水中の各種マーカーの検索はもちろん、可能な限り胸腔鏡検査を行い胸膜生検にて組織診断を得ることが重要である<sup>30)</sup>。

良性石綿胸水に対する治療法は確立されていない。一定量以上胸水が貯留し息切れ、呼吸困難をきたす場合、胸腔穿刺、胸腔ドレナージにより胸水の排液が行われる。胸水貯留を繰り返しコントロールが困難な場合、ステロイド療法の報告があるが効果は限定的である。また良性石綿胸水の約半数は、後述するびまん性胸膜肥厚へ移行する。

## IV. びまん性胸膜肥厚

びまん性胸膜肥厚は石綿による非腫瘍性胸膜疾患の一つであり、両側または一側の広範な胸膜肥厚を特徴とする。病理学的には臓側胸膜の慢性線維性胸膜炎であるが、その病変がしばしば壁側胸膜にも及び、両者が癒着するため拘束性の呼吸機能障害をきたす<sup>31)</sup>。著しい呼吸機能障害を呈する場合、労災認定あるいは「石綿による健康被害の救済に関する法律」における救済の対象となる。

岸本らは、石綿ばく露によって発生したびまん性胸膜肥厚 106 例について臨床上の特徴や石綿ばく露との関連について報告している<sup>32)</sup>。それによると、70 歳以上の男性が大半で、多くが重喫煙者であり、石綿製品製造作業、造船所内作業、建設作業、断熱・保温作業など、いわゆる中等度以上の石綿ばく露と思われる職種が大半を占めた。石綿ばく露期間の中央値は 25 年、石綿初回ばく露からびまん性胸膜肥厚診断までの期間の中央値は中央値 46.5 年であった。高度の呼吸



機能障害をきたした症例が多く、診断時からの生存期間の中央値は23.5ヵ月と予後不良であった。肺癌を合併した症例が2例あるが、その他の大半は慢性呼吸不全あるいは急性肺炎の合併により死亡していた。

びまん性胸膜肥厚に対する治療法も確立していない。びまん性胸膜肥厚の進行を抑える薬剤はなく、対症的に気管支拡張薬、鎮咳薬、去痰薬などが用いられる。呼吸機能障害の程度によっては酸素療法が導入されるが、上述のように予後は不良である。

## V. 「病理医へ、ここを伝えてほしい」

胸膜、腹膜中皮腫を中心に治療法および鑑別すべき診断として良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚について述べた。臨床医が必要とするのは「速く、確実な病理診断」に尽きるが、そのためには臨床医と病理医のきめ細かい情報共有が必要である。稿の最後に、「臨床医が、病理医から伝えてほしいこと」を述べる。

### 1. 検体は十分か

臨床的に胸膜中皮腫が疑われるのは、胸水貯留ないし胸膜の不整な肥厚、あるいは腫瘤を呈する場合である。まず臨床医は、画像および臨床所見から「明らかに悪性腫瘍であるかどうか」を判断する。具体的な所見としては、明らかな腫瘤の形成、周囲の肋骨や胸壁への浸潤、リンパ節や他臓器への転移などである。また不整な胸膜肥厚が短期間に増悪している場合も十分に悪性腫瘍を疑う。この場合臨床医は何らかの手段で胸水あるいは可能な限り胸膜組織、腫瘍組織を採取し検体として提出するが、病理医にはまず「診断するに十分な検体が得られているか」を判断し伝えていただきたいと思う。ここで臨床医が要求する診断は、「胸膜中皮腫か、そうでなければ他の何らかの悪性腫瘍」である。この場合「良悪性の判断がつかねる」ような検体はそもそも不適であり、その場合臨床医は早急に追加の検体を得る手段を講じる必要がある。胸膜中皮腫の病理診断には複数の免疫組織化学染色が必要であるし、また結果的にたとえば肺癌である場合、その治療方針の決定には昨今種々のドライバー遺伝子の検索が必要であり、そこで一定量以上の検体を必要とする。まず臨床医と病理医は、「明らかに悪性腫瘍であるかどうか」の情報を共有し、その観点から十分な検体であるかどうかを共有する必要がある。

### 2. 診断確定までの時間

中皮腫の診断には様々な鑑別疾患があり、複数の免疫組織化学染色や遺伝子検索を要する。またこれらの

検索は外注や他施設へのコンサルテーションを要することも少なくない。臨床医と病理医は、「診断までにどのくらいの時間を要するか」を共有する必要がある。例えば画像上は胸水貯留とわずかな胸膜肥厚のみ、のような場合、ある程度時間を要してでも抜かりのない診断を得る必要があろう。また上述のような「明らかに悪性腫瘍」の場合、特に病変の進展が速いケースでは一日も早い診断確定が要求される。臨床医は、時間的猶予がある状況なのかを病理医に伝え、その上で両者は「診断にはどれくらいの時間がかかりそうか」の情報を共有する必要がある。

### 3. 労災あるいは救済認定

中皮腫は胸膜発生にせよ腹膜発生にせよ、診断が確定した場合我が国では労災補償を受けるか石綿健康被害救済法にて救済されることとなる。その認定に際し病理診断は極めて重要である。通常のヘマトキシリン・エオジン染色に加え、免疫組織化学染色における複数の陽性マーカー、陰性マーカーが必要であり、その結果は医証として提出される。病理データが不足する場合、追加の検体提出や専門機関での追加検索を要し、結果的に認定されるまでに余分な時間を要するか場合によっては認定に至らない場合もある。中皮腫の病理診断にあたっては中皮腫特有の、石綿に関わる社会的な側面を考慮し、その病理診断が労災あるいは救済認定にかなうものであるかどうか念頭に置いた上で免疫組織化学染色も含めた所見を整理する必要がある。

## 文 献

- 1) Berzenji, L., Van Schil, P.E., Carp, L. : The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2018, 7 : 543-549
- 2) Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G. et al. : The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors : Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015, 10 : 1243-1260
- 3) Sharif, S., Zahid, I., Routledge, T. et al. : Extrapleural pneumonectomy or supportive care : treatment of malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011, 12 : 1040-1045
- 4) Bovolato, P., Casadio, C., Bille, A. et al. : Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma? : a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol* 2014, 9 : 390-396
- 5) Flores, R.M., Riedel, E., Donington, J.S. et al. : Frequency of use and predictors of cancer-directed surgery in the management of malignant pleural



- mesothelioma in a community-based (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]) population. *J Thorac Oncol* 2010, **5** : 1649-1654
- 6) Gemba, K., Fujimoto, N., Aoe, K. et al. : Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol* 2013, **52** : 803-808
  - 7) Taioli, E., Wolf, A.S., Flores, R.M. : Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2015, **99** : 472-480
  - 8) Verma, V., Ahern, C.A., Berlind, C.G. et al. : National Cancer Database Report on Pneumonectomy Versus Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017, **12** : 1704-1714
  - 9) Gupta, V., Mychalczak, B., Krug, L. et al. : Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/de-cortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **63** : 1045-1052
  - 10) Rosenzweig, K.E., Zauderer, M.G., Laser, B. et al. : Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, **83** : 1278-1283
  - 11) Vogelzang, N.J., Rusthoven, J.J., Symanowski, J. et al. : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003, **21** : 2636-2644
  - 12) Ceresoli, G.L., Zucali, P.A., Favaretto, A.G. et al. : Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006, **24** : 1443-1448
  - 13) Castagneto, B., Botta, M., Aitini, E. et al. : Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008, **19** : 370-373
  - 14) Steele, J.P., Shamash, J., Evans, M.T. et al. : Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000, **18** : 3912-3917
  - 15) Stebbing, J., Powles, T., McPherson, K. et al. : The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009, **63** : 94-97
  - 16) van Meerbeeck, J.P., Baas, P., Debruyne, C. et al. : A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999, **85** : 2577-2582
  - 17) 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 (MER-IT). *Clin Cancer Res* 2019, **25** : 5485-5492
  - 18) Fujimoto, N., Aoe, K., Kozuki, 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* 2018, **19** : e705-e707
  - 19) Sugarbaker, D.J., Flores, R.M., Jaklitsch, M.T. et al. : Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma : results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999, **117** : 54-63, discussion 63-65
  - 20) Hasegawa, S., Okada, M., Tanaka, F. et al. : Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma : results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan Mesothelioma Interest Group 0601 Trial). *Int J Clin Oncol* 2016, **21** : 523-530
  - 21) Akmansu, M., Erpolat, O.P., Goksel, F. et al. : Radiotherapy applications of patients with malignant mesothelioma : A single center experience. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012, **18** : 82-86
  - 22) Jenkins, P., Milliner, R., Salmon, C. : Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2011, **47** : 2143-2149
  - 23) Nagamatsu, Y., Oze, I., Aoe, K. et al. : Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan : a cross sectional study. *BMC Cancer* 2018, **18** : 350
  - 24) Attanoos, R.L., Churg, A., Galateau-Salle, F. et al. : Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. *Arch Pathol Lab Med* 2018, **142** : 753-760
  - 25) Mensi, C., Mendola, M., Dallari, B. et al. : Differences between peritoneal and pleural mesothelioma in Lombardy, Italy. *Cancer Epidemiol* 2017, **51** : 68-73
  - 26) Leblay, N., Lepretre, F., Le Stang, N. et al. : BAP1 Is Altered by Copy Number Loss, Mutation, and/or Loss of Protein Expression in More Than 70% of Malignant Peritoneal Mesotheliomas. *J Thorac Oncol* 2017, **12** : 724-733
  - 27) Fujimoto, E., Kijima, T., Kuribayashi, K. et al. : First-line chemotherapy with pemetrexed plus cisplatin for malignant peritoneal mesothelioma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017, **17** : 865-872
  - 28) Epler, G.R., McLoud, T.C., Gaensler, E.A. : Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982, **247** : 617-622
  - 29) Hillerdal, G., Ozesmi, M. : Benign asbestos pleural effusion : 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 1987, **71** : 113-121
  - 30) Fujimoto, N., Gemba, K., Aoe, K. et al. : Clinical Investigation of Benign Asbestos Pleural Effusion. *Pulm Med* 2015, **2015** : 416179
  - 31) Fujimoto, N., Kato, K., Usami, I. et al. : Asbestos-related diffuse pleural thickening. *Respiration*

2014, 88 : 277-284

- 32) 岸本卓巳, 藤本伸一 : 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚と中皮腫・肺癌発生に関する検討, 労災疾病等医学研究・両立支援報告3, R3-1, 日職災医誌 2017, 65 : 153-159



藤本伸一 Fujimoto Nobukazu

\*岡山労災病院 腫瘍内科

# 石綿関連疾患の診断と治療

Diagnosis and treatment of asbestos related diseases

岸 本 卓 巳  
藤 本 伸 一  
加 藤 勝 也  
井 内 康 輝

## ＜要 約＞

2006年に兵庫県尼崎市の旧クボタ神崎工場周辺で中皮腫多発事案が報じられて13年が経過した。石綿関連疾患の潜伏期間はおおむね40年以上と長い。戦後の経済発展とともに石綿を汎用してきた日本において今後もこれら疾患の増加が予想されている。石綿関連疾患は産業保健関係者から臨床医まで幅広い対応が必要である。診断および治療に大きな進歩を見せている中皮腫を中心に最近15年に投稿された論文のレビューを行った。

キーワード：石綿肺、石綿肺がん、中皮腫、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚

## I. 石綿肺

### 1. 疫 学

石綿肺とは、石綿（アスベスト）へのばく露による肺の線維化であり、石綿へのばく露による疾患としては、最も古くから知られている疾患である。欧米では1890年代から、石綿紡織工場の従業員の事例が報告されてきた。石綿のばく露量が減少した1968年以降に初めて石綿にばく露した労働者の石綿肺による死亡のリスクは低下している<sup>1)</sup>。最近では、造船労働者における石綿肺の頻度は高くないが、建設労働者で多数報告<sup>2)</sup>されている。日本では、石綿肺による死亡数は1968年には5人とされていたが、その後の推移は、厚生労働省人口動態統計によると表1のようになる。その多くは石綿紡織業の従業者と思われ、女性の割合は20%程度であるこ

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  
藤本 伸一：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  
加藤 勝也：川崎医科大学総合医療センター  
井内 康輝：ひろしま病理診断クリニック

表 1 石綿肺での死亡者数

年 代	石綿肺での死亡者数		
	男	女	計
1971～1975	18	10	28
1976～1980	24	8	32
1981～1985	34	11	45
1986～1990	59	17	76
1991～1995	66	22	88
1996～2000	117	24	141
2001～2005	109	16	125

(厚生労働省人口動態統計による)

とが特徴といえる。中国では今でも紡績作業は行われており、石綿肺の発生頻度は少なくない。

環境省と厚生労働省の主導により制定された石綿による健康被害の救済に関する法律（以下、石綿健康被害救済法）における石綿肺の患者の認定数をみると、年間数十名である。判定委員会では、石綿肺分科会を設けて認定の可否を判断しているが、最も患者数の多い特発性間質性肺炎（肺線維症）や他の原因によるじん肺症、あるいは喫煙による肺気腫に随伴する線維化などとの鑑別が必要とされている。一方、クロシドライト鉱山でのばく露があった南アフリカでは石綿肺の症例が減少しているが、石綿肺には肺がんや中皮腫の合併が多くなっており、石綿肺自体で死亡する人は高齢化している<sup>3)</sup>。

診断における要点は職業性石綿ばく露歴により高濃度石綿ばく露が存在することを詳細に聴取することと、石綿による胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚の存在や肺組織内あるいは喀痰や気管支肺胞洗浄液中の石綿小体の証明が鑑別上必要である。1型のような軽度の石綿肺は進展が遅く、慢性間質性肺炎のように進行が速くないこと、また急性増悪しないことなどが特徴である<sup>4)</sup>。

## 2. 画像診断

石綿高濃度ばく露によって発生するじん肺で、胸部単純写真上、両側下肺野外側を中心とした不整形陰影を呈す。また、不整形陰影が出現する前から、胸部聴診上両側肺底部に捻髪音を聴取することが多い。じん肺法では、じん肺標準フィルムの1型以上の所見を認める場合にのみ石綿肺と診断する。石綿肺の進行とともに微細な線状・網状影が両側下肺野外側から内側、上方に向かって進展し、下肺野が縮小する。さらに病変が進展するに従って線状・網状影は粗大になっていく。それとともに心陰影の境界は不鮮明（shaggy heart）となり、中・下肺野に輪状の蜂窩肺による輪状影を呈する場合もある。特発性間質性肺炎（Idiopathic pulmonary fibrosis/Usual interstitial pneumonia, IPF/UIP）に比し進行は緩徐である。

胸部画像上、IPF/UIP との鑑別には注意が必要である。high resolution CT（HRCT）における subpleural dots や curvilinear lines というような石綿肺に特徴的とされる所見は、病理所



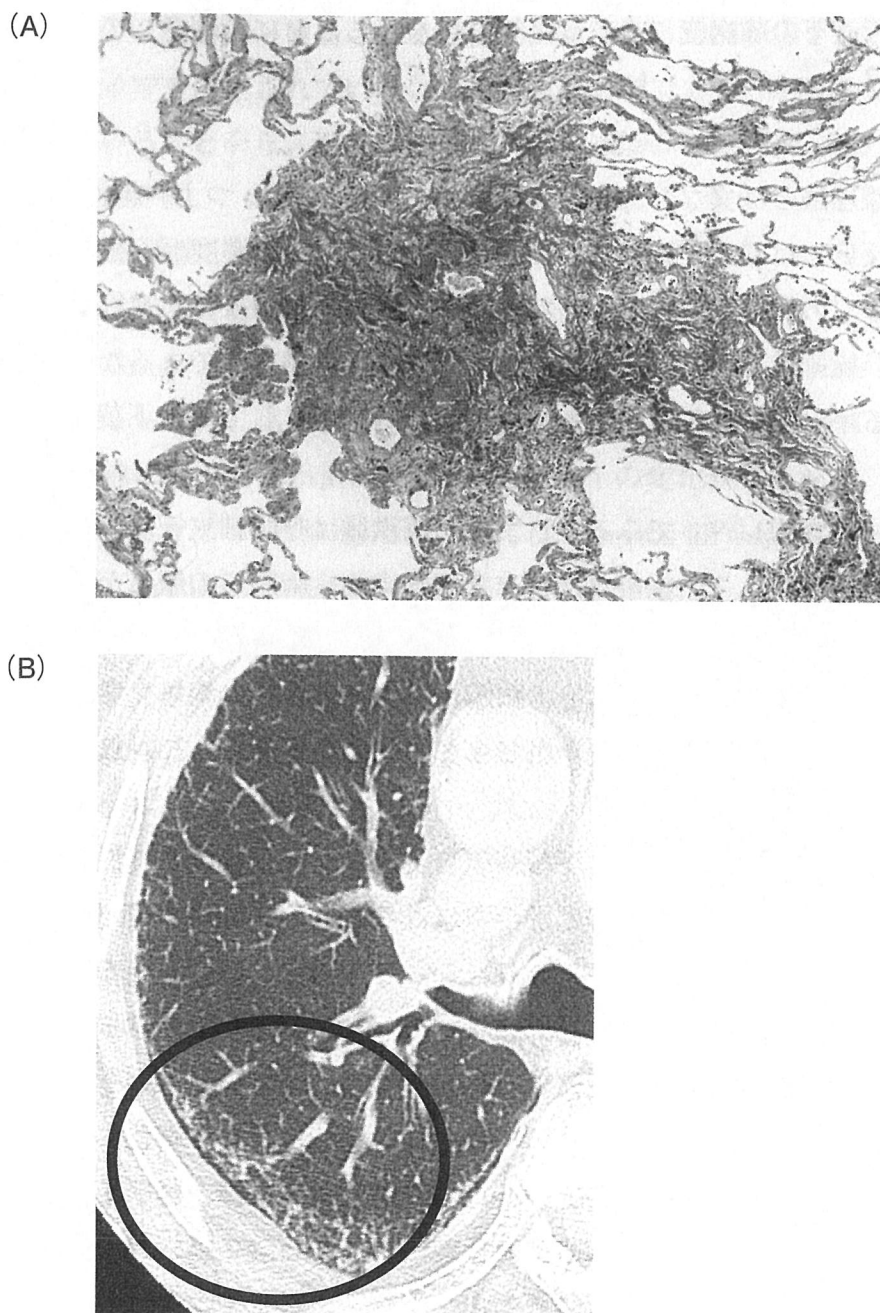


図1 石綿肺の初期像：(A) 呼吸細気管支周囲の線維化をみる (HE 染色所見)。  
(B) Subpleural curvilinear line とよばれる (CT 画像所見)。

見における細気管支周囲から末梢へと進展する線維化と対応しており、小葉辺縁から生じる IPF/UIP との鑑別診断に有用である<sup>5, 6)</sup> (図1)。また、石綿肺においては、石綿ばく露により生じる胸膜病変である胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚を伴うことが多いことも石綿肺と診断する根拠となりうるが、これら胸膜病変を伴う肺線維症が石綿肺であるとは限らない。石綿肺に胸膜プラークを伴わない頻度が20%という報告もあり<sup>7)</sup>、胸膜病変を必ず伴うというわけではない。かつて石綿肺は大量に石綿繊維を吸入する作業場で発生しており、胸膜プラークの潜伏期間である15年以内に石綿肺が発症していたことが胸膜病変を伴わない典型的な石綿肺であったことも考慮しておくべきである。特に肺病変が進行した症例では軽微な石灰化を伴わない

胸膜プラークは胸膜直下の肺病変により同定しづらくなることにも留意しておく必要がある。

### 3. 病理診断

珪肺を生じる遊離珪酸とは異なり、繊維状珪酸塩である石綿は、つよい線維化を引き起こし、ばく露量と線維化反応には量 - 反応関係があるといわれる<sup>8)</sup>。高濃度ばく露者では短期間で石綿肺を生じるが、多くの例では、10年から20年の経過で緩徐に線維化が進行する。石綿繊維の種類からみると長い繊維ほど線維化を起こしやすい。石綿は繊維状であるために、一旦末梢肺に入ると排除される率が低い。したがって線維化の肺内分布としては、下葉下部にみることが多い。

線維化の進展を組織学的レベルでみると、まず石綿繊維は呼吸細気管支壁へ侵入し、その壁に線維化による肥厚を来す。この線維化は終末細気管支から肺胞道の壁にかけてその周囲の間質に広がり、さらに肺胞壁におよぶと肺胞腔の狭小化を生じて、呼吸細気管支を中心とした線維化巣を形成する<sup>9)</sup>。線維化が進行すると、胸膜と接して、帯状の線維化像を形成し、無気肺硬化像とよばれる。残存する気腔の拡張が生じると、線維化巣とともに、蜂窩肺の形態を示すこともある。

こうした線維化の過程の中では、まず呼吸細気管支すなわち小葉中心性に生じる線維化であることが石綿肺の特徴で、他の疾患との鑑別の際にはこの点の認識が重要となる。石綿へのばく露の指標として石綿小体はよく知られており、これを組織標本で認めることも重要ではあるが、その存在部位に留意する必要がある。肺胞腔内のマクロファージや線維化をみない肺胞壁に認めた場合は、石綿が線維化を来したとする根拠にはならず、石綿肺と診断することは難しい。早期病変であれば、呼吸細気管支壁あるいはこれを中心とした線維化巣内に石綿小体をみることが石綿肺の診断にとって有用である。進行期の病変としては、胸膜下の帯状線維化巣内に石綿小体をみることが石綿肺の根拠となる。この場合は、石綿小体以外でも肺内には多くの含鉄小体を含むことがあり、石綿小体とするか否かの判断が重要である。

1986年のアメリカ胸部疾患学会は石綿肺の診断基準として、細気管支から末梢に進展する線維化と細気管支周囲への石綿小体あるいは石綿繊維の沈着を強調していた<sup>10)</sup>。しかし、1997年のヘルシンキクライテリア<sup>11)</sup> および2004年のアメリカ胸部疾患学会<sup>12)</sup> の定義では、よく膨らませた肺においてびまん性肺線維症があり組織切片上1 cm<sup>2</sup>の領域に2個以上の石綿小体あるいは被覆されていない石綿繊維を認める場合に石綿肺と定義すると変更した。この定義であれば、量 - 反応関係のないUIP型の慢性間質性肺炎であっても石綿肺と診断すべき症例が存在することになる。慢性間質性肺炎が増加する現在、石綿肺の定義の見直しとして、2010年のアメリカ呼吸器病理医会の石綿肺レポートでは石綿肺の特徴として、細気管支周囲からの線維化が末梢へと進展するとした1986年の定義が復活し、①炎症をほとんど欠く、②ゆっくりとした進展でfibroblastic fociを認めない、③臓側胸膜の弱い線維化を伴う病態とともに石綿小体の存在が重要であるとしている<sup>13)</sup>。しかし、1997年のヘルシンキクライテリア<sup>11)</sup> が述べているびまん性肺



線維症で一定以上の石綿小体が検出される慢性間質性肺炎と鑑別ができないようなUIP型石綿肺というようなタイプも否定されていないので注意が必要である。特に日本ではIPF/UIPによる死亡が増加していることから、石綿肺とIPF/UIPの鑑別には慎重であることが求められる。

#### 4. 石綿肺の Grade 分類

1982年、CAP-NIOSH から提唱された線維化の強さと拡がりをもとにした分類を改訂して、2004年に示された Grade 分類<sup>14)</sup> がよく使われている (表2)。

しかし、この Grade 分類にもさまざまな問題点があることが指摘されている。Grade 1 の線維化ははたして石綿によるものか否か、また、Grade 1 の変化が Grade 3、4 と進行していくものなのかなどである。そこで Grade 1 については asbestos airway disease という名称も提案されている。また、Grade 4 の蜂窩肺を形成する高度な線維化を石綿肺とする際に、特発性肺線維症などの疾患との鑑別が困難なことが多い。この場合、Grade 4 の所見以外に高度な線維化のない Grade 1～3 の呼吸細気管支周囲の線維化を認めることが重要である。通常の病理診断時に、蜂窩肺を伴う高度な線維化巣に少数の石綿小体を認めて、安易に石綿肺の診断を下さないことが大切である<sup>15)</sup>。

#### 5. 石綿肺の鑑別診断

##### (1) 特発性間質性肺炎との鑑別

間質の線維化は、薬剤や放射線など医療性要因、膠原病やサルコイドーシスなどの全身性疾患との合併、過敏性肺炎や感染症肺炎などの局所の炎症によるものなど、その原因は多岐にわたる。

なかでも原因不明なものを、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) とよぶが、これは多彩な像を示し、6つの主な組織型と2つのまれな組織型および分類不能型に分けられている。この中で患者数が多くかつ難治性であるのが、IPFであり、病理組織学的には、通常型の間質性肺炎 (UIP) パターンを示し、固有の肺胞構造は破壊され、胸膜直下に蜂窩肺を形成する。IPF は慢性に進行し、予後不良である<sup>15)</sup>。

表2 石綿肺の Grade 分類

Grade 1	呼吸細気管支壁とそれに接した肺胞壁の第一列までに限局する線維化で、観察標本上、その像が、呼吸細気管支数の半分以上にみられる場合。それに満たない場合は、Grade 0 とする。
Grade 2	呼吸細気管支壁とそれに接した肺胞壁の第二列以上や肺胞道壁におよぶ線維化で、隣接した病変との間に健常な肺胞組織があり、接合を示さない場合。
Grade 3	線維化の進展によって、隣接する同様の病変との接合を示す場合。線維化が高度であっても蜂窩肺所見を認めない場合。
Grade 4	蜂窩肺を伴う高度な線維化を示す場合。

非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia, NSIP）は細胞性胞隔炎を主体とするcellular NSIP（c-NSIP）と、肺胞構造の破壊と線維化を示す fibrosing NSIP（f-NSIP）がある。石綿肺との鑑別には、上記の IPF と f-NSIP が対象となる。石綿肺が呼吸細気管支を中心とする小葉の病変であるのに対し、IPF は小葉の辺縁に病変が生じ、f-NSIP は汎小葉性に病変をみる、という病変の局在に留意すべきである。これらの点から、進行した症例や検索しうる範囲が狭い場合は鑑別が困難となる。

## (2) その他

喫煙にもとづく所見は、石綿ばく露者にはよく合併している。喫煙は気道中心に小葉中心性病変をつくるため鑑別が必要となる。また、喫煙による肺気腫が高度である場合、小葉中心から肺胞隔壁に広がる線維化をみることがあり、鑑別が難しくなる。石綿小体の存在などを手がかりに鑑別をすすめるしかない。

慢性過敏性肺炎（Chronic hypersensitivity pneumonia, CHP）も石綿肺との鑑別を要する疾患である。この場合、細気管支の腔内および壁内に、結合性の緩い小型の肉芽腫がみられたり、異物型巨細胞の出現をみることがある。組織像は多彩で、小葉中心部の線維化病変相互、あるいは小葉中心部と小葉辺縁部の線維化病変をつなぐ線維化がみられ、石綿肺にも類似した所見を示すことがある<sup>16)</sup>。

## 6. 石綿肺の現状

石綿肺が発生するためには最低でも25石綿繊維/mL×年の石綿繊維の吸入が必要となる。欧米各国では石綿禁止あるいは使用量の低下から1968年以降石綿肺による死亡が激減していると報じられているが、中国、ロシアなど現在でも石綿生産あるいは使用している国々では減少していない<sup>3)</sup>。剖検による病理学的な検討を行うと false negative の診断が多いことも事実である。石綿肺の病理診断と画像診断には矛盾が生じることも指摘されており、病理診断で石綿肺と診断された症例の画像を後方視的にレビューしてもじん肺診断の1型であると診断される例が少なくないことも事実である<sup>2)</sup>。

治療法は喀痰、咳や呼吸困難などの自覚症状に対する対症療法のみであるため、新たな石綿粉じん吸入を防止することが必要である。

## II. 石綿肺がん

### 1. 石綿ばく露と肺がん発生

石綿に関連する悪性腫瘍には、中皮腫と肺がんがある。中皮腫が石綿以外の要因がほとんど知られていないのに対し、肺がんは喫煙、粉じん、大気汚染などさまざまな原因により発生する。

石綿による肺がん発生には、石綿高濃度ばく露が必要であると考えられている。石綿高濃度ばく露による石綿肺に合併する肺がんを過去には石綿肺がんと呼んでいたが、最近では石綿肺を伴わない肺がんの存在も明らかとなった<sup>17)</sup>。

石綿による肺がんの発生には量 - 反応関係があり、ばく露量が多いほど肺がん発生頻度は高い。また、肺がん発生の最大の要因は喫煙である。1979年には、Hammondらが北アメリカの断熱作業者を1966年時の喫煙有無別に肺がん死亡率を調査して以下の結果を報告した。石綿単独ばく露での肺がん発生頻度はそうでない場合の5.2倍であるが、喫煙により53.2倍になると報告している<sup>18)</sup>。しかし、同じ対象の断熱作業者を1981年から2008年まで追跡したところ、石綿ばく露のある喫煙者の肺がん発生頻度は28.4倍であった。同じ石綿ばく露者でも石綿肺のない作業員では14.4倍であり、石綿肺合併者においては36.8倍であったと報告している<sup>19)</sup>。石綿ばく露量が多ければ喫煙が相乗効果となるが、そうでなければ相加作用のみであり、石綿ばく露量によって、喫煙の効果は異なることが明らかとなった。

## 2. 石綿肺がんの臨床

日常の臨床で遭遇する「石綿肺がん」に、明らかな臨床的な特徴はない。組織学的にも、腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、および小細胞癌のいずれもがばく露のない人と同様の頻度で発生する。大気中の石綿濃度が1石綿繊維/mLの職場に25年（週40時間）働いた場合のばく露量（25-100石綿繊維/mL×年）に相当する累積ばく露量がある場合に肺がんの危険度が2倍に増加するとされており<sup>11)</sup>、石綿ばく露作業歴や、胸部画像所見あるいは肉眼的な胸膜プラークの存在、肺内の石綿小体などの医学的所見をもとに石綿ばく露の程度が推定され、労災補償あるいは石綿健康被害救済法による救済給付の対象となる。

ただし、過去の日本において石綿肺を合併させるほどの石綿高濃度ばく露が明らかであった石綿吹付作業員、石綿紡績作業員、石綿セメント製造作業員に発生した石綿肺がんでは石綿ばく露による医証は求められず、作業期間が5年以上であれば労災認定されることになっている。

全国労災病院でまとめられた調査結果によれば、石綿肺がん152例の診断時年齢中央値は72歳で、喫煙者が90%を占めていた。また、その98%が職業性石綿ばく露で、造船作業、建設作業、石綿製品製造作業の頻度が高かった。職業性石綿ばく露期間中央値は31年で、潜伏期間は47年であった<sup>20)</sup>。

フランスの2003年から2013年までの石綿肺がんでは労災補償された男性146例を後方視的に検討したところ、診断時年齢は63.2歳で、そのうち69.9%が造船労働者で、7.5%がビル建設業者であった。喫煙者が日本の報告と同様90%で、1日の喫煙本数は30.4本と重喫煙者が多数を占めた。組織型では腺癌が45.9%で最も多く、扁平上皮癌が38.4%であった<sup>21)</sup>。

現在は肺線維症を示す石綿肺に合併した肺がん症例が減少しているので、通常人の肺がんと同様の治療方法が適応となる。特に腺癌の占める比率が高いため、分子標的治療の対象が多いので多彩な治療方法が選択可能である。また、過去の石綿ばく露者では国の指定機関により年

2回の胸部単純写真による定期健康診断を受けることが可能であるため、肺がんの早期診断頻度も高くなっていることから手術適応となる症例も増加している。

### 3. 石綿肺がんマーカー

最近、石綿による肺がんの遺伝子レベルでのマーカーが報告されるようになってきた。2p16<sup>22)</sup>は石綿繊維量と関連が深く、この部分のDNA欠損が石綿ばく露の無い肺がん例では9%であるのに対して500万本以上石綿繊維が認められた例では22%の欠損があったと報告されている。9p21.3に存在するp16/CDKN2Aは中皮腫でホモ接合性欠失(homozygous deletion)が知られているが、石綿肺がんでも同様の変異が50%あることが報告されている<sup>23)</sup>。また、9q33.1の変異はすべての組織型の石綿肺がんでは石綿ばく露との関連性が観察されているため、石綿によるDNA障害の潜在的な部位となっている可能性がある<sup>24)</sup>。さらに19p13の欠失も腺癌を除く肺がんでは石綿ばく露との関連性が示されている<sup>25)</sup>。19p13、9q33.1、2p16の欠失や変異は、石綿繊維500万本以上が検出された肺がん患者においてそれ以下の症例と比べて有意に高いことから、石綿肺がんのマーカーになると報告されている<sup>26)</sup>。

### 4. 石綿による肺がんの労災認定基準

石綿による肺がんの労災認定基準は以下のとおりである。(1)から(6)のいずれかに相当する場合、労災認定の対象となる。

- (1) 第1型以上の石綿肺
- (2) 胸膜プラーク+10年以上の石綿ばく露作業従事期間
- (3) 以下のいずれか+1年以上の石綿ばく露作業従事期間
  - ア 乾燥肺重量1g当たり5,000本以上の石綿小体
  - イ 乾燥肺重量1g当たり200万本以上の石綿繊維(5 $\mu$ m超)
  - ウ 乾燥肺重量1g当たり500万本以上の石綿繊維(1 $\mu$ m超)
  - エ 気管支鏡肺胞洗浄液1mL中5本以上の石綿小体
  - オ 肺組織切片中の石綿小体または石綿繊維
- (4) 以下のいずれか+1年以上の石綿ばく露作業従事期間
  - ア 胸部正面エックス線写真により胸膜プラークと判断できる明らかな陰影が認められ、かつ、胸部CT画像により当該陰影が胸膜プラークとして確認されるもの
  - イ 胸部CT画像で胸膜プラークを認め、左右いずれか一侧の胸部CT画像上、胸膜プラークが最も広範囲に描出されたスライスで、その広がり胸壁内側の4分の1以上のもの
- (5) 特定の石綿ばく露作業への従事期間が5年以上あること
  - ・石綿製品製造(石綿紡織製品・石綿セメント製品)
  - ・石綿吹付作業
- (6) 著しい呼吸機能障害を伴い、職業性石綿ばく露期間が3年以上あるびまん性胸膜肥厚

## 5. 石綿肺がんの石綿健康被害救済法による認定基準

1997年のヘルシンキクライテリア<sup>11), 27)</sup>は石綿ばく露による肺がん発生を2倍にする基準として、25石綿繊維/mL×年を提唱している。この基準を満たす医学的所見は以下の(1)から(6)の如くである。

- (1) 乾燥肺重量1g当たり5,000～15,000本以上の石綿小体
- (2) 乾燥肺重量1g当たり200万本以上の石綿繊維（5 $\mu$ m超）
- (3) 乾燥肺重量1g当たり500万本以上の石綿繊維（1 $\mu$ m超）
- (4) 気管支鏡肺胞洗浄液1mL中5本以上の石綿小体
- (5) 病理組織標本上に石綿小体あるいは石綿繊維を確認できる
- (6) 胸部エックス線検査またはCT検査上、胸膜プラーク所見があること+胸部エックス線検査でじん肺法に定める第1型以上と同様の肺線維化所見があり、胸部CT検査においても肺線維化所見が認められること

以上を満たす肺がん症例は、日本の石綿健康被害救済法およびイギリス以外のヨーロッパ諸国の石綿肺がんの認定基準となっている<sup>22)</sup>。しかし、アジアの国々では石綿肺がんの基準は石綿肺というじん肺に合併した肺がんあるいは著しい呼吸機能障害を伴う石綿肺に合併した肺がんに限って労災補償されているのが現状である。以上のように日本における石綿肺がんの基準は寛容であることから、労災および救済法における基準を満たすような症例に対しては積極的な申請が望まれる。

## Ⅲ. 中皮腫

### 1. 疫 学

石綿関連疾患における報告や統計は石綿使用を中止したか、大幅に減少した国々からのものである。世界で現在石綿を使用している量は400万t/年であるが、そのほとんどがアジア諸国と旧ソ連圏の国々での消費である。特に世界で人口が多い10番目までの国で石綿を中止している国は日本のみである。発展途上国では、石綿関連疾患の認知度は低く、適切な診断、登録等が行われておらず、今後同疾患が増加する懸念がある<sup>28)</sup>。日本での中皮腫の発生は1980年代まではまれであり、なじみの薄い腫瘍のひとつであったが、1990年代半ばから急激にその発生数の増加がみられるようになった。これは、1960年代からの高度経済成長期に石綿の使用が急激に増えたことによって、それから30～40年の潜伏期を経て、中皮腫の発生頻度の増加が生じたと考えられる。この事実、中皮腫の発生が石綿へのばく露と密接に関連し、初回ばく露から中皮腫の発生までに長い時間経過が必要であることを示している。さらに、1995年からは、死亡統計において胸膜・腹膜の腫瘍は明確に区別され、男女別、部位別の死亡者数を見ることが可能となったが、これを各年毎にみても、男性の胸膜中皮腫が増加の大半の部分を占めることが明らかである（図2）。この結果は、主として職業性の石綿ばく露によって中皮腫を発症



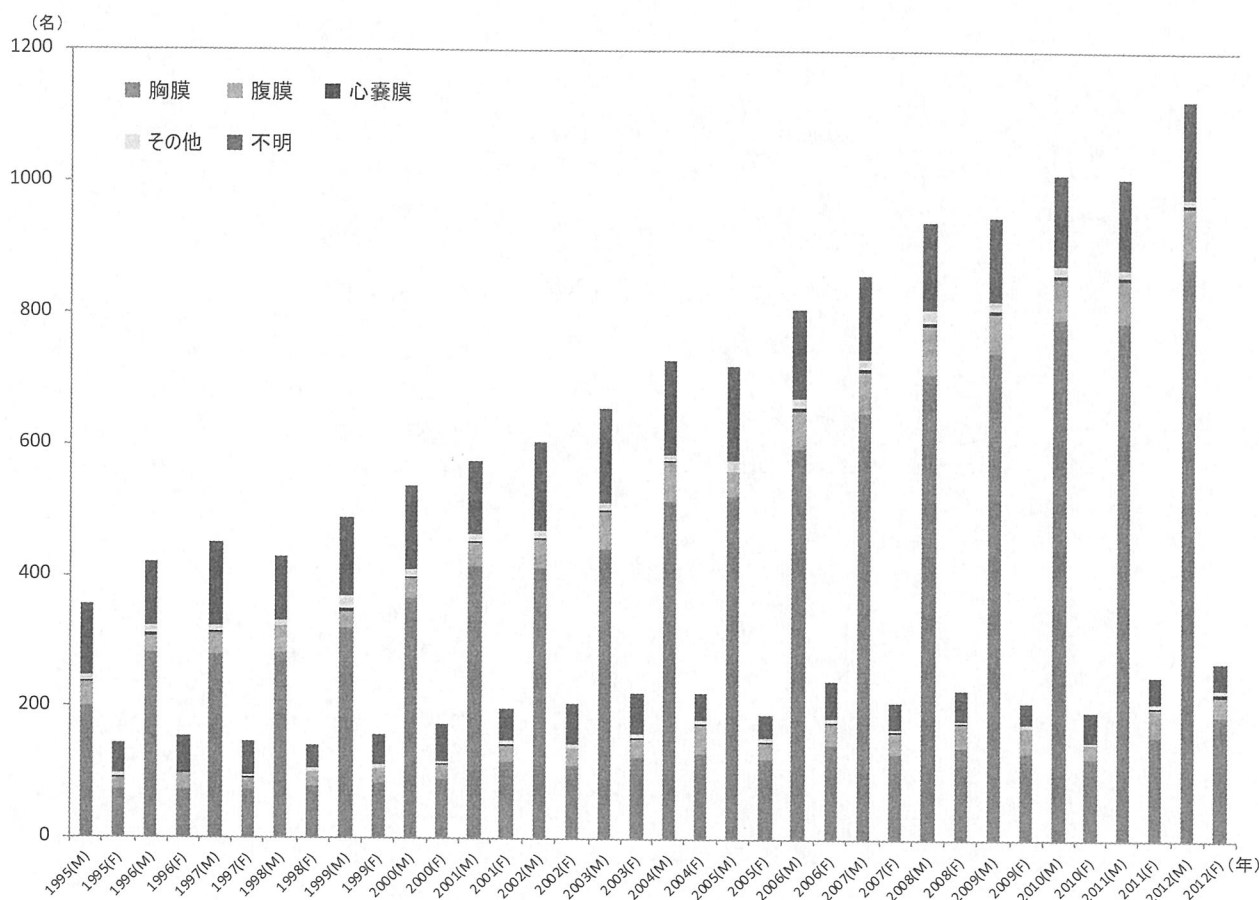


図2 中皮腫の発生の経年的推移（1995-2012）（部位別、男女別）

した人が急増したことを裏付けている。

一方、ひとつの国におけ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200tの使用について1例の中皮腫が発生するという。これに従うと、日本における石綿の使用量のピークは1974年のおよそ35.2万tであり、40年後（2014年）の中皮腫の発生数はおおよそ1,700例となる。実際にこの年の中皮腫の死亡者数は1,376例であり、推測値に近い値を示している。2006年まで続いた石綿の使用を考えると、2040年頃までは同程度の中皮腫の発生が続くと予想される。

日本における中皮腫の疫学的な調査は少ない。日本全国で2003～2008年に中皮腫で死亡したのは死亡統計上6,030例であった。そのうち画像、病理学的な調査を行った結果929例は医学的に中皮腫であることが確認された。そのうち85.5%が胸膜、13.2%が腹膜、0.8%が心膜、0.5%が精巣鞘膜原発であった。診断時年齢の中央値は68歳で職業性石綿ばく露は73.7%、環境ばく露は2.2%、家庭内ばく露は0.9%で全体の76.8%が石綿ばく露によることが証明された。ばく露期間中央値は30年で、潜伏期間の中央値は43年であった。職業性石綿ばく露の職種別では建設業が131例、造船業が91例、配管作業が46例、電気工事が44例と多かった<sup>29)</sup>。尼崎市における職業性石綿ばく露による男性中皮腫のSMR（standardized mortality ratio）は6.75、非職業性石綿ばく露による女性中皮腫のSMRは14.88でいずれも予想より有意に増加していた<sup>30)</sup>。この事



実は子供の頃の石綿セメント工場周囲での環境ばく露が後に中皮腫の発生に影響するとする報告にも一致する<sup>31)</sup>。

ジェノヴァ（イタリア）での1960～1980年までの造船所の労働者（3,984例）を2014年12月までfollow-upしたところ、胸膜中皮腫のSMRは5.75であった。399例のうち22.6%の90例は石綿肺がんであり、石綿ばく露による attributable fractionは労働者の49.6%であった<sup>32)</sup>。イタリアのクリソタイル鉱山労働者での中皮腫死亡はSMRが5.54であったが、肺がん死亡の有意な増加は確認できなかった<sup>33)</sup>。

バーリ（イタリア）での石綿セメント工場従業員の胸膜中皮腫のSMRは、最後のばく露後20～29年でピークに達するが、腹膜中皮腫では20年後にプラトーに達する。肺がんはそのどちらよりも過剰な死亡者数であった<sup>34)</sup>。石綿中止後の中皮腫のリスクを調査した6つの研究結果から、中皮腫は中止後10年でrelative risk（RR）は1.02で石綿肺がんは0.91であり中止後も10年間は両疾患とも減少しないことが判った<sup>35)</sup>。スウェーデンでは1982年に石綿禁止としたが、1961～2009年までの癌登録をみれば24種の職業で中皮腫のリスクが増加していた。そのうち男性では配管工のSMRが4.99で最も高かった<sup>36)</sup>。オーストラリアは2003年に石綿禁止をして2016年まで経過を見ているが、ようやくピークを迎えようとしている。中皮腫は1982～2016年までに16,679人が診断されたが、そのうち男性が84%であった<sup>37)</sup>。

ブローニ（イタリア）の石綿セメント工場<sup>38)</sup>では職業性石綿ばく露のみならず環境ばく露、家庭内ばく露が確認されており、中皮腫は低濃度でも発症していることが確認された。環境ばく露や家庭内ばく露で中皮腫になった症例では、職業性ばく露による中皮腫に比較して生命予後が悪かった。中皮腫は若いうちの石綿ばく露が発症に関連深く、ばく露量が多ければ多いほど潜伏期間が短いと報告されている<sup>39)</sup>。

フランスにおける胸膜中皮腫と石綿ばく露との関係による調査では女性の場合は非職業性石綿ばく露、すなわち家庭内ばく露や環境ばく露が大きく影響するとされており、男女によってそのばく露形態が異なると考えられる<sup>40)</sup>。同じフランスからの報告によれば、石綿単独ばく露での中皮腫のodds ratio（OR）は4.3であるのに対して、石綿＋鉱物繊維では17.6、また石綿＋シリカでは9.8と鉱物繊維やシリカと石綿の混合は、ばく露により中皮腫の発生率が高まると報告されている<sup>41)</sup>。

石綿コホートスタディー55例を基に中皮腫発生から計算された石綿繊維の種類別の肺がん発生頻度は、中皮腫1に対してクロシドライトが0.5、クリソタイルが6.1、アモサイトが4.0、混合石綿が1.9であった。クロシドライト以外の石綿による肺がん発生は少なくとも2倍以上である<sup>42)</sup>。

## 2. 画像診断

胸部単純写真の役割は限定的であるが、胸水を伴う片側胸郭のびまん性の不整胸膜肥厚を呈し、進行すると胸郭容量低下を生じることはよく知られている<sup>43)</sup>。ただ、このような所見は癌

性胸膜炎をはじめとする悪性胸膜病変で同じように認められ、非特異的である。

CTは中皮腫の存在診断、病期診断、治療効果判定に主たる役割を果たしている。その画像所見として、胸膜に沿った進展傾向があることにより、環状胸膜肥厚（“pleural rind”）や葉間胸膜浸潤の所見を呈する<sup>44)</sup>。また悪性病変としての局所浸潤を示す所見として、胸壁浸潤による胸膜外脂肪織や肋間筋、肋骨への浸潤所見を呈する<sup>45)</sup>。また、ドレナージチューブ挿入部や生検のルート沿いに腫瘍浸潤を認めることもよく知られている<sup>46)</sup>。早期病変としては縦隔側胸膜肥厚所見が強調されており<sup>47)</sup>、葉間胸膜肥厚とともに注意すべき所見である。

MRIはルーチン検査としては施行されないが、手術適応例で胸壁浸潤や横隔膜浸潤が問題となる際に用いられることがある<sup>43)</sup>。通常筋肉に比しT1軽度高信号、T2高信号を呈し、Gd造影剤にて強く造影される。拡散強調像が良悪の鑑別に有用との報告もある<sup>48)</sup>。

FDG-PET/CTは良悪の鑑別やリンパ節転移、遠隔転移の精査の時に用いられており、リンパ節転移など転移診断には一定の評価が得られているが<sup>49)</sup>、CTにて良悪の判断が難しいような症例での有用性はまだ確立されていない<sup>50)</sup>。

### 3. 病理診断

#### (1) 中皮腫の医学的診断の重要性

2005年8月におこったクボタショック（クボタ尼崎工場の周辺住民に中皮腫が集団的に発生した）以降、一般生活環境下での石綿へのばく露による中皮腫の発生が注目され、ばく露の形態として、①職業性、②家族間、③生活環境下、という分類がなされるようになった。クボタショックは一種の公害であるとの認識から、石綿健康被害救済法が制定され、被害者の救済事業が始まった。これによって中皮腫と診断された人は、石綿へのばく露状況の如何を問わず救済されることになり、中皮腫の診断の確実性が求められ、CT検査などによる画像診断と生検などによる病理組織学診断の重要性が増すこととなった。殊に病理診断は最終診断として扱われ、統一された基準による適確な診断が必要となった。

2005年以前の中皮腫の病理診断は、HE染色による所見を基盤とし、ヒアルロン酸を主体とする酸性粘液多糖類の有無をみるアルシャン青染色や、腫瘍の局在が肺内か肺外かを判断するためのEVG染色に加え、ケラチンなどの抗体を用いた少数の免疫組織化学的染色にもとづいた診断であった。限られた染色であることに加え、その所見の判断基準も曖昧であったことから、誤った診断をつけられた例の割合が大きい状況が生じた。例えば、Takeshimaらによる日本での検討<sup>51)</sup>では約17%が誤診と判定されている。

中皮腫の病理診断は、前述の救済法にもとづく判定小委員会と、その後に発足した労災補償制度にもとづく被害者の判定を行う石綿確定診断委員会において、複数の病理医の討議にもとづく診断と、さらに放射線科医による画像診断との摺り合わせを行うことによって、その診断精度は大きく上昇した。これはヨーロッパ、特にフランスやベルギーなどにおける総合討論による診断の確定という仕組みを参考としたものであった。さらにその後、中皮腫に

特異的な抗原に対する抗体を用いた免疫組織化学的染色が次々と開発され、加えて近年、遺伝子・分子レベルでの異常を検索することが可能となり、中皮腫の病理診断は飛躍的に進歩することとなった。

## (2) 中皮腫の病理診断

中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜から生じる腫瘍で、これら漿膜に存在する中皮細胞に由来する。この中皮細胞は、漿膜腔に面して一層に並ぶ立方状ないし扁平な細胞であるが、胸腔内あるいは腹腔内の病変たとえば胸水や腹水の貯留や胸膜炎や腹膜炎などで、反応性に個々の細胞が腫大し異型性を示し、また、細胞の増殖によって過形成性病変を形成する。一層の中皮細胞の下には紡錘形細胞が少量存在するが、この紡錘形細胞も上皮様細胞に由来し、その phenotype を共有する。特にこの紡錘形細胞は、cytokeratin を細胞質内骨格フィラメントとしてもち、この点が他の間葉系の紡錘形細胞である線維芽細胞 (fibroblast) や筋線維芽細胞 (myofibroblast) とは異なる。胸膜や腹膜に炎症を生じた場合は、中皮細胞下に紡錘形細胞の増殖がみられ、cytokeratin と desmin をもつ細胞が認められる。腫瘍化した中皮細胞では、cytokeratin は保持されるが、desmin は発現しない。この所見が後述する鑑別診断に有用となる<sup>52)</sup>。

中皮腫の組織型は表3のように分類される。上皮性悪性腫瘍 (癌腫) の形態をとる上皮型中皮腫、非上皮性悪性腫瘍 (肉腫) の形態をとる肉腫型中皮腫、両者の所見が混在する (いずれかが少なくとも10%以上を占める) 二相型中皮腫に3大別され、それぞれの占める割合は表3に示すとおりである。二相型中皮腫の報告をみると、上皮型中皮腫の間質成分である紡錘形細胞の増殖を腫瘍成分と見誤られた例、あるいは上皮型中皮腫の分化度が低くなり肉腫型と判断した例がみられ、日本では二相型の割合が多くなる傾向があるが、標本を再検す

表3 中皮腫の組織型分類と各々の占める割合

組織型		占める割合
びまん性中皮腫	Diffuse malignant mesothelioma	90%
上皮型中皮腫	Epithelioid mesothelioma	60%
肉腫型中皮腫	Sarcomatoid mesothelioma	20%
線維形成型中皮腫	Desmoplastic mesothelioma	
二相型中皮腫	Biphasic mesothelioma	20%
限局性中皮腫	Localized malignant mesothelioma	10%
上皮型中皮腫	Epithelioid mesothelioma	
肉腫型中皮腫	Sarcomatoid mesothelioma	
二相型中皮腫	Biphasic mesothelioma	
高分化乳頭状中皮腫	Well-differentiated papillary mesothelioma	a few
アデノマトイド腫瘍	Adenomatoid tumor	a few
特殊型中皮腫		a few

(中皮腫瘍取扱い規約、2018年より改変)

ると二相型中皮腫の割合は約20%程度と判断され、欧米との間に大きな差異はない。これに加えて、特殊型として、さまざまな分化像を示す腫瘍もあることが知られている。このような多彩な形態を示す腫瘍であるが故に、多くの腫瘍あるいは非腫瘍性病変との鑑別診断が重要となる。

従来は、上皮型中皮腫と肺原発の腺癌をはじめとする癌腫、肉腫型中皮腫と胸腔内に生じる他の肉腫との鑑別が重要であったが、近年、早期の上皮型中皮腫が多く見出されるようになって、過形成性病変などの非腫瘍性病変との鑑別が必要となり、また、肉腫型あるいは線維形成型中皮腫と線維性胸膜炎の鑑別に苦慮する例が増加してきた。これらについて、それぞれにその鑑別の要点を述べてみたい。

#### ア. 上皮型中皮腫と肺原発の癌腫との鑑別

胸膜に生じた中皮腫は、基本的には胸膜にそって肺を圍繞するように進展する。一方、肺原発の癌腫は肺内に腫瘤を形成するので、EVG染色によって臓側胸膜の位置をみることで、病変が肺外なのか肺内なのかを確認することが必要となる。中皮腫でもびまん性の拡がり示さず、胸膜に結節性病変を形成する場合があるし、肺原発の癌腫でもまれに、臓側胸膜直下に発生して胸膜へ進展し、胸膜に沿った拡がり示して、偽中皮腫様肺癌(pseudomesotheliomatous carcinoma)とよばれることがある<sup>53)</sup>。この場合、組織型は腺癌でも扁平上皮癌でもありうる。

組織学的レベルで鑑別が必要な場合は、免疫組織化学的染色が有用である。中皮腫にとって陽性マーカーと陰性マーカー（多くは肺癌にとって陽性マーカーとなる）を表4に示す。中皮腫では、乳頭腺管状構造を分化度の指標とすると、高分化型の場合は、中皮細胞としての陽性マーカーはいずれも陽性となるが、分化度が下がるにつれて、陽性の頻度も低くなり、判断に苦慮することとなる。

#### イ. 肉腫型中皮腫と胸腔内に生じる肉腫との鑑別

肉腫型中皮腫では、増殖する紡錘形細胞はcytokeratin (CAM5.2あるいはAE1/AE3)の陽性を示すが、前述した中皮細胞マーカーの陽性率は低く、まったく染色されないことも多い。D2-40と $\alpha$ -SMAは陽性であることが多いが、細胞密度の高い胸膜炎でも陽性となることがあり、鑑別には使えない。

胸腔内に生じる肉腫としては、滑膜肉腫(synovial sarcoma)、上皮様血管内皮腫(epithelioid hemangioendothelioma)あるいは血管肉腫(angiosarcoma)などがあげられる。滑膜肉腫は単相型(monophasic type)と二相型(biphasic type)とがあるが、前者は肉腫型中皮腫と、後者は二相型中皮腫との鑑別が必要となる。免疫組織化学的染色では、滑膜肉腫ではcytokeratinが陽性となり、中皮腫との鑑別には使えないが、transducin-like enhancer of split 1 (TLE1)の陽性は特異度が高いとされる。しかし現在、滑膜肉腫の診

表4 中皮腫の免疫組織化学的染色

	胸 膜	腹 膜
中皮腫マーカー	Calretinin WT-1 D2-40 (podoplanin) CAM5.2, AE1/AE3 EMA (細胞膜に陽性)	Calretinin WT-1 D2-40 (podoplanin) CAM5.2, AE1/AE3 EMA (細胞膜に陽性)
肺がんマーカー (胸膜中皮腫の陰性マーカー)	CEA TTF-1 NapsinA Claudin 4 p40/p63 MOC31 BerEP4	
女性生殖器腫瘍マーカー (腹膜中皮腫の陰性マーカー)		CEA MOC31 BerEP-4 Claudin 4 ER PgR
反応性中皮細胞マーカー (上皮型中皮腫、肉腫型中皮腫の 陰性マーカー)	Desmin	

断では融合遺伝子 (SYT-SSX) の検出が決め手とされており、遺伝子検索が必須である<sup>54)</sup>。

血管性腫瘍は欧米では報告例が多いが、日本ではまれである。分化度の高い場合は、CD34、CD31、Factor VIII related antigen (第VIII因子関連抗原) が陽性であるが、分化度が低くなるとこれらは陰性であるため鑑別が難しくなる。

#### ウ. 早期の上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成との鑑別 (図3)

上皮型中皮腫では、細胞異型性はそれほど目立たない例が多いので、上皮様中皮細胞の増生 (過形成) 部分の細胞異型性のみでは良悪性の判断は困難である。したがって、上皮下への浸潤性増殖の有無をみる必要がある。胸膜の肥厚が軽度で、胸壁の脂肪組織や横紋筋組織が含まれている場合は、それらへの浸潤を判断することは容易であるが、炎症が持続すると上皮様中皮細胞が膠原線維増生部分に取りこまれ、中皮腫の浸潤に類似した形態を示すことになる。直線状あるいは整った腺管様の配列をとる場合は、取り込まれた非腫瘍性中皮細胞であり、単離した細胞をみる場合や、腺管様構造が複雑な形態を示す場合は中皮腫の浸潤とみなされる。

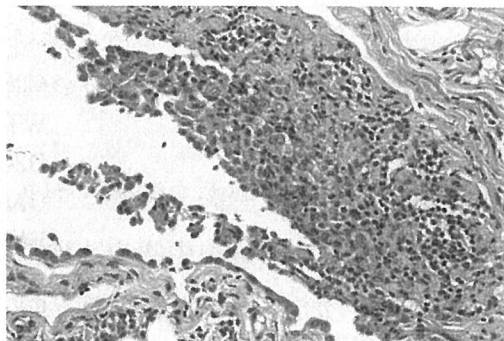
免疫組織化学的染色では、EMAが細胞膜に陽性であり、desminが細胞質に陰性である場合は中皮腫であると判断できる。反応性の中皮細胞の増殖では、その逆となる。近年、分子・



(A-1)



(B-1)



(A-2)



(B-2)

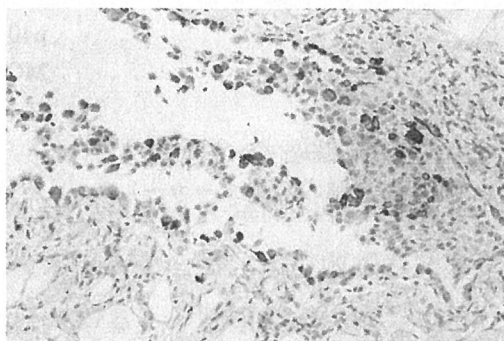


図3 上皮型中皮腫 (A) と反応性中皮細胞過形成 (B) : A-1 は HE 染色、A-2 は EMA の免疫染色で陽性である。B-1 は HE 染色、B-2 は EMA の免疫染色で陰性である。

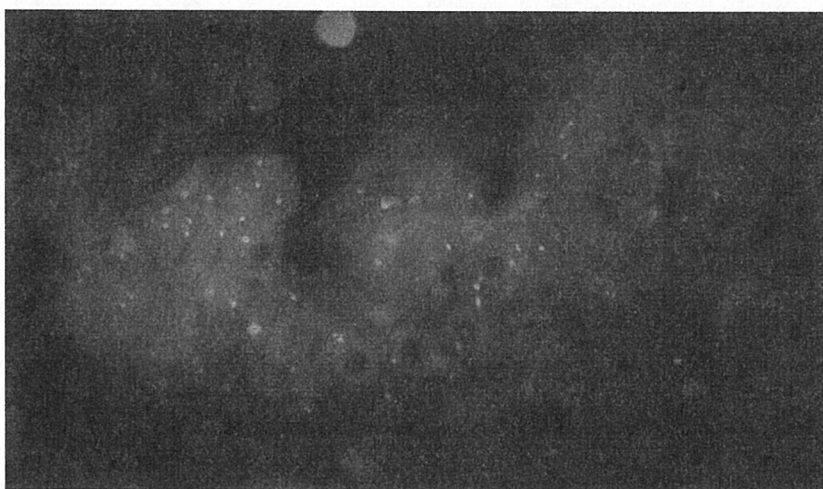


図4 中皮腫における FISH 法による p16遺伝子の欠失：赤色のシグナルの脱落をみる。

遺伝子レベルの研究の進展により、BRCA1-associated protein 1 (BAP1) 遺伝子の欠失によるBAP1蛋白およびmethylthioadenosine phosphorylase (MTAP) 蛋白の陰性化が中皮腫の指標となることが示されているが、免疫組織化学的染色では50%程度の症例にしか陰性化はみられない<sup>55)</sup>。p16遺伝子の欠失によるp16蛋白の陰性化も中皮腫の指標となるが、p16蛋白の免疫組織化学的染色は信頼性が低く、FISH 法による観察が必要である<sup>56)</sup> (図4)。

こうした組織標本による観察以外の手法による良悪性の判断ができるようになり、上皮

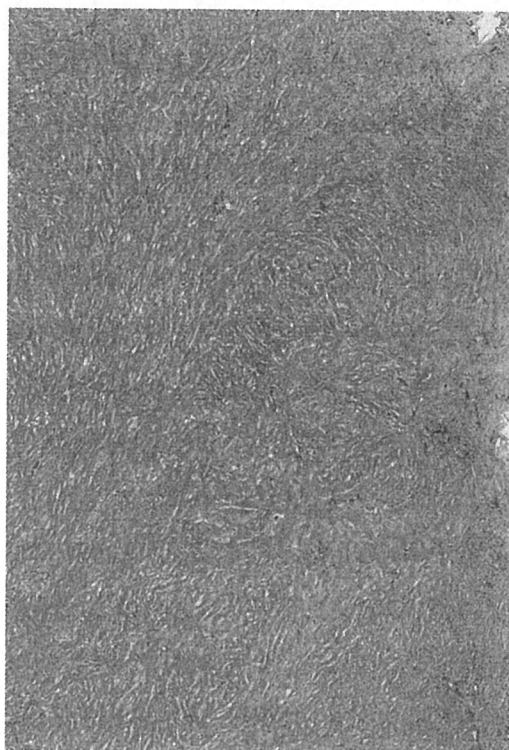
下への浸潤所見が明確でないために従来“atypical mesothelial proliferation”としか診断できなかった例の中に、非浸潤性中皮腫“mesothelioma in situ”が含まれることが明らかとなった<sup>57)</sup>。また、胸水の細胞診のみによって中皮腫の診断を下さなければならない場合も、セルブロックの免疫組織化学的染色や FISH 法によって、EMA、desmin の所見のみならず、BAP1の欠失や p16の欠失をみることで、良悪性の判断が可能となっている。

表5 線維性胸膜炎と肉腫型（線維形成型）中皮腫との鑑別点

線維性胸膜炎	肉腫型（線維形成型）中皮腫
<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞密度の段階的变化 （“zonation”あり） （表層側→高い、深部→低い）</li> <li>膠原線維の走行は概ね胸膜表面に並行である</li> <li>胸壁（深部）脂肪組織などへの結節状進展はない</li> <li>表層側では細胞異型性が目立つ</li> <li>胸膜表面に対し、垂直な毛細血管をみる</li> <li>壊死巣はない</li> <li>肉腫様所見はない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>“zonation”を認めない</li> <li>膠原線維の走行は方向が一定でなく、ときに“storiform pattern”様の配列をみる</li> <li>胸壁（深部）脂肪組織への結節状進展をみる</li> <li>細胞異型性は低い</li> <li>毛細血管は目立たない</li> <li>壊死巣をみることがある</li> <li>細胞密度の高い肉腫様所見を示す部位がある</li> </ul>

（AFIP Atlas, 2006, を改変）

(A)



(B)

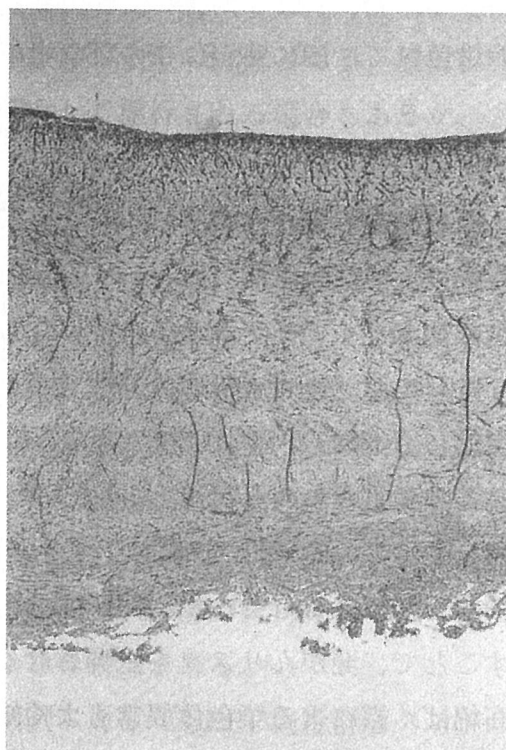


図5 線維形成型（肉腫型）中皮腫（A）と線維性胸膜炎（B）：中皮腫では膠原線維の走行の乱れがつよい。線維性胸膜炎では“zonation”を認め、膠原線維の走行はほぼ並行である。

## エ. 線維形成型（肉腫型）中皮腫と線維性胸膜炎との鑑別

肉腫型中皮腫の亜型として、腫瘍細胞の細胞密度が低く、間質の膠原線維量の多い例を線維形成型中皮腫（desmoplastic mesothelioma）とよぶ。こうした例は胸膜炎との鑑別が必要となるが、両者の鑑別点は表5のようにまとめられる<sup>58)</sup>。判断を適切に行うためには、生検材料の場合は特に、胸膜表面から胸壁まで垂直方向に深く組織を採取することが肝要である。胸腔鏡検査の場合、胸膜の表面のみを“piece by piece”に採取した材料では、表5にある“zonation”の有無の判断や胸壁組織への進展の有無が判断できない（図5）。

## オ. 腹膜中皮腫の鑑別診断

腹膜中皮腫は、中皮腫全体の10%程度を占めるにすぎない。その成因として、従来は胸膜例に比して大量の石綿へのばく露があるとされてきたが、近年の例では必ずしもそうした例のみではないことに気付く。胸膜例は男性例が圧倒的に多いが、腹膜例の男女比はほぼ均等である。また、組織学的には大半が上皮型中皮腫であり、低分化な上皮型中皮腫を肉腫型と見誤らないことが大切である。

鑑別すべき腫瘍としては、腹腔内臓器（胃、大腸、膵臓、胆管など）原発の癌腫の播種性転移があげられる。消化管ではCEA、大腸ではCOX2、膵臓や胆管ではCA19-9などの免疫組織化学的染色が陽性となり、腺癌ならばclaudin4、扁平上皮癌ならばp40が陽性となることも鑑別には有用である。女性の場合は、卵巣をはじめとする女性生殖器原発の癌腫、特に漿液性癌（serous carcinoma）、淡明細胞癌（clear cell carcinoma）との鑑別が重要である。この場合は、細胞学および組織学的特徴を注意深くみることと、免疫組織化学的染色にて、ER、PgR、PAX8などの陽性所見が中皮腫ではないことを示唆する<sup>59)</sup>。

## (3) 中皮腫の発生病理と遺伝子異常

### ア. 石綿繊維の発がん機序

石綿は、活性酸素種（reactive oxygen species, ROS）を発生させる。鉄イオンを多く含むクロシドライトやアモサイトでは、フェントン反応によって過酸化水素（ $H_2O_2$ ）からヒドロキシルラジカル（OH）を産生することがよく知られている。また、炎症細胞によって二次的にもROSが産生され、特に石綿を貪食したマクロファージからの産生が重視されている。産生されたROSによってDNA損傷が引き起こされる。例えば、グアニンが酸化修飾を受けて、8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8-OHdG）となると、これはDNA酸化損傷マーカーとなる。8-OHdGは、DNA複製時にG→Tトランスバージョンを引き起こすことで、発がんリスクを上昇させることになる<sup>60)</sup>。

石綿ばく露による染色体異常もよく知られるが、これは、細胞内に貪食された石綿繊維が細胞分裂期の染色体分離に必要な分子に吸着して物理的な干渉を与えることによる。その結果、DNAの2重鎖切断や染色体内欠失などが引き起こされる。中皮腫にみられる染色

体異常は LOH 解析や CGH 解析によって検討されてきたが、染色体増幅 (gain) は、5p、7p、7q、8q、17q などにみられ、欠失 (loss) は、1p、3p、6q、9q、13q、14q、15q、22q などにみられると報告されている<sup>61)</sup>。

遺伝子異常については、cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) 遺伝子、neurofibromatosis type 2 (NF2) 遺伝子および BAP1 遺伝子の異常についての検討がすすんでいる。CDKN2A 遺伝子は、p16<sup>INK4a</sup> と p14<sup>ARF</sup> をコードし、いずれもその不活性化が細胞のがん化を促進することになる。NF2 遺伝子は神経線維腫症 2 型の原因遺伝子として同定されたが、中皮腫の 40～50% で不活性化が認められる。BAP1 遺伝子は、腫瘍抑制遺伝子であるが、酵素活性領域や核内局在シグナル領域の不活性化変異によってその腫瘍抑制機能が失われる。また、BAP1 遺伝子の生殖系列細胞変異 (germline mutation) をもつ家系が発見され、中皮腫やブドウ膜黒色腫を含む多様ながんが家系内で発生することが報告されている。NF2 遺伝子はマーリン (Merlin) とよばれる蛋白をコードし、マーリンは細胞内接着に関与し、また下流シグナル伝達系として mTOR 系や Hippo シグナル伝達系を活性化して細胞増殖の停止機能をもつ<sup>60)</sup>。

いずれの遺伝子についても 100% の中皮腫で異常がみられるわけではないので、中皮腫発生に関わる特定の遺伝子であるとはいえない。

#### 4. 治療

悪性胸膜中皮腫の治療は、IMIG (International Mesothelioma Interest Group) 分類による病期分類と WHO 分類による組織分類にもとづき決定される。一般に、切除可能症例では手術療法が、切除不可能症例や術後再発症例では全身化学療法が治療の主体となる。放射線療法は手術療法や化学療法と組み合わせた集学的治療の一環として施行される場合もあるが、多くは疼痛コントロール目的の緩和療法として施行される。

##### (1) 手術療法

手術方法には、胸膜外肺全摘術 (Extrapleural Pneumonectomy, EPP) と胸膜切除剥皮術 (Pleurectomy/Decortication, P/D) の 2 種類がある。EPP は、壁側胸膜、臓側胸膜と肺、横隔膜、心膜を切除し、人工の膜で横隔膜と心膜を再建する。P/D は、壁側胸膜と臓側胸膜を切除し、必要な場合に横隔膜や心膜を切除再建する。両術式の最大の違いは、肺の摘出であり、EPP は肺を摘出するが、P/D では肺は摘出しない。腫瘍の減量効果は、EPP のほうが高いとされ、また EPP では術後の放射線治療が可能となる。P/D は EPP に比べ、心肺機能や全身状態がやや低下している症例でも適応となる可能性がある。

システマティックレビューによると、上皮型症例に対して、EPP 施行群とベストサポータイブケア群における生存期間の中央値はそれぞれ 19 か月、7 か月であり、手術の長期生存への寄与が報告された<sup>62)</sup>。また 1,365 人の中皮腫患者に対して、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た<sup>63)</sup>。また5,937人の中皮腫患者において、背景因子を補正しても手術を受けた患者群は非手術患者群に比べ有意に良好な予後が得られたとの報告がある<sup>64)</sup>。我が国における中皮腫患者の後方視的研究においても、手術施行例の予後は比較的良好であり<sup>65)</sup>、十分に選択された症例群において、外科治療は予後の改善に寄与するものと推定される。

EPP と P/D を比較する別のメタアナリシスで、術後短期死亡率が EPP で有意に高いが (4.4% vs 1.7%,  $p<0.05$ )<sup>66)</sup>、長期予後は同等あるいは手術死亡率に差はなく、生存期間の中央値は同等と報告されている (16か月 vs 19か月、統計学的有意差なし)<sup>67)</sup>。EPP と P/D を直接比較した前方視的試験はないためどちらが優れているのかの結論は出ないが、いずれにしても手術単独での治療成績は充分でなく、治療戦略を構築する上では呼吸器外科医、腫瘍内科医を含む治療チームによる集学的治療が望ましい。メタアナリシスにおいて、手術を含む集学的治療が生存率に寄与する可能性が指摘されている。また日本における EPP を含む集学的治療に関する第Ⅱ相臨床試験において42例の登録患者におけるMSTは19.9か月、治療関連死亡は9.5%であった<sup>68)</sup>。手術を行う場合には術後に肉眼的完全切除を得られることが重要と考えられ、耐術能があるかどうか呼吸機能・心機能などを十分に評価する必要がある。

## (2) 放射線療法

根治目的の放射線治療は、集学的治療のひとつとして EPP 後の片側胸郭照射として用いられてきた。EPP後の局所制御に片側胸郭照射が有効であるとされながらも、完遂率の低さや、生存率向上への寄与が低いことが指摘されてきた。いずれの報告も後方視的研究もしくは第Ⅱ相試験であり、片側胸郭照射の有用性を検証する第Ⅲ相試験は現在のところ存在しない。

P/D 後の照射については、P/D 後に通常照射での片側胸郭照射 (median 42.5Gy) を施行した123例の報告があり、2年全生存率23%、1年局所制御割合42%で、Grade 3以上放射線肺臓炎が10.6% (Grade 5 : 1例) であり、P/D 後の片側胸郭照射は有効な治療選択肢ではないとされている<sup>69)</sup>。一方、P/D 施行後および非切除例に対してIMRTを用いた片側胸郭照射を行った36症例について2年生存率がそれぞれ53%、28%であったが、Grade 3以上の放射線肺臓炎が20% (Grade 5 : 1例) と報告されている<sup>70)</sup>。MD Anderson Cancer Center (MDACC) におけるマッチング比較では、P/D 施行後、IMRTにて45Gyの片側胸郭照射を行った24症例 (P/D-IMRT 群) と EPP 施行後に IMRT を行った24例 (EPP-IMRT 群) における生存期間の中央値は28.4か月と14.2か月 ( $p=0.04$ ) でP/D-IMRT群でやや良好で、Grade 4-5の有害事象に有意差は認めなかった (0% vs 12.5%,  $p=0.23$ )<sup>71)</sup>。現時点では海外のガイドラインにおいても毒性の観点から P/D 後の放射線治療は推奨されていない。P/D 術後または手術非適応症例に対して放射線療法を行う場合には、臨床試験として行われるべきである。



### (3) 化学療法

進行例および術後の再発例は内科的治療の対象となり、化学療法の適応となる。胸膜中皮腫に対する化学療法では、未治療の切除不能症例に対し、シスプラチン、ペメトレキセドの併用療法とシスプラチン単剤とを比較した臨床第Ⅲ相試験で、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率いずれにおいても併用群で有意に良好であり（生存期間の中央値12.3か月 vs 9.3か月、無増悪生存期間の中央値5.7か月 vs 3.9か月、奏効率41.3% vs 16.7%）、現時点での標準治療とされている<sup>72)</sup>。高齢や合併症のためシスプラチンの併用がためられる場合、カルボプラチンの投与も考慮される。カルボプラチンとペメトレキセドの併用療法については2つの第Ⅱ相試験があり、上述のシスプラチンとの併用療法に比べ奏効率はやや劣るが（18.6%、25%）、増悪までの期間（6.5M、8.0M）および全生存期間（12.7M、14M）はほぼ同等の結果であり、毒性も骨髄抑制以外は軽度であった<sup>73,74)</sup>。ただし、カルボプラチンは悪性胸膜中皮腫に対し承認されていない点は注意が必要である。初回化学療法としてのこれらの併用療法の至適投与回数は4-6コースとされており、その後のペメトレキセドによる維持療法については明確なエビデンスはない。

プラチナ製剤とペメトレキセドに対し不応となった場合、治療法の選択肢は限られる。二次治療におけるビノレルビンあるいはゲムシタビンの成績は、いずれも第Ⅱ相試験において奏効率は7-24%、全生存期間の中央値は8.0-10.6か月と報告されている<sup>75-77)</sup>。ビノレルビンとゲムシタビンの併用療法については、第Ⅱ相試験においてそれぞれの単剤療法を上回る成績が報告されておらず、一方で血液毒性が増加するとされている。それ以外にもこれまでにいくつかの新規製剤について臨床試験が行われてきたものの、有用性は示されなかった。近年行われた既治療の日本人の胸膜中皮腫患者（一次治療後24人、二次治療後10人）を対象としたニボルマブの臨床第Ⅱ相試験（MERIT 試験）において、組織型に関わらず奏効率29.4%、無増悪生存期間の中央値2.6か月、6か月の生存率74%、全生存期間の中央値17.4か月との成績が報告された<sup>78)</sup>。この試験の結果に基づきニボルマブは2018年8月に、「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫」に対して承認された。ニボルマブを含む免疫チェックポイント阻害剤については今後、既存の化学療法との併用、あるいは初回治療としての有用性への期待が高まっており、現在も臨床試験が進められている。

その他の治療法としては、血管新生阻害剤であるベバシズマブやニンテダニブを用いた臨床試験において一部で有望な結果が報告されたものの、実用には至っていない。遺伝子治療や抗体療法についても臨床試験が進められているが、これらについてもこれまでのところ臨床的な有用性は確認されていない。さらなる治療成績の改善のため、今後も引き続き有効な治療法の開発が切望される。

### (4) 集学的治療

手術可能なⅠ-Ⅲ期の悪性胸膜中皮腫症例には、術前または術後のどちらかに化学療法、

また術後に放射線療法を加える集学的治療が推奨される。Sugarbaker らは、手術、化学療法、放射線療法の三者併用療法において長期生存が得られる可能性があることを報告している<sup>79)</sup>。これらの三者併用療法の安全性および忍容性については、十分に選択された症例に対して一定の評価が得られていると思われるが、周術期化学療法を術前または術後のどちらに行うべきかについては前方視的比較試験の報告はなく、各施設の方針に委ねられている。三者併用療法の付加的療法として術中胸腔内温熱化学療法が有効との報告もある。

#### (5) 緩和医療

胸膜中皮腫では、胸膜刺激や胸壁浸潤により病初期より疼痛を来することが多い。疼痛緩和目的で放射線治療を施行した報告では、約60%の症例に疼痛緩和が得られたと報告されている<sup>80, 81)</sup>。これらの報告では、主として40Gy/20回または36Gy/13回が用いられている。また、胸膜中皮腫では多くの場合胸水貯留により労作時呼吸困難、胸部圧迫感などが生じる。胸水制御と症状軽減を目的とした胸腔ドレナージおよび胸膜癒着術は、外科治療や化学療法などの積極的な抗癌治療の適応の有無にかかわらず考慮される。硬化剤には通常タルク（含水珪酸マグネシウム）またはOK432が用いられる。タルクを用いた172人の前方視的観察研究では、胸水コントロール率は3か月時点で49%（85/172例）、1年生存者においては93%（79/85例）と報告されている<sup>82)</sup>。

### Ⅳ. 良性石綿胸水

#### 1. 定義

良性石綿胸水とは、1964年に Eisenstadt が初めて報告した石綿繊維による臓側胸膜の炎症によって生じる胸膜炎である<sup>83)</sup>。発生機序としては石綿繊維の臓側胸膜への機械刺激あるいは adjuvant 効果による自己免疫機序、胸膜線維化による壁側胸膜のリンパ排出孔の閉塞が考えられているが、現在でも不明のままである。Epler ら<sup>84)</sup> の基準を用いれば、①石綿ばく露歴がある、②胸水の存在を確認できる、③胸水を来すその他の疾患を除外できる、④3年以内に悪性腫瘍の発生がない、である。

良性とは臨床経過が良好であるという意味ではなく、悪性ではないということである。

#### 2. 診断と治療

職業性石綿ばく露歴があり、胸部画像上悪性腫瘍を示唆する所見、たとえば縦隔側胸膜肥厚等の胸膜中皮腫を示唆する所見がないことが前提になる。胸水の性状はほとんどが血性で、胸水中には主にリンパ球が増加する滲出液である。他疾患を除外するためには、胸水細胞診が陰性で、胸水中のヒアルロン酸、CEA、ADA、Cyfra21-1等の値が概ね正常範囲内であることを満たす。以上が臨床上の判断基準である<sup>85)</sup>。

石綿ばく露との関連については量 - 反応関係があると報告されている<sup>86)</sup>。石綿初回ばく露からの潜伏期間は石綿関連疾患では最も短いとされており、10年以内に発生する唯一の疾患である。しかし、実際には50.5年と長い潜伏期間があったという報告もある<sup>87)</sup>。

我が国における良性石綿胸水の疫学調査はわずかであり、臨床報告も少ないが<sup>88, 89)</sup>、海外においても疫学調査や原因追及のための研究はほとんど行われていない。そのため、参考とすべき診断基準は日本あるいは海外の論文等にも記載されていない。

現在では早期の胸膜中皮腫との鑑別が必要であるため、胸膜生検が行われる頻度が増加している。中皮腫細胞と反応性中皮細胞あるいは病理組織における早期中皮腫と良性石綿胸水（線維性胸膜炎）の鑑別にはBAP1、MTAPおよびp16遺伝子の9p21のhomozygous deletionをFISH法で確認することが有用と報告されている<sup>90-92)</sup>。

発生機序が明らかでないため、治療方法はなく、対症的に胸水を抜いてコントロールする程度である。

### 3. 労災補償対象と予後

本疾患を労災対象としている国は日本とフランスのみである。我が国では2003年から労災対象となっているが、石綿健康被害救済法の対象とはなっていない。労災対象となる場合でも、すべてが厚生労働省での協議によって決定されている。胸水が消退あるいは残存して器質化胸水を残すと後述のびまん性胸膜肥厚化して拘束性の呼吸機能障害を来すこともあるので経過観察が必要となる。

環境省委託研究で行った全国調査では、石綿ばく露による著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚症例259例のうち45.6%に相当する118例は、良性石綿胸水の既往があったと報告されている<sup>93)</sup>。近年、良性石綿胸水からびまん性胸膜肥厚へと移行し3年以内に拘束性呼吸機能障害によって死亡に至ったという症例報告も行われるようになった<sup>88, 89)</sup>。

上述の調査結果から、著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚と診断されてからの生存期間中央値は34.5か月と報告<sup>93)</sup>されていることから、良性石綿胸水の予後は必ずしも楽観できるわけではないと考えて、胸水が消失あるいは器質化した後も慎重な経過観察が必要である。

## V. びまん性胸膜肥厚

びまん性胸膜肥厚（diffuse pleural thickening, DPT）は石綿による非腫瘍性胸膜疾患の1つであり、両側または片側の広範な胸膜肥厚を特徴とする。病理学的には臓側胸膜の慢性線維性胸膜炎であるが、その病変がしばしば壁側胸膜にもおよび、両者が癒着するため拘束性の呼吸機能障害による著しい呼吸機能障害を来す場合がある。石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は、2003年に労災補償の対象疾患として加えられ、2006年以降は、業務上と認定されるための基準が示されている。また、石綿健康被害救済法が2010年7月1日に改正された際、石綿肺とともに石綿による健康被害疾病のひとつに加えられている。

## 1. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の診断

日本のびまん性胸膜肥厚の画像上の労災あるいは救済の認定診断基準は、両側性の場合はそれぞれ胸郭の4分の1以上、片側性の場合は胸郭の2分の1以上に拡がる連続した胸膜肥厚である。明らかな職業性石綿ばく露歴があり、かつ石綿ばく露以外の原因による胸膜肥厚ではないことが前提となる。びまん性胸膜肥厚の広がり程度は、胸部単純写真における側胸壁の頭尾方向の長さで決められる。ただ、胸部単純写真だけでは胸膜プラークや癒着を伴わない胸膜肥厚との鑑別<sup>94)</sup>が困難なこともあるため、胸部CTでの確認が必要である。胸部CT肺野条件におけるCrow's feet signの所見は臓側胸膜の線維化を示しており、CTにおけるこのsignの範囲を胸部単純写真と照らし合わせれば、びまん性胸膜肥厚における胸膜肥厚の範囲を確認できる。一方、円形無気肺も臓側胸膜の線維化によって肺実質が無気肺化する所見であり、びまん性胸膜肥厚の際によく認められる所見<sup>95)</sup>である。

びまん性胸膜肥厚における画像上のcriteriaとしてイギリスにおいて労災認定基準として用いられている所見に肋骨横隔膜角の消失がある。この所見があると横隔膜との癒着によりFVC、TLCが減少することはよく知られた事実であるが、現在の日本におけるびまん性胸膜肥厚の認定診断基準では肋骨横隔膜角の消失の有無は問わない。以前の診断基準では胸部単純写真にて5mm以上の肥厚を認めることを必要としていたが、胸膜肥厚の厚さを胸部単純写真で評価することは極めて困難で再現性が悪いため、現在は認定診断基準に含まれていない。

## 2. びまん性胸膜肥厚の呼吸機能障害

Fujimoto ら<sup>96)</sup>はびまん性胸膜肥厚の胸膜肥厚の厚さは%VCに影響を与えないが、Costophrenic Angle (CPA)の鈍化は%VCを有意に減少させると報告している。一方、de Fonseka ら<sup>97)</sup>はCPAの消失がなくともFVCを低下させると報告している。正常群のFVCは98.9%で、CPAの消失がないびまん性胸膜肥厚では83.5%に低下する。しかし、片側性のCPAの消失は79.5%に、両側性になると66.7%へと低下することから、呼吸機能、特にFVC、TLCの低下にCPAの消失が大きくかわることは明らかである<sup>97)</sup>。

びまん性胸膜肥厚には低濃度石綿ばく露によっても発生する胸膜プラークの合併頻度が高く、加藤<sup>95)</sup>も88.1%であったと報告している。胸膜プラークの存在により呼吸機能に影響を与えるかどうかについては議論が多いところであるが、近年の報告ではわずかながらのFVC、FEV<sub>1.0</sub>の減少をもたらすことが事実<sup>98)</sup>のようで、プラークの範囲の程度によりFVC、TLCが減少するようである<sup>99)</sup>。びまん性胸膜肥厚ではプラークを含む壁側胸膜と線維化を来した臓側胸膜の癒着があることから、びまん性胸膜肥厚の呼吸機能障害にプラークの影響も考慮する必要がある。

石綿ばく露者の呼吸機能について掲載された論文のメタアナリシスでは、胸部画像上に異常所見がなくとも有意にVC、FEV<sub>1.0</sub>が低下していることが判った<sup>100)</sup>。また、びまん性胸膜肥厚では石綿肺に比してFEV<sub>1.0</sub>、FVC、peak flowはともに低下率が高く、肺実質障害がなくとも

呼吸機能低下が著しいことが判ると報告されている<sup>101)</sup>。

### 3. びまん性胸膜肥厚の労災認定および救済法の基準

石綿によるびまん性胸膜肥厚により著しい呼吸機能障害を呈する場合、労災認定の対象となるが、その基準は以下のごとくである。

- (1) まず拘束性換気障害を判定するためにパーセント肺活量(%VC)を測定し、この値が60%未満である場合に著しい呼吸機能障害があると判定される。
- (2) (1)において%VCが著しい呼吸機能障害があると判定される値に満たない場合、ある程度の減少がみられるときには閉塞性換気障害の程度を評価する。具体的には、%VCが60%以上80%未満である場合に、1秒率が70%未満、かつパーセント1秒量が50%未満であるときに著しい呼吸機能障害ありと判定される。
- (3) さらに(2)において著しい呼吸機能障害ありと判定されない場合でも、血液ガス分析により動脈圧酸素分圧が60Torr以下である場合、または肺胞気動脈血酸素分圧較差(AaDO<sub>2</sub>)が一定の限界値を超えている場合には著しい呼吸機能障害があると判定される。これら呼吸機能検査結果に3年以上の職業性石綿ばく露歴と上述の胸部単純写真上の範囲を満たせば労災認定となる。

一方、救済の認定では胸部画像上の基準は労災認定に同じであるが、呼吸機能検査結果では%VCが60%未満である場合のみで、閉塞性呼吸器障害の基準の適応は無く、%VCが60%以上80%未満である場合には血液ガス分析結果が上述の(3)に合致すれば救済されることになっている。また、職業性石綿ばく露歴も3年以上という縛りも厳しくない。

### 4. びまん性胸膜肥厚の臨床像

岸本ら<sup>102)</sup>は、日本における石綿ばく露によって発生したびまん性胸膜肥厚で労災認定基準の画像条件を満たす106例について臨床上的特徴や石綿ばく露との関連について報告している。その報告によると、70歳以上の男性が大半で、喫煙歴が調査可能であった104例のうち88例(84.6%)が喫煙者で、その過半数が重喫煙者であった。何らかの自覚症状を主訴として診断された症例が56例(52.8%)で、石綿健康管理手帳等の健康診断をきっかけに診断された症例が45例(42.5%)であった。職業歴では石綿製品製造作業、造船所内作業、建設作業、断熱・保温作業など、いわゆる中等度以上の石綿ばく露と思われる職種が大半を占めた。石綿ばく露期間の中央値は25年、石綿初回ばく露からびまん性胸膜肥厚診断までの期間の中央値は46.5年であった。胸部画像所見では、胸膜プラークは86例(81.1%)と高率にみられたが、石綿肺の合併は7例(6.6%)のみであった。また、良性石綿胸水の既往歴がある症例が53例(50.0%)あった。これらの症例のうち、著しい呼吸機能障害を来していた67例においては、自覚症状により診断された症例が45例(67.2%)と多く、そのうち呼吸困難を主訴とした症例が36例(80.0%)を占めた。また、呼吸困難度も高度呼吸機能障害を来した症例が多かった。診断時からの生存期間の



中央値は23.5か月と比較的予後不良であった。肺がんを合併した症例はわずか2例であり、その2例はいずれも石綿肺を合併していた。その他の大半は慢性呼吸不全あるいは急性肺炎の合併により死亡していた。

## 5. 良性石綿胸水とびまん性胸膜肥厚

上述のように、びまん性胸膜肥厚症例の約半数は良性石綿胸水の既往がある。その場合、「良性石綿胸水」がどの時点で「びまん性胸膜肥厚化」したのかは、特に労災あるいは救済の認定の上で問題となる。加藤、岸本らは<sup>103)</sup>、良性石綿胸水から胸水が器質化し、びまん性胸膜肥厚に至った症例について胸部CT画像を検討し、胸水の器質化のポイントとして、①胸水内部の不均一性（胸水の高吸収化）、②胸郭容量低下、③胸水貯留部位におけるCrow's feet signの存在、④胸水量の固定化、⑤胸水内エアーの存在、を提唱している。そして5項目中3項目以上を満たせば、びまん性胸膜肥厚化して肺の再膨張が不可逆となると報告している（ただし②を含んで3点となる場合には胸水量が3か月以上変わらない固定化の確認が必要）。ある程度以上の胸水が長期的に貯留し器質化して高度呼吸機能障害を来す症例について、胸水の器質化にどの程度の期間を要するのか、どのような画像所見をもって非可逆的な器質化胸水と判断するのか等について、さらなる検討が望まれる。

### <参考文献>

- 1) Farioli A, Violante FS, Vecchia CL, et al. Temporal Patterns of Exposure to Asbestos and Risk of Asbestosis : An Analysis of a Cohort of Asbestos Textile Workers. J Occup Environ Med. 2018; 60 (6) : 536-41.
- 2) Walters GI, Robertson AS, Bhomra PS, Burge PS. Asbestosis is prevalent in a variety of construction industry trades. NPJ Prim Care Respir Med. 2018; 28 (1) : 11-8.
- 3) Ndlovu N, Rees D, Murray J, Vorajee N, Richards G, teWaterNaude J. Asbestos-related diseases in mineworkers: a clinicopathological study. ERJ Open Res. 2017; 3 (3) : pii: 00022-2017.
- 4) 岸本卓巳. 超硬合金肺とその周辺. 石綿肺. 日胸. 2011; 70 (12) : 1259-63.
- 5) 芦澤和人, 岸本卓巳, 岡本賢三. じん肺症の画像診断をめぐって. 石綿肺. 日胸. 2014; 73 (12) : 1416-23.
- 6) 審良正則. アスベスト肺. 日胸. 2010; 69: 38-44.
- 7) Geftter WB, Conant EF. Issues and controversies in the plain-film diagnosis of asbestos-related disorders in the chest. J Thorac Imaging. 1988; 3 (4) : 11-28.
- 8) Sporn TA, Roggli VL. Occupational lung disease. Spencer's pathology of the lung (Hasleton P, Flieder DB eds.), 6th ed. Vol 1, Cambridge. 2013, 512-25.
- 9) 岡本賢三. 石綿肺の病理—石綿肺の病理学的特徴. 石綿関連疾患の病理とそのリスクコミュニケーション (井内康輝編著). 東京: 篠原出版新社: 2015. 130-142.
- 10) Murphy RL, Becklake MR, Brook SM, et al. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. Am Rev Respir Dis. 1986; 134 (2) : 363-8.

- 11) Consensus report: Asbestos, asbestosis and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health*. 1997; 23 (4) : 311-6.
- 12) American Thoracic Society. Diagnosis and Initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170 (6) : 691-715.
- 13) Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of asbestosis - An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the college of american pathologists and pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134 (3) : 462-80.
- 14) Sporn TA, Roggli VL. Asbestosis. *Pathology of asbestos-associated diseases* 2nd ed. New York, Springer-Berag; 2004, 71-103.
- 15) 岡 輝明. 石綿肺の病理—石綿肺と鑑別すべき肺病変の病理. 石綿関連疾患の病理とそのリスクコミュニケーション (井内康輝編著). 東京: 篠原出版新社. 2015.143-7.
- 16) 武村民子. 過敏性肺炎の病理—特発性間質性肺炎との鑑別—. *病理と臨床*. 2014; 32 (9) : 1007-14.
- 17) Hillerdal G, Henderson DW. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1997; 23 (2) : 93-103.
- 18) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci*. 1979;330:473-90.
- 19) Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (1): 90-6.
- 20) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, et al. Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history. *Cancer Sci*. 2010; 101 (5) : 1194-8.
- 21) Uguen M, Dewitte JD, Marcorelles P, et al. Asbestos-related lung cancers: A retrospective clinical and pathological study. *Mol Clin Oncol*. 2017; 7 (1) : 135-9.
- 22) Kettunen E, Aavikko M, Nymark P, et al. DNA copy number loss and allelic imbalance at 2p16 in lung cancer associated with asbestos exposure. *Br J Cancer*. 2009; 100 (8) : 1336-42.
- 23) Andujar P, Wang J, Descatha A, et al. p16INK4A inactivation mechanisms in non-small-cell lung cancer patients occupationally exposed to asbestos. *Lung Cancer*. 2010; 67 (1) : 23-30.
- 24) Nymark P, Kettunen E, Aavikko M, et al. Molecular alterations at 9q33.1 and polyploidy in asbestos-related lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009; 15 (2) : 468-75.
- 25) Wikman H, Ruosaari S, Nymark P, et al. Gene expression and copy number profiling suggests the importance of allelic imbalance in 19p in asbestos-associated lung cancer. *Oncogene*. 2007; 26 (32) : 4730-7.
- 26) Nymark P, Aavikko M, Mäkilä J, et al. Accumulation of genomic alteration in 2p16, 9q33.1 and 19p13 in lung tumours of asbestos-exposed patients. *Mol Oncol*. 2013; 7 (1) : 29-40.
- 27) Tossavainen A. Asbestos, asbestosis and cancer: Exposure criteria for clinical diagnosis. *Proceedings of an International Expert Meeting on Asbestos, asbestosis and Cancer. People and Work Research Reports 14*, Finnish Institute of Occupational Health. 1997; 8-27.
- 28) 高橋謙, チメドオチル オドゲレル. 石綿関連疾患 ARD の国際的な現状 ～疫学的視点を中心に～. *日職災医誌*. 2016; 64: 6-9.
- 29) Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. National survey of

- malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci.* 2012; 103 (3) : 483-90.
- 30) Zha L, Kitamura Y, Kitamura T, et al. Population-based cohort study on health effects of asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci.* 2019; 110 (3) : 1076-84.
  - 31) Dalsgaard SB, Würtz ET, Hansen J, Røe OD, Omland Ø. Environmental asbestos exposure in childhood and risk of mesothelioma later in life: a long-term follow-up register-based cohort study. *Occup Environ Med.* 2019; 76 (6) :407-13. : doi: 10.1136/oemed-2018-105392.
  - 32) Merlo DF, Bruzzone M, Bruzzi P, Garrone E, Puntoni R, Maiorana L, Ceppi M. Mortality among workers exposed to asbestos at the shipyard of Genoa, Italy: a 55 years follow-up. *Environ Health.* 2018; 17 (1) : 94.
  - 33) Pira E, Romano C, Donato F, et al. Mortality from cancer and other causes among Italian chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med.* 2017; 74 (8) : 558-63.
  - 34) Cuccaro F, Nannavecchia AM, Silvestri S, Angelini A, Coviello V, Bisceglia L, Magnani C. Mortality for Mesothelioma and Lung Cancer in a Cohort of Asbestos Cement Workers in BARI (Italy) : Time Related Aspects of Exposure. *J Occup Environ Med.* 2019; 61 (5) : 410-16: doi: 10.1097.
  - 35) Boffetta P, Donato F, Pira E, Luu HN, La Vecchia C. Risk of mesothelioma after cessation of asbestos exposure: a systematic review and meta-regression. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019; doi: 10.1007/s00420-019-01433-4.
  - 36) Plato N, Martinsen JI, Sparén P, Hillerdal G, Weiderpass E. Occupation and mesothelioma in Sweden: updated incidence in men and women in the 27 years after the asbestos ban. 2016; 38: e2016039.
  - 37) Soeberg M, Vallance DA, Keena V, et al. Australia's Ongoing Legacy of Asbestos: Significant Challenges Remain Even after the Complete Banning of Asbestos Almost Fifteen Years Ago. *Int J environ Res Public Health.* 2018; 15 (2) : pii:E384.
  - 38) Visona SD, Villani S, Manzoni F, et al. Impact of asbestos on public health: a retrospective study on a series of subjects with occupational and non-occupational exposure to asbestos during the activity of Fibronit plant (Broni, Italy) . *J Public Health Res.* 2018; 7 (3) : 1519.
  - 39) Parolari G. An outbreak of cancer and asbestosis among former amosite-exposed subjects in Ledro Valley, Italy. From discovery to environmental cleanup. *Ann Ist Super Sanita.* 2019; 55 (1) : 80-9.
  - 40) Lacourt A, Gramond C, Rolland P, et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2014; 69 (6) : 532-9.
  - 41) Lacourt A, Gramond C, Audignon S, et al. Pleural mesothelioma and occupational coexposure to asbestos, mineral wool, and silica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187 (9) : 977-82.
  - 42) McCormack V, Peto J, Byrnes G, Straif K, Boffetta P. Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br J Cancer.* 2012; 106 (3) : 575-84.
  - 43) Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics.* 2004; 24 (1) : 105-19.
  - 44) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Fatal pleural mesothelioma in Japan (2003-2008) : evaluation of computed tomography findings. *Jpn J Radiol.* 2016; 34 (6) : 432-8.

- 45) Nickell LT Jr, Lichtenberger JP 3rd, Khorashadi L, Abbott GF, Carter BW. Multimodality imaging for characterization, classification, and staging of malignant pleural mesothelioma. *Radiographics*. 2014; 34 (6) :1692-706.
- 46) Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, Mason AC, Fleming MV, White CC, Krasna MJ. From the archives of the AFIP. Malignant pleural mesothelioma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 1996; 16 (3) : 613-44.
- 47) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Pleural irregularities and mediastinal pleural involvement in early stages of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos pleural effusion. *Eur J Radiol*. 2016; 85 (9) : 1594-600.
- 48) Coolen J, De Keyzer F, Naftoux P, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Visual Assessment by Using Pleural Pointillism at Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2015; 274 (2) :576-84.
- 49) Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2005; 49 (Supplement 1) : s27-32.
- 50) Elboga U, Yılmaz M, Uyar M, Zeki Çelen Y, Bakır K, Dikensoy O. The role of FDG PET-CT in differential diagnosis of pleural pathologies. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012; 31 (4) : 187-91.
- 51) Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, et al. Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: Clinicopathological analysis of 382 cases. *Lung Cancer*. 2009; 66 (2) : 191-7.
- 52) Tsukiji H, Takeshima Y, Amatya VJ, et al. Myogenic antigen expression is useful for differentiation between epithelioid mesothelioma and non-neoplastic mesothelial cells. *Histopathology*. 2010; 56 (7) : 969-74.
- 53) Harwood TR, Gracey DR, Yokoo H. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am J Clin Pathol*. 1976; 65 (2) : 159-67.
- 54) Okamoto S, Hisaoka M, Daa T, Hatakeyama K, Iwamasa T, Hashimoto H. Primary pulmonary synovial sarcoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases. *Hum Pathol*. 2004; 35 (7) : 850-6.
- 55) Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al. BAP 1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol*. 2015; 28 (8) : 1043-57.
- 56) Ito T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. p16/CDKN2A FISH in Differentiation of Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma From Mesothelial Hyperplasia and Epithelial Ovarian Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2015; 143 (6) : 830-8.
- 57) Churg A, Hwang H, Tan L, et al. Malignant mesothelioma in situ. *Histopathology* 2018; 72 (6) : 1033-8.
- 58) Churg A, Cagle PT, Roggli VL. Separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Tumors of the serosal membranes, AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4*, Silver Spring: ARP press. 2006; 83-102.
- 59) Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Inai K. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol*. 2008; 130 (5) : 771-9.

- 60) 関戸好孝. 石綿の曝露はヒト体内で何を起こすのか. ヒトにおける遺伝子変異. 石綿関連疾患の病理とそのリスクコミュニケーション (井内康輝編著). 東京: 篠原出版新社: 2015, 15-22.
- 61) Musti M, Kettunen E, Dragonieri S, Lindholm P, Cavone D, Serio G, Knuutila S. Cytogenetic and molecular genetic changes in malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006; 170 (1) : 9-15.
- 62) Sharif S, Zahid I, Routledge T, Scarci M. Extrapleural pneumonectomy or supportive care: treatment of malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12 (6) : 1040-5.
- 63) Bovolato P, Casadio C, Billè A, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma? : a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol.* 2014; 9 (3) : 390-6.
- 64) Flores RM, Riedel E, Donington JS, et al. Frequency of use and predictors of cancer-directed surgery in the management of malignant pleural mesothelioma in a community-based (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]) population. *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (10) : 1649-54.
- 65) Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol.* 2013; 52 (4) : 803-8.
- 66) Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99 (2) : 472-80.
- 67) Verma V, Ahern CA, Berlind CG, et al. National Cancer Database Report on Pneumonectomy Versus Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2017; 12 (11) : 1704-14.
- 68) Hasegawa S, Okada M, Tanaka F, et al. Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma: results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan Mesothelioma Interest Group 0601 Trial) . *Int J Clin Oncol.* 2016; 21 (3) : 523-30.
- 69) Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63 (4) : 1045-52.
- 70) Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83 (4) : 1278-83.
- 71) Chance WW, Rice DC, Allen PK, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91 (1) : 149-56.
- 72) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (14) : 2636-44.
- 73) Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II Study of Pemetrexed Plus Carboplatin in Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (9) : 1443-8.
- 74) Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol.* 2008; 19 (2) : 370-3.



- 75) Steele JP, Shamash J, Evans MT, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (23) : 3912-7.
- 76) Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2009; 63 (1) : 94-7.
- 77) van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer*. 1999; 85 (12) : 2577-82.
- 78) 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*. 2019; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0103.
- 79) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117 (1) : 54-63.
- 80) Akmansu M, Erpolat OP, Goksel F, et al. Radiotherapy applications of patients with malignant mesothelioma: A single center experience. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013; 18 (2) : 82-6.
- 81) Jenkins P, Milliner R, Salmon C. Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer*. 2011; 47 (14) : 2143-9.
- 82) Rena O, Boldorini R, Papalia E, et al. Persistent lung expansion after pleural talc poudrage in non-surgically resected malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2015; 99 (4) : 1177-83.
- 83) Eisenstadt HB. Asbestos pleurisy. *Dis Chest*. 1964; 46 (1) : 78-81.
- 84) Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA*. 1982; 247 (5) : 617-22.
- 85) 岸本卓巳. アスベスト関連疾患. *日本臨床*. 2014; 72 (2) : 300-5.
- 86) Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. *Clin Radiol*. 2000; 55 (6) : 422-32.
- 87) 宇佐美郁治. 2. アスベスト関連疾患 4) 胸膜プラーク, びまん性胸膜肥厚, 良性石綿胸水. *日胸*. 2009; 68: S126-36.
- 88) 後町杏子, 砂川泉子, 杉野圭史, 根本哲夫, 本間栄. 著明な拘束性換気障害に至った難治性良性石綿胸水の1例. *肺癌*. 2018; 58 (7) : 1001-6.
- 89) 伊志嶺篤, 剣持喜之, 竹田真一, ほか. 予後不良であった良性石綿胸水の3剖検例. *気管支学*. 2017; 39 (6) : 518-24.
- 90) Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, et al. Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *Lung Cancer*. 2019; 130: 187-93.
- 91) Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. *Cancer Cytopathol*. 2018; 126 (1) : 54-63.
- 92) Hamasaki M, Kinoshita Y, Yoshimura M, et al. Cytoplasmic MTAP expression loss detected by immunohistochemistry correlates with 9p21 homozygous deletion detected by FISH in pleural

- effusion cytology of mesothelioma. *Histopathology*. 2019; 75 (1) : 153-5. doi: 10.1111/his.13872.
- 93) 岸本卓巳. びまん性胸膜肥厚症例の臨床と石綿ばく露との関連について. 平成28年度環境省請負業務 石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務. 2017; 10-21.
- 94) Ameille J, Matrat M, Paris C, et al. Asbestos-related pleural diseases: dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques. *Am J Ind Med*. 2004; 45 (3) : 289-96.
- 95) 加藤勝也, 酒井文和, 岸本卓巳. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の画像所見に関する検討. 平成26年度石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務 (石綿肺等の鑑別診断の在り方に関する調査編) 報告書. 2015; 16-34.
- 96) Fujimoto N, Kato K, Usami I, Sakai F, et al. Asbestos-related diffuse pleural thickening. *Respiration*. 2014; 88 (4) : 277-84.
- 97) de Fonseca D, Edey A, Staddon L, Viner J, Darby M, Maskell NA. The physiological consequences of different distributions of diffuse pleural thickening on CT imaging. *Br J Radiol*. 2017; 90 (1077) : doi:10.1259/bjr.20170218.
- 98) Kopylev L, Christensen KY, Brown JS, Cooper GS. A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function. *Occup Environ Med*. 2015; 72 (8) : 606-14.
- 99) Clin B, Paris C, Ameille J, et al. Do asbestos-related pleural plaques on HRCT scans cause restrictive impairment in the absence of pulmonary fibrosis? *Thorax*. 2011; 66 (11) : 985-91.
- 100) Wilken D, Velasco Garrido M, Manuwald U, Baur X. Lung function in asbestos-exposed workers, a systematic review and meta-analysis. *J Occup Med Toxicol*. 2011; 6 : 21.
- 101) Park EK, Yates DH, Wilson D. Lung Function Profiles among Individuals with Nonmalignant Asbestos-related Disorders. *Saf Health Work*. 2014; 5 (4) : 234-7.
- 102) 岸本卓巳, 宇佐美郁治, 酒井文和, 宮本顕二, 加藤勝也, 玄馬顕一, 徳山猛, 林清二. 石綿ばく露者によるびまん性胸膜肥厚の臨床的検討. 労災疾病等13分野医学研究報告 R-4. 日職災医誌. 2014; 62 (4) : 219-25.
- 103) 加藤勝也, 芦澤和人, 酒井文和, 栗原泰之, 岸本卓巳. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚のうち胸水の器質化過程を観察できた症例に関する検討. 平成28年度環境省請負業務 石綿関連疾患に係る医学的所見の解析調査業務 (石綿肺等の鑑別診断の在り方に関する調査編) 報告書. 2017; 38-51.

労災疾病臨床研究事業費補助金

石綿関連胸膜疾患における個別化治療とケアの確立

令和元年度 総括・分担研究報告書

令和 2 年 3 月 31 日発行

発行：研究代表者 藤本 伸一

〒702-8055 岡山県岡山市南区築港緑町 1-10-25  
独立行政法人 労働者健康安全機構 岡山労災病院  
TEL : 086-262-0131