

労災疾病臨床研究事業費補助金

## 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

平成 27～29 年度 総括研究年度終了報告書

研究代表者 藤本 伸一

平成 30（2018）年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究年度終了報告

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 .....	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. 分担研究年度終了報告

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 .....	11
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 遺伝子医療研究部 主任研究員	
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 内科系診療部長	
研究分担者 加藤 勝也 川崎医科大学 放射線医学（画像診断 2） 教授	
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長	
研究協力者 上月 稔幸 四国がんセンター 呼吸器内科 臨床試験支援室長	
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	
(資料 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、ペメトレキセド及びニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験 本治験実施計画の概要	
2. 胸膜中皮腫における患者の Quality of Life (QOL) 調査に関する研究 .....	29
研究分担者 尾 瀬 功 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 主任研究員	
研究分担者 長松 康子 聖路加国際大学大学院 看護学研究科 准教授	
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 内科系診療部長	
研究分担者 加藤 勝也 川崎医科大学 放射線医学（画像診断 2） 教授	
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	
研究協力者 中川 淳子 岡山労災病院 看護部	
研究協力者 原 桂 子 岡山労災病院 看護部	
研究協力者 上月 稔幸 四国がんセンター 呼吸器内科 臨床試験支援室長	
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長	
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	
(資料 2) 胸膜中皮腫患者の QOL 調査	
(資料 3) 患者さんご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック 第 2 版	
3. 胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズと QOL 向上のための支援 .....	99
研究協力者 小林 幸以 岡山労災病院 看護部	
研究協力者 原 桂 子 岡山労災病院 看護部	
研究協力者 中川 淳子 岡山労災病院 看護部	
研究分担者 長松 康子 聖路加国際大学大学院 看護学研究科 准教授	



研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長  
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 .....	107
-------------------------	-----

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 .....	111
----------------------	-----

## I . 総括研究年度終了報告

## 【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 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（以下中皮腫）は診断・治療ともに困難な疾患であり、痛みや息切れなどの身体的症状や精神的・社会的な苦痛を伴う。本研究では、中皮腫に対する新たな治療法の開発と、苦痛緩和のためのケアの向上を掲げた。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、治験を開始した。本試験は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臨床試験であり、今後の新規治療法の開発において極めて重要である。

また中皮腫患者においては Quality of Life (QOL) が阻害されているものと思われるがその実態は明らかでないため、全国規模での横断的な調査を行った。また個別のケアニーズを明らかにすることは今後のケアの向上に資すると考え、半構成的面接法を用いた質的帰納的研究を行った。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った。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ツールとして「患者さんとご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を開発した。

### 研究分担者

岸本 卓巳：岡山労災病院 副院長  
青江 啓介：山口宇部医療センター  
内科系診療部長  
尾瀬 功：愛知県がんセンター研究所  
遺伝子医療研究部 主任研究員  
加藤 勝也：川崎医科大学 放射線医学（画像診断 2） 教授  
長松 康子：聖路加国際大学大学院  
看護学研究科 准教授  
野上 尚之：四国がんセンター 呼吸器内科  
外来部長  
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

### 研究協力者

上月 稔幸：四国がんセンター 呼吸器内科  
臨床試験支援室長

宮本 洋輔：岡山労災病院 呼吸器内科 医師  
小林 幸以：岡山労災病院 看護部  
中川 淳子：岡山労災病院 看護部  
原 桂子：岡山労災病院 看護部

### A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）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」（以下本試験）を立案した。本試験の主目的は、外科的切除不能の進行又は転移性の中皮腫に対し、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

ことである。また副目的は、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、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こととした。

また、多くの中皮腫患者は疼痛・呼吸困難などの症状を呈するため、ケアの向上はきわめて重要である。中皮腫患者の Quality of Life (QOL) は大きく阻害されていると思われるが、これまでに我が国では十分な調査が行われていない。そこで、我が国における中皮腫患者の QOL の実態を知ること、また実際に中皮腫と診断された患者がどのような思いを抱え、どのような支援を望んでいるのかを把握し、その解決策を提示することを目的とした。

## B. 研究方法

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

外科的切除不能の進行又は転移性の中皮腫を対象に、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 相試験を行う。本試験は標準療法であるシスプラチン、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。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試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 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 週間間隔で静脈内投与する。3 週間を 1 コースとして、2 コース間隔で画像診断を実施し、「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、もしくは 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 週間間隔で継続する。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。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、被験者数は 18 例と設定した。

## 2) 中皮腫における QOL 調査

QOL 調査票を用いて、全国的な横断的調査を行った。QOL 調査には世界中でがん患者を対象に広く用いられている QOL 尺度である EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 と、日本で作成された患者による緩和ケアの包括的 QOL 尺度である CoQoLo (Comprehensive Quality of Life Outcome inventory) を用いた。これら 2 つの QOL 尺度に加えて年齢、性別、診断日、治療、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status (PS)、労災や石綿健康被害救済法の認定の有無などもあわせた自記式質問票を作成した。これらの項目に加え、自由記載欄を設け患者の要望などをより具体的に拾い上げることとした。平成 28 年 1 月から 3 月にかけて、全国のがん専門病院等の中皮腫診療を行っている 426 施設に協力を依頼し、65 施設から承諾を得た。また、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会に協力を依頼した。協力施設を通じて中皮腫患者に質問票を配布した。研究に同意した患者は質問票を記入後、事務局へ郵送することで回収した。得られた QOL スコアは重回帰分析を用いて相関する要因を求めた。本研究は岡山労災病院倫理審査委員会により承認 (承認番号 2017-22) されたうえ、各施設においてそれぞれの規定に従い倫理審査を経た。

また中皮腫と診断され岡山労災病院で治療中の入院患者のうち、研究内容を説明し同意を得られた患者に対し、インタビューガイドを用いた半構成的面接調査を行った。研究対象者に診断から現時点まで時系列に沿って、体験、その

時の気持ち、困ったこと、支えとなったあるいは、要望したケアについて自由に語ってもらった。グラウンテッド・セオリー・アプローチに基づき分析した。

### C. 研究結果

本治験はすでに開始しており、現在症例登録中である。

横断的な QOL 調査については、133 人の中皮腫患者より回答を得た。QLQ-C30 機能スコアでは心理機能、社会機能、認知機能、身体機能、役割機能の順で不良であったが、症状スコアでは疲労、呼吸困難以外は良好であった。QLQ-C30 のスコアを PS による層別化を行うと、PS 良好群のほうが不良群より症状スコアは良好であるが、機能スコアは不良であった。重回帰分析で QLQ-C30 スコアに相関する要因を検討したところ、男性、診断から 2 年以上経過、PS 不良が有意に相関していた。CoQoLo コアドメイン合計得点は、診断から 2 年以上経過、PS 不良群では有意に不良であった。自由記載欄より寄せられた要望を大きく分類した結果、中皮腫患者は医師に対して 8 カテゴリーの要望を持っていることが明らかになった。具体的には「わかりやすい説明」、「患者の意向に沿った治療」、「ケアの向上」、「心理的支援」、「患者にあった告知の仕方」、「アスベスト被害者としての苦しみに対する共感的態度」、「中皮腫の治療に対する情熱」等である。

また半構成的面接調査から、中皮腫患者は絶えず先行きの見えない不安とともに生きているということが明らかとなった。これらの調査の結果、患者向けの中皮腫に関する情報が不足していると考えた。これらの患者の要望に応える方策として、適切な情報を提供するツールとして患者と家族向けのハンドブックを開発した。平成 28 年度に開発した「患者さんご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を国内に幅広く頒布し、患者、家族、遺族、医療関係者より意見を募った。ここで寄せられた要望を基に、内容を改訂しハンドブックを完成させた。

### D. 考察

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。各種疫学情報などから、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。中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり、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。

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（以下、小野薬品）とメダレックス社（現、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 [以下、BMS 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。既に米国、欧州連合及び日本を含む複数の国での使用が承認されている。中皮腫に対しても現在探索的試験が進行中である。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の併用にニボルマブによるさらなる治療効果の上乗せを期待し、有効性及び安全性を評価することは意義深いものとする。また本試験は、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臨床試験であり、今後の新規治療法の開発において極めて重要である。

中皮腫患者は病初期から痛みや呼吸困難などの症状を伴うことが多く、また石綿という産業物質で死に至る病になったゆえの精神的な苦痛や、補償申請に関連する社会的なストレスなどさまざまな負担がかかる。本研究では中皮腫患者の身体的・精神的・社会的問題点を評価するための QOL 調査を行った。その結果、中皮腫患者では身体、心理、社会的困難などの機能面

の他、全身倦怠感、呼吸困難など、多彩な困難を抱えている事があらためて明らかになった。

また自由記載による医師への要望において、医師の説明に関するものを中心に、医療従事者とのコミュニケーションに関する要望が多数見受けられた。この背景には、中皮腫に関する患者向けの情報不足と、予後が悪く進行が速いという中皮腫の特性による患者の不安が関連しているものと推察した。またすべての療養プロセスにおいて中皮腫患者は絶えず先行きの見えない不安とともに生きていることが明らかとなった。これらの結果を踏まえ、患者の不安を軽減させ、また医療従事者と患者のコミュニケーションを円滑にするためのツールとして、「患者とご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を作成した。完成したハンドブックは、中皮腫の治療を行う全国の医療機関や患者会に配布し、実際に患者や家族から寄せられた感想や意見を基に改訂した。ハンドブックはおおむね好意的に受け止められており、今後は冊子による配布や、web サイトを通じたアクセスなどを確立し、広く実用化されることで中皮腫ケアの向上に寄与することを期待する。

## 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企画、立案した。

中皮腫患者は様々な困難を抱えており、これらを適切に抽出した上で個別の支援が必要であると考えられた。「患者とご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」がその一助となることを期待する。

## 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、薬剤の取扱いに関する情報を周知する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nojima D, Fujimoto N, Kato K, Fuchimoto Y, Kiura K, Kishimoto T, Tanimoto M. Pilot analysis of asbestos-induced diffuse pleural thickening with respiratory compromise. *Acta Med Okayama* 2015;69:261-6.
- 2) Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2015;90:111-7.
- 3) Furukawa M, Toyooka S, Hayashi T, Yamamoto H, Fujimoto N, Soh J, Hashida S, Shien K, Asano H, Aoe K, Okabe K, Pass HI, Tsukuda K, Kishimoto T, Miyoshi S. DNA copy number gains in malignant pleural mesothelioma. *Oncol Lett*. 2015 ;10:3274-8.
- 4) Fujimoto N, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yokoyama T, Usami I, Onishi K, Mizuhashi K, Yusa T, Kishimoto T. Clinical investigation of benign asbestos pleural effusion. *Pulm Med*. 2015 ;416179. doi: 10.1155/2015/416179.
- 5) Nakasuka T, Fujimoto N, Hara N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Nishi H, Kishimoto T. Foreign body granuloma mimicking recurrence of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med Case Rep*. 2015 ;16:95-6.
- 6) Hara N, Fujimoto N, Miyamoto Y,

- Yamagishi T, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Lymphoproliferative disorder in pleural effusion in a subject with past asbestos exposure. *Respir Med Case Rep.* 2015 ;16:169-71.
- 7) 加藤勝也. 胸膜肥厚・腫瘍の鑑別はどこでするのか? —石綿関連胸膜病変の鑑別を中心に. 呼吸器画像診断のコツ. —見る・診る・語る. 酒井文和編. 克誠堂出版. 東京. 2015 年. 123-133.
  - 8) Miyamoto Y, Fujimoto N, Asano M, Nakasuka T, Hara N, Yamagishi T, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T. Lymphohistiocytoid mesothelioma with a response to cisplatin plus pemetrexed: A case report. *Cancer Treatment Communications.* 2015 ;4:1-5.
  - 9) Matsumoto S, Fujimoto N, Fuchimoto Y, Asano M, Yano T, Kishimoto T. Endobronchial T-cell lymphoma in a patient with chronic pyothorax. *Respirol Case Rep.* 2015 ;3:44-7.
  - 10) Yusa T, Hiroshima K, Sakai F, Kishimoto T, Ohnishi K, Usami I, Morikawa T, Wu D, Itoi K, Okamoto K, Shinohara Y, Kohyama N, Morinaga K. Significant relationship between the extent of pleural plaques and pulmonary asbestos body concentration in lung cancer patients with occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med.* 2015 ;58:444-55.
  - 11) Nishimura Y, Kumagai-Takei N, Matsuzaki H, Lee S, Maeda M, Kishimoto T, Fukuoka K, Nakano T, Otsuki T. Functional Alteration of Natural Killer Cells and Cytotoxic T Lymphocytes upon Asbestos Exposure and in Malignant Mesothelioma Patients. *Biomed Res Int.* 2015:238431.
  - 12) Koyama T, Matsui D, Kuriyama N, Ozaki E, Tanaka K, Oze I, Hamajima N, Wakai K, Okada R, Arisawa K, Mikami H, Shimatani K, Hirata A, Takashima N, Suzuki S, Nagata C, Kubo M, Tanaka H. Genetic variants of SLC17A1 are associated with cholesterol homeostasis and hyperhomocysteinaemia in Japanese men. *Sci Rep.* 2015 3;5:15888. doi: 10.1038/srep15888.
  - 13) Yamaguchi M, Uemura H, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Hamajima N, Hishida A, Suma S, Oze I, Nakamura K, Takashima N, Suzuki S, Ibusuki R, Mikami H, Ohnaka K, Kuriyama N, Kubo M, Tanaka H; Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Association between brain-muscle-ARNT-like protein-2 (BMAL2) gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in obese Japanese individuals: A cross-sectional analysis of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 ;110:301-8.
  - 14) Kadowaki S, Komori A, Takahari D, Ura T, Ito S, Tajika M, Niwa Y, Oze I, Muro K. Clinical Characteristics Associated with Long-term Survival in Metastatic Gastric Cancer after Systemic Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015 ;16:5433-8.
  - 15) Nomura M, Oze I, Abe T, Komori A, Narita Y, Masuishi T, Taniguchi H, Kadowaki S, Ura T, Andoh M, Kawai R, Uemura N, Ishihara M, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Muro K, Muto M. Impact of docetaxel in addition to cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant treatment for resectable stage III or T3 esophageal cancer: a propensity score-matched analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 ;76:357-63.
  - 16) Kudo K, Hotta K, Ichihara E, Yoshioka H, Kunimasa K, Tsubouchi K, Iwasaku M, Kato Y, Oze I, Takigawa N, Tanimoto

- M, Kiura K. Impact of body surface area on survival in EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib monotherapy: observational study of the Okayama Lung Cancer Study Group 0703. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 ;76(2):251-6.
- 17) Hotta K, Kato Y, Leigh N, Takigawa N, Gaafar RM, Kayatani H, Hirata T, Ohashi K, Kubo T, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K. Magnitude of the benefit of progression-free survival as a potential surrogate marker in phase 3 trials assessing targeted agents in molecularly selected patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review. *PLoS One.* 2015 ;16:10:e0121211.
  - 18) Arakawa H, Kishimoto T, Ashizawa K, Kato K, Okamoto K, Honma K, Hayashi S, Akira M. Asbestosis and other pulmonary fibrosis in asbestos-exposed workers: high-resolution CT features with pathological correlations. *Eur Radiol.* 2016 ;26:1485-92.
  - 19) Yamagishi T, Fujimoto N, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. Brain Metastases in Malignant Pleural Mesothelioma. *Clin Exp Metastasis.* 2016 ;33:231-7.
  - 20) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Anticancer Res.* 2016 ;36:1067-72.
  - 21) 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 ;34:432-8.
  - 22) 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;85:1594-600.
  - 23) Suzawa K, Yamamoto H, Murakami T, Katayama H, Furukawa M, Shien K, Hashida S, Okabe K, Aoe K, Soh J, Asano H, Tsukuda K, Mimura Y, Toyooka S, Miyoshi S. Establishment and molecular characterization of cell lines from Japanese patients with malignant pleural mesothelioma. *Oncol Lett.* 2016 ;11:705-712.
  - 24) Kubo T, Fujiwara K, Hotta K, Okada T, Kuyama S, Harita S, Ninomiya T, Kamei H, Hosokawa S, Bessho A, Maeda T, Kozuki T, Fujimoto N, Ninomiya K, Takemoto M, Kanazawa S, Takigawa N, Tabata M, Tanimoto M, Ueoka H, Kiura K. A phase II study of topotecan and cisplatin with sequential thoracic radiotherapy in elderly patients with small cell lung cancer; Okayama Lung Cancer Study Group 0102. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 ;78:769-74.
  - 25) Hosono S, Ito H, Oze I, Watanabe M, Komori K, Yatabe Y, Shimizu Y, Tanaka H, Matsuo K. A risk prediction model for colorectal cancer using genome-wide association study-identified polymorphisms and established risk factors among Japanese: results from two independent case-control studies. *Eur J Cancer Prev.* 2016 ;25:500-7.
  - 26) 岸本卓巳、藤本伸一、西英行。希少がんの病理と診療。胸膜中皮腫の病理と診断(治療)。がんと化学療法。第43巻 第5号。2016年5月。513-517。
  - 27) Yamagishi T, Fujimoto N, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. The Rapid Appearance and Disappearance of Dendriform Pulmonary Ossification After Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Am J Respir Crit*



- Care Med. 2016; 193:333-4.
- 28) Hara N, Fujimoto N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. Angiosarcoma of the thoracic wall responded well to nanoparticle albumin-bound paclitaxel: A case report. *Drug Discov Ther.* 2016;10:114-6.
  - 29) Kushitani K, Amatya VJ, Okada Y, Katayama Y, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Inai K, Kishimoto T, Takeshima Y. Utility and pitfalls of immunohistochemistry in the differential diagnosis between epithelioid mesothelioma and poorly differentiated lung squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2017 ;70:375-384.
  - 30) Kuyama S, Ochi N, Bessho A, Hotta K, Ikeda G, Kishino D, Kubo T, Harada D, Fujimoto N, Nakanishi M, Umeno T, Okada T, Chikamori K, Yamagishi T, Ohashi K, Ichihara E, Takigawa N, Tanimoto M, Kiura K. A Phase II trial of carboplatin plus S-1 for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor: The Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1202. *Lung Cancer.* 2017;112: 188–194.
  - 31) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Kuyama S, Bessho A, Fujimoto N, Aoe K, Shibayama T, Takigawa N, Sugimoto K, Kudo K, Fukamatsu N, Hotta K, Kiura K. A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404. *Lung Cancer.* 2018 ;115:103-108.
  - 32) Ozeki T, Asano M, Fujimoto N, Nishimura J, Takada K, Miyamoto Y, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Esophagobronchial fistula in a patient with squamous cell carcinoma of the lung: A case report. *Case Rep Oncol.* 2017 ;10:553-557.
  - 33) Nishimura J, Miyamoto Y, Fujimoto N, Ozeki T, Takada K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Adenocarcinoma of the lung acquiring resistance to afatinib by transformation to small cell carcinoma: A case report. *Case Rep Oncol.* 2017 ;10:666-670.
  - 34) 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。日職災医誌, 65:153-159, 2017.
  - 35) Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Arakawa H, Honda S, Noguchi N, Honda S, Fujimoto N, Kishimoto T. Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos. *Eur J Radiol.* 2018 ;101:124-128.
  - 36) Iga N, Nishi H, Fujimoto N, Kishimoto T. Clinical features of secondary spontaneous pneumothorax complicated with silicosis. *Respir Investig.* 2018 ;56:144-149.
  - 37) 野村伽奈子、亀谷友理恵、原桂子、中川淳子、池元友子、菊地馨、岸本卓巳、藤本伸一。胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズと QOL 向上のための支援。日職災医誌 (in press)
  - 38) 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* (in press)
  - 39) Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Quality of life of survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study. *BMC Cancer* (2018) 18:350

## 2. 学会発表

- 1) Fujimoto N, Ohnuma K, Aoe K, Hosono O, Yamada T, Kishimoto T, Morimoto C. Clinical significance of soluble CD26 in malignant pleural mesothelioma. 16th World Conference of Lung Cancer. Sep 6-9, 2015, Denver, USA.
- 2) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子。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。第63回日本職業・災害医学会学術大会。【平成27年11月22日、東京】
- 3) 藤本伸一、宮本洋輔、山岸智子、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、北村賢一、小崎晋司、岸本卓巳。悪性胸膜中皮腫診断における胸水中の secretory leukocyte pepitidase inhibitor (SLPI)の有用性について。第56回日本肺癌学会学術集会。【平成27年11月28日、横浜】
- 4) Fujimoto N, Yamagishi T, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. Brain Metastases in Malignant Pleural Mesothelioma. The 13rd International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. May 1-4, 2016, Birmingham, England]
- 5) 藤本伸一、児島葉子、岸本卓巳。労災疾病等医学研究・両立支援報告。悪性胸膜中皮腫の診断における胸水中の secretory leukocyte pepitidase inhibitor (SLPI)の有用性について。第64回日本職業災害医学会。【平成28年10月22日、仙台】
- 6) Fujimoto N, Takada K, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Diagnostic value of secretory leukocyte peptide inhibitor (SLPI) in pleural fluid in malignant pleural mesothelioma. 17th World Conference on Lung Cancer. Dec 4-8, 2016, Vienne, Austria
- 7) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳。「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成。第15回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成29年7月27-29日、神戸。
- 8) 藤本伸一、児島葉子、宮本洋輔、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、小崎晋司、岸本卓巳。胸膜中皮腫の診断における胸水 Secretary leukocyte peptide inhibitor (SLPI) の有用性について。第15回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成29年7月27-29日、神戸。
- 9) 藤本伸一、宮本洋輔、和田佐恵、野上尚之、久山彰一、別所昭宏、堀田勝幸、青江啓介、南大輔、木浦勝行。EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する afatinib・bevacizumab 併用療法の第I相試験：OLCSG1404。第58回日本肺癌学会学術集会。平成29年10月14日、横浜。
- 10) 藤本伸一、西村淳、宮本洋輔、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、小崎晋司、伊賀徳周、西英行、岸本卓巳。「胸水のみ」を呈する胸膜中皮腫症例の検討。第58回日本肺癌学会学術集会。平成29年10月14日、横浜。
- 11) 藤本伸一、西村淳、宮本洋輔、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、小崎晋司、伊賀徳周、西英行、岸本卓巳。「胸水のみ」を呈する胸膜中皮腫症例の検討。第58回日本肺癌学会学術集会。平成29年10月14日、横浜。
- 12) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子。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。労災疾病等医学研究・両立支援報告。第65回日本職業災害医学会学術集会。平成29年11月25日、北九州。
- 13) 原桂子、坂井淳恵、中川淳子、山岡由加里、松本優、岡本和久、中野勝仁、福島由江、西英行、山本博道、藤本伸一、岸本卓巳、菊地馨。当院の中皮腫患者・家族支援プロジェクト活動の現状と課題～QOL 調査票を用いた情報収集を通して～。第64回日本職業・災害医学会学術大会。平成28年11月22日、仙台。
- 14) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子。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。労災疾病等医学研究・両立支援報告。第 65 回日本職業災害医学会学術集会。平成 29 年 11 月 25 日、北九州。

- 15) Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Kishimoto T, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K. CT Findings of Malignant Pleural Mesothelioma and Correlation with the Survival Period. WCTI2017, 2017 June. Boston, USA
- 16) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳。「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成。第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成 29 年 7 月 27-29 日、神戸。
- 17) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫患者の QOL 調査結果 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 7 月、神戸。
- 18) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Kato K, Hotta K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N, Evaluation of Quality of Life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan, ESMO2017, 2017 Sep. Madrid, 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。



## Ⅱ. 分担研究年度終了報告

## 【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 遺伝子医療研究部 主任研究員  
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 内科系診療部長  
研究分担者 加藤 勝也 川崎医科大学 放射線医学（画像診断 2） 教授  
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長  
研究分担者 野上 尚之 四国がんセンター 呼吸器内科 外来部長  
研究協力者 上月 稔幸 四国がんセンター 呼吸器内科 臨床試験支援室長  
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

### 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 カ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、治験を開始した。

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/mm<sup>3</sup>以上
  - ② 血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup>以上
  - ③ ヘモグロビンが 9.0 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ークリアランス（Cockcroft/Gault 式による推定値）が 60 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）の場合、同意取得時からニボルマブ最終投与後少なくとも 5 カ月間（ニボルマブの 5 倍半減期と排卵周期の合計）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。また同意取得時からニボルマブ最終投与後少なくとも 5 カ月間授乳しないことに同意した患者
- 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 カ月間（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炎患者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 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）の用量を 3 週間間隔で静脈内投与する。3 週間を 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、もしくは 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）

- b. バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温）、体重
- c. 12 誘導心電図
- d. 胸部 X 線
- e. 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～2019 年 6 月（18 カ月）

### ① 登録期間と根拠

2018 年 1 月から 2018 年 12 月（12 カ月）

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 月から 2019 年 6 月まで  
（最終患者登録から 6 カ月後まで）

## C. 研究結果

治験をすでに開始しており、現在症例登録中である。

## D. 考察

悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）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。各種疫学情報などから、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。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 カ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。

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（以下、小野薬品）とメダレックス社（現、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 [以下、BMS 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。55 kDa の 1 型膜貫通タンパク質である PD-1 は、免疫グロブリンスーパーファミリーの CD28、CTLA-4、ICOS 及び BTLA などを含む T 細胞共刺激受容体の CD28 ファミリーに属する。PD-1 は活性化 T 細胞及び B 細胞で高発現している。マウス及びヒトでは PD-L1 及び PD-L2 が PD-1 に結合すると、T 細胞の活性化状態が負に調節されることが示されている。ニボルマブは、PD-1 と PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害することで有効性が示されるものと考えられており、既に米国、欧州連合及び日本を含む複数の国での使用が承認されている。また、国内外の臨床試験の結果から幅広いがん腫に対する有効性も示唆されている。更に、中皮腫患者の腫瘍における PD-L1 の発現率は 20%～70%であり、PD-L1 の発現率が中皮腫における予後不良と関連するという複数の知見が報告されていることから、ニボルマブの中皮腫に対する有効性が期待されている。

中皮腫患者における医療ニーズは大きく、現在ニボルマブ単剤による探索的試験が進行中である。加えて近年、抗血管内皮細胞増殖因子抗体、マルチキナーゼ阻害剤などに関しても中皮腫に対する有用性が示唆されており初回化学療法として臨床試験が進行中である。ニボルマブにおいても、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ことは意義深いものとする。

また本試験は、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臨床試験であり、今後の新規治療法の開発において極めて重要である。

## 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企画、立案した。すでに治験を開始しており、登録中である。

## 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、薬剤の取扱いに関する情報を周知する。

## G. 研究発表

- 1) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子。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。労災疾病等医学研究・両立支援報告。第 65 回日本職業災害医学会学術集会。平成 29 年 11 月 25 日、北九州。

## 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。

## (資料 1)

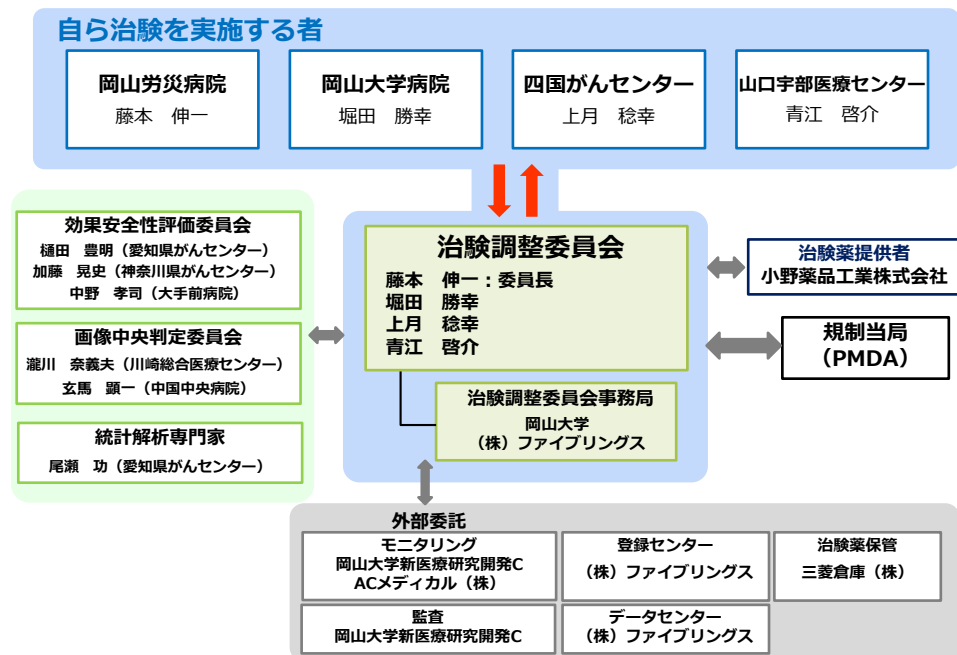
切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセド及びニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験  
本治験実施計画の概要

# 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併用 化学療法の第II相試験

## 本治験実施計画の概要

2017年12月21日

### 治験実施体制



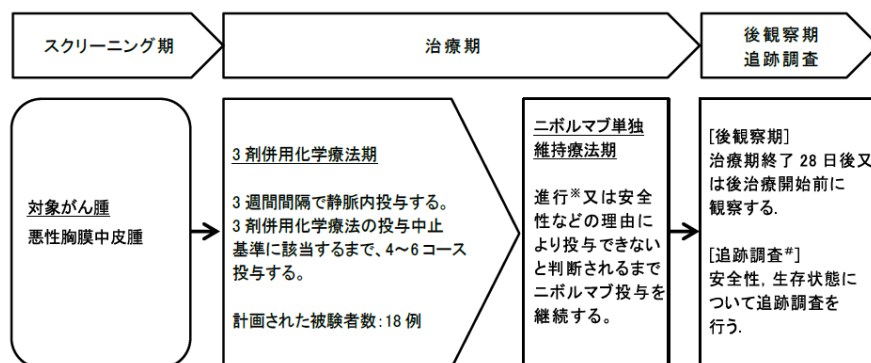
## 治験実施計画の概要

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併用化学療法の第II相試験（治験実施計画書番号：JME-001）

フェーズ		第II相
目的		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に対する初回化学療法としての標準療法（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について、多施設共同非盲検非対照試験により検討する。
評価項目	有効性の評価項目	主要評価項目 Modified RECIST criteriaによる奏効率（中央判定） 副次評価項目 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 奏効率（実施医療機関の医師による判定、Modified RECIST criteria）</li> <li>2) 奏効率（中央判定、RECIST ガイドライン1.1版）</li> <li>3) 病勢制御率（中央判定、Modified RECIST criteria）</li> <li>4) 全生存期間</li> <li>5) 無増悪生存期間（中央判定、Modified RECIST criteria）</li> <li>6) 奏効期間（中央判定、Modified RECIST criteria）</li> <li>7) 奏効に至るまでの期間（中央判定、Modified RECIST criteria）</li> <li>8) 最良総合効果（中央判定、Modified RECIST criteria）</li> <li>9) 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）</li> </ol>
	安全性の評価項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 有害事象</li> <li>2) 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、臓機能検査、血液凝固系検査、尿検査、免疫学的検査、ホルモン検査）</li> <li>3) バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温）、体重</li> <li>4) 12誘導心電図</li> <li>5) 胸部X線</li> <li>6) ECOG Performance Status</li> </ol>
	QOL評価	QOL（EQ-5D、LCSS-Meso）
	探索的評価項目	PD-L1の免疫組織化学的解析
	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
目標症例数		18例
治験実施期間		2018年1月～2019年6月

## 治験実施計画の概要

## 治験デザイン



- ◆ 未治療、外科的切除不能、進行又は転移性悪性胸膜中皮腫
- ◆ ECOG PS:0 or 1
- ◆ Modified RECIST criteria に定義される  
測定可能病変を有する

※：進行が確認された後でも、治験実施計画書に規定する状況下で投与を継続できる。  
 #：総合効果が CR、PR 又は SD と判定されたにもかかわらず、安全性の理由で治療期を終了した場合は、後治療期を開始するまで又は PD と判定されるまで画像診断を継続する。

## 投与量及び投与方法

### 1) 3剤併用化学療法期

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）の用量を3週間間隔で静脈内投与する。

3剤併用化学療法期の投与継続基準をすべて満たす被験者に3剤併用化学療法を4～6コース行う。

3剤併用化学療法では、ニボルマブを30±10分かけて静脈内投与し、その約60分後にペメトレキセドを10±5分かけて静脈内投与、その後30分以上経過してからシスプラチンを60±20分かけて静脈内投与する。

### 2) ニボルマブ単独維持療法期

ニボルマブ（360 mg/body）の用量を3週間間隔で30±10分かけて静脈内投与する。ニボルマブ単独維持療法期の投与中止基準に該当しない場合は3週間間隔で継続可能である。

## 選択基準

- 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 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) 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。
  - ・好中球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上 ・血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上 ・ヘモグロビンが9.0 g/dL以上
  - ・AST（GOT）及びALT（GPT）が施設基準値上限の3.0倍以下 ・総ビリルビンが施設基準値上限の2.0倍以下
  - ・クレアチニンが施設基準値上限以下かつクレアチンクリアランス（Cockcroft/Gault式による推定値）が60mL/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）<sup>#1</sup>の場合、同意取得時からニボルマブ最終投与後少なくとも5ヵ月間（ニボルマブの5倍半減期と排卵周期の合計）の避妊<sup>#2</sup>に同意した患者、若しくは完全禁欲に同意した患者。また、同意取得時からニボルマブ最終投与後少なくとも5ヵ月間授乳しないことに同意した患者
- 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ヵ月間（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<sup>#2</sup>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

#1：妊娠する可能性のある女性とは、初潮を経験しており、不妊手術（子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巢摘出術など）を受けておらず、閉経していない女性すべてが含まれる。閉経後の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12ヵ月以上連続して無月経であることとする。経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす。

#2：避妊については、男性患者又は相手男性の精管切除若しくはコンドーム、あるいは女性患者又は相手女性の卵管結紮、避妊ベッサリー、子宮内避妊器具若しくは経口避妊薬のうち、いずれか2つによる二重避妊に同意する必要がある。

## 治験実施計画の概要

### 除外基準

- 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
  - ・登録前180日以内の心筋梗塞
  - ・登録前180日以内の管理不能な狭心症
  - ・New York Heart Association (NYHA) 心機能分類Ⅲ度又はⅣ度のうつ血性心不全
  - ・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150mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上が24時間以上持続するなど）
  - ・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

## 治験実施計画の概要

### 除外基準（続き）

- 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HIVへの感染が明らかな患者
- 18) 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
- 19) 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（ピシノニールによるものを除く）
- 21) 登録前28日以内にピシノ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



治験実施計画の概要

治験スケジュール

項目		スクリーニ ング期 <sup>1</sup>	治療期					後観察期	追跡調査期
			3 剤併用化学療法期			ニボルマブ単剤 維持療法期			
			コース 1		コース 2-6				
試験日		1 日目		8 日目	1 日目	1 日目	治療期 終了時 (中止時) <sup>2</sup>	治療期終 了 28 日後 <sup>3</sup>	追跡調査
		投与前	投与後						
採用幅(日)		-7~0	1	±3 (5 日目 ~11 日目)	0~+2 (前コース 22 日目~24 日目)	±3 (前コース 19 日目~25 日目)	±3	±7	—
文書同意取得/登録		○ <sup>4</sup>							
患者背景/選択・除外基準		○							
治療薬投与 <sup>5</sup>			○		○	○			
ウイルス検査		○							
妊娠検査 <sup>5</sup>		○							
Performance Status		○	○	○	○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○	○	
診療/バイタルサイン/体重		○	○	○ <sup>7</sup>	○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○	○	
12 誘導心電図		○	○		○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○	○	
臨床 検査	一般 血液 検査	血液学的検査	○		○	○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○	○
		生化学的検査	○		○	○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○	○
		腎機能検査	○			○ <sup>9</sup>	○ <sup>9</sup>	○	○
		血液凝固系検査	○		○	○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○	○
		尿検査	○		○	○ <sup>6</sup>	○ <sup>6</sup>	○	○
		腫瘍マーカー	○			○ <sup>9</sup>	○ <sup>9</sup>	○	○
		心筋マーカー	○			○ <sup>9</sup>	○ <sup>9</sup>	○	○
		免疫学的検査/ホルモン検査	○			○ <sup>9</sup>	○ <sup>9</sup>	○	○
胸部 X 線 <sup>10</sup>					○ <sup>9</sup>	○ <sup>9</sup>	○	○	
PD-L1 発現解析(腫瘍組織) <sup>8</sup>		○							
画像解析(CT/MRI) <sup>11</sup>		○ <sup>12</sup>			○ <sup>9</sup>	○ <sup>9</sup>	○	○	○ <sup>13</sup>
QOL/EQ-5D/LCSS-Meso) <sup>14</sup>			○		○ <sup>9</sup>	○ <sup>9</sup>	○	○	
併用治療/有害事象 <sup>1</sup>									○ <sup>16</sup>
転帰調査									○ <sup>17</sup>

○：必須項目、#：中央測定

治験実施計画の概要

3剤併用化学療法期 1) 投与継続基準

毎回の投与開始時において、以下のすべての基準に合致しなければならない。

- 1) 好中球数が1,500 /mm<sup>3</sup>以上である。
- 2) 血小板数が100,000 /mm<sup>3</sup>以上である。
- 3) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 3以上の非血液毒性を認めない。ただし、臨床症状を伴わないGrade 3のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の場合は、治験調整委員会と慎重に協議の上、投与継続を可能とする。
- 4) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の下痢、大腸炎、クレアチニン増加又は神経毒性が発現していない。
- 5) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できない、投与開始前の結果から2-Grade以上のAST（GOT）、ALT（GPT）又は総ビリルビンの上昇（例えば、Grade 1からGrade 3への上昇、又はGrade 0からGrade 2への上昇）を認めない。
- 6) Grade 2以上の間質性肺炎を認めない。\*
- 7) 自他覚所見又は臨床検査などにより自己免疫疾患の発症が疑われていない。
- 8) 治験責任医師等により3剤併用化学療法が可能と判断される。

\* 3剤併用化学療法期にGrade1の間質性肺炎が生じた場合、Grade0への回復、あるいはGrade1内での軽快が認められれば、治験調整委員会と慎重に協議の上、継続可能とする。

## 治験実施計画の概要

### 3剤併用化学療法期 2) 増量、減量、スキップ基準

#### ① スキップ

3剤併用化学療法期において、投与継続可否の判断時に以下の3剤併用化学療法期の投与継続基準投与継続基準に示す項目の一部を満たさない場合、全てを満たすまで同療法をスキップする。

ただし、スキップ中、下記1)～3)のすべての基準に合致する場合は、治験調整委員会と慎重に協議の上、ニボルマブの単独投与による治療継続を可能とする。早急にニボルマブの投与が必要と判断される場合に限り、治験調整委員会への事後報告を許容する。この場合、治験責任医師等は、ニボルマブの単独投与による治療継続を開始する前に、被験者の治療継続の意思を確認した上で診療記録に記録を残すこととする。

- 1) 病勢進行によると判断される臨床症状の悪化を認めない。
- 2) 投与継続による臨床的ベネフィットが期待される。
- 3) 被験者のベースラインを考慮して安全にニボルマブの投与を継続可能と判断される。

なお、抗腫瘍効果を判定するための画像診断や安全性評価などは、3剤併用化学療法の投与の有無にかかわらず、スケジュールに従って実施する。

## 治験実施計画の概要

### 3剤併用化学療法期 2) 増量、減量、スキップ基準

#### ② 減量基準

##### ➤ ニボルマブ

用量の変更は行わない。（3剤併用化学療法期及びニボルマブ単独維持療法期に共通）

##### ➤ 化学療法（ペメトレキセド、シスプラチン）

表を参考に減量する。化学療法を減量した場合、頻回に臨床検査を繰り返すなど被験者の安全性を十分に配慮する必要がある。その後も同じ用量又は更に減量された用量で治療を継続し、用量の増量は行わないこととする。ただし、被験者の臨床状況が表の規定内容にそぐわないと治験責任医師等が判断する場合、治験調整委員会との相談を介して、記述以外の対応を行うことを許容する。

#### 化学療法の用量減量

用量レベル	ペメトレキセド	シスプラチン
開始用量	500mg/m <sup>2</sup>	75mg/m <sup>2</sup>
1次減量	375mg/m <sup>2</sup>	60mg/m <sup>2</sup>
2次減量	3剤併用化学療法を中止	

#### 化学療法の減量基準

有害事象	ペメトレキセド	シスプラチン
グレード3以上の発熱性好中球減少症	1用量レベル減量	1用量レベル減量
グレード3以上の血小板数減少	1用量レベル減量	1用量レベル減量
グレード3以上の下痢	1用量レベル減量	1用量レベル減量
グレード2以上の知覚異常	変更なし	1用量レベル減量
1.5mg/dLを超える血清クレアチニン値	1用量レベル減量	1用量レベル減量
その他、シスプラチンあるいはペメトレキセドとの因果関係が否定できない、グレード3以上の有害事象、あるいは、忍容不能なグレード2の有害事象	1用量レベル減量考慮	1用量レベル減量考慮

## 治験実施計画の概要

### 3剤併用化学療法期 3) 投与中止基準

下記の基準のいずれかに該当した被験者は、予定された3剤併用化学療法の投与を中止する。

- 1) 1回の化学療法の減量にもかかわらず有害事象の発現により、2回目の減量が必要と判断された。
- 2) Modified RECIST criteriaに従い、治験責任医師等により総合効果がPDと判定された。
- 3) 病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判定された。
- 4) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係の有無にかかわらずGrade 2以上の間質性肺疾患が発現した、あるいは、Grade1の間質性肺疾患が発現し、軽快傾向がみられない。
- 5) 局所治療によりGrade 1以下に軽快しないシスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の眼障害（眼痛又は視力低下）が発現した。
- 6) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 3以上の気管支痙攣、神経毒性、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現した。
- 7) 有害事象の発現などにより、シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブの最終投与日から6週間以内にシスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブが投与されなかった。ただし、副腎皮質ホルモンの投与量を漸減するために6週間を超えてスキップされる場合はこの限りではない。
- 8) 被験者又は被験者のパートナーの妊娠が判明した。
- 9) 併用禁止薬、併用禁止療法が必要となった。
- 10) 被験者が同意を撤回した。
- 11) 3剤併用化学療法開始後、不適格症例であると判明した。
- 12) 被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した。
- 13) その他、有効性又は安全性を考慮して、治験による3剤併用化学療法の継続が適当でないと治験責任医師等により判断された。

## 治験実施計画の概要

### 3剤併用化学療法期 3) 投与中止基準（続き）

ただし、3剤併用化学療法期の投与中止基準1)、4)、7)、13)の基準に該当した場合は、その時点で問題となっている有害事象の軽快を確認し、被験者の安全性も十分に考慮した上で、ニボルマブ単独維持療法期への移行基準に従いニボルマブの単独投与による維持療法への移行の可否を判断する。

#### <3剤併用化学療法期 投与中止基準>（抜粋）

- 1) 1回の化学療法の減量にもかかわらず有害事象の発現により、2回目の減量が必要と判断された。
- 4) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係の有無にかかわらずGrade 2以上の間質性肺疾患が発現した、あるいは、Grade1の間質性肺疾患が発現し、軽快傾向がみられない。
- 7) 有害事象の発現などにより、シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブの最終投与日から6週間以内にシスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブが投与されなかった。ただし、副腎皮質ホルモンの投与量を漸減するために6週間を超えてスキップされる場合はこの限りではない。
- 13) その他、有効性又は安全性を考慮して、治験による3剤併用化学療法の継続が適当でないと治験責任医師等により判断された。

## 治験実施計画の概要

### 3剤併用化学療法期 3) 投与中止基準（続き）

2)の基準にのみ該当した場合でも、治験責任医師等が以下に示す①～④のすべての基準に合致すると判断する場合には、治験調整委員会と慎重に協議の上、3剤併用化学療法を継続できる場合がある。投与継続によるベネフィットが期待され、早急に治験薬の投与が必要と判断される場合は、治験調整委員会への事後報告を許容する。この場合、治験薬の投与を継続することについて、治験薬の投与継続の前に被験者の治療継続の意思を確認し、診療録に記録を残すこととする。

- ① 急速な病勢進行を認めず、治験薬投与を継続することによる臨床的有用性が期待される。
- ② 3剤併用化学療法に対して忍容性がある。
- ③ ECOG Performance Status が安定している。
- ④ 治験による治療の継続により、病勢進行に伴う重大な合併症（脳転移など）に対する予防的介入を遅延させない。

なお、Modified RECIST criteriaに準じ、初回PD 後に治験による治療の継続を判断した時点の評価を起点として更なる進行（新病変を含むすべての測定可能病変の径和が更に20%以上増加した場合、新病変が出現した場合、非標的病変の明らかな増悪が認められた場合などと定義する）、あるいは、上記①～④のいずれかを満たさなくなった場合は、3剤併用化学療法を中止しなければならない。

<3剤併用化学療法期 投与中止基準>（抜粋）

- |   |
|---|
| 2) Modified RECIST criteriaに従い、治験責任医師等により総合効果がPDと判定された。 |
|---|

## 治験実施計画の概要

### ニボルマブ単独維持療法期への移行基準

3剤併用化学療法期に関して、以下の(1)(2)のいずれかに該当し、しかも治験責任医師等が、以下の移行基準①～④のすべてに合致すると判断する場合には、被験者の安全性も十分に考慮したうえで、ニボルマブ単独維持療法期に移行する。

- (1) 3剤併用化学療法期の投与が完了した場合
- (2) 3剤併用化学療法の投与中止基準において1)、4)、7)、13)の基準に該当して3剤併用化学療法の投与を中止し、なおかつ中止時点で問題となった有害事象の軽快を確認した場合

#### 移行基準：

- ① 急速な病勢進行を認めず、ニボルマブ投与を継続することによる臨床的有用性が期待される。
- ② ニボルマブに対して忍容性がある。
- ③ ECOG Performance Statusが安定している。
- ④ 治験による治療の継続により、病勢進行に伴う重大な合併症（脳転移など）に対する予防的介入を遅延させない。

ニボルマブ単独維持療法期に移行しない場合は、治療期終了時（中止時）の評価を行い、後観察期に移行する。

## 治験実施計画の概要

### ニボルマブ単独維持療法期 1) 投与継続基準

毎回の投与開始時において、以下のすべての基準に合致しなければならない。

- 1) ニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 3以上の非血液毒性を認めない。ただし、臨床症状を伴わないGrade 3のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の場合は、治験調整委員会と慎重に協議の上、投与継続を可能とする。
- 2) ニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の下痢、大腸炎、クレアチニン増加又は神経毒性が発現していない。
- 3) ニボルマブとの因果関係が否定できない、3剤併用化学療法の投与開始前の結果から2-Grade以上のAST (GOT)、ALT (GPT) 又は総ビリルビンの上昇（例えば、Grade 1からGrade 3への上昇、又はGrade 0からGrade 2への上昇）を認めない。
- 4) ニボルマブ単独維持療法期への移行基準を満たしている。
- 5) Grade 2以上の間質性肺炎を認めない。\*
- 6) 自他覚所見又は臨床検査などにより自己免疫疾患の発症が疑われていない。
- 7) 治験責任医師等によりニボルマブの投与が可能と判断される。

\* ニボルマブ単独維持療法期にGrade1の間質性肺炎が生じた場合、Grade0への回復、あるいはGrade1内での軽快が認められれば、治験調整委員会と慎重に協議の上、継続可能とする。

ニボルマブ単独維持療法期において、投与継続可否の判断時にニボルマブ単独維持療法期の投与継続基準に示す項目の一部を満たさない場合、全てを満たすまで予定されたニボルマブの投与をスキップする。

## 治験実施計画の概要

### ニボルマブ単独維持療法期 2) 投与中止基準

ニボルマブ単独維持療法期において、下記の基準のいずれかに該当した被験者は治験によるニボルマブ単独維持療法を中止し、維持療法期終了時（中止時）の評価を行い、後観察期に移行する。なお、治験期間終了に伴い維持療法期を終了する場合は完了例とみなし、後観察期には移行せずに、維持療法期終了時の評価を行う。

- 1) Modified RECIST criteriaに従い、治験責任医師等により総合効果がPDと判定された
- 2) 病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判定された。
- 3) ニボルマブとの因果関係の有無にかかわらずGrade 2以上の間質性肺疾患が発現した、あるいは、Grade1の間質性肺疾患が発現し、軽快傾向がみられない。
- 4) 局所治療によりGrade 1以下に軽快しないニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の眼障害（眼痛又は視力低下）が発現した。
- 5) ニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 3以上の気管支痙攣、神経毒性、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現した。
- 6) 有害事象の発現などにより、ニボルマブの最終投与日から6週間以内にニボルマブが投与されなかった。ただし、副腎皮質ホルモンの投与量を漸減するために6週間を超えてスキップされる場合はこの限りではない。
- 7) 被験者又は被験者のパートナーの妊娠が判明した。
- 8) 併用禁止薬、併用禁止療法が必要となった。
- 9) 被験者が同意を撤回した。
- 10) ニボルマブ単独維持療法の実施中、不適格症例であると判明した。
- 11) 被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した。
- 12) その他、有効性又は安全性を考慮して、治験による治療の継続が適当でないと治験責任医師等により判断された。

## 治験実施計画の概要

### ニボルマブ単独維持療法期 2) 投与中止基準（続き）

1)の基準にのみ該当した場合でも、治験責任医師等が以下に示す①～④のすべての基準に合致すると判断する場合には、治験調整委員会と慎重に協議の上、ニボルマブ単独維持療法を継続できる場合がある。投与継続によるベネフィットが期待され、早急にニボルマブの投与が必要と判断される場合は、治験調整委員会への事後報告を許容する。この場合、ニボルマブの投与を継続することについて、ニボルマブの投与継続の前に被験者の治療継続の意思を確認し、診療録に記録を残すこととする。

- ① 急速な病勢進行を認めず、治験薬投与を継続することによる臨床的有用性が期待される。
- ② ニボルマブに対して忍容性がある。
- ③ ECOG Performance Status が安定している。
- ④ 治験による治療の継続により、病勢進行に伴う重大な合併症（脳転移など）に対する予防的介入を遅延させない。

なお、Modified RECIST criteriaに準じ、初回PD 後に治験による治療の継続を判断した時点の評価を起点として更なる進行（新病変を含むすべての測定可能病変の径和が更に20%以上増加した場合、新病変が出現した場合、非標的病変の明らかな増悪が認められた場合などと定義する）、あるいは、上記①～④のいずれかを満たさなくなった場合は、ニボルマブの投与を中止しなければならない。

<3剤併用化学療法期 投与中止基準>（抜粋）

- |   |
|---|
| 1) Modified RECIST criteriaに従い、治験責任医師等により総合効果がPDと判定された。 |
|---|

## 治験実施計画の概要

### 後観察期

3剤併用化学療法を終了又は中止しニボルマブ単独維持療法期に移行できなかった被験者及びニボルマブ単独維持療法を終了\*又は中止した被験者に対して、治療期終了時（中止時）の評価を行う。その後、後観察期に移行する。治療期終了時（中止時）の評価から28日後に、治験スケジュールに規定された観察・検査を実施し、それを以て後観察期を終了する。なお、治療期終了時（中止時）の評価から28日後より前に、臨床上の必要性から悪性胸膜中皮腫に対する後治療を開始する場合、後治療の開始前かつ可能な限り開始に近い時点で付録4に規定された観察・検査を実施し、それを以て後観察期を終了する。

\* 治験期間終了に伴うニボルマブ単独維持療法の終了を指す。

### 追跡調査

転帰調査（死亡している場合は死亡日及び死因の確認）は、電話、FAX又は手紙などによる調査を可能とし、6～8週間間隔を目安にイベントの発生状況に応じて、随時追跡調査する。追跡調査中は、悪性胸膜中皮腫に対する後治療の有無、治療開始日及び治療内容についても可能な限り調査を行い、症例報告書に記入する。



## 治験実施計画の概要

### 併用禁止薬・療法

治験薬投与開始から後観察期終了までは、以下の治療法を禁止する。

- 1) 免疫抑制剤
- 2) 10 mg/日を超えるプレドニソロン相当量の副腎皮質ホルモン<sup>注1)</sup>
- 3) 抗体製剤を含むすべての抗悪性腫瘍療法（化学療法、分子標的療法及び免疫療法など<sup>注2)</sup>）  
なお、3剤併用化学療法期のPC療法の併用は可とする。
- 4) 悪性腫瘍に対する手術療法
- 5) 腹膜癒着術、心膜癒着術及び胸膜癒着術
- 6) 腹水穿刺、心嚢穿刺及び2週間に1回を超える頻度の胸水穿刺<sup>注3)</sup>
- 7) 放射線療法（化学放射線療法を含む）
- 8) 放射性医薬品<sup>注4)</sup>
- 9) ビスホスホネート製剤及び抗RANKL抗体<sup>注5)</sup>
- 10) 移植療法
- 11) 他の未承認薬（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）

<sup>注1)</sup>：副腎皮質ホルモンについては、外用、関節内投与、鼻腔内投与、点眼又は吸入などの局所投与、あるいは造影剤アレルギー又は有害事象などの治療、若しくは予防に対する一時的な使用は可能とする。ただし、ニボルマブとの因果関係が否定できない有害事象に対して副腎皮質ホルモンの全身投与を必要とするにもかかわらず、ニボルマブの投与継続を考慮する場合は治験調整委員会への連絡を必須とし、必要に応じてニボルマブの投与継続の可否を治験調整委員会と協議の上、決定することとする。

<sup>注2)</sup>：ビンブエールなどの局所療法を含む。

<sup>注3)</sup>：2週間に1回を超える頻度の胸水穿刺を必要とするにもかかわらず、ニボルマブの投与継続を考慮する場合は治験調整委員会への連絡を必須とし、ニボルマブの投与継続の可否を治験調整委員会と協議の上、決定することとする。

<sup>注4)</sup>：検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用は可能とする。

<sup>注5)</sup>：ビスホスホネート製剤及び抗RANKL抗体については、ニボルマブの初回投与前より使用している場合、可能な限り同一の用法・用量により継続して投与することは可能とする。

## 治験実施計画の概要

### 被験者の治験中止

被験者登録後に以下に該当することが判明した場合、直ちに当該被験者に対する治験を中止する。

- 1) 被験者より治験中止の申し出があった場合
- 2) 被験者の選択基準を満たしていないことが判明した場合
- 3) 被験者の除外基準に抵触することが判明した場合
- 4) 有害事象が発現のため治験の継続が困難と治験責任医師等が判断した場合
- 5) 病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師等が判断した場合
- 6) 併用禁止薬の投与、併用禁止療法の施行が必要となった場合
- 7) 必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した場合
- 8) 被験者又は被験者のパートナーが妊娠した場合
- 9) その他、治験責任医師等が治験を中止すべきと判断した場合

上記に定める基準のいずれかに該当した場合、直ちに治験を中止し、治験責任医師等は適切な処置を実施し、可能な限り中止時の臨床症状及び他覚所見などについて観察・測定を行う。更に、中止日、中止理由、中止後の処置及び経過などを症例報告書に記入し、治験調整委員会事務局へ速やかに連絡する。来院予定日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合には、治験責任医師等はその理由とその後の経過について、可能な限り追跡調査を行い、被験者の状況を確認し、その内容を症例報告書に記入する。

## 【胸膜中皮腫における患者の Quality of Life (QOL) 調査に関する研究】

研究分担者 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 主任研究員  
研究分担者 長松 康子 聖路加国際大学大学院 看護学研究科 准教授  
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 内科系診療部長  
研究分担者 加藤 勝也 川崎医科大学 放射線医学（画像診断 2） 教授  
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  
研究協力者 中川 淳子 岡山労災病院 看護部  
研究協力者 原 桂子 岡山労災病院 看護部  
研究協力者 上月 稔幸 四国がんセンター 呼吸器内科 臨床試験支援室長  
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長  
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

悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）患者を対象とした横断的な Quality of Life 調査を行った。全国のがん診療施設及び患者会を通じて中皮腫患者に質問票を配布し郵送で回収した。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った。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ツールとして患者と家族向けのハンドブックを開発した。

### A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）は石綿ばく露によって生じる予後不良の悪性腫瘍である。また、多くの患者は疼痛・呼吸困難などの強い症状を呈する。中皮腫患者の Quality of Life (QOL) は大きく阻害されていると思われるが、これまでに我が国では十分な調査が行われていない。そこで、我が国における中皮腫患者の QOL について、横断的に調査を行った。

### B. 研究方法

中皮腫と診断された患者を対象とした。QOL 調査には世界中でがん患者を対象に広く用いられている QOL 尺度である EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 と、日本で

作成された患者による緩和ケアの包括的 QOL 尺度である CoQoLo (Comprehensive Quality of Life Outcome inventory) を用いた。EORTC QLQ-C30 は、がん患者の QOL を評価するための指標であり、81 の言語に翻訳され、その信頼性や妥当性が検証され、3,000 以上の試験で世界的に用いられている。5 つの機能スケール（身体、役割、認知、情緒、社会）と 3 つの症状スケール（倦怠感、悪心、痛み）および単一の症状項目から構成され、それぞれ 4 段階（1－全くない、2－少しある、3－多い、4－非常に多い）で評価する。2 つの全般的な QOL スケールは 7 段階（1－とても悪いから 7－とてもよい）で評価する。これに加え、CoQoLo を基に短縮版 CoQoLo の項目を加えた。これら 2 つの QOL 尺度に加えて年齢、性別、診断日、治療、ECOG (Eastern Cooperative Oncology



Group) Performance Status (PS)、労災や石綿健康被害救済法の認定の有無などもあわせた自記式質問票を作成した。2016 年 1 月から 3 月にかけて、全国のがん専門病院等の中皮腫診療を行っている 426 施設に協力を依頼し、65 施設から承諾を得た。また、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会に協力を依頼した。協力施設を通じて中皮腫患者に質問票を配布した。研究に同意した患者は質問票を記入後、事務局へ郵送することで回収した。得られた QOL スコアは重回帰分析を用いて相関する要因を求めた。本研究は岡山労災病院倫理審査委員会により承認（承認番号 2017-22）されたうえ、各施設においてそれぞれの規定に従い倫理審査を経た。

## C. 研究結果

### 1. EORTC QLQ-C30 および CoQoLo について

133 人の中皮腫患者より回答を得た。年齢は 42-88 歳（平均 69.3 歳）、男性 83.5%、63.2% が診断から 2 年未満であったが、5 年以上の者も 15.0% であった。治療として手術、化学療法、放射線治療、緩和ケアを受けた患者はそれぞれ 55.6%、83.5%、28.6%、45.9% であった。74.4% が労災認定または石綿救済法で補償を受けた。36.8% が患者会の会員であった。

QLQ-C30 機能スコアでは心理機能（平均点  $\pm$  標準偏差、 $70.1 \pm 24.8$ ）、社会機能（ $67.0 \pm 28.0$ ）、認知機能（ $64.5 \pm 25.7$ ）、身体機能（ $64.4 \pm 25.8$ ）、役割機能（ $54.1 \pm 30.3$ ）の順で不良であったが、症状スコアでは疲労（ $50.8 \pm 26.4$ ）、呼吸困難（ $50.1 \pm 29.0$ ）以外は良好であった。

QLQ-C30 のスコアを PS による層別化を行うと、PS 良好群のほうが不良群より症状スコアは有意に良好であるが、機能スコアは有意に不良であった。短縮版 CoQoLo スコアでは、最も良好な項目は「医師を信頼している（ $5.8 \pm 1.5$ ）」で、以下「身の回りのことはたいい自分でできる（ $5.4 \pm 1.6$ ）」、「落ち着いた環境で過ごせている（ $5.4 \pm 1.4$ ）」、「人として大切にされている（ $5.4 \pm 1.3$ ）」で、「臨んだ場所で過ごせている（ $5.3 \pm 1.4$ ）」、「家族や友人と十分な時間を過ごせている（ $5.0 \pm 1.6$ ）」、「楽しみにするこ

とがある（ $4.4 \pm 1.7$ ）」、「人生を全うできていると感じる（ $4.4 \pm 1.7$ ）」、「人に迷惑をかけて辛い（ $4.0 \pm 1.8$ ）」と続き、「からだの苦痛が少ない（ $3.8 \pm 1.9$ ）」では最も得点が低かった。重回帰分析で QLQ-C30 の全般的健康状態スコアに相関する要因を検討したところ、男性、診断から 2 年以上経過、PS 不良が有意に相関していた。QLQ-C30 の他の項目も同様の傾向であったが、PS 不良については機能スコア不良と相関したが、症状スコアは有意に良好であった。短縮版 CoQoLo コアドメイン合計得点も診断から 2 年以上経過、PS 不良群では有意に不良であった。短縮版 CoQoLo 各項目も同様の傾向であった。

### 2. QOL 調査自由回答の結果

QOL 調査の自由記載を質的に分析した（N=73）。その結果、中皮腫患者は医師に対して 8 カテゴリーの要望を持っていることが明らかになった。すなわち、「わかりやすい説明」、「患者の意向に沿った治療」、「ケアの向上」、「心理的支援」、「患者にあった告知の仕方」、「アスベスト被害者としての苦しみに対する共感的態度」、「中皮腫の治療に対する情熱」等である。

### 3. 患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの開発

これらの調査の結果、患者向けの中皮腫に関する情報が不足していると考えた。現時点でこれらの患者の要望に応える方策を検討した結果、適切な情報を提供するツールとして患者と家族向けのハンドブックを開発することとした。患者や家族が知りたいと思われる内容、医師からの説明が不十分になりがちと思われる項目、あるいは理解しにくいと思われる内容を網羅し、国内外で中皮腫患者の医療・ケアに関して十分な経験を有する医師・看護師が執筆を行った。患者と家族が医療機関情報、情緒的な支援、経済的支援も求めていることから、全国のがん拠点病院情報、中皮腫患者支援団体、労災および石綿被害救済支援、などの情報も掲載した。ハンドブックは全国の医療機関や患者会を通じて幅広く頒布し、その際にアンケート用紙と返信用の封筒を同封し、幅広く感想や意見を募集した。

#### 4. ハンドブックの改訂

平成 28 年度に開発した「患者さんとご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を国内に幅広く頒布し、患者、家族、遺族、医療関係者より意見を募ったところ、21 通の回答があった。平易な言葉でわかりやすく説明している、患者と家族の視点に立った内容、理解しやすい図や写真を多用している、読み手の恐怖を和らげるイラスト、患者と家族の辛い気持ちに共感する姿勢が現れた文章などの理由で、有用性が高く評価された。一方で、難しい漢字がある、病期ごとの詳しい分冊を作ってほしい、事例を増やしてほしい、患者が読んだ時に前向きになれるような内容がほしい、療養の経過におけるケアの移行について知りたい、イラストを改善してほしい、治療選択における具体例を示してほしい、長期生存例を知りたい、腫瘍マーカーはないのか、日常生活におけるアスベスト関連の情報を増やしてほしい、胸腔鏡下胸膜生検について説明してほしい、関連した動画情報が知りたいなどの要望があった。そこで、より患者と家族の視点に立ったハンドブックにするため、要望をできるだけ取り入れて内容を改訂した。具体的には、治療選択や病気を抱えた患者の生活をイメージしやすいように事例を加え、恐怖感を軽減するためにさらにイラストを追加し、文章の表現をさらにわかりやすく平易にした。

#### D. 考察

中皮腫患者は病初期から痛みや呼吸困難などの症状を伴うことが多く、また石綿という産業物質で死に至る病になったゆえの精神的な苦痛や、補償申請に関連する社会的なストレスなどさまざまな負担がかかる。本研究では中皮腫患者の身体的・精神的・社会的問題点を評価するための QOL 調査を行った。その結果、調査票を用いた検討により、中皮腫患者では身体、心理、社会的困難などの機能面の他、全身倦怠感、呼吸困難など、多彩な困難を抱えている事があらためて明らかになった。また、PS 不良患者では良好患者に比べ、機能スコアは不良であるが、症状スコアはむしろ良好であった。このように PS と QOL は必ずしも相関していない。これは

健康状態の悪化に伴い、個人の評価基準が変化するレスポンスシフトによるものと考えられた。

また自由記載による医師への要望において、医師の説明に関するものを中心に、医師とのコミュニケーションに関する要望が多数見受けられた。この背景には、希少疾患である中皮腫に関する患者向けの情報不足と、予後が悪く進行が速いという中皮腫の特性による患者の不安が関連しているものと推察した。これらの結果を踏まえ、患者の不安を軽減させ、また医療従事者と患者のコミュニケーションを円滑にするためのツールとして、「患者とご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を作成した。作成にあたっては、患者と家族が理解しやすいように平易な言葉で説明し、イラストを多用した。完成したハンドブックは、中皮腫の治療を行う全国の医療機関や患者会に配布し、実際に患者や家族から寄せられた感想や意見を基に改訂した。ハンドブックはおおむね好意的に受け止められており、今後は冊子による配布や、web サイトを通じたアクセスなどを確立し、広く実用化されることを期待する。

#### E. 結論

中皮腫患者は様々な困難を抱えており、これらを適切に抽出した上で個別の支援が必要であると考えられた。「患者とご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」がその一助となることを期待する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Quality of life of survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study. BMC Cancer (2018) 18:350

##### 2. 学会発表

- 1) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸

本卓巳。「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成。第15回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成29年7月27-29日、神戸。

- 2) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫患者のQOL調査結果。第15回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成29年7月27-29日、神戸。
- 3) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Kato K, Hotta K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of Quality of Life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan, ESMO2017. 2017 Sep. Madrid, Spain

#### **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。

(資料 2)

「胸膜中皮腫患者の QOL 調査 2016」

**胸膜中皮腫患者の**

---

**QOL 調査**

**2016**



挨拶.....	2
研究者一覧.....	3
アンケート用紙.....	4
胸膜中皮腫患者の QOL 調査結果 .....	15
文章回答.....	30

## 「胸膜中皮腫患者のQOL調査」に御協力いただいた皆様へ

私たちは平成28年1月から3月にかけて、胸膜中皮腫に罹患中の患者さんを対象に調査票を用いたQOL調査を実施いたしました。最終的に全国の64の医療機関および中皮腫患者の会の皆様に御協力をいただき、合計133名分の調査票を回収することができました。たくさんの質問にもかかわらず、どの調査用紙も、一つ一つ丁寧にご回答いただいていたこと、自由記載欄にはたくさんの記載をいただきましたことを御礼申し上げます。どのご回答からも患者さんの思いが伝わってきました。

いただきましたデータにつきましては集計、解析に取り組んでおりますが、このたび集計結果を、文章回答欄に記載いただきました内容とともに報告書としてまとめました。

私たちはこの調査結果をよりよい治療の開発やケアの充実につなげていけるよう、引き続き研究を続けていきたいと考えています。

調査に対する御協力にあらためて感謝しますとともに、皆様の健康回復を心よりお祈り申し上げます。

平成29年3月

独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 藤本 伸一

聖路加国際大学看護学部 長松 康子



## 研究者一覧

青 江 啓 介	山口宇部医療センター 腫瘍内科
尾 瀬 功	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部
加 藤 勝 也	川崎医科大学総合医療センター 放射線科
岸 本 卓 巳	岡山労災病院 内科
中 川 淳 子	岡山労災病院 看護部
長 松 康 子	聖路加国際大学 看護学部
原 桂 子	岡山労災病院 看護部
藤 本 伸 一	岡山労災病院 腫瘍内科
堀 田 勝 幸	岡山大学病院 新医療研究開発センター

## 調査の概要

この報告書は、胸膜中皮腫患者さんへのケアの向上を目的に、2016年に行った「胸膜中皮腫患者のQOL調査」を集計したものです。

全国のがん拠点病院422施設宛に、調査協力依頼を行い、同意が得られた64施設（15.2%）へ2016年2月に調査票438部を送付し、対象施設に入院または外来受診した胸膜中皮腫患者に配布していただきました。また、中皮腫アスベスト疾患患者と家族の会のご協力を得まして、2016年3月に会員の胸膜中皮腫患者さん94名に調査票を送付していただきました。調査票は同封の返信封筒によって返送され、全部で133名の患者さんよりご回答がありました。

ご報告にあたり、自由記載については、回答してくださった患者さんおよび、医療機関・その他団体等の名称についてプライバシーに配慮した表現としましたこと、回答の趣旨を変えない程度に表現を整えた部分があることをご理解ください。

この報告書は、胸膜中皮腫患者さんの治療を行う医療機関や関係団体に報告し、今後の支援に役立ててもらいたいと願っております。

詳しい質問の内容は以降の通りです。

### クオリティ・オブ・ライフ（Quality of Life: QOL）とは、

人がいかに充実して、その人らしく、幸せな人生を送っているかということです。

近年、がんの治療やケアにおいては、がん細胞を小さくするだけでなく、患者さんやご家族の心と体の負担が少なく、より快適な生活を送れるようにすることも重要であると考えられるようになりました。

クオリティ・オブ・ライフを高める治療やケアは、病気の性質やその方の病状はもちろん、患者さんご家族の様々なご事情、環境、考え方、信念などによって異なります。

私たちは、中皮腫患者さんご家族にとって、少しでもクオリティ・オブ・ライフを高める治療やケアを明らかにしたいと思い、この調査を行いました。



## 「胸膜中皮腫患者の QOL 調査票」

この調査は、胸膜中皮腫患者さんの生活の質を調べることで、よりよい治療や看護の提供を推進することを目的としています。お手数ですが、ご協力下さい。

調査結果は、学会や論文で公表されます。

- ・回答にかかる時間は15分ほどです。
- ・調査票は9ページです。その中には、似ている質問が繰り返されることがありますが、それぞれに分析方法が異なりますので、すべての質問にお答えください。
- ・ご自分で記入が難しい場合は、ご家族の方が読み書きをお手伝いくださって構いません。その場合は、ご家族のお気持ちでなく、患者さんご本人のお気持ちをお答えください。

## 胸膜中皮腫患者の QOL 調査

I. 患者さんご自身についてお答えください。

1. 年齢 \_\_\_\_\_ 歳

2. 性別（一方に○をしてください）          男          女

3. 診断された年月          \_\_\_\_\_ 年          \_\_\_\_\_ 月

4. これまでに受けた治療について、あてはまるものに○をしてください。

1) 手術

- ・ 受けていない
- ・ 過去に受けた： \_\_\_\_\_ 年前に      （ 胸膜肺全摘術      ・ 胸膜切除術      ）

2) 化学療法

- ・ 受けていない
- ・ 過去に受けた（                      年前）
- ・ 現在受けている

3) 放射線療法

- ・ 受けていない
- ・ 過去に受けた（                      年前）
- ・ 現在受けている

4) 痛みや息苦しさなどに対する治療（緩和ケアを含みます）

- ・ 受けていない
- ・ 過去に受けた
- ・ 現在受けている

5) 現在服用中の薬の名前を書いてください



5. どれ位体を動かせるかについて、最も近いものの番号に○をしてください。

- 1) 全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
- 2) 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は 行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
- 3) 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。  
日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
- 4) 限られた自分の身の回りのことしかできない。  
日中の 50%以上をベッドか 椅子で過ごす。
- 5) 全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。  
完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 中皮腫の症状がでて受診してから、診断されるまではスムーズでしたか？  
最も近いものの番号に○をしてください。

- 1) スムーズに診断された。
- 2) 概ねスムーズに診断された。
- 3) あまりスムーズに診断されなかった。
- 4) なかなか診断されなかった。

7. 現在の治療に満足していますか？（あてはまるものに○をしてください）

とても 満足		満足		どちらでも ない		少し 不満		不満
5	————	4	————	3	————	2	————	1

8. 主治医との関係（あてはまるものに○をしてください）

とても 良い		良い		どちらでも ない		あまり 良くない		良くない
5	————	4	————	3	————	2	————	1

9. ご家族はあなたを支えてくれますか？（あてはまるものに○をしてください）

よく 支えてくれる		支えてくれる		どちらでも ない		あまり 支えてくれない		支えてくれない
5	————	4	————	3	————	2	————	1

10. アスベストで病気になったことについてどのようにお感じですか？

（あてはまるものに○をしてください）

激しい 怒りを感じる		少し 怒りを感じる		どちらでも ない		あまり 怒りを感じない		怒りは 感じない
5	————	4	————	3	————	2	————	1

11. 労災の申請について（当てはまる数字に○をしてください）

- 1) 申請していない
- 2) 申請中
- 3) 認定された
- 4) 申請したが認定されなかった

- 1) 申請していない
- 2) 申請中
- 3) 認定された
- 4) 申請したが認定されなかった

できている だいたいできている どちらでもない あまりできていない できていない

5 ————— 4 ————— 3 ————— 2 ————— 1

14 番へ

II. 「医療への要望」へ

その他 ( )

[illegible]

2. 今後の治療選択にあたり、どのようなことに重きを置きますか？

当てはまるもの全てに○をしてください。

- 1) 副作用があっても少しでも長く生きられる治療をしたい。
- 2) 新しい薬の治療法の臨床試験に参加したい。
- 3) 少し余命が短くなっても、体に負担のかからない治療をしたい。
- 4) その他

3. 診断や治療にあたって、あなたは医師にどんなことを望みますか？

またどのような態度や言葉で接して欲しいですか？



III. あなたの状態に、もっともよく当てはまる番号一つを○で囲み、全設問にお答え下さい。「正しい」答えや「誤った」答え、といったものではありません。

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
1 重い買い物袋やスーツケースを運ぶなどの力仕事に支障がありますか。	1	2	3	4
2 <u>長い</u> 距離を歩くことに支障がありますか	1	2	3	4
3 屋外の短い距離を歩くことに支障がありますか。	1	2	3	4
4 一日中ベッドやイスで過ごさなければなりませんか。	1	2	3	4
5 食べること、衣類を着ること、顔や体を洗うこと、トイレを使うことに人の手を借りる必要がありますか。	1	2	3	4

この一週間について

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
6 仕事をすることや日常生活活動に支障がありましたか。	1	2	3	4
7 趣味やレジャーをするのに支障がありましたか。	1	2	3	4
8 息切れがありましたか。	1	2	3	4
9 痛みがありましたか。	1	2	3	4
10 休息をとる必要がありましたか。	1	2	3	4
11 睡眠に支障がありましたか。	1	2	3	4
12 体力が弱くなったと感じましたか。	1	2	3	4
13 食欲がないと感じましたか。	1	2	3	4
14 吐き気がありましたか。	1	2	3	4
15 吐きましたか。	1	2	3	4
16 便秘がありましたか。	1	2	3	4

次のページにお進みください

この一週間について

まったく

少し

とても

ない

ある

多い

多い

17	下痢がありましたか。	1	2	3	4
18	疲れていましたか。	1	2	3	4
19	痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
20	ものごとに集中しにくいことがありましたか。たとえば新聞を読むときや、テレビを見るとき。	1	2	3	4
21	緊張した気分でしたか。	1	2	3	4
22	心配がありましたか。	1	2	3	4
23	怒りっぽい気分でしたか。	1	2	3	4
24	落ち込んだ気分でしたか。	1	2	3	4
25	もの覚えが悪くなったと思いましたか。	1	2	3	4
26	身体の調子や治療の実施が、家族の一員としてのあなたの生活のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
27	身体の調子や治療の実施が、あなたの社会的な活動のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
28	身体の調子や治療の実施が、あなたの経済上の問題になりましたか。	1	2	3	4

次の質問では、1から7の数字のうち、あなたにもっともよく当てはまる数字を○で囲んで下さい。

29 この一週間のあなたの健康状態は全体としてどの程度だったでしょうか。

1

2

3

4

5

6

7

とても悪い

とてもよい

30 この一週間、あなたの全体的な生活の質はどの程度だったでしょうか。

1

2

3

4

5

6

7

とても悪い

とてもよい

#### IV. 現在の療養生活をどのようにお感じになられていますか？

もっとも近い番号に○をおつけください。

	全く 思わ ない	そう 思わ ない	あまり 思わ ない	ど う も い え な い	そ う 思 う	そ う 思 う	そ う 思 う 非 常 に
○からだの苦痛が少ない	1	2	3	4	5	6	7
○望んだ場所で過ごせている	1	2	3	4	5	6	7
○楽しみにすることがある	1	2	3	4	5	6	7
○医師を信頼している	1	2	3	4	5	6	7
○人に迷惑をかけてつらいと感じる	1	2	3	4	5	6	7
○ご家族やご友人と十分に時間を過ごせている	1	2	3	4	5	6	7
○身の回りのことはたいい自分でできる	1	2	3	4	5	6	7
○落ち着いた環境で過ごせている	1	2	3	4	5	6	7
○ひととして大切にされていると感じる	1	2	3	4	5	6	7
○人生をまっとうできていると感じる	1	2	3	4	5	6	7
○納得がいくまで治療を受けている	1	2	3	4	5	6	7
○自然に近いかたちで過ごせている	1	2	3	4	5	6	7
○大切な人に伝えたいことを伝えられている	1	2	3	4	5	6	7
○先ざきに起こることについて知りたい ことを聞けている	1	2	3	4	5	6	7
○病気を意識せずに過ごせている	1	2	3	4	5	6	7
○他人に弱った姿をみせて辛いと感じている	1	2	3	4	5	6	7
○生きていることに価値を感じている	1	2	3	4	5	6	7
○信仰に支えられている	1	2	3	4	5	6	7

V.「中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会中皮腫・じん肺・アスベスト関連疾患患者と家族の会」について

当てはまる数字に○をしてください。

- 1) 知らない
- 2) 聞いたことはあるが会員ではない
- 3) 会員である

VI. その他なんでも自由にご意見をお書きください。

[illegible]

お答えの内容確認が必要になった場合に、ご連絡を差し上げてもいいですか？  
どちらかに○をしてください。

はい                      いいえ



お電話番号をお書きください。

( ) —

これで終わりです。返信用封筒に入れて投函してください。  
ありがとうございました。

胸膜中皮腫患者の

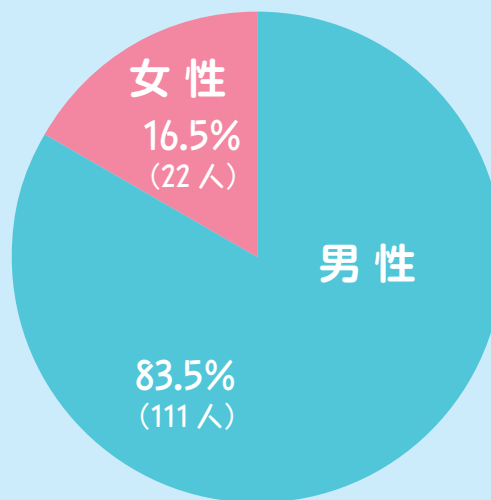
クオリティ・オブ・ライフ

Q O L

調査結果

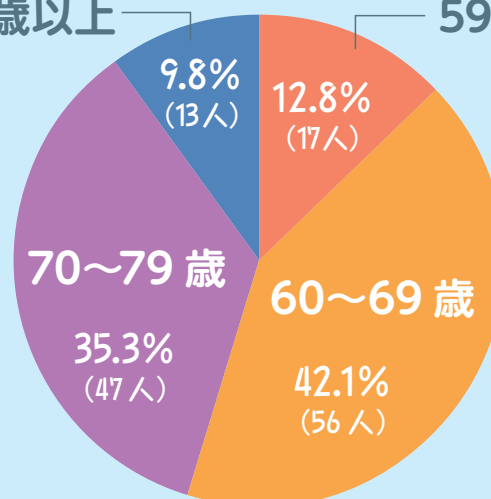
# 1. 患者さんご自身について

性別



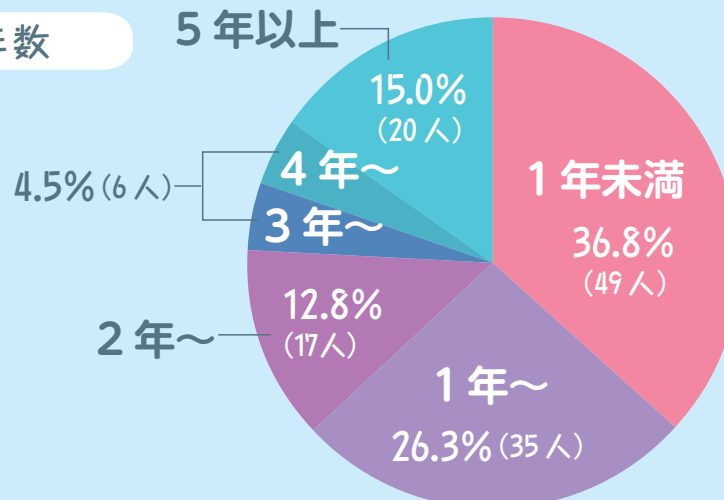
年齢

80 歳以上 59 歳以下



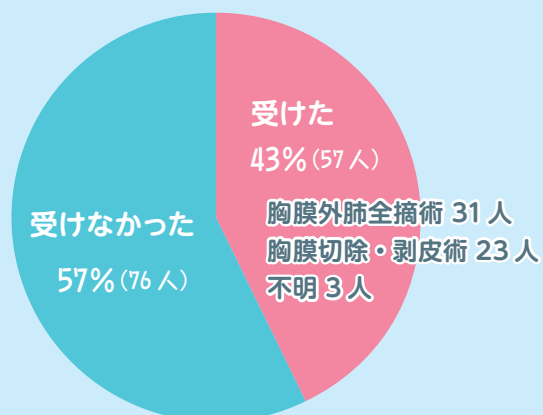
診断からの年数

5 年以上

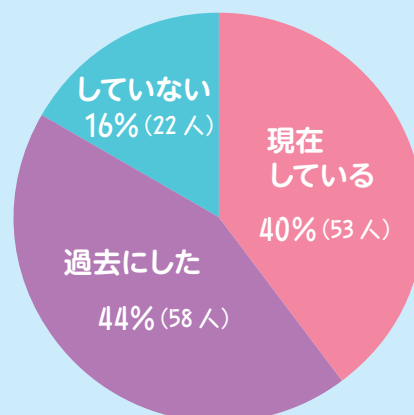


## 2. 治療について

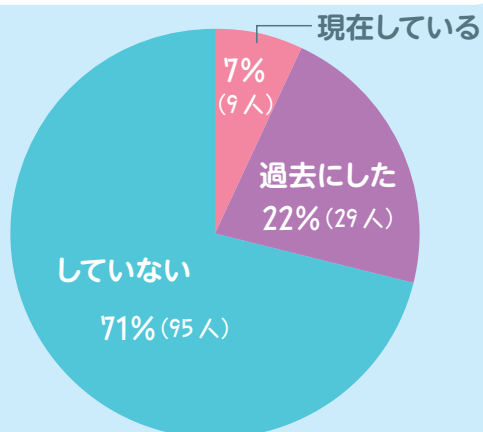
手術



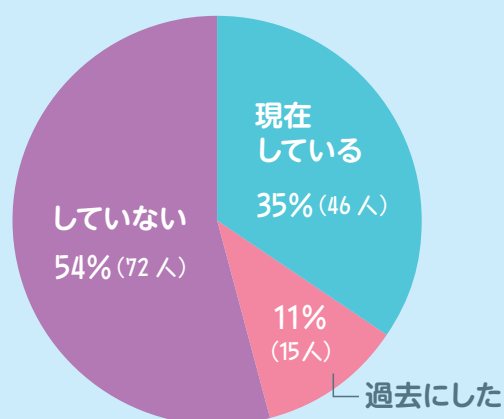
化学療法（抗がん剤治療）



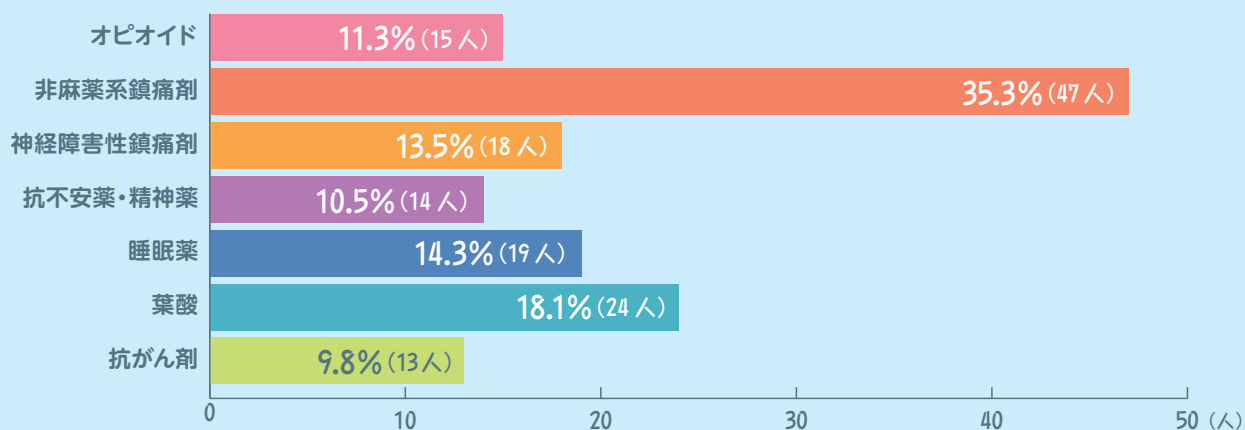
放射線療法



緩和ケア

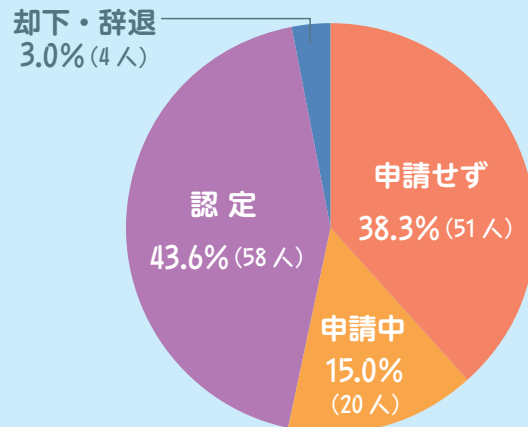


現在服用中の薬

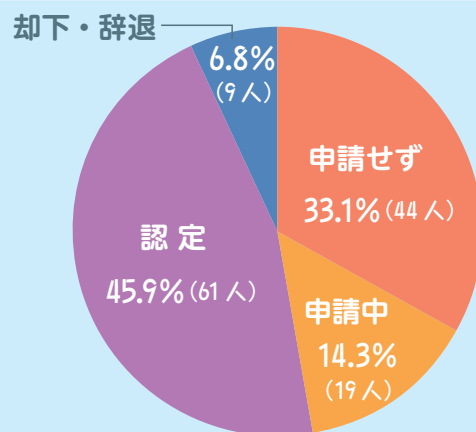


### 3. 補償・社会支援について

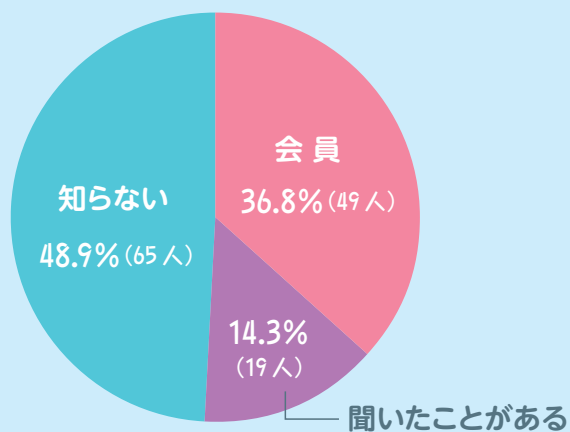
労災申請



石綿救済申請

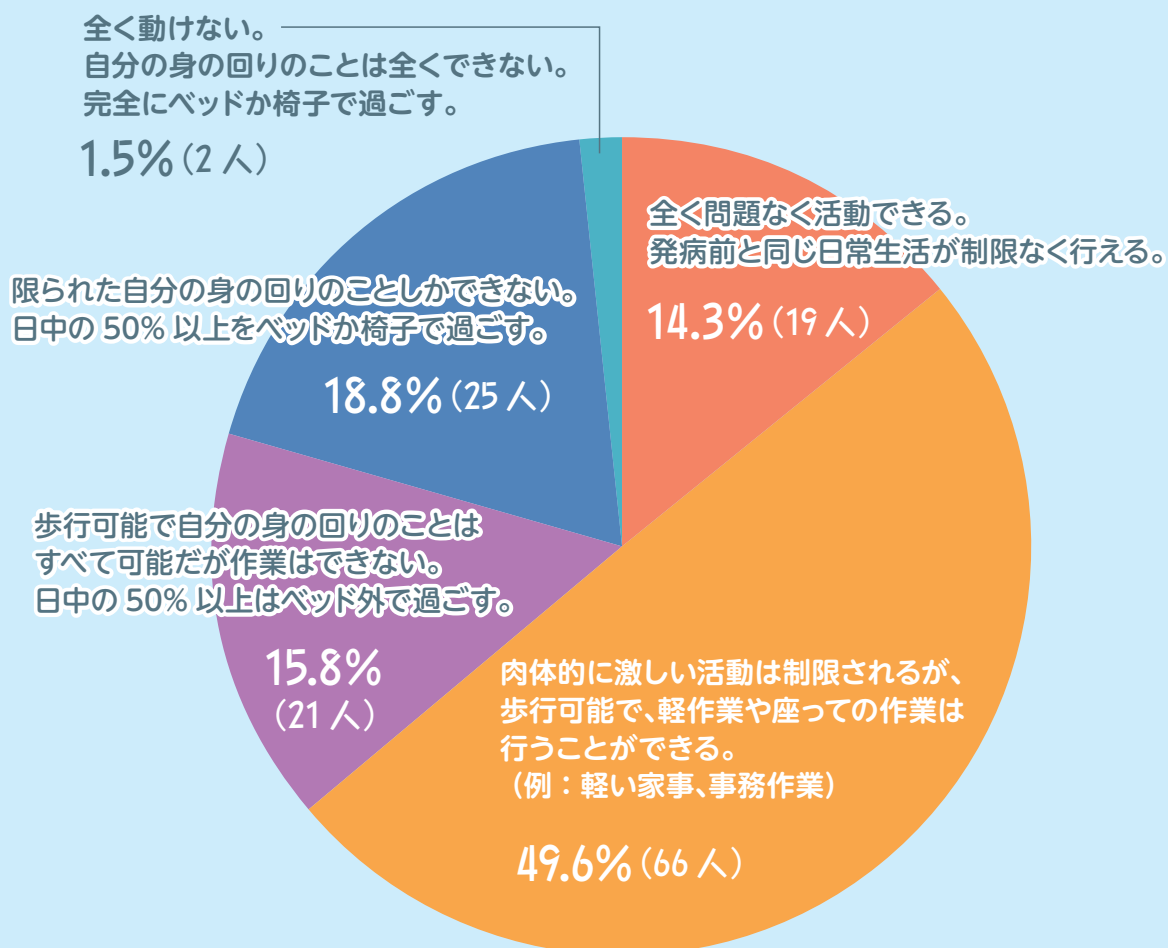


患者会について

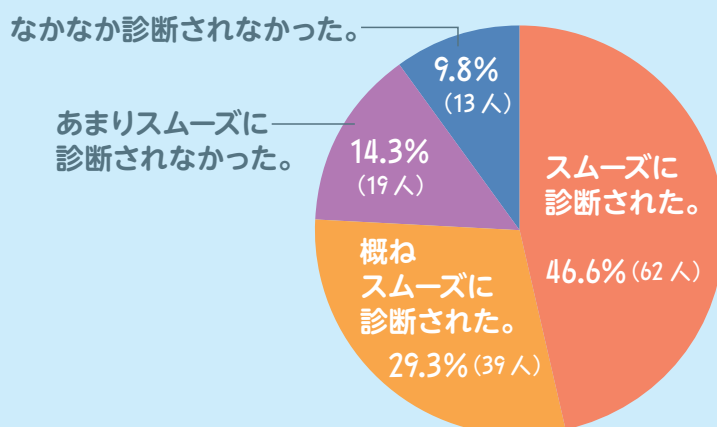




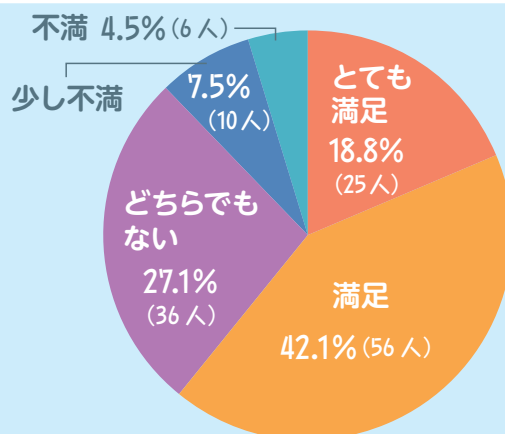
## どれくらい身体を動かせますか？



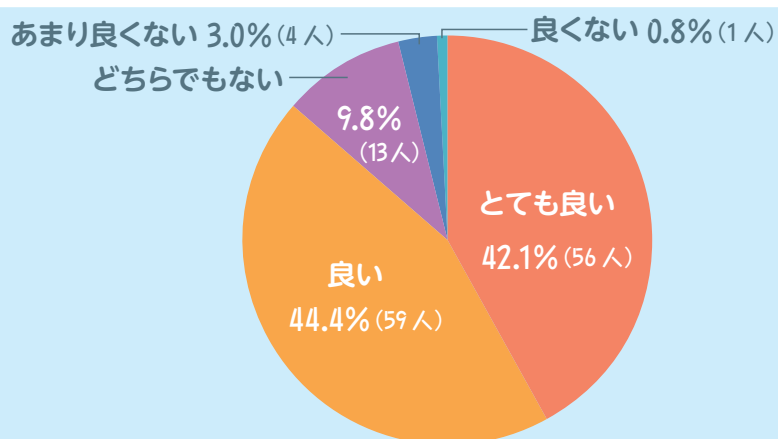
## 中皮腫の症状がでて受診してから、診断されるまではスムーズでしたか？



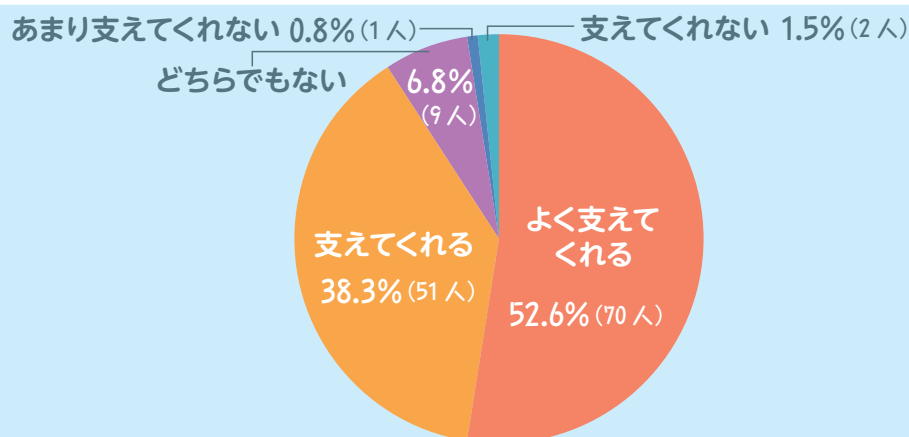
### 現在の治療に満足していますか？



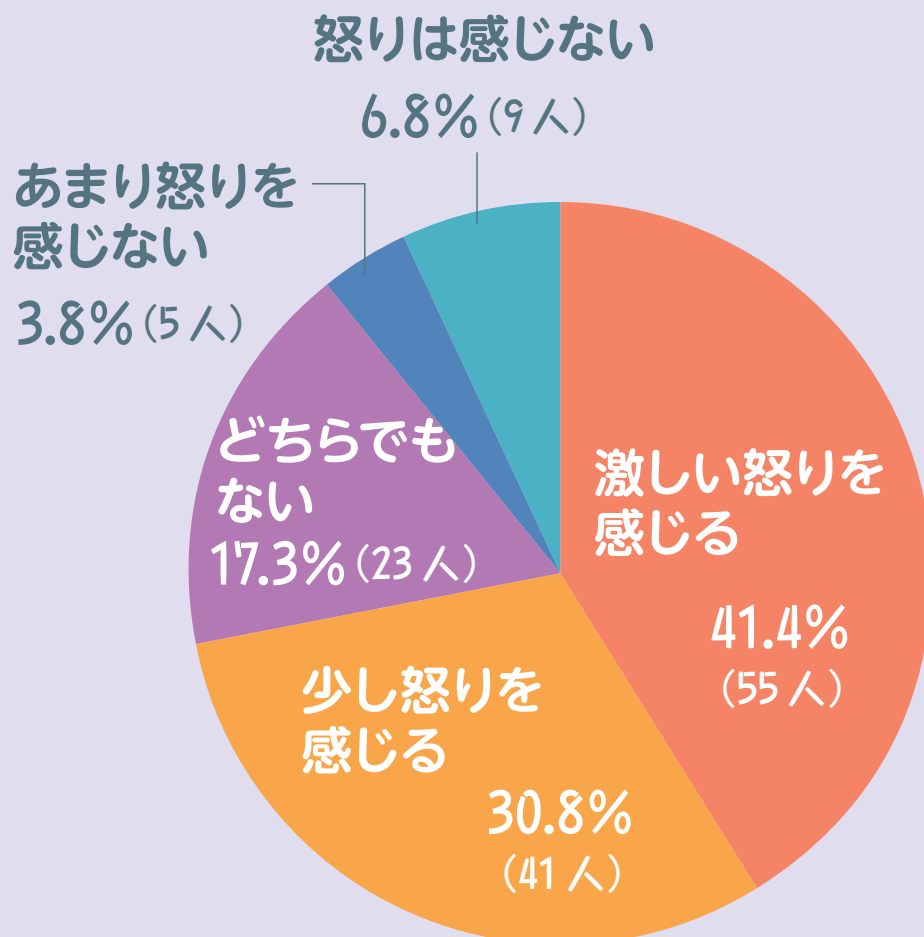
### 主治医との関係



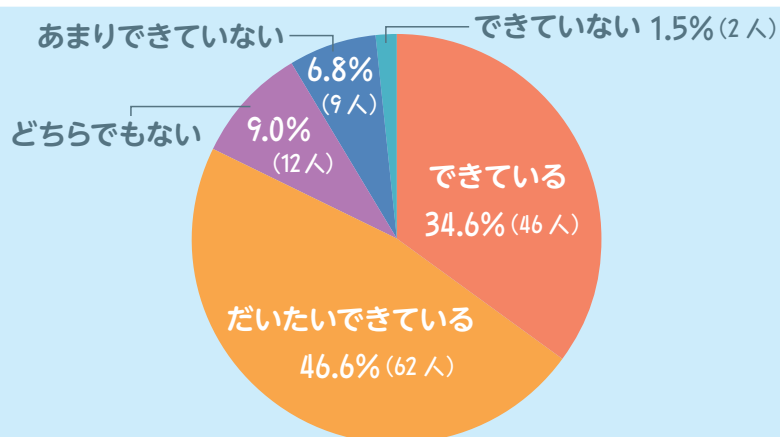
### ご家族はあなたを支えてくれますか？



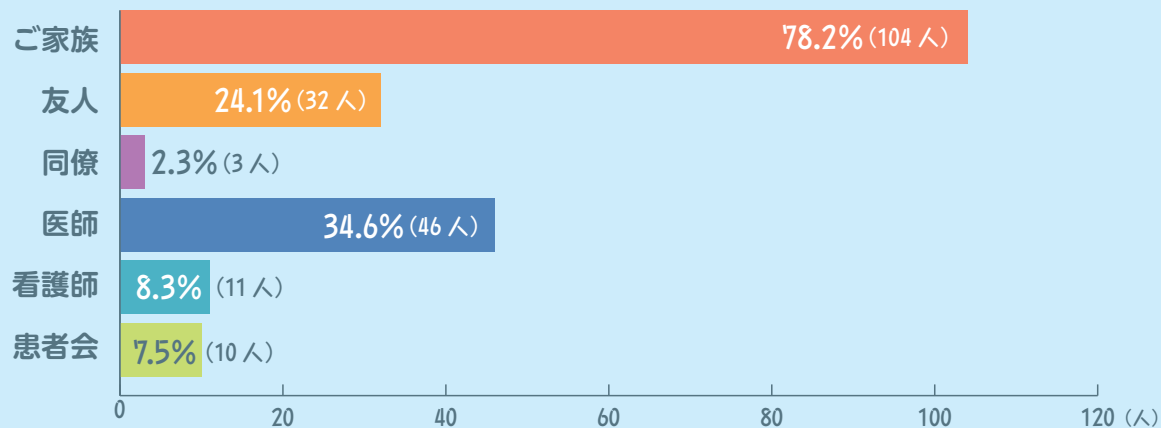
アスベストで病気になったことについてどのようにお感じですか？



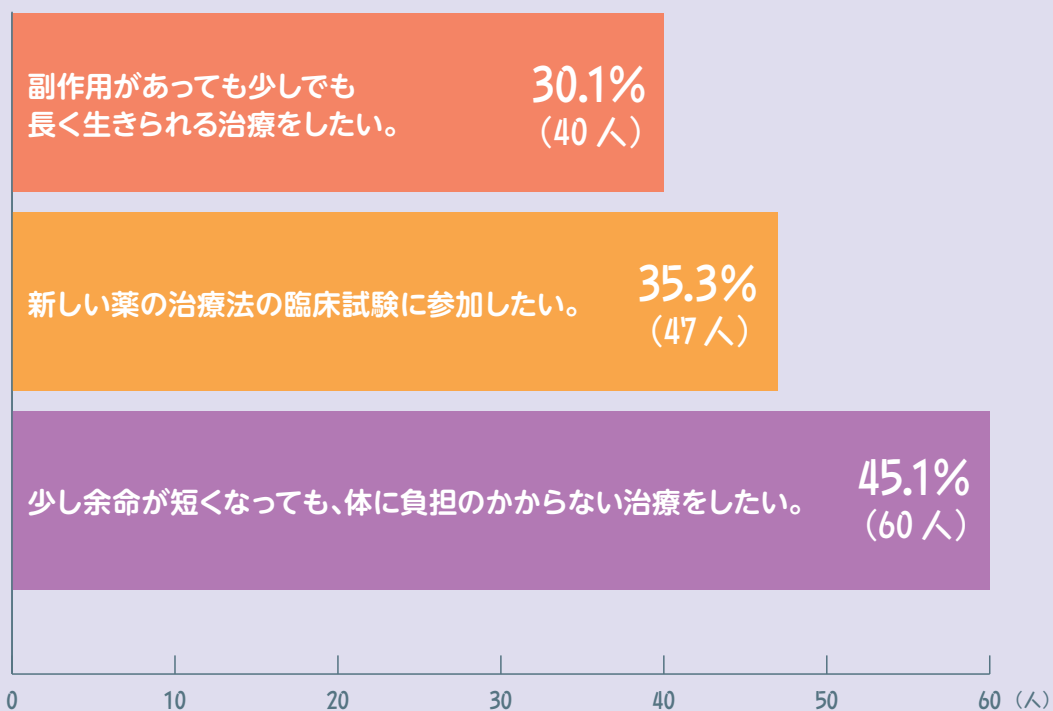
病気や生活、人生について悩んだとき、誰かに気持ちを聞いてもらったり、相談できていますか？



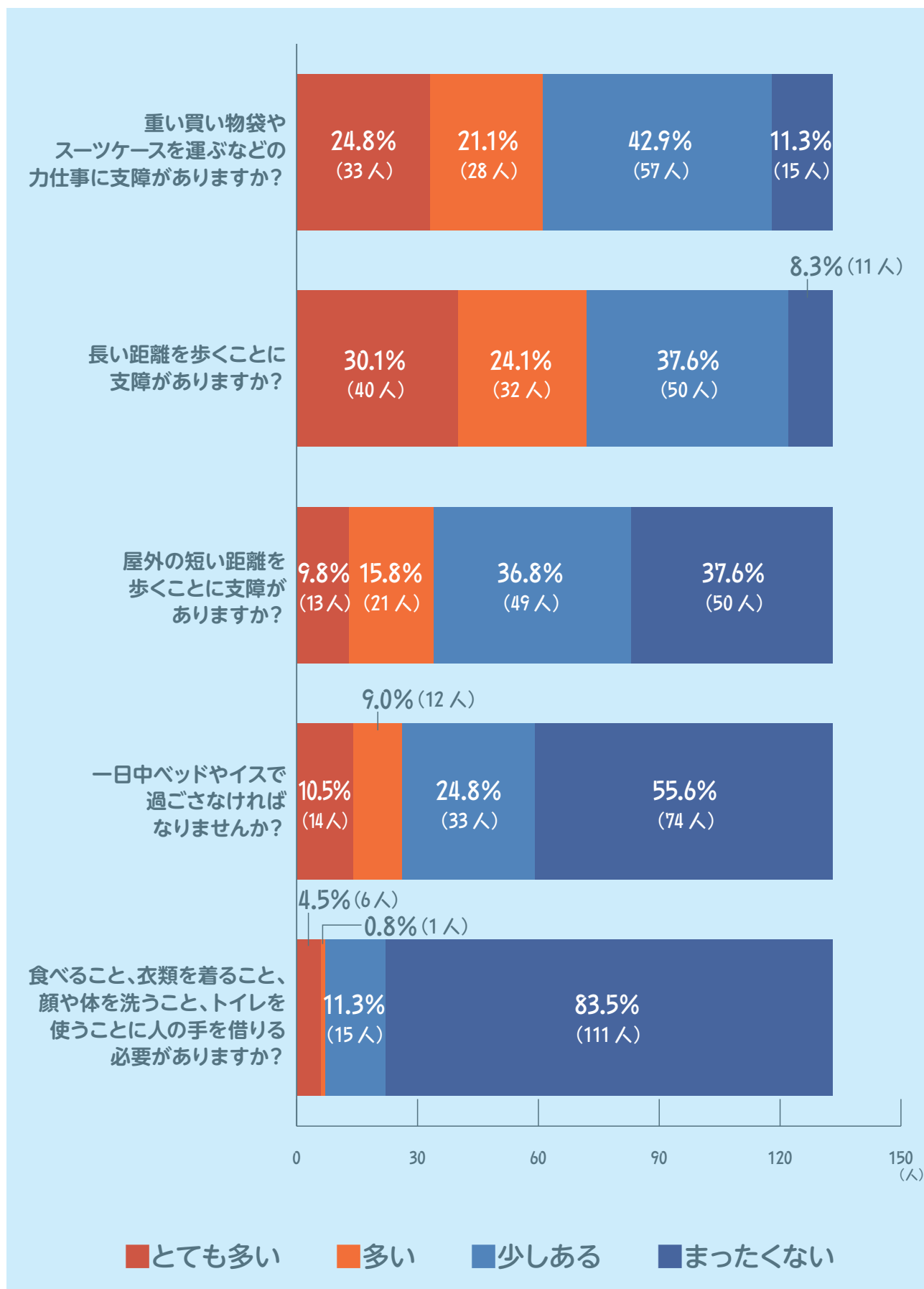
それはどなたですか？（複数回答）



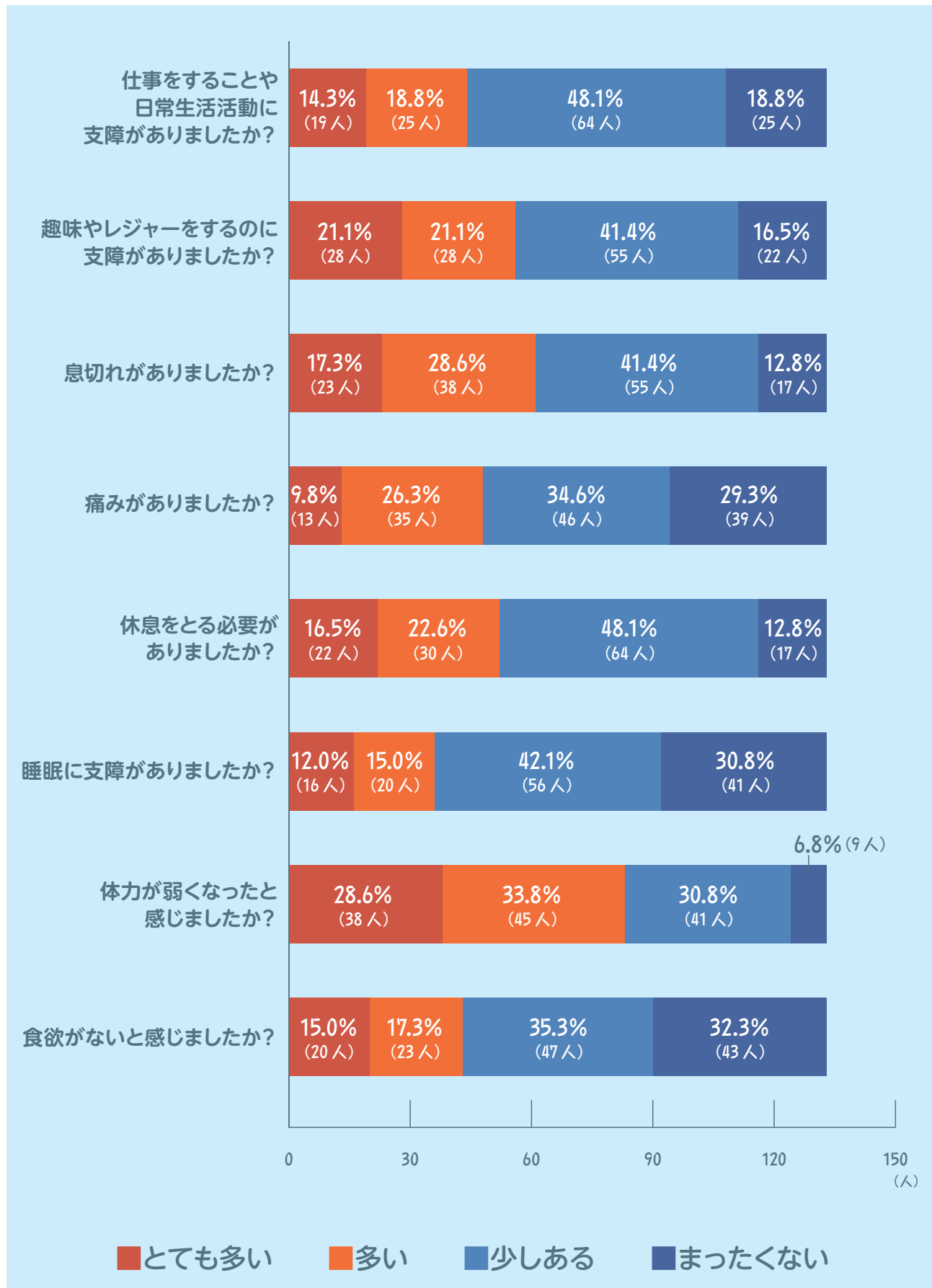
今後の治療選択にあたり、どのようなことに重きを置きますか？（複数回答）

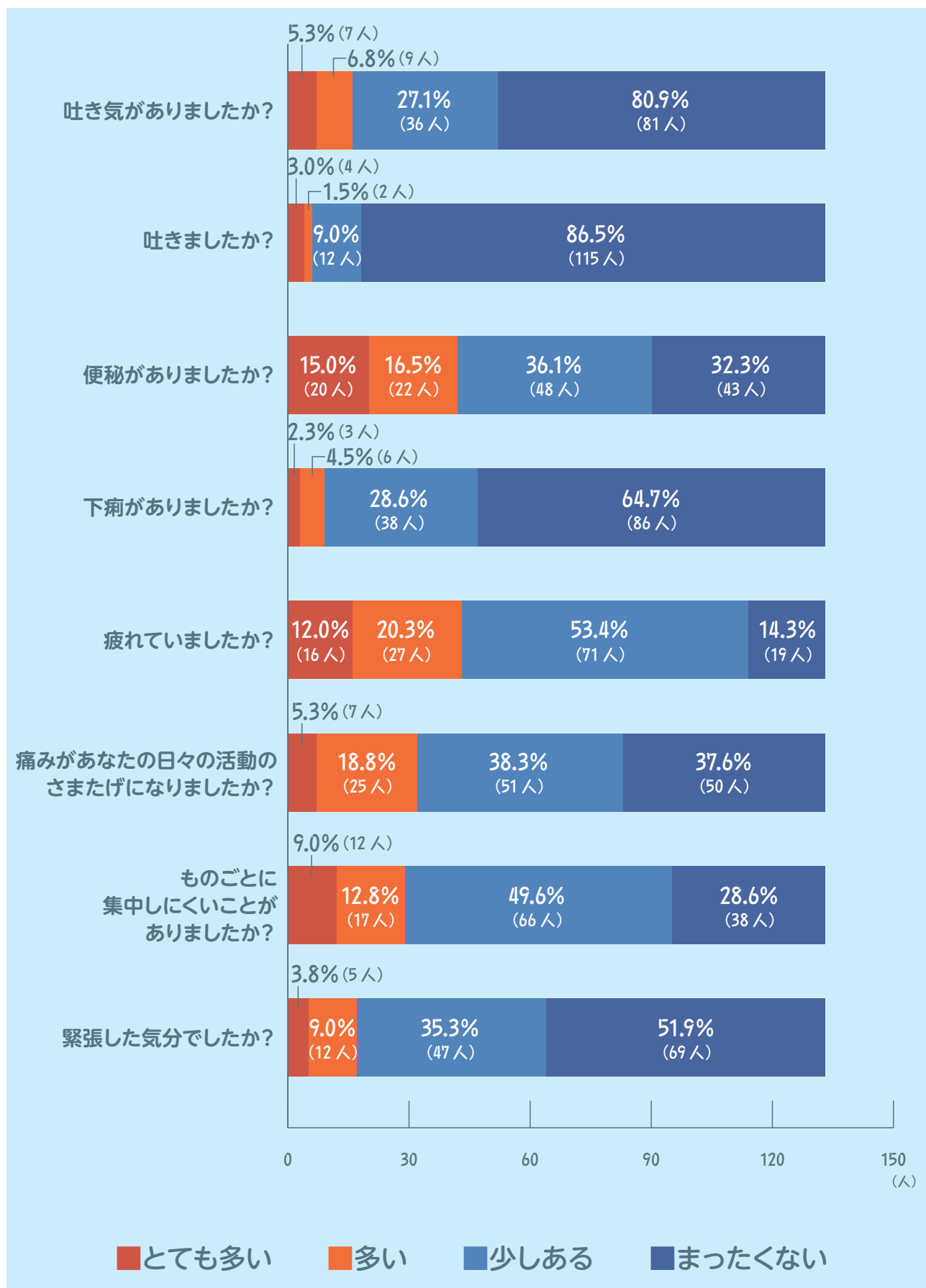


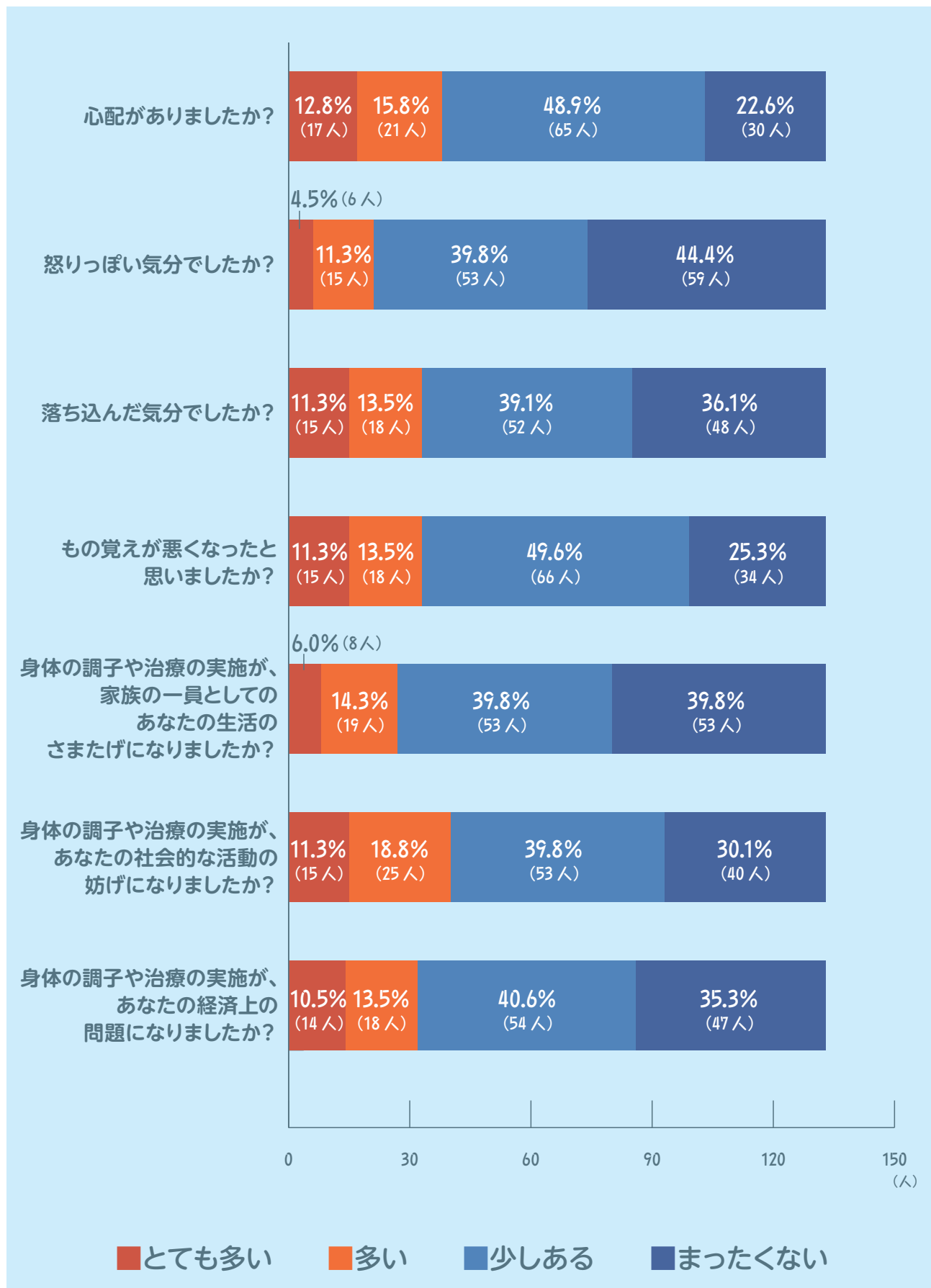
## 4. 今のあなたの状態について



## 5. この一週間について

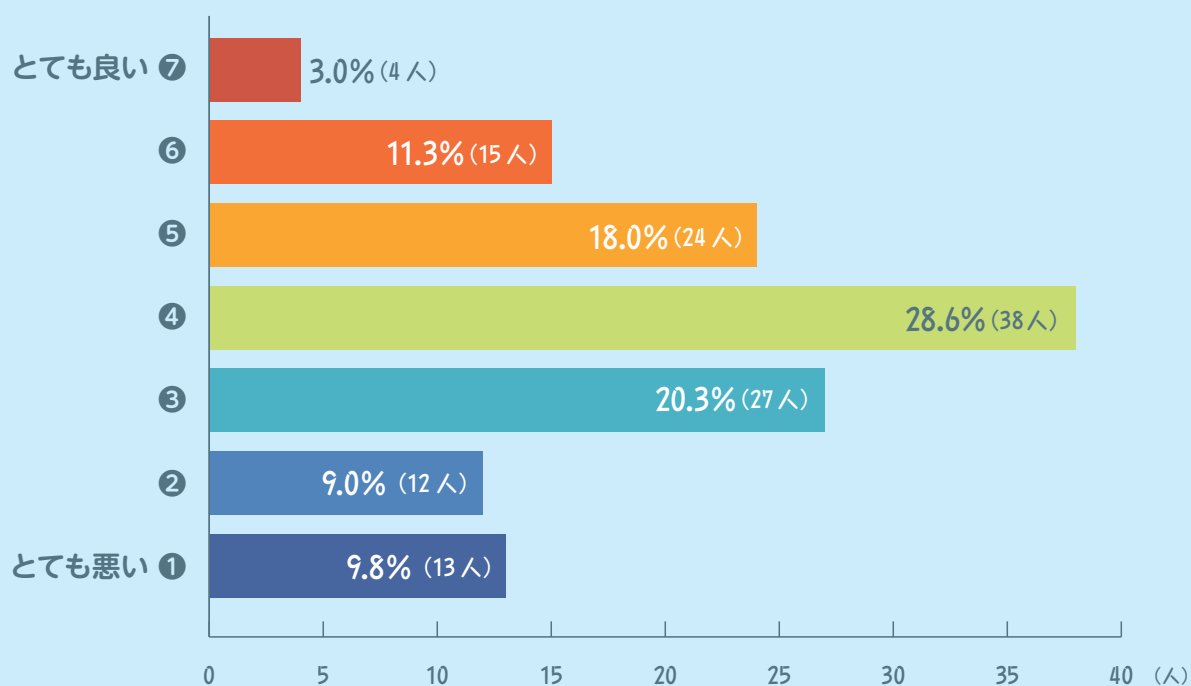




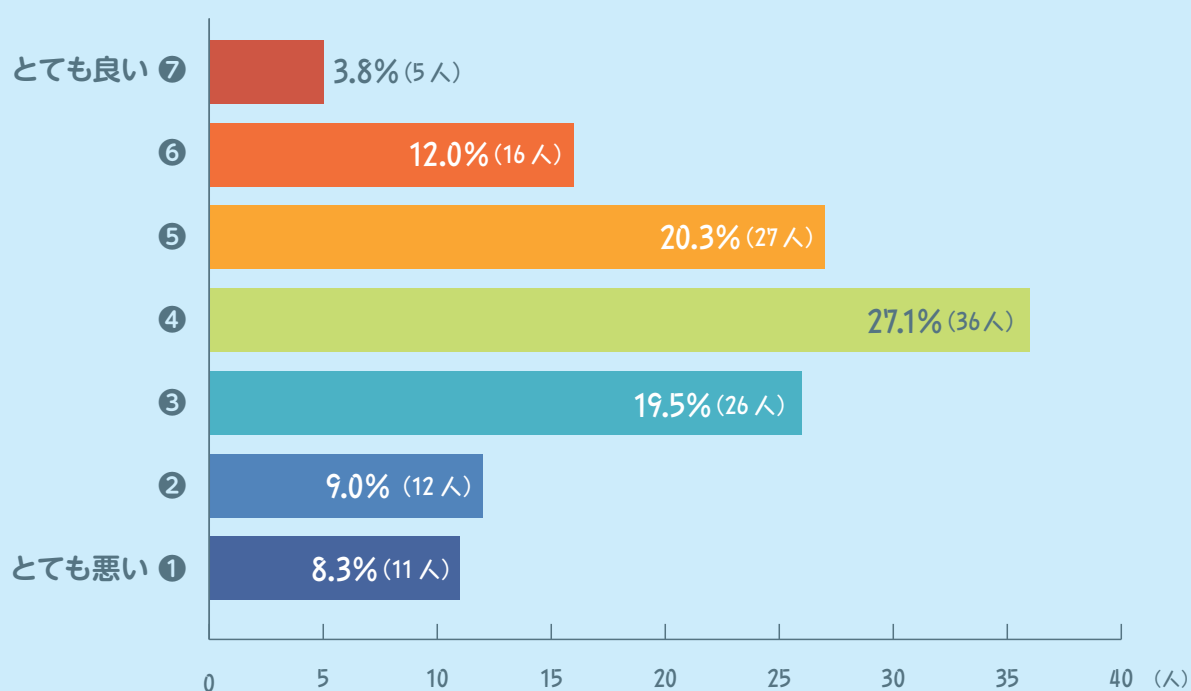




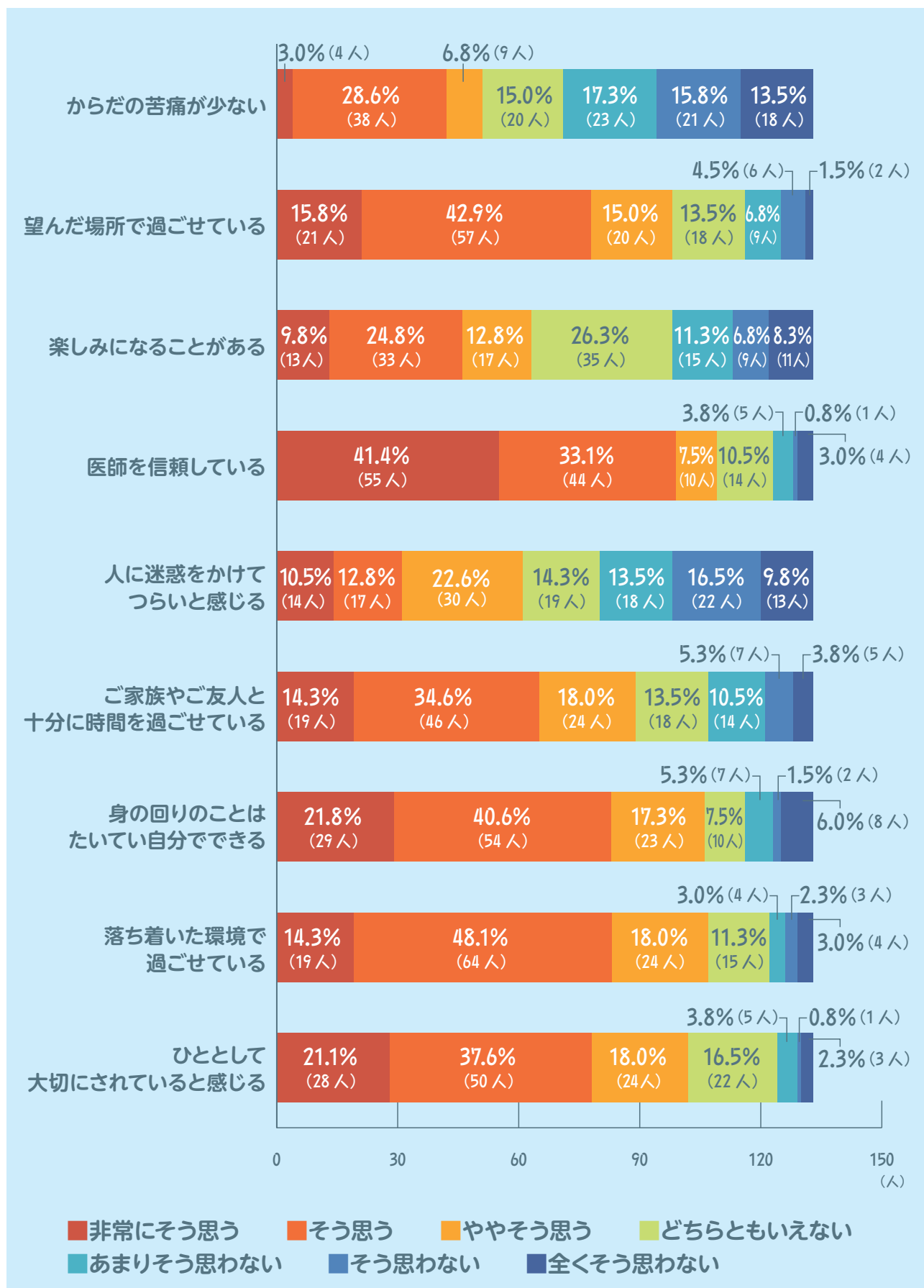
この一週間のあなたの健康状態は全体としてどの程度だったでしょうか？

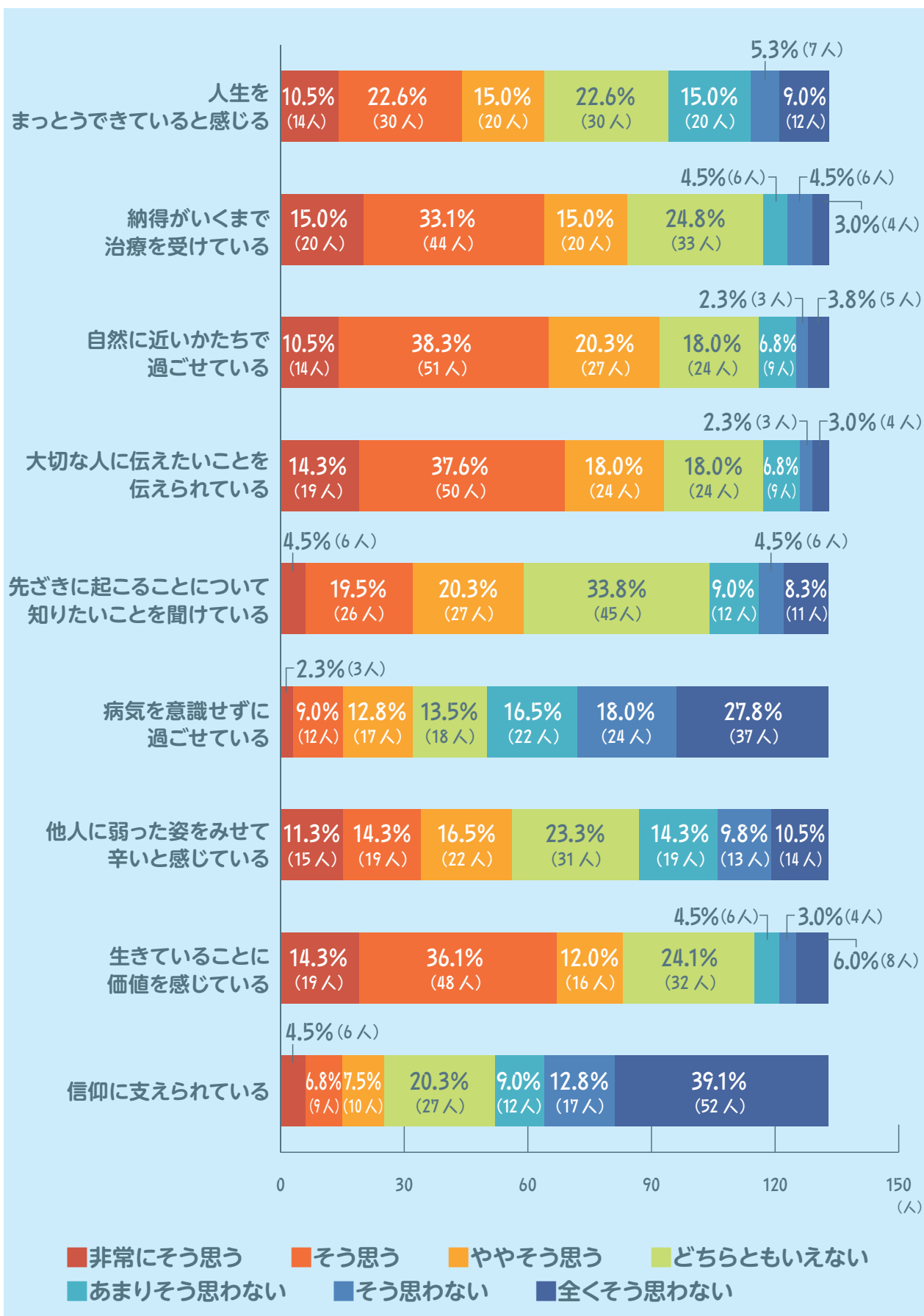


この一週間、あなたの全体的な生活の質はどの程度だったでしょうか？



## 6. 現在の療養生活について





## 文章回答

## 病気や治療について、不安なこと、 困っていること、心配なこと

- かぜなど体力がないため感染しやすく健康管理に気をつける
- 片肺なのでよく咳が出たとき、肺が苦しくなる時がありつらい時がある
- 片肺摘出の手術後痛みがある。もう一方の肺も同じようになるのではないかと心配
- どうなるのかと思うと生きているのが不安
- 病気が再発しないかどうか不安。ある程度動けるようにはなったものの睡眠は不十分で、精神的にも不安定なことがよくある
- 再発のこと
- 体力が弱ってきているので疲れやすくなっている。化学療法をしてきてから10日位体調不良で寝ている時間が長い。
- 自分の病気の末期の状態は、ある程度想像できるが、どのような事例があるか、聞いてみたい。
- 再発、転移が起こらないか不安
- ただいま治療中。特に困っていることはない。
- よくわからない
- 特になし
- 近くに専門医がいないことと今のところ通院は出来るが年齢的にいつまで通院できるかが心配。専門医（皮膚科、泌尿科）2科＋眼科、それがあれば特別の心配はありません。
- 病気の診断について患者が良く理解できるように説明してほしい。  
インフォームドコンセントが不足している。  
病名確定までの過程で、途中までは理解できる説明であったが、最後の検査結果は、検査結果のデータの提示もなしで、突然病名を伝えられたことに不安を感じている。
- 先生を信頼している
- そろそろ5コース目の抗がん剤の治療が始まる。主治医によると前回同様の治療になるとのこと。この治療がいつまで続くか心配。
- 悪性胸膜中皮腫に効果のある薬が少ないとの主治医のお話は患者として不安に感じる。
- 足のしびれ
- 今は経過観察中。再発を心配しているが困っていることは特になし。

- 今日まで中皮腫について抗がん剤治療を受けたが何の効果もなかったような気がする。  
副作用ばかりが残り苦しんでいる。
- 抗がん剤治療で中皮腫が完治するのか？
- 良い薬が早くできるよう願っている。
- 今薬を飲んで治療中だが、今の段階では治る病気ではないと聞いているのでとても不安だ。
- 胸膜中皮腫に効く薬があればよろしくお願いします。
- 現在の良好な体調がいつまで続いてくれるのか？ 治療に関しては先生に任せているので不安はない。
- 現在の治療では完治しないと聞いている。不安。
- 抗がん剤がどれくらい効き目があったのか不安に思う。  
抗がん剤の副作用の発生が個人レベルで異なり、自分の立ち位置がどこにあるのか不安。  
一番の心配は、完治しないので余命の目安がどのような判断で行われるのか。  
具体的な事実をもって説明されるのか不安。余命あと1か月になった時の身体の状況はどうなるのか不安。
- 体力が落ち歩けない。夜眠れない。
- 先生に任せている。
- 治療については主治医にお任せしているが、これから先ずっと今の現状（血液検査、レントゲン）で見守っていけばよいのか心配。
- 化学的療法（抗がん剤）の信頼性に疑問。
- 先が見通せないこと
- 全く動けないので生活に困っている
- しびれがひどくて杖なしでは生活できない。神経は戻るまで何年くらいかかるか不安。  
現在2年半苦しんでいる。
- 確定された方法がないことが不安。
- 気になることは看護師さんの人数が少ないので、土、日、祝日はどうしても不安になる。  
気管切開をしているのでサイドチューブは40分おきにとらないと気切部から唾液があふれている。  
開窓術をして毎日ガーゼの交換をしているが何年間かかかると聞いている。  
長期とは聞いていたが少し不安がある。  
良くなったら毎日ガーゼの交換に通院と言われているがそれはとても無理だと思う。
- 労災認定のことくらい
- 病気（がん）がどこまで完治するのが不安。

病気や治療について、不安なこと、  
困っていること、心配なこと

- 完治は難しいと思うので、現状維持でできるだけ長く生きたい
- 今は元気ですが。。
- この病気について何の知識もないためこれから先どのように進行するものなのか、  
どうなるのか全然わからず不安だらけでいる。
- 病気が治りにくいこと。仕事への心配。
- 副作用が不安。右わき腹、右肩がこる。息切れがする。右乳首の周りに  
しこりがある（ゲムシタビン3回投与後から）。病気の進行により、どのような症状が出るか？  
多臓器への転移が心配。
- 困っていることはない。医師を信頼している。
- 昨年、抗がん剤治療（アリムタ、カルボプラチン）〇回が終わり、現在は経過観察中。  
先生はまた悪くなってきたら、次の治療方法を考えましようと言ってくださっていますが、  
抗がん剤もだんだん効かなくなるだろうし、手術しても、完全に治らないらしいので、  
現在の状態がいつまで続くのか、また、いつ頃再発するのか、今後の闘病生活は、どのように過ごしたら  
一番いいのか、いろいろ考えるとこの先が心配。
- 現在のところ、順調であるが、将来の再発等について何もわからないので不安である。
- 同じ病気になっている人の治療などを医師に聞いても個人情報ということで話を聞くことができない。  
治療法の選択が医師の考えによって変わるということを経験している。
- 悪化への進行におびえる。診察のたびに祈るような気持ちで結果を聞くが、  
小康状態ならばほっとする自分がいる。
- これから先のことはどうなるか？ 不安、心配はある。
- 抗がん剤の4コース治療をし、アリムタを日帰りで〇回受けたが、胸の痛みと息苦しさはよくなることは  
なかった。夫も病気のため、細々と生きていたら夫の世話をできるような気がしたので、  
今後入院はしたくないと思っている。現在お薬は飲んでいない状態で、三か月に一度、  
血液検査とC Tの検査を行っている。体重も10kg減となっている。咳も出るようになった。
- 手術後の経過観察が施術した病院と異なったため、トータルケアができなかった。
- 医者自身がよくわかっていないため、治療方法ができない。〇〇病院では手術は不可。  
化学療法もシスプラチン+アリムタはダメ。カルボプラチン+アリムタ 〇回。〇回目に白血球が下がり、  
これ以上無理と言われ強制転院した。地方病院に転送。  
頼んで、ジェムザール単品を試験的にするとの条件で現在受けている。  
抗がん剤を受けたくても受けることができない。。。何もできない。。。ただただ悩んでいるだけ。  
副作用はない。自分の身体がどの方向に向かっているか全くわからない。正しい知識が知らされない。  
聞くところがない状態である。



- 現時点では日常生活に支障は出ていないが、今後どのような状態になっていくかわからないため不安。
- 再発が心配
- 中皮腫の治療方法が限定されていて、最新の免疫治療 etc、これといった方法がない。  
治療が後半になっているように思われる。
- 化学療法が限界となった。あと残されている道は治験と緩和ケア。治療を受け、治らなくても良いから、一日でも長くこの病がこれ以上進行しないことを願うのみ。
- この病気の現在できる最大限の治療をしてもらったと思っているが、  
治癒率が他のがん比べて低いことがやはり不安だ。  
現在通っている〇〇病院は、患者をととても大事にしてくれて信頼できるが、  
他にはなかなか患者の心に沿ってくれる病院は少ないように思う。  
将来、緩和ケアを受けるような状況になったとき、住んでいる場所から現在の病院は遠いので、  
できたら近くでと思っているが、信頼できる所だと思うとそれも難しいように思う。
- 再発したときに、今と同じような身体に戻ることができるのだろうか？  
その再発がいつやってくるのだろうか？
- 今使用中に抗がん剤（アリムタ）の効果がなくなったときのことが心配
- 現在は落ち着いた日々を送れているが、悪性中皮腫と診断され、  
治療方針（私の場合は手術）の決定までの間は私も私の妻も、精神的に不安定な日々を過ごした。  
疾病治療に展望を持つことができず「どういう死にざまを迎えるのか」ということばかり考えていた。  
病気、治療については、医師から丁寧な説明が淡々とあったが、  
私のメンタルな在り方に対して向き合ってくれる人はいなかった。  
妻もパニック状態にあり、妻と不安を共有することはできなかった。  
私は昨年〇月に市議会に陳情を提出したが、その一項目にメンタルケアとして向き合ってくれる  
市保健所のあり方を求めた。残念ながら、市はメンタルに向き合うために増員は無理ということで、  
この点について採択されなかった。
- 先々の自分自身の体がどうなるのか不安がある。
- 過去の統計上の予後生存率が、2年約30%、5年約10%という数字があるのがちょっと心配になる。
- 近畿の中皮腫の中核病院では、患者が多いこともあってあぐらをかいている（病院経営優先）。  
この病院は「患者の最期を見届けてあげる、責任をもってやりますよ。」そんな気概を少しも感じない。  
どこかおかしい。中皮腫になったことは不幸なことであるが、  
治療は患者サイドに立ったものであることを願う。  
患者はモルモットではない。丁寧にわかりやすく説明すべき。  
現在診てもらっている病院には満足している。



病気や治療について、不安なこと、  
困っていること、心配なこと

- 自分は中皮腫で肺全摘出の後、すぐ膿胸に2回なり背中に開窓手術をし、毎日妻にガーゼ交換をしてもらっている。手術して7年目になり、背中の穴も日に日に小さくなり体液も臭く痛さも増して「この後どうなるんやろ、痛み苦しんで死んでいくのかな」と非常に不安。  
中皮腫自体は再発はしたが取れるところは取って進行は遅いと言っていた。
- 病状がこれから先どうなるか見えないので不安。
- いつ再発するかわからず不安。
- 胸膜肺全摘術後4年目に再発し、その後の治療方針が定まらず、私の場合は腎機能が弱いこともあって抗がん剤は使用できないので、適切な治療方法は見つからず困惑している。
- ・術後の合併症に対しての治療について（開窓状態）、毎日のガーゼ交換処置と今後の治療状況  
\* 現在5年間治療継続中（膿胸状態）毎日の倦怠感。  
・中皮腫に対する再発恐怖。  
・生活費用
- 3つの治療終了後リハビリについて全くケアがない（散歩の勧め程度）。  
状況から、それどころか生存そのものが懸念対象であったことは十分に理解できる。不満ではない。  
後遺症との苦闘が続く今（筋肉が落ちて姿勢を支えるのにエネルギーを消耗する）。  
この5年間何か、適切な運動があったかな？ と振り返る。今できることは？
- 余命宣告をされている
- 中皮腫が転移し脊髄オベ後、下半身の運動障害がおこる。歩行困難。  
5年前中皮腫の手術中に急に血圧低下。1年前に脊椎した後、心臓が停止。AED後回復。  
わからないが脳梗塞が起こり言語障害等が発生し生活が困難。
- 体力減退、集中力、思考低下、痛み継続により仕事力低下→収入源→会社経営しているため、従来のような頑張りがきかず、不安だけでなく、具体的に経済的に困っている。  
結局、会社の継続（借金返済含）と命の継続に自信が持てないことがストレスとなっている。

## 今後の治療選択について 思うこと

- 現状の治療を継続して再発、転移を防ぎたい
- 延命治療は望んでいない。余命を楽しく苦しまず暮らせることが望み。
- よくわからない
- 中皮腫に有効な新しい薬ができることを期待している
- 今のところ満足している
- 治療選択に際してあまりにも医師の説明が足りない。副作用で失う通常の生活のできる期間、そして一方治療によって長らえる時間は？ 体に負担のかからない治療により、余命が短くなる期間は？ など、選択のための情報がほとんどない。患者としては大変迷う。患者に対して判断できない状況にすることに問題あり。
- 今は考えられない
- 毎月病院へ行き、医師との診察や話をすることで、やさしく接してくれて安心する。医師も体が急変した時は昼夜を問わず診察すると言っている
- 薬の副作用で苦しんでいる。吐き気、むかつき、息切れ、発汗、手足のしびれがある。
- 新しい薬の治療法も試してみたいが怖い。命が短くなる。
- アスベストに罹患してから病状が出ることには年齢的にも副作用にも耐えられない体になってしまっている。治療に前向きでも体力がついていかない。
- 体調が良好と言えないので負担がかからない治療を受けたいと思う。
- 〇回目の抗がん剤治療の経過により判断したい。
- 日進月歩の治療法がメディアでもよく紹介されている。早く実用化されることを望む。
- 今の主人の身体にはきつい薬や治療は無理だと思う。副作用のないものであれば大丈夫だが、一日でも長く生きていてもらいたいのが私たち家族の願いだ。たとえどんな状態であっても存在があるとないのとは全てが変わってくるので。一日でも一時間でも大切に思う。一緒に過ごす時間に重きを置いての治療を願う。
- 入院してばかりで10年よりも普通に生活できて5年が良い。  
あわよくば新薬で余命が延びていることを望む。  
基本は余命が長くなることをみんな望んでると思う。
- これ以上、体に負担のかかる治療は好まないですが、一日でも長く生きてほしい。

- 臨床試験にしたい。でも、副作用がすごく出て長く苦しむようなら。。。治療してもあまり良くならないのなら。。。。
- 現在の〇〇という臨床試験薬のおかげで快方に向かっており非常に満足している。
- 試験薬治療をして、副作用がひどかったので中止（下痢、関節痛）
- 新しい治療法に参加したいが、〇〇病院で臨床試験参加はできない状態であると言われた。本当に何もすることができないのか。何も治療しないで現在を過ごすことが不安である。ダメならダメで病気の詳細について正確な情報を知った上で、自分の病気を納得の上、人生を終わらせたいと思っているが、何もしないで、何の情報も持たないで、毎日毎日過ごすことが不安。中皮腫はどこの病院に行っても医師が良く理解していないようだ。私は中皮腫に理解がある医師の治療が受けたい。
- ・どのような治療方法があるのかの情報が少ない。  
現在の病院では手術・化学療法の2つのみと教えてもらっているが、それ以外あるのかないかわからない。
  - ネットで自ら調べるしかない。
  - アリムタ、シスプラチン以外の化学療法はあるのか？
  - 免疫療法はないのか？
- 胸膜切除、抗がん剤〇回、放射線〇グレイと転移部リンパ手術〇回、実施している。まだ年齢が若いので体力はあるが手術による神経障害もある。免疫治療に期待したい。
- （副作用があっても少しでも長く生きられる治療をしたいかについて）とても難しい選択。副作用の内容によっては選択が左右されると思う。
- 今現在、化学療法で腎機能が低下している。副作用のある治療はできればやりたくない。でも、生きるためにはしょうがない。
- 昨年〇月に胸膜肺全摘出を受け、今のところ再発はしていないということのようで、自分の疾病については考えないようにしている。よって、今後の治療についても、あまり考えないようにしている。
- 化学療法後の体はヘトヘトの状態。早く体が立ち上げられるように、温泉に入ったり、栄養（生のニンジンジュース）などに気を付けた。これらの効果もあってか早く元気になったように思う。今のところ、増殖は止まり、転移もない。生活習慣を変え、ストレスをためないなど良いと思うことは何でもやっている。（世の中に多い）いかがわしい治療などには（自分で調べ）手を出していない。毎日散歩、ゴルフを週1回している。いつまで生きられるだろうか？（心の準備）

## 今後の治療選択について思うこと

- 後遺症での対応、現状とても治癒したとは思えない。
- 努めて“健常の精神”でと、頭がぼけないように仕事らしきことを続けている（セミナー講演、業界紙担当コラムの執筆）。
- 投薬中心の治療継続だが、主治医に何かあれば相談できる体制にある  
（ただし、6年間で4人目。。。転勤のため）
- このままでよいとは思わない（自分の努力も足りない）。  
加齢に伴う不具合と相乗して日常生活が狭まっている。  
体に対して質の良いケアに妙手は？
- 治療はしていない

## 診断や治療にあたって、 医師に望むこと

- 今のままで十分である
- 病気が再発しても余命のことなどズバリ言わないでほしい。
- 詳しく話してくれ、質問に答えてくれる先生を望む
- すべてを本人に知らせてほしい。
- わかりやすく説明してほしい
- 今まで通り、頑張って良い方向に向かうように見ていただきたい
- 問診だけでなく聴診器をあてて診察してほしい
- 自分なりに覚悟はしているので遠慮せず率直な言葉で病状などを告げてくださるよう希望する。
- 転移に関して、
  1. 患者が注意すべきこと（副作用については十分な説明を受けている）、
  2. 兆候があったら、即座に知りたい。
- 現在で満足している。
- この病気に前向きに取り組みたい。何事も話してほしい。
- わかりやすい言葉で丁寧に接してほしい
- 現状に満足
- 病気でなく患者を見てほしい。前の医者は全く見てくれなかった。
- 今のところ素晴らしい先生に治療していただいているので特になし
- 優しい態度や言葉も必要であろうが、もっとも患者にとって大切なのは信頼性である。  
患者に不安や疑いが残る診断や治療では患者の Quality of Life は高められるであろう。
- 先生を信じていますので、先生に任せる以外ない
- 治療の状況は教えてもらっているが、今後どのように進んでいくか、詳しく説明してもらいたい。  
治療後の経過によると思うが、例えば今までの治療をしばらく続けていくか、  
その後は自分の病気がどのようになっていくかを知りたい。  
どれくらい生存できるのか家族がいるので、そのことが心配。  
現在の治療は午前、午後 1 回ずつ状況を確認に主治医が来てくれている。ありがたい。  
忙しいと思うが今後も続けてほしい。

- 各地の大学病院等、病院間で連携をとり保険適用外で良薬があると分かった場合、治療やその費用は本人の選択次第とし、治療の有無をご提案いただければありがたい。
- 今はすごくいい関係で何でも話せている。これからもこのまま続けばと思っている。
- 自分の体のことで病気がどれくらいになっているのかがわからない。  
体が悪いのはわかっているが数字的に。。。
- その時々 of 病状を的確に伝えてほしい。
- 細かいことまで聞いてもらっているため特になし
- 悪いこともすべて教えてほしい。態度や言葉は人として常識的な範囲であれば特に希望はない。
- わかりやすく説明してほしい
- 入院中に担当医師と話をしていた「この病気になったことは不幸だが早期発見できたことは幸いだった」という話になり、本当にそうだなと納得。土日に関わらず、毎日のように病室に顔を出す先生に、先生の私生活を心配しつつ、感謝したことが忘れられません。  
治療・・特になし。態度・言葉・・・今のままで
- 少しでも中皮腫の治療を受けてみたい。
- 診断の結果はそのまま言ってほしい。
- 現在の医師に不満はない
- 病気の内容を説明してほしい。どの程度回復しているのか？
- 中皮腫の一般的な治療方法はシスプラチン＋アリムタの併用療法と聞いているがそれ以外での抗がん剤の治療実績とか成功事例があれば聞きたい。
- 新薬を期待している。
- 聞いて落ち込むこともあるかもしれないがすべてを教えてほしい。
- 今まで通り普通に接してほしい。
- 現在は自分の心配事を話して聞いていただき、そして先生の治療方針を聞かせてもらっているので、特に医師への要望はない。
- 医師を信じ任せる以外ない。
- 正直に現状説明を希望する。あいまいな言葉はいらぬ。
- できるだけ具体的に何が悪いから何をするのか事実を説明してほしい。  
診断のための検査のデータを示して説明してほしい。正常範囲、異常値を説明してほしい。  
入院中はできれば毎日顔を合わせてお話ししたい。



- 全部先生に任せて自分のやりたいことができて良かった。
- 本当に何もわからないので細かいことまでしっかり教えていただきたい。
- 病状を詳しく教えてほしい
- 手術後、「一緒に頑張りましょう」という医師の一言は嬉しかった。
- 新しい治療法があれば積極的に参加したい。
- 良い治療があれば教えてほしい。
- たとえどのような状態になってもあきらめないでほしい。希望を持って治療に臨む姿勢であり続けたい。  
とても気の弱い本人。良くないことは絶対耳に入れたくないので、  
「治っているよ。良くなっているよ。」と声掛けしてやってほしい。  
ほんの少しでも不安を取り除いてやってくれるのは医師の言葉の力だと思う。  
主人は大変先生を信頼し尊敬している。自信満々で治療にあたってほしい。  
診断、治療、検査、心の奥底に楽観主義で。何が起きても私たちの心の中には悲観や悲嘆もいない。  
運命を価値に転換し、宿命を使命に変えていける、そう信じて治療に臨んでほしい。
- 余命は知らない方が良いかな。態度や言葉は今まで通りでよい。延命治療は望まない。  
死ぬ前に点滴とかされても苦痛が長引くだけだから。
- 普通の態度
- 一人一人症状、治療方法が違うと思うのでコミュニケーションを密によりよい治療を実行してほしい。  
十分な説明に期待している。
- 詳しく
- 日常生活が問題なく送れるようにしてほしい。
- この病気で2年も元気に過ごせてきたのが不思議だと言われた。  
お医者さんは全般的に見て高齢だと言われているが、病気が発覚した時、手術は胸膜を剥ぐしかないと、  
でも、寝たきりになる可能性が高いと言われた。  
あの時、手術を受けていたらもしかしたら元気になれていたのかなと思う後悔は多くある。
- 今のままで良いです
- 症状変化のフィードバック。CT結果を詳しく説明してほしい。
- 医師を信頼している。それ以上のことはない。
- 検査の結果がどうだったのか。不安をいっぱい抱えて、診察室に入っていくので、  
少しでも光があれば優しく教えてもらいたい。患者本人も初めての経験なので、  
良くなっている方の治療法もアドバイスとして少しは聞きたい。

- 現在、〇〇病院に通院しているが、医師、看護師とも親身で優しいので満足している。
- アスベスト疾患・中皮腫についてもっと世の中の多くの方々に（一般の）認知してもらい、それ以上にもっと多くの、各科を問わず医師の先生方が知識を持っていただきたいと思う。専門医でなければ、中皮腫さえ知らないでは（一般内科医など）厚労省のすすめる「かかり医」制度なんかでは中皮腫罹患の早期発見に至らない。。と思う。
- 定期的に診察をし、状態を診ているが、時間が短く、過去、現在、未来、どのようにと、いろいろ話ができない。「ここ数年、ほとんど変わっていません」で終わってしまう。
- 患者さんが多いのでゆっくり話すことは不可能だ。新しい治療法等、新聞記事で知ったとき、その概念だけでも話ができればと思う。
- 自分も知識もなく言われるまま手術をし、今まで来た。先生の言うことを受け入れるしかなかったと思う。16年前のことである。
- 再発予告や余命に関する言葉、発言を安易に本人に告げてほしくない。患者の気持ちを少しでも理解しようとする医師を望む。
- 物事ははっきり、あまり納得のいく説明ではなかった。緩和病棟の設備がある入院できる病院をもう少し積極的に紹介してもらいたい。
- 患者は自分の病気を詳しく聞きたい、また知りたいと思っている。完治したいのが本心だ。何度も病気について、また完治について聞く。納得できるまで相談できる対応をお願いしたい。「その件については先日話したでしょう。何度も言わないでください。」と言われる。何度も聞くことは本人は重要なことだ。何の説明もなく「病院内カンファレンスでダメと決まりました。それでできません。この病院ではこれ以上治療はできません。近くの病院に転院してください。」と言われ、理由も今後の治療の説明もない。その場で病院の一覧表を見せられた。
- 中皮腫の抗がん剤は数が少ないようだ。抗がん剤が効かなければ放射線療法を受けてみたいと思う。ありのままを言ってほしい。先生を信頼していきたい。治療もしたが結果はよくなかった。
- 患者の考えに沿って、様々な治療法の選択ができるように紹介してほしい。
- 現状に満足
- すべてオープンに
- 誠心誠意が伝わるようであってほしい。
- 主治医に満足している。効果の出ている治療についての情報や新薬、新しい治療法についての情報が聞きたい。



- ある病院で、「中皮腫と判断されたら余命9か月」と医師から言われた。  
中皮腫という診断が出ただけで十分に動揺しているのにこの言葉は堪えた。  
今思えば、いい加減な情報だったと思うし、患者にとっては暴力だと思う。  
適切な判断をするためには、現実的な正確な情報が必要である。  
それが辛い内容でも事実だったら必要だと思う。それだけに患者にどういう情報を与えるか、  
医者はもっと患者に沿ってほしい。
- 忙殺されているお医者さんにいうのは酷だが、パソコン画面を見ずに常に目を見てしゃべってほしい。
- - ・病状の進行具合を明確に教えてもらいたい（こちらから尋ねることには答えてもらえるが。。）
  - ・穏やかに接してもらっているのがありがたく思っている。
- 医師はそれなりに丁寧に対応してくれている。〇〇市は「石綿被害者のケアは医療機関にお願いしている」と言うが、確かに医療的には対応してくれるが、被害者の疾病状況によっては医師が対応できないことがあると思う（メンタルケア）。  
そういうことから日常的にメンタルケアを受けることができるシステムが求められる。
- 今まで通り、普通にありのまま伝えてもらい治療費にあたってほしい。
- 十分な説明
- もう全くよくなる方法、治療はないのか？ 月に一度外来で病院に行っているが、大病院で先生も流れ作業的対応で早く致命的悪化を待っているだけのように感じる。  
希望のある、出る態度、言葉はほしい。
- 医師の言われる通り
- 主治医（内科）が診断、手術時から現在まで担当しているので、  
他の持病（糖尿病、不整脈等）も含めて全般を把握しているので安心して治療を受けている。  
患者のアスベストの部分だけでなく生活を含めた全体をしっかりと診てほしい。  
お互いのコミュニケーションが最も重要だと思う。
- - ・なるべく詳しく病状を知らせてほしい。
  - ・検査をこまめにやり、経過をよく見てほしい。
  - ・この病気について、学んでほしい（新しい病気だから）
  - ・はっきりと言ってほしい。
  - ・医師としての意見をしっかりと伝えてほしい。
- 何事も隠さず話してほしい。

診断や治療にあたって、  
医師に望むこと

- アスベストが新聞やニュースに取り上げられるようになってから国民の間で注目されるようになった。それまでは医師の間でもアスベストによる悪性中皮腫といったような病名も知っている先生方も少なかったと思う。今後は医師も患者同様に勉強してもらい、患者に対して生存率何パーセントと厳しい発言は控え、このような難病に立ち向かうくらいの熱意と情熱がほしい。また、患者に対しては落胆させるような発言は控え、勇気と希望を持たせるような激励の言葉が大切だと思う。
- 本人の希望に対して受け入れ誠意ある対応をしてもらいたい。
- - ・ 抗がん剤、全摘手術、放射線治療、すべての治療で事前説明は十分にもらった。
  - ・ 手術後、その詳細は簡略であったと思う。医師と患者間に複雑な問題が後日発生する例もあり、その懸念だろうか？ 術後の胸内部はブラックボックスだ。不整脈の頻度が意識される折、不安を憶える。絶対的な信頼感で払拭するが。。。。
  - ・ 総じて医師、看護師みなさんととても丁寧で親切、人によっては親身になって対峙してくれる。〇〇病院はとても教育が行き届いたところだ。
- 思いやりの言葉でよい
- - ・ 検査をする場合、その目的と結果をきっちり教えてほしい。
  - ・ 治療方法がなくなった場合、代替治療も提案・紹介してほしい（また、勉強してほしい）。三つの治療以外について。
  - ・ 事前にデータを確認して話してほしい。一緒にパソコンの画面を見て、確認説明では不安になる。

## その他 (自由記載)

- 中皮腫の血液検査マーカーがあればよかった。中皮腫とわかっていたら肺（左肺上葉）切除ではなく部分切除で済んだかもしれないと思う。肺切除で呼吸がいまだに苦しい。  
中皮腫の判断が早くできるように望む。
- 自分の場合は早期に発見され、手術により患部を全除去できた。術後の経過は良好であるが、再発、転移を恐れている。
- 特になし
- 特にありません
- 気になること。
  - ①同意書へのサインが多いこと。(病院の過剰反応)
  - ②インフォームドコンセントのやり方（もっと丁寧に）
  - ③医師側のセカンドオピニオンへの抵抗
  - ④内科、外科、検査部署間の連携（ちょっと事務的に感じる）
 完治が難しい病気でも、少しでも希望の見える治療を施す姿勢が患者のQOLを高めると思う。
- ぜひ臨床試験に参加したい
- 今はすごく体調が良いので、悪いことを考えず、先生に助けていただいた一日一日を大切にしたい。
- 19～20才くらいの時に、その時は何も知らず仕事をしていた。  
年を取って昔の仕事の時の環境からこんな病気になってしまったことは、私の人生かなと思っている。  
3年前の町のレントゲン検査でこの病気が見つかり〇〇病院に1か月入院し、検査や診察をした。  
他の病院に移り診察や検査や抗がん剤治療をしたが身体を壊してしまいやめた。  
今は緩和ケアで自然にあった今までの生活をしている。  
気楽に体を動かして生活している。ゆっくりとあわてずに生活しよう。
- これから患者が増える病気だと思うので効果的な治療法が早く見つければいいと思う。
- この病気がわかったときはアスベスト肺のニュースがTVで多数流れており、亡くなる人がとても多かった時代だった。私も自分の死を覚悟し、私なりに人生の総決算をしたらどう考えても収支はプラス。  
“幸せ” なんだと思ったらその後の片肺全摘も前向きに考えられた。今の生活は私にとって“おまけ”。
- 病院で今まで、中皮腫の治療を全く受けていない。的外れの抗がん剤治療を受けていたような気がする。  
2年間でどんどん体力が落ちてしまって、今までの自分の5分の1の気力まで萎えてしまったような気がする。

- 毎年、肺に水がたまるが、2、3か月で自然に水が引いたり、水がたまったりする。主な原因は何か知りたい。
- これからも治療をDrに頼むのでよろしくお願いします
- 中皮腫、アスベストと聞いてがっくりきた。気が付いた時には手遅れ。  
検査により早期発見できる体制を望む。
- 最初に病名の診断を担当医師から言われた時に「悪性中皮腫」とは何か全然知らなかったが、病気の説明書を作成してくれていて、概要と今後の治療方針、余命のこと、労災の手続き窓口の紹介など、だいたいのことを理解できたのがありがたかった。「アスベスト石綿と健康被害」石綿による健康被害と救済給付の概要のカラーコピーを手渡されて病気を理解するのに役立った。
- アスベストが原因とされているなら、スピーディーに救済の手が入っても良いのではないか。  
(会社のためにも一生懸命に働いた結果がアスベストを吸っていたとは、40～50年で病状が出るとは残念)
- 毎月、定期検診に通院しているので経済的な事が不安。
- 私は女性でアスベストは無関係で全く理解できない。
- 小生の病名は「限局性悪性胸膜中皮腫」という珍しいタイプと医師から告げられた。  
幸い手術により完全切除ができたと聞いている。一般の中皮腫とは状況が違うので参考になるかどうか。
- アスベストと宣告され今年の春で3年になる。たくさんの人達に助けられここまでこれたように思う。  
特に信仰歴60年近い主人は創価学会の方たちの応援、激励、祈りに包まれ病と闘ってこれたように思う。  
この闘病生活がほんの少しでも人の役に立てばこの宿業も使命にかわるのではないか。  
現在アスベストと診断されている方、今後そう診断されてしまう方々に何か少しでもできることがあれば心から喜んで協力させていただきたいと思う。
- 診断がつきにくい病気なので的確な診断ができる検査機関が必要だと思う。
- 中皮腫ほかの最新の治療情報をご教示いただきたい
- 父はこの病気にならなかつたら長生きできると思う。家族を養うために仕事をし、、、  
このような病気になり言葉がない。
- 生活が成立していけない
- 中皮腫患者と家族の会の活動内容が知りたい。中皮腫の症状と余命の相関関係。発症年齢と余命の相関。  
年齢と進行スピードの相関。曝露量と進行スピードの相関。いまわかっているデータの開示。

- 1. 今や多くの患者が発症し、亡くなっていく中で、なぜ国も薬品業界も、また、医学界や研究者たちもその治療方法を発見してくださらないのか。今後も阪神大震災後の片付け、東日本大震災後もしかり、また、将来予想される東南海大地震における各種アスベスト使用建物の倒壊後の片付け始末における作業員等の曝露に対する治療のためにも、国、産、学が一体となってその研究に取り組むべきではないか。否、取り組んでほしい。
- 2. 何十年も経って発症し即死では、ましてや生活習慣病に起因せず遺伝性でもなく、本人の責任には当たらない、あまりに非情と考える。  
これは、国や特定企業に因る「未必の故意的殺人」と言っても過言ではないのではないか、と思う。
- 3. データは、論文、学会など発表も大事だと思うが家族会に患者たちの大局の回答だけでも報告し、会の活動の参考になるようにお願いしたい。
- 痛みの場所、痛み方などが年と共に変わってきているのだが、医師に話をしても理解してもらえない。状態の把握ができないと不安と大きなストレスになる。
- 会員の仲間と時の流れと共に少しずつ別れなければならない淋しさと不安。早く良い治療法が確立され、生きている証しと希望の光が見える日が早く来るように。
- もっと早く、このことを知っていたら違っていたかなと思う。自分のことを知り、考えさせられた。でも、今でもアスベストと闘うのは長い。
- 再発等に関する経過観察の検査不足。早期発見を見過ごすことを懸念している。  
全身検査を定期的に行っていただきたいと思う。治療法が少なく、選択肢がないため。
- 家族会の場所が遠いため、出て行くことが億劫だ。特に冬場。
- 転院するとき、相談ができる医師を紹介してほしい。現在の状況と今後の治療方針について相談したい。  
（と転院時は思った）転院するときにはもう死ぬことのみがある状況だと思ってしまった。  
それから先はどの方向に進んだら良いか自分自身がよくわからない。体が元気だが、胸に水がたまっている。  
歩くこと、階段登りは少し息が苦しい。水を抜くと副作用があるが目に加齢黄斑変性になり、同時治療中。  
前立腺がんホルモン治療中。心臓弁膜症 右心房\*. \* cm<sup>2</sup>一か所治療中（利尿剤○錠）
- （患者会の）会合に出席することにより情報が得られ、安心感がある。
- 自己管理や健康管理が不十分、暴飲暴食等、自己責任で病気になれば納得もできるが、  
自分でコントロールできなかった石綿曝露による発病。この気持ちを誰に、何に、ぶつけたらいいのか？  
悔しさで一杯だ。
- とにかく一日も早い、新薬の開発や承認、新しい治療法の開発が進みますようご尽力、ご協力を賜りたい。

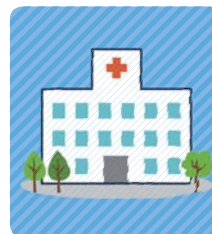


## その他（自由記載）

- 私はたまたま「患者と家族の会」を見つけることができた。そのおかげで、今こうして手術を受け元気な身体でいる。中皮腫患者はまず、とりあえずの相談窓口を求める。そのためにももっと大々的に（ホームページの充実）アピールしていただけたらありがたい。これからもっと増えるであろう患者（被害者）のためにも。
- 新薬の開発を早く進めてほしい。
- 石綿被害について国は郊外と認めるべきだ。私は環境曝露だが、今後そういう曝露実態が増えてくると考えられる。私は6 \* 歳で発症し、子どもたちも独立していたが、現役世代の方の場合、生活的苦痛も大きいのかかり大変なことになる。国としては、石綿被害者に対し、経済的苦痛を取り除くべき責任があるのではないか。
- 患者自身が勉強することも大事だと思う。患者の立場に立って治療していただける医師が一人でも多く増えることを望んでいる。
- 広い温泉につかりたい。思い切り走りたい。ヒマラヤヘトレッキングに行きたい。
- 今後もアスベスト患者が増えることが予想されているので、早期の検査や罹患者に対する高度な医療体制を早急に構築されることを希望する。
- これまで日の当たらないところで個々の被害者や親族の方が地道に運動されてこられたことによって、各支部のアスベストの会が発足されたものと思われる。こうして今日では、アスベストによる被害も、国民の間にも理解されるようになり、社会問題に発展してきたのである。これもマスメディアの影響がかなり大きいと考えられる。また、アスベスト被害で中皮腫等で罹患された方が治療手段が見つからず、苦慮するのである。結局行き着く先は対処療法か緩和ケアに落ち着くのであるが、なんとか患者さんに勇気と希望のもてるような手だてがほしいものである。
- - ・努めて意識の外へと心掛けているが、痛みの強い時や突然の不整脈時は不安がよぎる。
  - ・体の屈曲具合で自分のベッドでしか安眠できない。講演で上京した折は、ホテルのベッドでは寝不足となる。
  - ・自身の体の“これから”が医師からも具体的に話されることなく、施術跡のブラックボックスが自分にとって謎のままでこうしたアンケートへの回答の中でもきちんと整理して答えることができない。ただ、私のケースでは、中皮腫症例の中でも極めて初期の根治施術で予後に恵まれた例であることは、(患者会の)会報の中で十分認識している。怒りと感謝が同居している。

**(資料 3)**

「患者さんにご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック 第2版」



## 患者さんご家族のための 胸膜中皮腫ハンドブック

第2版 2018年3月4日 発行

監 修：藤本伸一

発 行 元：「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」班

イラスト：あやぞう

印 刷：株式会社 イーフォー

謝辞：このハンドブックは、厚生労働省労災疾病臨床研究補助金事業の助成をうけて作成しました。

## 胸膜中皮腫ハンドブック 目次

はじめに……………	1	在宅医療・在宅療養について……………	28
藤本伸一		原 桂子・中川淳子	
胸膜中皮腫とは……………	2	胸膜中皮腫と QOL（生活の質）……………	32
藤本伸一・岡部和倫		尾瀬 功	
胸膜中皮腫の画像所見……………	4	石綿（アスベスト）と胸膜中皮腫……………	34
加藤勝也		岸本卓巳	
胸膜中皮腫の診断……………	8	中皮腫を生きぬくために……………	36
藤本伸一		ヘレン・クレイソン	
胸膜中皮腫の治療……………	10	胸膜中皮腫のセカンドオピニオン……………	38
藤本伸一		長松康子	
胸膜中皮腫の治療		Q & A……………	40
外科療法……………	12	長松康子	
岡部和倫		石綿による疾病の労災補償……………	50
化学療法……………	14	厚生労働省職業病認定対策室	
藤本伸一		石綿健康被害救済制度について……………	52
放射線療法……………	16	環境省石綿健康被害対策室	
田口耕太郎		（特別寄稿）	
治験……………	18	胸膜中皮腫患者さんと	
堀田勝幸		ご家族に寄り添って思うこと……………	54
胸膜中皮腫の緩和ケア……………	22	中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会	
青江啓介		古川和子	
看護師のできること……………	24	医師の立場から胸膜中皮腫患者さんと	
原 桂子・中川淳子		ご家族に寄り添って思うこと……………	56
さまざまな専門職による支援……………	26	上月稔幸	
原 桂子・中川淳子		おわりに……………	58
		藤本伸一	

## はじめに

この冊子を手にしたあなたは、ご自身ご家族、あるいは知人のどなたかが「胸膜中皮腫」と診断され、聞き慣れない病名に戸惑い、憤り、不安に感じられていることと思います。

胸膜中皮腫は、診断、治療共に難しい病気です。私たちは厚生労働省から補助金をいただき、より有用な治療法に関する研究に取り組んでいます。その中で患者さんやご家族から、症状、原因、治療法などについてもっとわかりやすい情報が欲しい、との声を多数いただきました。そこで今回、経験豊富な医師、看護師をはじめ実際に罹患された患者さんにもご協力いただき、患者さん、ご家族のためのハンドブックを作成しました。みなさまの治療、療養において、少しでもお役に立てれば幸いです。

岡山労災病院  
藤本伸一



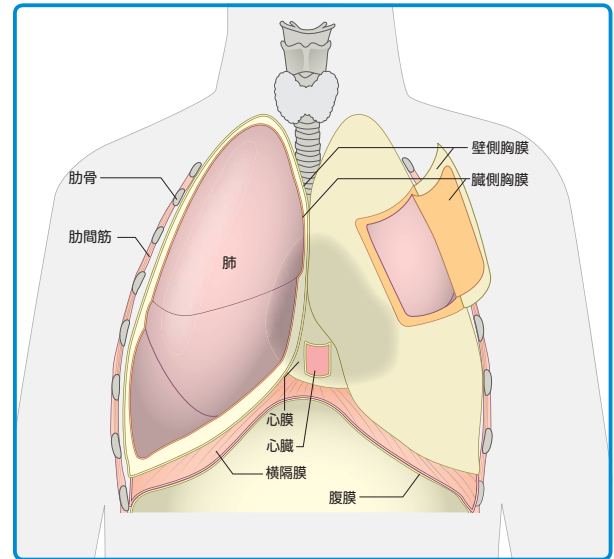


## 胸膜中皮腫とは

肺や心臓などの胸部の臓器は、胸膜と呼ばれる薄い膜に包まれています。この膜には「中皮細胞」という細胞が多く含まれており、この中皮細胞から発生する悪性腫瘍が「胸膜中皮腫」です。細胞の形態や特徴から、上皮型、肉腫型、その両者が混ざり合っている存在する二相型の3種類に分けられます。胸膜中皮腫の約8割が石綿（アスベスト）ばく露によると考えられており、ばく露から平均で40年経過後に発症します。多くの場合、胸膜のあちこちへと広がるように発生することが多く、胸膜が腫れると痛みが出たり、胸に水（胸水といいます）がたまって息切れや咳が出たり、胸が締め付けられるような症状が出ます。また発熱や体のだるさ、食欲の低下や体重減少をきっかけに発見される場合もあります。ただこれらの症状は胸膜中皮腫に特別な症状ではなく、他の病気でもよく見られる症状であるため、「風邪が長引いているのかな」とか「年のせいかな」と見過ごされていたり、病院で胸水が発見されても中皮腫を疑わずに、診断までに時間がかかる場合も少なくありません。また健診や、他の病気の治療中にレントゲン写真やCTで偶然発見されることもあります。

「肺」から発生する「肺がん」とは発生の母体異なりますからがん細胞の性質や症状の出方、治療の考え方が異なります。また以前は、胸膜の一部分だけに発生する腫瘍を「良性中皮腫」と呼んでいたこともありますが、現在では、「胸膜中皮腫」はほぼ例外なく悪性であると考えられています。

（藤本伸一）



皮膚の下には脂肪や筋肉が存在します。脂肪や筋肉の内側には、肋骨、肩甲骨、背骨などの骨があります。骨や筋肉が、胸郭を造っています。胸郭の中には、心臓、左右の肺、食道や大きな血管などの重要な臓器が存在します。肺と心臓は、肺動脈と肺静脈で結ばれています。肺には、気管や左右の気管支を通して空気が出入りしています。心臓は、心膜という袋の中で拍動しています。胸部と腹部の境には、筋肉でできた横隔膜があります。

（岡部和倫）

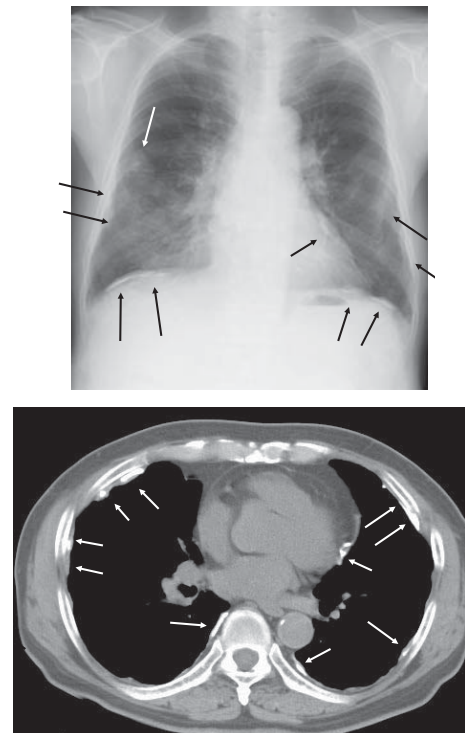
## 胸膜中皮腫の画像所見

中皮腫は約8割が石綿（アスベスト）吸入によって発症するとされています。ただ、職業性に吸入するような多量のアスベスト吸入のみで生じるのではなく、アスベスト工場の周辺に居住していたり、アスベストを吹付けてそれがむき出しになったような建物で生活していたり、アスベストをわずかに含有するような物品を用いたりといったような比較的少量のアスベスト吸入でも中皮腫が発生する場合があります。従って、自分にアスベスト吸入の自覚がない場合でも発生する可能性があります。またアスベストを吸入してから30年以上と長期間を経て発症することが多い病気です。現在はアスベストを吸入する機会はほぼないのですが、かなり以前に吸入したアスベストによって発症するため、今後とも長期間にわたり注意が必要となります。

### 胸膜プラークの画像

アスベストばく露があるかどうかをレントゲン写真やCTで判断する所見として、胸膜プラークがあります【写真1】。胸膜プラークは限局的な板状の胸膜肥厚で、本人の自覚の有無に関わらず、アスベストにばく露されて20年以上経過すると認められるようになります。従って、胸膜プラークがある方に原因不明の胸水を認めた場合、胸膜プラークがない方よりもさらに中皮腫に注意する必要があることになります。ただ、胸膜中皮腫になる方の半分程度には胸膜プラークが認められないので、胸膜プラークがないからといって中皮腫の心配が皆無ではないことも知っておく必要があります。

写真1：胸膜プラーク



## 胸膜中皮腫のレントゲン写真

胸膜中皮腫の典型的な像は、片側の胸水と胸膜の凹凸が目立つ所見です。病気の進み具合によって凹凸の程度はさまざまです。進行すると片側全体に凹凸が目立ったり【写真2】、複数の腫瘤影を認めたり【写真3】というような悪性の胸膜の病変と一目で分かる所見を示しますが、早期病変の場合、胸水を認めるだけで一見悪性とは言えない例も見られます。胸水は、心不全や低栄養、感染による胸膜炎などさまざまな理由でたまりますが、原因がはっきりしない胸水を認めた場合は、初期の中皮腫かもしれないと考えて、アスベストばく露の有無を確認し、胸水を採って調べたり、さらには何らかの方法で胸膜を生検して中皮腫かどうか調べる必要があります。

(加藤勝也)

写真2. 胸膜全体に凹凸が目立つ胸膜中皮腫

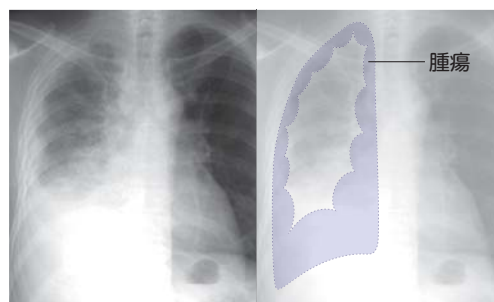
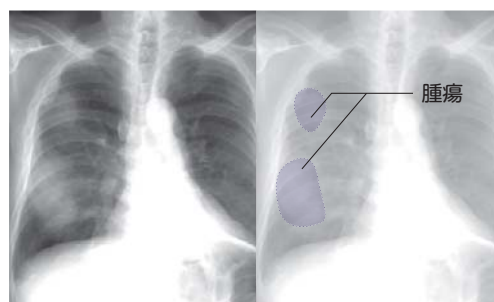


写真3. 複数の腫瘤影を認める胸膜中皮腫



## 胸膜中皮腫の診断

レントゲン写真やCTなどの画像検査にて胸膜中皮腫が疑われた場合、診断をはっきりさせるための病理診断が必要です。そのためには実際に病変の部位を採ってきて、中皮腫細胞がないか顕微鏡で調べます。

### 胸水細胞診

胸水がたまっている場合、まずは胸水の一部をとって細胞を調べます。

### 胸膜生検

胸膜中皮腫は胸水細胞診のみで診断できる例は少なく、多くの場合、胸膜の一部を採取する検査（胸膜生検）が必要となります。これには、全身麻酔下あるいは局所麻酔下で行う胸腔鏡という細い内視鏡を胸から入れて、病変部分をよく確認しながら胸膜のサンプルを採る「胸腔鏡下胸膜生検」がよいとされていますが、CTや超音波で場所を確かめながら、体表面から針を刺して採取する経皮的生検もあります。患者さんから採った胸膜の一部に中皮腫細胞がないかを調べ、見つかった場合は、細胞の型や特徴をよく調べて、その後の診断に生かします。

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種類に分けられます。中皮腫は全体に予後が良い病気とはいえませんが、上皮型の方が一般的に少し予後が良いとされています。

中皮腫の病理診断は熟練した病理医でも難しいことがあります。アスベストばく露の有無、画像の経過、胸水の有無や患者さんの症状などを参考にして、臨床医（内科医、外科医）、放射線科医、病理医で合議して慎重に診断します。

画像 アスベストばく露  
病理検査 診断  
症状 胸水

\*血液検査でがんを早期に発見し診断するための腫瘍マーカーの研究も進められていますが、これまでのところ胸膜中皮腫を確実に診断する腫瘍マーカーは発見されていません。

(藤本伸一)



胸膜中皮腫の診断のために、胸腔鏡を使って胸膜の一部を採っているところ

## 胸膜中皮腫の治療

胸膜中皮腫は非常に治療が難しい病気の1つです。おもな治療法には、外科療法（手術）、放射線療法、化学療法（抗がん剤治療）があります。治療法は、病気の広がり具合、進み具合（病期）や患者さんの年齢、体力、治療中の他の病気の状態などにより決定されます。

病変が胸膜以外には広がっておらず、リンパ節や他の臓器に転移がなく、すべての病変を完全に切り切ることが可能であると判断される場合には、手術の対象となります。手術で病変を取り切ることが難しいと考えられる場合には、放射線療法や化学療法が行われます。

次ページ以降、それぞれの治療法について具体的に説明していきますが、たとえば手術で病変を完全に切除できたとしても、再発を来すケースが多く、また胸膜中皮腫に対する放射線療法や化学療法の効果は不十分であるため、胸膜中皮腫の予後は非常に厳しいのが現状です。

また胸膜中皮腫の患者さんは病気の進み具合にかかわらず痛みや咳、呼吸困難などさまざまな症状が出現します。胸水がたまって咳や息切れが強い場合は、チューブを胸の中に挿入して胸水を体外へ排出し、呼吸を楽にします。また、痛みが強い場合は消炎鎮痛剤やモルヒネ製剤などの鎮痛薬を用いて痛みを和らげます。このような、症状を和らげるための処置、治療は必要な場合にはいつでも行うことができます。

私たち医療従事者は、患者さんの検査結果や、これまでの臨床試験の結果などの根拠に基づいて治療法を提案しますが、治療法を決定して行くにあたっては患者さんのご希望や価値観は最大限に尊重されます。それぞれの治療法の利点あるいは短所など、わからないところは積極的に質問して、担当の医師、看護師やご家族とともに納得のいく選択をしていただければと思います。

（藤本伸一）



## 胸膜中皮腫の治療 外科療法

胸膜中皮腫の治療では、「手術が可能ならば、手術が望ましい。」とされています。手術には、胸膜外肺全摘術（EPP）と胸膜切除剥皮術（P/D）の2つの方法があります。どちらの手術も高度な技術が必要な上、患者さんにとって適切な手術方法を選択するのは容易ではありませんので、経験豊富な呼吸器外科医を受診されることを強くお勧めします。

### 胸膜とは

肺を覆っている膜で、壁側と臓側の2種類の膜が重なる構造になっています。壁側胸膜は、胸郭の内張りですが、心膜の表面や横隔膜の表面にも壁側胸膜が存在しています。臓側胸膜は、肺の表面を覆っている膜です。胸膜中皮腫は壁側胸膜から発生し、臓側胸膜、肺、横隔膜、心膜、胸郭などに広く進展するとされています。

### 胸膜外肺全摘術（EPP）

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手術です。術後の放射線療法が可能です。中皮腫をより多く取り除くことができます。

### 胸膜切除剥皮術（P/D）

壁側胸膜と臓側胸膜を切除し、必要場合に横隔膜や心膜を切除再建します。肺を温存しますので、心肺機能が全身状態がやや低下している患者さんにも実施できます。肺への悪影響があるので、術後の放射線療法はできません。

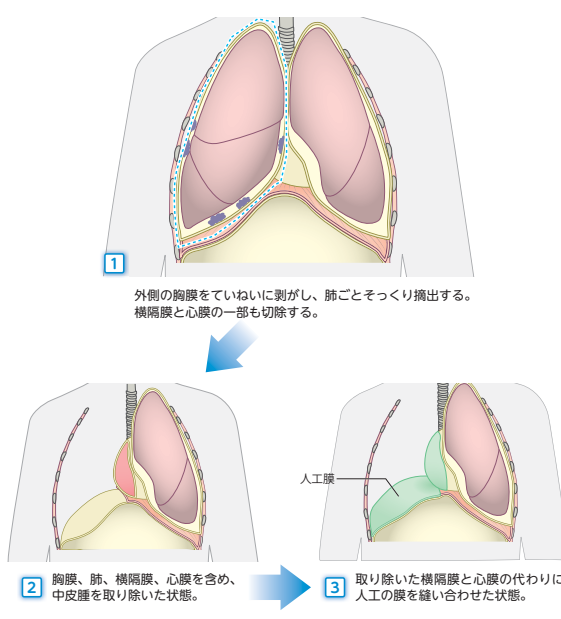
両術式の最大の違いは、肺の摘出です。胸膜外肺全摘術（EPP）は肺を摘出しますが、胸膜切除剥皮術（P/D）は肺を摘出しません。腫瘍の減量効果は、胸膜外肺全摘術（EPP）のほうが高いとされています。両術式の治療成績を科

学的に比較した研究はほとんどありませんので、経験豊富な呼吸器外科医の判断が重要です。

患者さんの健康回復とご家族の安心をお祈り申し上げます。

（岡部和倫）

### 胸膜外肺全摘術（EPP）





## 胸膜中皮腫の治療 化学療法

化学療法とは、抗がん剤を用いてがんを治療することをいいます。抗がん剤には、がん細胞の増殖を抑えたり、再発や転移を防いだりするはたらきがあります。胸膜中皮腫に対する化学療法は、手術で切除できない進行した例や、再発した患者さんに対して行われます。また手術でがんを切り取る前後や、放射線療法などと組み合わせて用いることもあります。

使用するくすりは、ペメトレキセドとシスプラチンというくすりの組み合わせが現在では第一選択です。これは、これら2種類の組み合わせとシスプラチンのみを投与する治療を比較した臨床試験において、2剤の組み合わせで治療された患者さんの方が、シスプラチンのみを投与された患者さんに比べ治療成績が上回った、というデータに基づいています。ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法は3週間を1コースとして、通常4～6コースの治療を行います。ただ、実際にこの治療を受けた患者さんの中で、病変が小さくなる効果が認められる患者さんは全体の約3～4割にとどまり、また効果が認められる場合でも、病変が消失する、いわゆる「がんが治る」までの効果は現時点では期待できないのが実状です。また患者さんによっては、吐き気や食欲低下、貧血や感染症の併発などさまざまな副作用を伴います。特にシスプラチンは吐き気や腎臓への負担などの副作用が強いため、高齢の患者さんの場合は代わりにカルボプラチンというくすりを用いられます。

これらのくすりを使っても効果が得られない場合には、ビンoreルビンやゲムシタピンなどのくすりを用いられることがありますが、現時点ではこれらのくすりの効果は確認されておらず、胸膜中皮腫に対する治療薬としての承認にはいたっていません。

近年、がん細胞が増殖するのに必要な特有の因子を探し出し、これらの因子をねらい撃ちする治療の開発が進んでいます。このような治療を「分子標的療法」といいます。分子標的療法は、がん細胞だけをピンポイントでねらい撃ちするため、大きな副作用なしにがんを抑える効果が期待されています。一部の

白血病や肺がん、乳がんなどに対しては分子標的療法の効果が確認され、実際に患者さんに用いられていますが、胸膜中皮腫に対してはこれまでのところ分子標的療法の効果は認められてきませんでした。けれども最近、がんの内部や周囲の血管の形成と再生を阻害し、がんの栄養分を不足させ細胞死に至らしめてがんを縮小させるニテダニブというくすりを、先のペメトレキセドとシスプラチンに加えることでさらに治療成績が上回る、との報告が海外から出されており、注目されています。

またさらに近年、がん治療においては新たな免疫療法が注目されています。これはがん細胞を直接攻撃するのではなく、がん細胞が患者さんの免疫細胞にかけるブレーキを解除することで免疫細胞を活性化し、がん細胞を攻撃する治療です。この種の治療薬は、すでに一部のがんに対して実際に用いられているほか、幅広い種類のがんに効果があると期待されており、胸膜中皮腫に対しても臨床開発が進んでいます。

(藤本伸一)



## 胸膜中皮腫の治療 放射線療法－術後再発予防と患部の疼痛軽減－

胸膜中皮腫に対する治療は外科療法・化学療法・放射線療法を組み合わせで施行されています。胸膜中皮腫に対する放射線療法には代表的な下記の2つの方法があります。

- ①根治手術が可能な胸膜中皮腫の場合には術後の再発予防を目的とした放射線療法
- ②根治手術が困難な胸膜中皮腫の場合は腫瘍を縮小させたり、疼痛軽減を目的とした放射線療法

以下に2つの放射線療法について詳しく述べます。

### ①術後再発予防のための放射線療法

根治手術（胸膜外肺全摘術など）後の症例で局所再発予防を目的とした放射線療法が施行されています。照射部位は患側（病気があった側）の胸壁全体に対して放射線を照射します。照射する量は45～54グレイを25～30分割して照射するのが標準的です。放射線を照射する範囲は首の付け根からへその位置くらいまでの上半身半分となります（図1）。照射範囲をサイズで述べると縦40cm×横25cmくらいになります。照射範囲に気管、食道や骨（骨髄・脊髄）などの重要な臓器が含まれており、それらの臓器が耐えられる放射線の量が限られているために腫瘍に対する治療としては十分な量が施行できない症例もあります。

放射線療法の期間中は放射線食道炎（嚥下困難、吐き気）や骨髄抑制（貧血、免疫力低下）が出現しやすく、治療を中断することもあります。

### ②疼痛軽減のための放射線療法

根治手術困難な患者さんや術後に再発してしまった患者さんにも放射線療法

を行う場合があります。これが患部の疼痛軽減を目的とした放射線療法です。部位は患部に絞って施行します。照射範囲をできる限り狭くすることにより副作用の軽減をはかります。30グレイを10分割する照射が標準的です（図2）。腫瘍の縮小と疼痛の軽減が期待できます。患者さんの全身状態、腫瘍のサイズにもよりますが、多くの患者さんに適応があります。また骨に転移している場合も転移巣に放射線を照射することで、疼痛の軽減が期待できます。この場合は転移巣に絞って照射し、7×7 cm程度の範囲に30グレイを10分割する照射が標準的です。

2つの代表的な放射線療法について述べました。胸膜中皮腫に対する治療法として放射線療法は有効ですが、施行には手術や化学療法を含めた総合的な判断が必要となるため、胸膜中皮腫の治療経験が豊富な施設を受診されることをお勧めします。

(田口耕太郎)

図1. 全胸郭照射

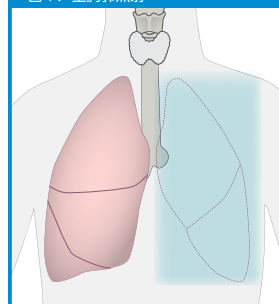
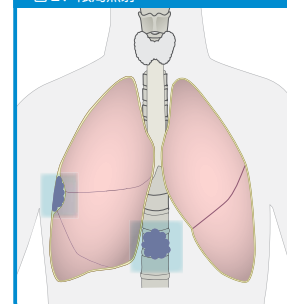


図2. 限局照射



胸膜中皮腫は治癒（治しきること）が難しい病気であり、今ある抗がん剤に加えて、新薬を開発していくことが求められます。新薬が広く国内の病院で使われるようになるには、その新薬（くすりの候補物質）が本当に患者さんにとって真に安全であり、かつ、有効であるかのデータを得る必要があります。なぜなら、患者さんへ実際に用いたデータがなければ、国はそれを本当にくすりとして認めてよいかどうかの審査ができないからです。つまり、新薬の開発には、患者さんの協力が必要不可欠です。

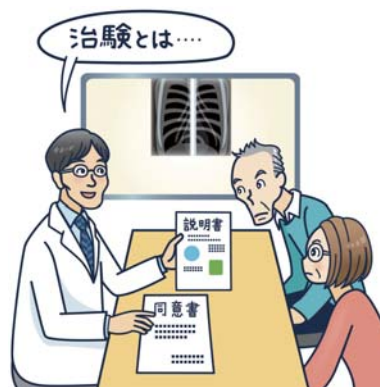
新しい「くすり」を開発するためには、化学合成物や、植物、土壌中の菌、海洋生物などから発見された物質を対象として、試験管の実験や動物実験により、病気に効果があるかどうかをまず調べていきます（非臨床試験といいます）。その上で、健康な人や患者さんの協力をいただき、人での効き目（効果）と副作用（安全性）を慎重に調査します。一般に、細胞や動物ではなく、人を



対象として、とある物質の効き目や副作用を検討する試験を「臨床試験」といいます。その中でも特に、「くすりの候補」を用いて国の承認を得るための成績を集める臨床試験を、「治験」と呼びます。

「治験」は厚生労働省が定めた決まり（医薬品の臨床試験の実施の基準：GCP）に従って厳密に病院で行われます。

健康な人や患者さんが治験へ参加されるときにとっても大事なのは、担当医からの「治験」に関する十分な説明をご自身でよく聞きになり理解した上で、ご本人自らの考えにより「治験」に参加するという一連の流れです。これをインフォームド・コンセントといいます。医師から、治験の目的、方法、治験に参加しない場合の治療法、「くすりの候補」の特徴（予測される効果と副作用）などが書かれた「説明文書」を手渡され、その内容が詳しく説明されます。



治験に参加するかしないかは、だれからも強制されることなく、ご自分の意思で決めてください。説明を受けたその場で決まらず、説明文書を持ち帰ってご家族に相談してから決めることもできます。参加することに同意される場合は、「同意文書」に患者さんと治験を担当する医師が自筆でそれぞれ署名します。この時点から治験に関わる全ての診療行為（研究的な行為）が始められることになります。同意文書の控えと説明文書は患者さんに渡されます。参加していただいた患者さんの人権及び安全は最大限に尊重され、患者さんの名前や住所、電話番号などプライバシーは厳格に守られます。

治験では、3つの段（相またはフェーズ）があり、順番に各段階での安全性や有効性を確認しながら開発を進めます。



### 第1相(フェーズ1)

少数の健康な人や患者さんで、ごく少量から少しずつ「くすりの候補物質」の投与量を増やしていき、安全性について調べます。

### 第2相(フェーズ2)

「くすりの候補物質」が効果を示すと予想される比較的小人数の患者さんで、有効性、安全性、使い方（投与量・投与方法など）を調べます。

### 第3相(フェーズ3)

多数の患者さんで、有効性、安全性、使い方を確認します。これらの「治験」に参加された患者さんから得られた診療情報は、厚生労働省に提出する承認申請のための資料になります。

（堀田勝幸）





## 胸膜中皮腫の緩和ケア

胸膜中皮腫は、腫瘍がそれほど進展していない時期には、胸水だけあるいは息切れや咳が主な症状です。腫瘍が胸壁に浸潤してくると胸・背中への痛みが出現するようになり、さらに進行すると全身倦怠感や体重減少などが起こります。発熱を呈することもあります。最近では緩和ケアが普及・発展して、きちんとした治療を受ければ症状は改善され、QOL（生活の質）も保つことができます。胸や背中の痛みがあれば、治療の最初の段階から緩和ケアを受けることが大切です。



### 胸や背中の痛み

胸や背中の痛みは、胸膜中皮腫が胸壁や胸の神経へ広がるために生じます。持続的に痛み、しだいに増強していくのが特徴ですが、モルヒネなどの鎮痛薬で抑えることができます。最近では貼り薬も普及しています。放射線療法が有効なこともあります。鎮痛薬の内服が困難な場合、貼り薬や持続皮下注射、背中から硬膜外麻酔の痛み止めなどを用いることがあります。

### 息切れ（呼吸困難）や咳

息切れや咳は、しばしば胸水がたまることから生じます。腫瘍が胸腔に広がり、肺が十分に拡張しなくなって生じることもあります。胸水がたまって息切れが出る場合には、胸水がたまらないように胸膜癒着術を行うことがあります。呼吸困難や咳の症状が進むとコルチコステロイドやモルヒネ、抗不安薬などを用います。低酸素血症になった場合は、酸素吸入療法を行います。

### 酸素吸入療法

酸素吸入療法は、吸気の酸素濃度を高め、体内に十分な酸素を供給する治療法です。在宅では、酸素濃縮器や携帯型酸素ボンベから、鼻カニューレなどを用いて酸素を吸います。



### 発熱

発熱で不快なのは、高熱そのものよりも体温の上がり下がりによる悪寒や発汗です。体温の上昇を抑えるため、解熱剤を使います。一般的に発熱時は冷やし、悪寒時は温めることが好まれますが、患者さんの気持ちのいいほうを選ぶとよいでしょう。水分の補給も大切です。

### 全身倦怠感

全身倦怠感は、病気そのものや手術・化学療法による心身への負担、くすりの影響、不安、貧血、食欲不振などさまざまな要因が積み重なって生じます。気分転換をうまくはかたり、ヨガなどのリラクゼーションや生活リズムの改善などによって軽減することもありますし、点滴による栄養補給、抗うつ薬やコルチコステロイドの投与などを行うこともあります。

### 緩和ケアを行う医師

以前に比べると緩和ケアの知識や技術は普及しています。それまでの主治医がそのまま緩和ケアを行うことはもちろんありますが、在宅診療に通じた地元のホームドクターにお願いするのもひとつの方法です。症状のコントロールが難しい場合は、緩和ケア専門医に相談するのが良いでしょう。緩和ケア専門医の探し方がわからないときはがん相談窓口、地域連携室などにたずねてください。（青江啓介）

## 看護師のできること

看護師は、患者さんやご家族の「いつもそばにいるスタッフ」です。患者さんやご家族が抱えている問題や思いをうかがったり、医師との面談時に同席して会話をサポートしたり、さまざまな専門スタッフとの調整役を担うなどのケアを行います。胸膜中皮腫に関しては、以下のような時にも支援いたします。

### 胸膜中皮腫について知りたい時

患者さんが知りたいと思う、胸膜中皮腫についての正しい情報はまだ不足しています。その一方でインターネットによる情報があふれている現状では、「情報が本当に正しいかどうか」の判断が難しい場合があります。看護師は主治医とともに、適切な情報を提供し、わかりやすく説明します。

### セカンドオピニオンを受けたい時

診断期に限らず、診断や治療方針について迷った時には、セカンドオピニオンを受けることも有益です。他の医師の意見を聞くことで、その後の治療方針の決定が円滑に進むこともあります。「先生に申し訳ない」と思う必要はありません。セカンドオピニオンを受けるためには、胸膜中皮腫の治療経験の多い医師に、紹介状や胸部CT画像などを持参する必要があります。セカンドオピニオンを考えた時には、主治医や身近にいる看護師にご相談ください。

### 痛い、しんどい、眠れないなど、身体が辛い時

胸膜中皮腫が進行すると、呼吸困難や痛みが出現します。また不安で眠れないこともあるかもしれません。これらの辛い症状を解決するために、遠慮なくご自分の状態を看護師に伝えてください。看護師は患者さんやご家族のお話をよく聞き、話し合いながら主治医と一緒におくすりを使ったり、心身のリラックスや姿勢の工夫など、あらゆる手段を使って、症状を和らげるようお手伝いします。

### 気持ちが辛い時

胸膜中皮腫と診断された時から、患者さんご家族は、治療に対する不安や、「なぜ自分が」という落ち込んだ気持ちになります。辛い気持ちを誰かに伝えることが、今日を乗り切る第一歩になります。一人で抱え込まず、ご家族や信頼できるご友人、もしくはいつでもそばにいる看護師にご相談ください。

### 主治医にうまく質問が出来ない時

患者さんやご家族にとって、主治医に質問をしたり、希望を伝えるのは勇気がいるものです。どのように伝えたらよいかわからない事もあると思います。そんな時は、まずは身近にいる看護師にご相談ください。どのように質問したらよいのかと一緒に考え、主治医との面談時に同席して会話をサポートします。



### 胸膜中皮腫患者さんが受けられる支援制度について知りたい時

退院後にケアが必要な患者さんには訪問看護、家事の手伝いが必要な患者さんにはヘルパーなどの支援があります。また、お仕事によって病気になった患者さんは労災補償を受けたり、そうでない患者さんは石綿健康被害救済制度を利用することができます。これらの支援を受けるために必要な手続きについて、看護師は、医療ソーシャルワーカーなどの専門スタッフに連絡をとり、患者さんが必要な支援制度を受けられるように働きかけます。

### 患者さん同士の支え合いの場を知りたい時

療養を行っていく中で、同じような立場の患者さんと話したいと思う方もいらっしゃると思います。同じ病気を経験している患者さんとの関わりは、同じような悩みを分かち合うことができますし、病気と向き合うヒントが得られることもあります。また自分の体験が、ほかの患者さんの療養の支えになることもあります。しかしながら胸膜中皮腫患者さん同士が支え合う場所が少ないのが現状です。全国の胸膜中皮腫患者さんが集う患者会の情報などは、インターネットや病院内にあるがん相談支援センターなどでも得られます。わからない場合は看護師にご相談ください。

### ご家族の心が辛い時

胸膜中皮腫と診断された患者さんご家族は、さまざまな形で患者さんを支えるだけでなく、ご家族ならではの苦悩を経験します。看病をしつつ、ご自身の仕事や家事も行わなければならないし、患者さんや人にはいいづらい悩みを抱えることもあります。ぜひ看護師に相談してください。話すことで気が楽になるかもしれませんし、看護師は専門的な立場から問題解決の方法をご提案します。

（原 桂子・中川淳子）

## さまざまな専門職による支援

### さまざまな専門スタッフが患者さんご家族を支えています

胸腺中皮腫と診断され、治療から療養生活、社会復帰に至るまで、さまざまな専門スタッフが患者さんご家族を支援します。

#### 医師

内科医・外科医のほかにレントゲンなどの画像診断や放射線治療を行う放射線科医、細胞や組織などから病気の診断などを行う病理医、心のケアをする精神科医や心療内科医、痛みや息苦しなどの症状を軽減する緩和ケア医などが、患者さんの状態にあわせて対応します。医師はそれぞれの専門的知識をもとに診断や治療を行います。

#### 看護師

病院のほかに、ご自宅でも療養のお世話や医療処置などの看護を提供します。看護師の中にはがんや緩和ケアなどの専門的な知識や技術を持つ専門看護師や認定看護師もいます。

#### 薬剤師

治療薬の説明や、痛みなどの症状をやわらげるためのくすりについての助言や指導を行います。

#### 医療ソーシャルワーカー

仕事や医療費など経済面での問題、社会的サービスや在宅療養を受けるための相談に応じています。

#### リハビリテーション専門職（理学療法士、作業療法士など）

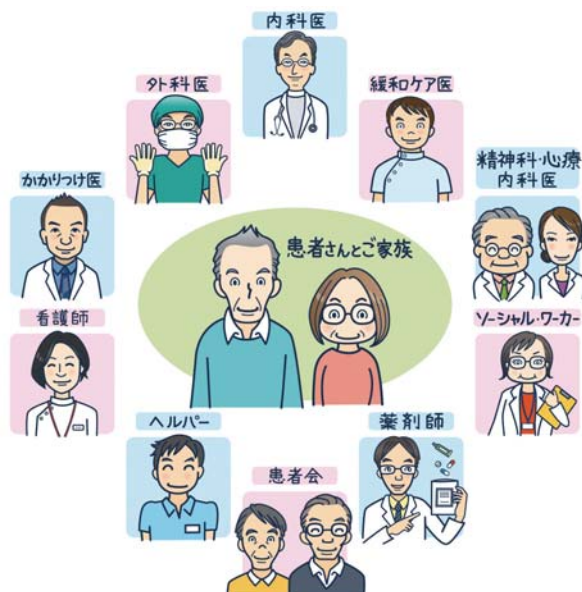
患者さんの自立を助け、安全な日常生活を維持するための訓練を行います。

#### 管理栄養士

食事の献立や味付けの工夫などの助言を通じて、食生活に関わる問題に対応します。

#### カウンセラー（臨床心理士）

中皮腫と向き合う中で生じる心のつらさ（不安、うつ状態など）について、専門的に支援します。



(原 桂子・中川淳子)

## 在宅医療・在宅療養について

最近では胸腺中皮腫と診断されても、治療目的の入院期間が短くなり、外来での通院治療を行う事も多くなっています。また最期の時間を含め、出来るだけ長く、住み慣れた自宅での療養を選ぶ人が増えています。今すぐに必要ないかもしれませんが、在宅での療養生活を支援してくれる制度や施設・スタッフについてお話しします。



### 1. 在宅医療・在宅療養にはこんなメリットがあります

#### 在宅療養・療養のメリット

- ①ご家族と一緒に過ごすことができます
- ②住み慣れた環境で療養を行う事で自分らしい生活を送ることができます
- ③病院での生活よりも気持ちが安らぎ、痛みが軽減したり、よく眠れるようになったり、食欲が増すなど、良い効果も期待されます

しかし、このようなメリットを引き出す為には、患者さんご家族が過ごしやすい環境を整えていく必要があります。

### 2. 在宅医療・在宅での療養環境を整える為には

自宅を安心して療養できる環境に整える為には、支援してくれる制度や施設などを活用することができます。

#### 介護保険制度

在宅での療養を始めるにあたっては、ご家族以外の方の助けやベッドなどの介護用品などが必要になる時があります。そのような時に活用出来る支援の一つに介護保険制度があります。制度の対象になるのは①65歳以上の人、②40～64歳の人で医師が「末期がん」と診断した場合です。サービスの内容は介護度によって異なります。詳しいことは、市区町村の介護保険担当課や近隣の地域包括支援センターにお尋ねください。

#### 在宅支援してくれる施設・職種

在宅での療養には医療・介護・福祉のさまざまな施設の人がチームとなり関わってくれます。主な職種は在宅医、訪問看護ステーションなどの看護師、介護保険制度が利用出来る場合ケアマネジャーやヘルパーなどです。それぞれの役割を紹介します。



### 在宅医

定期的に自宅に訪問診療し、症状の緩和のために点滴を行ったり、必要なくすりの処方や緊急時などに対応してくれます。訪問診療をおこなう病院や診療所、24時間対応してくれる在宅療養支援診療所の医師や以前からよく知っている「かかりつけの医師」が在宅医となる場合もあります。

### 在宅療養支援診療所

在宅で療養している患者さんやご家族の求めに対し、医師や看護師が24時間体制で応じ、必要な場合には訪問診療や訪問看護を行う診療所のことです。他の医療機関や訪問看護ステーションと連携して緊急時に対応する他、ケアマネジャーと連携して医療サービスと介護サービスの調整なども行います。

### 訪問看護

看護師が通院や外出が困難な患者さんの自宅を訪問して在宅医との連携のもと療養の世話や、医療処置、介護や看護に関する相談などを行うサービスを「訪問看護」といいます。この訪問看護を提供する施設を「訪問看護ステーション」といいます。

### ケアマネジャー

介護認定を受けた要介護者やそのご家族からの相談に応じて介護保険サービスのプランを立案したり、介護サービス提供者や施設との連絡や調整を行います。

### 訪問介護

ヘルパーが在宅で療養している患者さんの自宅を訪問して日常生活の介助や家事などの援助を行います。

現在、ここに挙げた施設・職種以外にも、出来る限り住み慣れた地域で自分らしい生活が続けられるような支援サービスが充実してきています。まずは病院の相談窓口や地域連携室、地域包括支援センターなどを活用して情報を集めてください。

(原 桂子・中川淳子)



## 胸膜中皮腫と QOL (生活の質)

QOLとは英語の Quality of Life の略で、日本語で「生活の質」と訳されることもあります。しかし、英語の Life には「生活」以外にも「人生」、「生命」などの意味もあるように、QOL は生活だけに限らないもっと広い概念です。そのため、QOL とアルファベットでそのまま表示されることも増えているので、ここでは QOL という用語を使います。

### QOL の定義

国際連合の専門機関である世界保健機関 (WHO) は健康を「完全な身体的、精神的および社会的福祉の状態であり、単に疾病または病弱の存在しないことではない」と定義しています。QOL について世界共通の定義はまだありません。しかし、一般的にはそれぞれの個人が、上記の健康の定義をどれだけ満たしていると感じるかを示したものとされています。つまり、医療に関連するような身体的困難 (痛みや動きにくさなど)、精神的困難 (不安やつらさなど) だけでなく、社会的不安 (人とのつながり、経済的問題) などについても、どの程度あるかを示したものになります。そのため、QOL の評価のときはいろいろな指標を組み合わせる総合的に判断します。QOL は本人がどう感じたかという主観的な事柄ですので、他人が見て推測する QOL と、本人が感じる QOL は異なる場合があります。こうした主観的な事柄を客観的かつ科学的にとらえるため、手順に従って検証された質問紙を使って計測します。

### がん治療での QOL

近年、がんの治療で QOL が重視されるようになってきました。以前はがんを治療して寿命を延ばすことのみが重視され、つらい症状や副作用・後遺症などはあまり考慮されませんでした。しかし、現在ではできるだけ QOL がよい状態を長く続けることを目標に治療を計画することが一般的です。がん治療の進歩により副作用の少ない治療が選べるようになったこと、痛みなどのつらい

症状を抑える緩和ケアが発達したことなどで、QOL を考えた治療ができるようになりました。

胸膜中皮腫の治療では、特にこの QOL が重要です。胸膜中皮腫では体のだるさや食欲不振などの多くのがんで一般的な症状もありますが、胸膜という場所のできるがんの特性から、息苦しさや痛みなどの生活に大きな影響を与えるつらい症状が出やすいからです。また、胸膜中皮腫は未だに治療の難しいがんです。そのため完治しない人も多くいますし、手術などの治療も大がかりになることが多く、後遺症が残ることもあります。そのため、胸膜中皮腫になった後の人生をできるだけ QOL のよい状態で長く過ごすことを目指した治療が考慮されます。

(尾瀬 功)





# 石綿（アスベスト）と胸膜中皮腫

## (1) 石綿（アスベスト）とは

アスベストとは繊維性ケイ酸塩鉱物の総称で、蛇紋石族のクリソタイル（白石綿）と角閃石族のクロシドライト（青石綿）、アモサイト（茶石綿）、トレモライト、アクチノライト、アンソフィライトがアスベストと呼ばれています。アスベストは耐熱性に優れ、絶縁性、断熱性、防音性に富み、なおかつ安価であるため広く使用されてきました。用途は建材、ガasket、ブレーキライニングやクラッチ板など



アスベスト原石



です。日本では戦後の経済発展によりアスベストの輸入は増加しましたが、発がん性が明らかになり、欧米各国では禁止されました。そのため日本でも2006年には全面禁止となりました。胸膜中皮腫の発がん性が最も強いのはクロシドライトでクリソタイルの発がん性を1とした場合に500倍です。

## (2) アスベストばく露の経路とばく露の種類

アスベストは長い繊維でも非常に細くなるため、鼻や口から吸入され、気管支を通じて肺胞腔内に沈着して長い間滞留しますが、その一部はリンパの流れなどに乗って胸膜腔へと運ばれ、長い潜伏期間を経て胸膜中皮腫が発生します。アスベストばく露の形態には職業性ばく露、家庭内ばく露、近隣ばく露があります。通常、職業性ばく露が最も高濃度ばく露ですが、家庭内ばく露や近隣ばく露のような比較的低濃度ばく露によっても胸膜中皮腫は発生します。

## (3) 胸膜中皮腫とアスベストばく露及びその他の原因

胸膜中皮腫とは胸壁に内面を覆う胸膜の表面にある中皮細胞が腫瘍化した悪性腫瘍です。アスベストばく露によって胸膜中皮腫が発生することは疫学的研究、動物実験から明らかにされていますが、発生機序については現在でも不明な点があります。アスベスト肺や肺がんはアスベスト高濃度ばく露によってのみ発生しますが、胸膜中皮腫は低濃度ばく露でも発生します。尼崎市クボタ旧神崎工場周辺での近隣ばく露による胸膜中皮腫の多発が社会問題化しましたが、オーストラリアや南アフリカでもアスベスト鉱山の周辺で近隣ばく露により胸膜中皮腫が発生しています。胸膜中皮腫はアスベストばく露単独で発生するため、喫煙との関連性はありません。また、初回ばく露から胸膜中皮腫の発生までには40年以上を要するためアスベストばく露を確認することが難しいこともあります。胸膜中皮腫発生原因のうち、約8割がアスベストばく露ですが、アスベスト以外の原因として、エリオナイト、過去の放射線治療、トトロラストという造影剤、遺伝要因やSV40というウイルスも報告されています。

## (4) アスベストばく露の医学的所見

過去にアスベストにばく露したことを示す医学的な所見として、胸膜プラークとアスベスト小体あるいはアスベスト繊維があります。胸膜プラークは胸部レントゲン写真やCTで確認できます。CTでも検出できないような薄いプラークであっても肉眼的には容易に確認できます。アスベスト小体は肺組織や気管支洗浄液などを光学顕微鏡下で確認し、アスベスト繊維は電子顕微鏡でその数を計測し、金属分析によってその他の繊維との鑑別や種類を確認します。

(岸本卓巳)

# 中皮腫を生きぬくために

現時点では、中皮腫を完全に治す治療法はありません。医師から「治療法がない」と告げられ、中皮腫患者さんご家族は絶望します。しかし、完治できなくても、患者さんご家族の助けになる治療やケアがたくさんあります。良い医師や看護師と出会う、支援してもらいましょう。

## 告知について

患者さんに病名を告げないでほしいというご家族もいます。しかし、中皮腫はさまざまな症状を引き起こしますので、いずれ患者さんは自分が重篤な病気だと気づいてしまいます。ご家族と医師が真実を隠せば、患者さんは混乱し、誰を信じていいかわからなくなり、気持ちを打ち明けられなくなります。つらくても、患者さんに真実を告げて、つらい気持ちや治療への希望を話し合い、ご家族、医療チームが一丸となって、患者さんと一緒に中皮腫と戦う決定や準備をするほうが良いと思います。

## 心のケア

中皮腫は、心にも影響を及ぼす病気です。完治しないことへの絶望や自分に過失がないのに病気になった怒りから、うつや不眠になる方もいますし、病気をどうしても受け入れられない方、ご家族に怒りを向けてしまう方もいます。このような場合は、精神科医や心療内科医による治療が必要です。適切な治療やカウンセリングは患者さんのつらい気持ちを和らげることができしますので、ぜひ主治医に相談しましょう。同じ病気の患者さんと気持ちを共感しあうことも助けになります。

## 最期の時について話し合う

患者さんと死の準備について話し合うのは難しいし、つらいことです。しかし、患者さんが最期まで良い時を過ごすため、患者さんの懸念を解決するため、

ご家族と患者さんとが話し合う必要があります。中皮腫は症状が進むと一気に状態が悪化して、ますます最期の時の準備について話すことが難しくなります。どこで誰と最期の時を迎えたいか、相続のこと、家計のことなど、いつか話しておきたいことを先延ばしにせず、勇気を出して話し合ってみてください。ご家族を動揺させたくなくて患者さんが話を切り出せないこともあります。患者さんがご自分の死後のことを心配していると感じたら、ご家族は、話をする機会を作ってあげてください。つらい話し合いですが、患者さんご家族が心を打ち明ける機会になります。最期の時の準備について話し合った後に、患者さんがご家族にとって生涯の宝となる思いやりの言葉を伝えあえたという話をよく聞きます。



## ご家族のケア

中皮腫で闘病されている患者さんを支えるご家族も、悩み、苦しみ、そして疲れ果てるものです。ご家族が燃え尽きないよう、相談できる人や患者さんのケアを助けてくれる人やサービスを見つけましょう。

## 患者さんが亡くなった後のこと

石綿（アスベスト）被害によってご家族を亡くされたご遺族は、悲しみが深いことから、カウンセリングが必要になる場合があります。遺族会などで、同じ悲しみを抱えながらも、人生を歩んでいるご遺族と出会うことも、これからの人生を歩む勇気と希望をもたらしてくれるでしょう。

(ヘレン・クレイソン／和訳 長松康子)

## 胸膜中皮腫のセカンドオピニオン

セカンドオピニオンの目的は、現在治療をしている主治医以外の医師に相談して、「第2の意見をもらって、今後の治療方法を納得して決定する」ことです。

胸膜中皮腫は、診断された時点で、年齢や病気の進行度によって外科療法ができないことがあるうえ、エビデンスのある（科学的効果が認められている）抗がん剤の治療が1種類と限定されています。そのため症状によっては、せっかくがん専門病院を受診しても、「残念ですが、エビデンスのある治療方法は、ないかもしれません。」と言われてしまうことがあります。また、唯一エビデンスのある抗がん剤の治療を受けても、その後に中皮腫が進行してしまう場合もあります。このような場合、医師から「過去にある程度効果があつた第2の抗がん剤の治療をしますか？ しかし、効果は絶対ではありません。」と提案されることがあります。こころなしか医師も少し自信なさげです。というのも、治療効果が確約できない治療は、患者さんの生存期間やQOL（生活の質）を損なう危険があるからです。抗がん剤を投与した方がいいのか、緩和ケア重視に方向転換した方がいいのかという判断は容易ではありません。このような判断に難しい選択をしなくてはならない場合に、患者さんやご家族が納得して治療方法を選択できるよう、胸膜中皮腫治療の経験の多い医師に相談するのが、セカンドオピニオンです。

相談にかかる時間はだいたい1時間弱で、病院によっては保険がきく場合もあります。

「現在治療してくれている医師を信用していないようで、悪いのではないかな」と心配なさる必要はありません。多くの医師は、「セカンドオピニオンに行くと、納得して決めてほしい」と、思っています。

セカンドオピニオンを上手に利用して、納得のいく治療を選んでください。

### セカンドオピニオンの受け方

主治医に以下のものをもらいましょう。

- 1 ① 紹介状（行った治療があれば、書いてもらいましょう）  
② 検査結果：病理組織検査、血液検査  
③ CD-ROM：レントゲン写真、CT

胸膜中皮腫治療の経験の多い医師のセカンドオピニオン外来を予約しましょう。胸膜中皮腫の治療やセカンドオピニオンの経験が豊かな医師は、HPなどで調べられます。後述の中皮腫患者支援団体に相談するのもよいでしょう。

- 3 いよいよセカンドオピニオンのために受診します。

（長松康子）



## Q & A

**Q1** 治らない病気と聞いたが、今は元気で悪くなることが想像できない。明日からどうやって生きていけばいいのだろう？

**A1** 胸膜中皮腫と診断されたからといって、すぐに重症になるわけではありません。体調が良い時は、普通に生活して構いません。定期的に受診しながら、むしろ、毎日をいきいきと過ごしましょう。毎日の体調をチェックして、困ったことがあったら、無理をせずに早めに受診しましょう。特に体の症状は我慢せずに治療を受けるのがうまく病気と付き合うコツです。

**Q2** 胸膜中皮腫は2年くらいで亡くなると聞き、ショックを受けている。

**A2** 以前は、胸膜中皮腫患者さんの多くが半年から1年ほどで亡くなりました。しかし、現在では、早期に診断されるようになったことや、治療薬の開発によって、より長く生存される方が増えました。しかし一方で、治療効果には個人差があるうえ、病気の進行が速い方もいますので、胸膜中皮腫の余命の予測は難しいのです。ご心配でしょうか、率直に主治医にお尋ねになることをお勧めします。医師は、患者さんの病気のタイプや治療効果などを見ながら、可能な範囲で病気の進行を予測します。



**Q3** 胸膜中皮腫と診断されてショックで茫然としている。治療やいろいろなことを決めなくてはならないのに、考えがまとまらない。

**A3** 胸膜中皮腫と診断された患者さんやご家族は、例外なくショックを受けます。不安になったり、混乱したり、眠れなくなるのは、自然な反応です。精神科や心療内科でカウンセリングや不眠治療を受けたり、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会に相談するなど、気持ちを整理することは、闘病生活を始めるうえでとても重要です。特に治療選択にあたっては、混乱したり気が急いていると、良い決断ができません。どんな時でも納得のいかない治療をすることがあってはいけません。急いで決めずに、周りで支援してくれる人を探し、混乱している時こそ、患者さんやご家族の気持ちを落ち着かせて、この困難を乗り切る体制を整えましょう。

**Q4** 絶望させたくないで、患者本人でなく家族に告知してほしい。

**A4** ご家族が代わりに治療選択を希望される場合がありますが、多くの場合、ご家族の希望と患者さんの希望は一致しません。病状が悪化すれば患者さんは自分が嘘をつかれていたことに気づいて、一層苦しみます。しかし、一概に告知といっても、伝え方はいろいろです。どのように伝えてほしいか、どのようなことを心配しているかを主治医に話してみましょう。

## Aさんの決断

Aさんが診断された時、中皮腫はすでに手術ができないほど進行していました。娘さんが中皮腫を治す治療法を探している時に、中皮腫でご家族を亡くしたご遺族に会いました。「中皮腫に効くといわれる化学療法が効かなくなった時、治りたい一心でさまざまな化学療法を試したところ、みるみる弱って命を縮めた」と語るご遺族に、娘さんはどうして良いのか途方にくれました。ご自身も乳がんの闘病中で、がんと正面から向き合った経験をもつ娘さんは、悩んだ末、正直にAさんに事実を伝えました。Aさんは、ショックを受けながらも「治らないなら、苦痛の多い治療はせず、なるべく家族と過ごしたい」と希望されました。「諦めずに治療法を探そう」と勧めるご家族もいましたが、家族みんなで話し合い、結局、緩和ケアを受けながらAさんの希望通りご自宅で過ごされました。Aさんにご家族は、悲しみの中にも、穏やかでかけがえのない濃密な時間を過ごすことができました。娘さんは、その時の経験を次のように語っています。「中皮腫を宣告された時、特に進行している場合は、患者と家族には、絶望感しかありません。それでもその絶望感の中から光を見つける事がとても大事です。そして、光を見つけるためには悲しくつらいですが、迫ってくる死を認め、受け入れるところから始めるしかありません。患者、家族共にそれが出来なければ、光を見つけること、すなわち残された時間を大切に過ごすことはできないのではないかと思います。口で言うのは簡単ですが、本人が自分の死を認め受け入れるのは大変な事だと思います。振り返ってみれば、父はよく、死を受け入れる事ができたと思い、尊敬します。父は、中皮腫を受け入れたことにより、緩和ケア医療に携わる方たちのおかげで、恐怖のなかにありながらも、穏やかに過ごせたのではないかと思います。」

**Q5** どうしても手術をしてほしいのにしてもらえない。

**A5** 医師は、患者さんの病状に合わせて最善の治療方法を検討します。主治医が、手術の適応ではないという判断をした場合は、手術をすることによって、患者さんの余命が短くなったり、命が危険に冒されるということです。胸膜中皮腫の手術は、体への負担が大きいうえ、高度な技術と経験が必要な難しい手術です。また術後は、息切れ、動悸などが長期間にわたって続きます。手術を行うことが患者さんにとって最善かを判断するのは簡単ではありません。経験の浅い医師が手術適応の判断や施術を行えば、患者さんの命を縮めますので、必ず中皮腫治療の経験豊富な専門医に相談してください。

**Q6** 新しい抗がん剤を試したいが、命を縮めないか？

**A6** 抗がん剤は、中皮腫細胞だけでなく、正常な細胞にも副作用を起こします。副作用があっても中皮腫細胞が小さくなれば余命は延びるかもしれませんが、そもそも中皮腫細胞を攻撃することのできない抗がん剤を投与しても、体に負担が生じるばかりです。そうなれば胸膜中皮腫と戦う潜在的な力が弱まり、QOL（生活の質）が落ち、余命を短くしてしまいます。化学療法はむやみやたらに行うのではなく、中皮腫細胞を小さくする可能性があって初めて試みる価値がありますので、そのくすりが胸膜中皮腫に対して効果のある抗がん剤なのか、主治医によく確認しましょう。



**Q7** 胸膜中皮腫に効く民間療法、食べ物、サプリメントはないか？

**A7** 胸膜中皮腫治療に効果のある民間療法、食品、サプリメントについての報告はありません。末期がんに対する効果をうたった高額商品もあるようですが、安全性が不確かなうえ、効果の科学的根拠はありません。マッサージ、鍼治療、ヨガなど、体への悪影響がなく、リラックス効果のある健康増進の方が安全です。



**Q8** 胸膜中皮腫の最期はどうか？

**A8** 症状をうまくコントロールすれば、最期の数日前までトイレに行き、ご家族と話をし、ご飯が食べられます。ただし、ひとたび症状が出ると進行が速いので、症状は我慢せずに軽いうちから対処することが大切です。欧米には症状をコントロールする人の方が長生きするという研究結果があるそうです。

**Q9** 石綿（アスベスト）を吸った覚えがないのに、なぜ胸膜中皮腫になったのか？

**A9** 胸膜中皮腫のほとんどは、アスベストによっておこると考えられています。アスベストにばく露しやすい職業は、アスベスト吹付け業、建物解体業、配管工、ボイラー業、電気配線工、アスベスト製品製造業などが知られていますが、学校の建物にはアスベストが使われていたため、教師も発症しています。また、尼崎のように近くのアスベスト製品工場からのばく露によって多数の患者さんをだしたこともあります。しかし、アスベストは目には見えないほど小さいものなので、大量に飛散していても気づかれにくく、ご本人が気づかないうちにばく露している可能性もあります。これまでのお仕事やお住まいから、ばく露の可能性を突き止めるお手伝いを、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会がしています。

**Q10** 同じ病気の患者さんと話をしたり、情報交換がしたい。

**A10** 胸膜中皮腫は、日本全国で年間1500名と珍しい病気のため、病院で同じ病気の患者さん同士が出会うことは少なく、そのうえ個人情報保護の観点から医療機関では患者さんの紹介をしないことが多いので、患者さんやご家族が孤立しがちで、気持ちを共感し合





う機会がほとんどありません。中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会は、全国に支部があり、患者さん同士の交流会を行っているのをお問い合わせください。

#### Q11 長期生存している人はいるか？

**A11** いらっしゃいます。胸膜中皮腫の診断技術が進んだことやペメトレキセドとシスプラチンの併用化学療法の開発により、以前よりも長生きをされる患者さんが増えました。診断から5年以上生存されている方もいます。長生きするようになっただけでなく、患者さんがご自分に合った治療やケアを病院やご自宅

で受けられるようになるなど、患者さんご家族にとって選択肢が広がっています。新しくすりの開発も行われています。長期生存される患者さんに共通していることは、胸膜中皮腫の診断や治療に卓越した医師とよく話し合い、効果が期待される治療法を、病状や体力に合わせて慎重に選んで実施していること、そして、前向きにいきいきと過ごしていることです。胸膜中皮腫の患者さんで、趣味の山登りや海外旅行を楽しんでいる方もいますし、症状が出て緩和ケアを受けながら、お仕事を続けている方もいます。病気に心が打ちのめされることがあっても、希望をもって毎日を大切に過ごされている方の生きる力かもしれません。



#### Q12 家族間で治療についての意見が合わず困っている。

**A12** 患者さんご家族で、治療に関する意見が分かれることは、よくあることです。「副作用の強い治療はしたくない」と思う患者さんに対して、ご家族が「諦めずにいろいろな治療を試してほしい」というご相談もよくあります。ご家族にすれば、患者さんを治したい一心で提案されるのですし、それがわかっているからこそ、患者さんは嫌だとはいいにくいのです。こんな時こそ、冷静になること、患者さんご家族がお互いの気持ちや不安を語り合うことが大事です。まずは、治療について情報を整理してみましょう。

- ①検討している治療法の効果がどれ位あるのか
- ②治療効果が期待できそうな場合、どのようなリスクや副作用があるのか
- ③その治療を行ったら、患者さんの生活にどれ位影響が出そうなのか
- ④これらを総合的に考えて、その治療を行う意味があるのか

わからないことがあれば、主治医に質問してください。そのうえで、セカンドオピニオンを受けるのもいいでしょう。次に、これらの情報を患者さんご家族がよく理解したうえで、患者さんご本人が治療を受けたいのかを決めましょう。もしまだ患者さんご家族の意見が分かれるなら、患者さんが治療を受けたくない（あるいは受けたい）理由をよく聞いてください。治療を受けるのは患者さんなのですから、ご家族が無理強いしてはいけません。最終的には、治療を受ける患者さんの希望を尊重するのが一番良いと思います。

#### Bさんと主治医

Bさんは、胸膜中皮腫と診断されてからも、常に心の平静を保つことができた方でした。Bさんを支えたのは、主治医でした。Bさんの主治医は、Bさんの病状について真実を伝え、治療に最善を尽くし、どのような質問にも誠実に答え、Bさんの不安な気持ちをありのままに受け入れてくれました。「医師は患者の身体だけを診るのではなく、心も診る」という言葉のとおり、主治医は中皮腫を治療するだけでなく、Bさんの心も癒したのです。「念のためにセカンドオピニオンを」とご家族が薦めても、「先生からセカンドオピニオンやサードオピニオンをもらっているから必要ない」と言い切ったBさんでしたが、ほかならぬ主治医から「ほかの医師の意見を聞くのは、悪いことではありませんよ」といわれて、ご家族と共にセカンドオピニオンに臨みました。セカンドオピニオンでは、病気の状態や今後の治療についての助言を受け、気がかりなことや確かめたいことについて質問することができました。また、セカンドオピニオンを機に、Bさんご家族はそれぞれの思いを伝えあい、これからどのように生きていきたいかを話し合うことができました。Bさんご家族は、セカンドオピニオンを薦めてくれた主治医に感謝し、ますます信頼するようになりました。「もう効果が期待できる抗がん剤がありません」と主治医に告げられた時も、Bさんの心は揺れることなく、「先生を信じて任せます」と応えました。後にBさんは、幸運にも中皮腫の新しいすりを開発する治験に参加できたのですが、ひどい副作用のために途中で断念せざるを得ませんでした。くすりへの期待が大きかっただけに、止めなくてはならなかった時の落胆は大きかったと思います。それでもBさんは「お陰様で、治験まで受けることが出来た」と主治医に感謝しました。主治医を信頼していたBさんは、迷いなく治療を受け入れ、いつしか病気をもち入れることができるようになったのです。Bさんは当初の予測よりも長く生存され、ご家

族とたくさん充実した時間を過ごし、ご家族に慈しみの言葉を注ぎました。残念ながらBさんは亡くなりましたが、Bさんと過ごした時間と慈しみ深かったBさんの思い出が、今もご家族の心を癒しています。奥様は、「主人が中皮腫を発症して亡くなったことは大変に残念ですが、良い医師、良い仲間、良い言葉に出会いました。自分がつらい時でも私と娘、孫たちを愛して、皆の幸せを願ってくれた夫の心が感じられます。」と語っています。

(長松康子)



## 石綿による疾病の労災補償

石綿は、極めて細い繊維で、熱や摩擦などに強く、丈夫で変化しにくいという特性を持っていることから、過去に石綿が大量に輸入され、さまざまな工業製品に使用されてきました。

このため、石綿の輸入業務に関わった方や石綿製品を取り扱う事業（建設業、造船業など）で仕事をしたことがある方は、石綿を吸い込んだ可能性が高いと言えます。また、作中に石綿を吸い込んだ方が持ち帰った作業着などに付着した石綿を、その家族が吸い込み、病気になることもあります。

石綿を吸い込むことにより発症する疾病には、中皮腫、肺がん、石綿肺、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水などがありますが、中皮腫は石綿による疾病の代表的な疾病であり、中皮腫を発症した症例の約70%以上に職業性の石綿ばく露があるという報告があります。また、石綿肺や肺がんと比べて低濃度のばく露でも発症するリスクがあるため、環境ばく露や家庭内ばく露でも発生するという報告もあります。さらに、石綿の初回ばく露から発症するまで平均40年と長い潜伏期間が特徴です。

中皮腫の労災認定ですが、石綿を吸い込む作業に従事した労働者に発症した胸膜、腹膜、心膜または精巣鞘膜の中皮腫であって、胸部エックス線写真で、第1型以上の石綿肺所見があるか、石綿を吸い込む作業に1年以上従事した場合に、業務上疾病として取り扱われ労災補償の対象となります。

また、石綿を吸い込む作業の従事期間が、1年に満たない場合や、胸膜、腹膜、心膜または精巣鞘膜以外の中皮腫を診断された場合、最初の石綿を吸い込む作業を開始したときから10年未満で発症した中皮腫については、労働基準監督署で必要な調査を行った後、厚生労働本省において、医師等の専門家による検討を行い、業務上疾病として取り扱えるか、どうかの判断をすることとなっています。

中皮腫は診断が困難な疾病とされています。認定に当たっては、病理組織検査結果に基づき、中皮腫であるとの確定診断がなされていることが重要ですが、

病理組織検査が実施できない場合には、臨床検査結果、画像所見、臨床経過、他疾患との鑑別など総合して判断されます。

前述のとおり、中皮腫は潜伏期間が長い病気なので、御自身の病気が石綿に由来するものであることに気が付かないケースがあるかもしれません。主治医等から「この病気は石綿が原因かもしれません。」とか「仕事で石綿を使ったことはありますか。」と言われた場合には、お近くの労働基準監督署まで御相談ください。

最後に、石綿が原因の病気になっていても、過去に石綿に関する職歴がある場合には、年に2回無料で健康診断を受診できる「石綿健康管理手帳」の交付を受けられる場合があります。健康管理手帳の交付は、都道府県労働局が行いますので、お近くの労働局に御相談ください。

（厚生労働省職業病認定対策室）



## 石綿健康被害救済制度について

中皮腫にかかった方は、石綿健康被害救済制度の対象となります。

石綿健康被害救済制度は、「石綿による健康被害の救済に関する法律」に基づき、石綿による健康被害に係る被害者等の迅速な救済を図ることを目的に、労災補償等の対象とならない方に対する救済給付の支給を行う制度です。対象となる疾病に罹患し、一定の基準を満たしたと認定された場合に、救済給付を受けることができます。

制度の対象となる疾病（指定疾病）は、石綿を原因とする

- ①中皮腫
- ②肺がん
- ③著しい呼吸機能障害を伴う石綿肺
- ④著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚 の4疾病です。

救済給付を受けるためには、申請書類等を作成し独立行政法人環境再生保全機構等に提出する必要があります。申請がされた場合、環境省において、医学的判定が行われることになります。

中皮腫は、診断が困難な疾病であるため、臨床経過やエックス線検査・CT検査のほか、病理組織診断によって、中皮腫の確定診断がされていることが重要となります。そのため、判定に当たっては、病理組織学的検査結果等で、確定診断が適正になされていることの確認が必要になります。しかしながら、実際の医療現場においては、細胞診で特殊染色を実施した場合には、その他の胸水の検査データや画像所見等を総合して診断できる例もあるとされているなど、病理組織学的検査が行われていない事案も少なくないと考えられることから、判定に当たっては、原則として病理組織学的検査による確定診断を求めるものの、病理組織学的検査が行われていない例においては、臨床所見、臨床経過、検査結果、他疾病との鑑別の根拠等を求め、専門家による検討を加えて判定し

ます。

救済給付の内容は、医療費（自己負担分）、療養手当（103,870円／月）、葬祭料（199,000円）、救済給付調整金（支給された医療費及び療養手当の合計額が2,800,000円に満たない場合、遺族に対して差額を支給するもの）となっています。

申請に必要な手続きの詳細については、独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部にお問い合わせください。

### 問い合わせ先

独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部

〈石綿救済相談ダイヤル〉

TEL：0120-389-931（フリーダイヤル）

受付時間 9：30～17：30（土・日・祝・年末年始12/29～1/3を除く）

（環境省石綿健康被害対策室）



## 胸膜中皮腫患者さんにご家族に 寄り添って思うこと

私が中皮腫の患者さんの支援活動を始めて13年になります。この間に会った患者さんと家族は500人を超えます。当初は「24時間電話 OK です」といつてサポートを始めました。なぜなら、中皮腫の患者さんは緊急性が高いからです。予測通り、私の携帯電話は時間に関係なく深夜でもなり響きました。容体が悪くなり「父が人工呼吸器装着を勧められましたがどうしましょう」という相談もありました。ご逝去の連絡も数えきれないくらいありましたが、その中でとても記憶に残る言葉もありました。

中皮腫を発症した母親の治療法にかなり迷走していた T さんから深夜に入ったメールには「たったいま、母が静かに旅立ちました」とだけありました。その短い言葉に、万感の想いが去来しました。太陽の様な存在だった母親が中皮腫を発症し、治療法はない、アスベストを吸った原因も不明で、世界中の不幸が一度にやってきたような状態になった T さん一家。当初私は可能な限り T さんに寄り添うことを決意しましたが、患者の容体と共に一喜一憂する家族のサポートは大変でした。T さんたち家族は「必ず助けたい」と願って幾度かの転院を繰り返し、治療法を模索しましたが、最後にたどり着いたのはあれほど拒否していた「緩和ケア」でした。病院を訪問した私に「この病棟に入って本当に良かったです」と語った T さんの笑顔は清々しさを感じました。発症から8カ月の間に繰り返し広げてきた壮絶な闘いを終えてやっとたどり着いたのです。それから15日後に「旅立ち」のメールが届き、私は「間に合ってよかった」と思いました。

愛する家族との哀しい別れにどのような慰めの言葉もないけれど、せめて心を込めたお見送りをしてほしいと願います。旅立つ者が安心できるように、遺

される者にも「覚悟」をもって臨んでほしいと願います。その覚悟を決めるためのお手伝いを、私たちがさせて貰っているのだと思います。もちろん、お別れの時の覚悟だけではありません。生きてゆく覚悟も必要です。中皮腫という病気と付き合いながら生きてゆく覚悟も、並大抵ではありません。それを支える家族の愛情も大切です。しかし、家族だって疲れることがあります。そのような時には、私たち「患者と家族の会」の輪の中で心を癒してほしいと願っています。自身のつらい体験を乗り越えて、今では他の患者と家族の心配をする仲間がたくさんいます。彼らは自身の経験が他の患者と家族のサポートに繋がったとき、大きな喜びを感じるのです。

中皮腫に罹患した患者と家族はとても不安で孤独です。そのような時「一緒に頑張ろうね！」の一言が心の特效薬になります。医療行為は何もできないけれども、心のサポートはできると信じています。私は毎月ある機関誌で「それぞれのアスベスト禍」と題して患者と家族の闘いの記録を紹介しています。「アスベストショック」から通算すると100回を超えました。この間多くの方と出会いがありましたが、さまよう心が辿りつく場所はおなじ様な気がします。でもそこに辿りつくまでには、それぞれの葛藤があり、それぞれの道があります。このように、一度だけの人生の中で多くの命と向き合うことが出来る私は、果報者なのかもしれません。

(中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会 古川和子)



## 医師の立場から胸膜中皮腫患者さんにご家族に寄り添って思うこと

現在、私はがん専門病院で勤務し、主に肺がんや中皮腫などの胸部に発生する悪性腫瘍の患者さんを診療しています。

中皮腫患者さんご家族の皆さまには、「中皮腫」という聞き慣れない病名を突然知らされて驚き、不安やつらい思いを抱いて過ごされていることと思います。このハンドブックを手にとっていただいたのは、中皮腫という病気を正しく理解し、少しでも不安を和らげるためではないでしょうか。最近、インターネットをはじめテレビや雑誌などでたくさんの医療情報が飛び交っています。24時間365日いつでも簡単に入手でき、便利な世の中になったと感じます。受診される患者さんの中には、インターネットや本などでしっかり病気のことを調べられ、中には我々も知らないような最新情報を教えて下さる方もいらっしゃいます。医師としては、難しい病気のことをしっかり調べられ、正しくご理解いただけていることに大変助かっております。もちろん、あらかじめ病気について得た知識は、患者さんご本人やご家族にとっても医療者からの説明を理解する上での助けになります。一方で、古い情報や誤った情報によって、逆に混乱する患者さんもいらっしゃいますので注意が必要です。このハンドブックは、単に情報を提供するだけでなく、患者さんご家族の気持ちを支える一助になればという思いが込められています。それというのも、中皮腫は、患者さんの体だけでなく、心にも衝撃を与える病気だからです。

中皮腫のような悪性疾患と診断された患者さんの心は、病気の経過とともに大きく変化すると言われています。そして、長年一緒に寄り添って過ごされてきたご家族も、患者さんと気持ちを共有するのが常です。まず告知を受けた患者さんは、「頭の中が真っ白になる」、「目の前が真っ暗になる」といった絶望感

や衝撃を体験します。その後、「自分ががんになるはずがない」、「何かの間違ひでは」といった現状を否定する気持ちや、「どうして自分だけがこのような病気に掛からないといけないのか」、「どうしてこのようになる前に見つけられなかったのか」という怒りの反応、さらには、「この先、自分はどのようなのだろうか」という不安な気持ちや、治療の副作用の心配、気分の落ち込みがおこるといわれています。そのため、ご家族から「本人には病気・病状のことを伝えなくて下さい」と要望されることがあります。しかし一番近くにいるご家族が、患者さんに隠し事をすれば、患者さんは自分の病状とご家族の説明が違うことに気づき、疑心暗鬼になったり、ご家族に打ち明けられない悩みを一人で抱え込んで、つらい気持ちがより強くなってしまいます。つらいかもしれませんが、患者さんは、さまざま心の変化を体験しながら、少しずつ病気のことを受け止めることができるようになるものです。しかし、その時に気持ちを分かち合えるご家族やご友人がいて相談できるなら、信頼のおける医師、相談ののってくれる看護師、そのほかの専門家が豊富な経験と正しい情報のもとに支援してくれるなら、どんなに心強いでしょう。中皮腫のような悪性の病気とつきあっていくにあたっては、患者さん、ご家族、医療スタッフの間で正しい情報を共有し、皆が同じ方向を向いて、お互いが支え合い、励まし合いながら闘病していくことが大切です。しかしながら、中皮腫は患者さんの数が少ないことから、情報も限られています。このハンドブックは、患者さんご家族が、困難な病気と闘う中で、正しい知識と支援を得る一助になればとの思いで、中皮腫の治療やケアの経験が豊富な医師と医療スタッフが患者さんご家族向けに作成したものです。中皮腫の闘病に役立てば幸いです。最後になりましたが、皆様の病状が少しでも良い方向に向かうよう心よりお祈りしております。



(上月稔幸)



## おわりに

このハンドブックの作成にあたり、趣旨に賛同して下さった、各領域の専門の皆様から原稿を寄せていただきました。紙面を借りてお礼申し上げます。

それぞれ立場は異なりますが、どの執筆者も少しでも患者さんやご家族のお役に立ちたいと考えています。1人で悩まず、あきらめずに、病氣と向き合っていただきたいと思います。

私たちは、より正確な診断、有効な治療、質の高いケアおよびサービスを届けることができるよう、引き続き努力していきたいと思っています。

岡山労災病院  
藤本伸一



## サイト一覧

### 中皮腫について知りたい

- 国立がん研究センターがん情報サービス  
<http://ganjoho.jp/public/cancer/mesothelioma/index.html>
- 冊子「中皮腫」(国立がん研究センターがん情報サービス)  
[http://ganjoho.jp/data/public/qa\\_links/brochure/odjrh3000000u0g-att/121.pdf](http://ganjoho.jp/data/public/qa_links/brochure/odjrh3000000u0g-att/121.pdf)

### 診断や治療の出来る病院を探す

- がん診療拠点病院検索サイト (国立がん研究センターがん情報サービス)  
<http://hospdb.ganjoho.jp/kyotendb.nsf/xpKyotenSearchCancer.xsp>

### 新薬開発の治験について調べる

- がん臨床試験検索サイト (国立がん研究センターがん情報サービス)  
[http://ganjoho.jp/public/dia\\_tre/clinical\\_trial/search/search1-1.html](http://ganjoho.jp/public/dia_tre/clinical_trial/search/search1-1.html)

### アスベストによる健康被害について公的支援を受けたい

- 厚生労働省「労働災害が発生したとき 労働者のかたへ」  
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/koyou\\_rondou/roudoukijun/zigyonushi/rousai/](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/koyou_rondou/roudoukijun/zigyonushi/rousai/)
- 環境省ホームページ「石綿(アスベスト)問題への取組」  
<http://www.env.go.jp/air/asbestos/>
- 環境保全再生機構「アスベスト(石綿)健康被害救済給付」  
<http://www.erca.go.jp/asbestos/index.html>

### 中皮腫患者会

- 中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会  
<http://www.chuuhishu-family.net/w/>

## 著者一覧

藤本伸一	岡山労災病院 腫瘍内科
青江啓介	山口宇部医療センター 腫瘍内科
岡部和倫	山口宇部医療センター 呼吸器外科
尾瀬 功	愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部
加藤勝也	川崎医科大学総合医療センター 放射線科
岸本卓巳	岡山労災病院 内科
上月稔幸	四国がんセンター 呼吸器内科
ヘレン クレイソン Helen Clayson	英国パーロウアスベスト疾患患者会主催、 中皮腫緩和ケア医師
田口耕太郎	山口宇部医療センター 放射線科
中川淳子	岡山労災病院 看護部
長松康子	聖路加国際大学大学院 看護学研究科
原 桂子	岡山労災病院 看護部
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

## 【胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズと QOL 向上のための支援】

研究協力者 小林 幸以 岡山労災病院 看護部  
研究協力者 原 桂子 岡山労災病院 看護部  
研究協力者 中川 淳子 岡山労災病院 看護部  
研究分担者 長松 康子 聖路加国際大学大学院 看護学研究科 准教授  
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長  
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

中皮腫患者の Quality of Life (QOL) 向上のためのケアニーズを明らかにすることは今後の看護ケアの向上に資すると考え、半構成的面接法を用いた質的帰納的研究を行った。胸膜中皮腫（以下中皮腫）患者に、診断から現時点まで時系列に沿って、体験、その時の気持ち、困ったこと、支えとなったあるいはしてほしかったケアについて自由に語ってもらった。分析はグラウンテッド・セオリー・アプローチに基づき実施した。その結果、すべてのプロセスにおいて中皮腫患者は絶えず先行きの見えない不安とともに生きているということが明らかとなった。その絶えず付きまとう不安について、患者に思いを十分語ってもらうことで明らかにすることが重要であり、中皮腫患者の思いを知り、そのケアニーズを理解すること、体調や気持ちの変化をいち早く察知し、どのような支援が必要かをタイムリーに検討することが患者の QOL 向上につながる。

### A. 研究目的

胸膜中皮腫（以下中皮腫）は胸膜に発生する悪性腫瘍であり、そのほとんどがアスベスト(石綿)によっておこる。2013 年の我が国の中皮腫による死亡は 1,410 件である<sup>1)</sup>が、今後も患者数は増加し 2000 年から 40 年間で男性だけでも 10 万人が死亡するとの予測もある<sup>2)</sup>。中皮腫はごく初期の外科療法以外に根治療法がなく、5 年生存率は 3.7%と極めて予後が悪い<sup>3)</sup>。また進行が速いため病氣と向き合う期間が短く、肺がんと比べて痛みや呼吸困難の出現頻度も高い<sup>4)</sup>。我が国は大量のアスベストを消費してきたが、欧米に比べてアスベスト関連疾患の発生が遅れたため、疾患や治療に関する情報が少なく、看護の歴史も浅い。そのため看護師は中皮腫に関する知識が不足しており肺がん患者と同様のケアを行っているのが現状である。岡山労災病院はアスベスト疾患研究施設であり、中皮腫患

者が多く在院する。しかし、診断された患者がどのような思いを抱え、どのような支援を望んでいるのか把握しきれないまま病状が進行してしまうこともあり、患者、家族が「周囲の中皮腫への理解がうすく孤独を感じる」「治療しても完治することがない」「医療従事者からしてもらえないことはない。見捨てられた」と感じているケースを経験する。

長松ら<sup>5)</sup>は、急激に進行する中皮腫においては、患者のケアに高度に専門的な知識と技術を要するとした上で、看護師の知識と経験不足によって効果的なケアを適切なタイミングで提供できず、結果として、患者への支援に失敗し看護師自身の心身の負担が増している現状を報告している。秋山<sup>6)</sup>は中皮腫患者への訪問看護の経験から、急速に症状が進む中で、Quality of Life (QOL) を維持しながらその人らしく過ごせるための調整が不足していると指摘している。



近年早期からの緩和ケア導入や先を見越したケアプラン作成が患者の緊張と症状の緩和に有効で、医療者との信頼関係構築やより良いエンドオブライフケアを可能にするということが実証されている。また、川井ら<sup>7)</sup>は、がん患者の真の訴えと患者の QOL 向上に必要な日常生活支援を、患者の主観的観点から具体的に理解することが重要だとしている。このように、がん患者のケアにおいては、患者の主観的なニーズと QOL 向上のための支援を、いち早く察知し、迅速に提供することが求められている。しかしながら、がんの中でも進行が速く、重篤な症状を呈する中皮腫について、経時的な患者のケアニーズや QOL 向上のための必要なケアについて調査した研究はほとんどない。そこで、中皮腫患者の QOL 向上のためのケアニーズを明らかにすることで、今後の看護ケアの向上に資すると考え本研究に取り組んだ。本研究の目的は、中皮腫患者がどのような思いを抱えているのかを知り、患者の QOL 向上のためのケアニーズを明らかにすることである。

## B. 研究方法

### 1. 研究デザイン

半構成的面接法を用いた質的帰納的研究

### 2. 研究対象

中皮腫と診断され岡山労災病院で治療中の入院患者のうち、研究内容を説明し同意を得られた患者。

### 3. 研究期間

平成 28 年 4 月～8 月

## 4. データ収集方法と分析方法

インタビューガイドを用いた半構成的面接調査で研究対象者に診断から現時点まで時系列に沿って、体験、その時の気持ち、困ったこと、支えとなったあるいは、してほしかったケアについて自由に語ってもらった。インタビューは治療開始前など患者の体調を十分に配慮し時期を決定した。一度の面接所要時間は 30 分以内とし研究対象者の同意を得て IC レコーダーに録音した。

分析はグラウンテッド・セオリー・アプローチに基づき実施した。まず研究参加者の語った内容を元に逐語記録を作成し、診断、治療選択、治療開始、入院中など、病気の進行にそって経時的に QOL 向上のために必要な支援について分析した。

## 5. 倫理的配慮

本研究は岡山労災病院倫理委員会での審査を受けて実施した。研究への参加は自由意志によるもので、拒否・中断が可能であり、研究参加者が中断を希望する場合は、直ちにデータを廃棄することとした。インタビューは個室・面談室を使用しプライバシーの保護に努めた。またデータは個人を同定しない形で使用し厳重に管理することとした。

## C. 研究結果

### 1. 研究参加者の概要と特徴 (表 1)

中皮腫と診断を受け当院で治療中の入院患者 4 名で、すべて男性であり、そのうち 2 名は県外から治療を受けるため入院していた。また石綿ばく露源は 2 名が職場で、1 名は近隣、他 1 名は原因不明であった。

(表 1) 研究参加者の概要と特徴

	年齢	性別	診断日	治療経過	補償・救済申請状況
A氏	61 歳	男性	2015.12 月	他院 (県外) で化学療法後、当院で外科療法	石綿救済法
B氏	65 歳	男性	2015. 4 月	他院 (県外) で化学療法後、当院で治験	労災補償
C氏	81 歳	男性	2016. 5 月	当院で初回から化学療法	労災補償申請中
D氏	72 歳	男性	2015. 4 月	他院で化学療法後、当院で治験	石綿救済法申請中

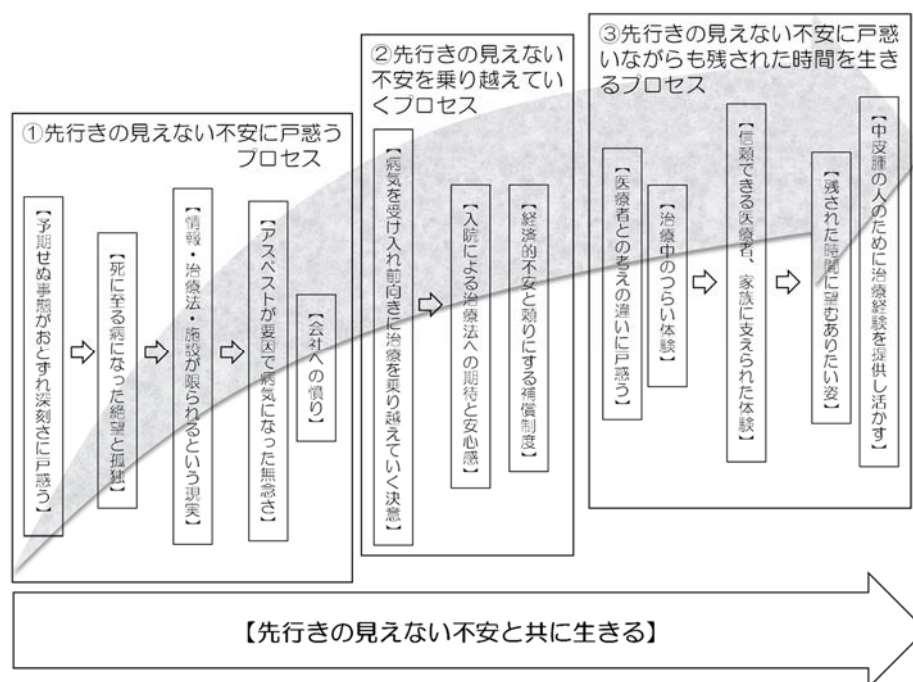
## 2. 分析結果

本文中の【】はカテゴリ、[]はサブカテゴリ、〈〉はコード、「」は研究参加者の発言を表す。

本研究では14 カテゴリ、33 サブカテゴリが生成された。それらの関連を中皮腫患者の先行きの見えない不安に対するストーリーライ

ンとして概念図（図1）を作成した。

分析の結果、中皮腫患者のケアニーズについては1) 先行きの見えない不安に戸惑う 2) 先行きの見えない不安を乗り越えていく 3) 先行きの見えない不安に戸惑いながらも残された時間を生きる 4) 先行きの見えない不安と共に生きるプロセスという4つに構造化された。



（図1）胸膜中皮腫患者の先行きの見えない不安に対する概念図

### 1) 先行きの見えない不安に戸惑うプロセス（表2）

中皮腫と告知をうけた患者は初期症状からは重篤な病気であることが予測できず、「まさか自分が」と【予期せぬ事態がおとずれ深刻さに戸惑う】、根治治療がなく予後の悪い病気になったことに対し、C氏は「これで終わりという感じ」を、B氏は「もう1,2年で死ぬんやと思った」と語られ、【死に至る病になった絶望と孤独】を感じていた。そして、中皮腫に対しての【情報、治療法、施設が限られるという現実】に直面し、患者本人が避けることの難しい【アスベストが要因で病気になった無念さ】と、やり場のない

【会社への憤り】を感じていることが明らかになった。

その中でも中皮腫特有といえる【情報、治療法、施設が限られるという現実】に着目すると、自らインターネットを使って疾患の情報収集するがA氏は「患者向けの情報がすくない」、D氏は「専門的な物が多く分かりにくい」、C氏は「専門的なことが何も分からないからこちらからは聞けない」と語られ、患者にとって有用な情報が得られず、周りに中皮腫を知る人がいないことで〈他の患者の経験を知る機会が少ない〉など、【少ない情報への戸惑い】がみられた。また、〈馴染みの薄い病院で治療することへの不安〉や〈治療先の選択、治療に至るまでに1

カ月の時間を要した＞など[治療のできる施設が限られる]ことや、「手術の成功率は50%以下、1番効果の見込める化学療法でも20%くらいしかないと言われた」とB氏が語られたことなど、

[選択できる治療法が少ない現実]に不安を感じていた。

(表2) 先行きの見えない不安に戸惑うプロセス

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
予期せぬ事態がおとずれ深刻さに戸惑う	今まで体験したことのない息苦しさや体調の変化に戸惑う	自覚はないが息苦しく歩けなくなりしゃがみ込む 寝た方が良く感じる初めての苦しさの体験 少し散歩したり階段を上るだけで感じる息苦しさ すぐに落ち着くが孫と遊ぼうとすると動けない 今まで感じたことがない前触れのない息苦しさ いつもと違う体調の変化に戸惑う 胸水が溜まり積になるだけでひどく咳がでる 普段と違うことに気付くすぐに病院へ行った 咳と息切れの原因が病院へ行き初めて分かった 何かあるかもしれないという説明 入院が必要なほど深刻な状況 名前は知っていたが正式な病名を聞き戸惑い落ち込む
	診断され事態が深刻だと気付く戸惑う	まさか自分という戸惑いと受け入れられない気持ち 風邪だと思っていたら病気になる戸惑う 自分になるとは予想していなかった アスベストとの関係性が全くないことへの戸惑い 中皮腫になった原因が分からないことへの戸惑い受け入れられない
	予期せぬ事態を受け入れられない気持ち	中皮腫と聞いて1、2年で死ぬと思ひ戸惑う 常に付きまとう死への恐怖 家族はさみしいと思ひたくないと思う 死に至る病になった絶望
死に至る病になった絶望と孤独	死に至る病になった絶望	中皮腫について調べると恐怖心を抱いた 病気が根絶できないということを悟る 自分が重篤な病気と知って大変なことだと思った これで終わりがかもしれないというショック
	中皮腫の告知におびやかされる命	身近な人に中皮腫の人はいなかった どうして自分だけがなったという無念さ
	自分だけがなってしまった中皮腫	父親が同じ病気だったからある程度知っている 中皮腫は厳しい病気という程度の認識で詳しく知らない 診断を受けるまでに中皮腫が予後の悪い病気ということは知っていた 中皮腫についてより裁判や補償のことの方が印象強い 中皮腫という病気に対する患者向けの情報が少なく不安が強い 中皮腫のことは診断後アスベストと深く関係がある病気と知る インターネットを使って疾患の情報収集 情報不足による治療選択への戸惑い 他の患者の経験を知る機会が少ない 家族が調べてセカンドオピニオンについて知る 治療先の選択、治療に至るまでに一か月の時間を要した 馴染みの薄い病院で治療をすることへの不安 治療環境の選択に対する心配 ここでの治療が終わったら家から近い前の病院へ戻りたい 中皮腫の手術は難しいため薬で治療すると勧められる 抗がん剤の効果がなくなり新たな治療法を選択 リスクが高いため手術という選択肢はない 選択できる治療法が少なく治療効果が悪いという事実
情報・治療法・施設が限られるという現実	少ない情報への戸惑い	職場環境が要因で病気になった無念さ アスベストの現場で働いてきた記憶 アスベストにばく露したと思われる父親の職場
	治療のできる施設が限られる	中皮腫の手術は難しいため薬で治療すると勧められる 抗がん剤の効果がなくなり新たな治療法を選択 リスクが高いため手術という選択肢はない 選択できる治療法が少なく治療効果が悪いという事実
	選択できる治療法が少ない現実	職場環境が要因で病気になったことに対する無念さ アスベストは研究室にいたときに使う程度 20年くらいアスベストを取り扱っている職場で働いた 朝から晩まで働いた記憶 幼少期に数回父親の職場に行った思い出 父親の作業服から石綿はく露した疑い 父親と同じ職場だった中皮腫の叔父さんと自分は同じ症状
アスベストが要因で病気になった無念さ	職場環境が要因で病気になった無念さ	職場環境が要因で病気になったことに対する無念さ アスベストは研究室にいたときに使う程度 20年くらいアスベストを取り扱っている職場で働いた 朝から晩まで働いた記憶 幼少期に数回父親の職場に行った思い出 父親の作業服から石綿はく露した疑い 父親と同じ職場だった中皮腫の叔父さんと自分は同じ症状
	アスベストの現場で働いてきた記憶	職場環境が要因で病気になったことに対する無念さ アスベストは研究室にいたときに使う程度 20年くらいアスベストを取り扱っている職場で働いた 朝から晩まで働いた記憶 幼少期に数回父親の職場に行った思い出 父親の作業服から石綿はく露した疑い 父親と同じ職場だった中皮腫の叔父さんと自分は同じ症状
	アスベストにばく露したと思われる父親の職場	職場環境が要因で病気になったことに対する無念さ アスベストは研究室にいたときに使う程度 20年くらいアスベストを取り扱っている職場で働いた 朝から晩まで働いた記憶 幼少期に数回父親の職場に行った思い出 父親の作業服から石綿はく露した疑い 父親と同じ職場だった中皮腫の叔父さんと自分は同じ症状
会社への憤り	アスベストを取り扱う会社への怒り	昔は会社への怒りがあった 労災申請に会社は消極的な態度 会社の補償制度への不満 会社への感謝の思い
	会社の補償制度への不満	昔は会社への怒りがあった 労災申請に会社は消極的な態度 会社の補償制度への不満 会社への感謝の思い
	仕事に対する感謝の思い	昔は会社への怒りがあった 労災申請に会社は消極的な態度 会社の補償制度への不満 会社への感謝の思い

## 2) 先行きの見えない不安を乗り越えていくプロセス (表3)

先行きの見えない不安に戸惑いながらも【病気を受け入れ前向きに治療を乗り越えていく決意】をし【入院による治療法への期待と安心感】を強く感じていた。また、今後の予測がつかない

いたため医療費や交通費に対して【経済的不安と頼りにする補償制度】への思いが明らかとなった。

中でも注目する点は、中皮腫患者は【入院による治療法への期待と安心感】を強く感じているという事である。治療法が少なく、治療できる施設が限られているという状況の中で、やっ

と治療が出来るという思いで入院し、A氏は「専門の病院と聞いたから安心しています」、C氏は「病院を信頼して頑張っています」など、専門の病院でく治療が受けられることへの安堵感や、B氏から「今、自分にはこれ（治療）しか

ないので、もうやるしかないです」や、D氏からは「新しい薬や選択肢が増えれば希望が湧く」とく新しい治療で病状が少しでも軽くなることを願う」といった、[治療への期待]が語られた。

(表3) 先行きの見えない不安を乗り越えていくプロセス

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
病気を受け入れ前向きに治療を乗り越えていく決意	治療を乗り越えていく決意	医師と相談し納得した治療をしたいという強い思い 選択した治療に対する意気込みの強さ、決意 どんな不安があっても乗り越える覚悟 手術で完治する期待が大きくリスクはあるが耐えられるという思い 根絶することは難しいと理解して病気が少しでも良くなることを願う 病気を受け入れ前向きに頑張ってみようと思う治療への決意
	病気を受け入れ前向きに過ごそうとする意志	受け入れようとする気持ち 病気に対する理解も増し前向きに過ごそうとする意志 病気になったのは仕方のないことと受け入れようとする思い
	頼りにする補償制度	労災認定、補償制度は申請中 労災補償制度があり経済的負担はない 認定に関してはスムーズに受け入れられたのでストレスはない
入院による治療法への期待と安心感	入院による安心感	入院生活はいざという時に安心できる 治療に対しての期待が高く遠方からの通院でも苦痛はない 入院していた方が安心して療養生活の苦痛は少ない 受け入れられない気持ちと治療への期待
	治療への期待	治療が受けられることへの安堵感 新しい治療法が増えることに希望を持ち支えられる 新たな治療法の選択・期待 治療の効果が高いため期待する気持ち 新しい治療で病状が少しでも軽くなることを願う 治療が合ったおかげで現在は十分に生活できる体調 現治療法を決意したことへの満足感 経済的不安があり早く働きたいという思い 今後の予測がつかない
経済的不安と頼りにする補償制度	治療費や家族の生活費等の経済的不安	

### 3) 先行きの見えない不安に戸惑いながらも残された時間を生きるプロセス (表4)

治療への期待を胸に入院するが、A氏は「先生に治療に耐えられるように見えないと言われた」、B氏は「前の病院の先生に見放されたような気もする」など【医療者との考えの違いに戸惑う】思いがみられた。そして化学療法や手術など治療後の副作用や予後に対する不安、前医での【治療中のつらい体験】について語られた。その中で、【信頼できる医療者、家族に支えられた体験】が患者の支えとなり、【残された時間に望むありたい姿】を考えることができ、【中皮腫の人のために治療経験を提供し活かす】という思いが明らかとなった。

ここで注目したのは中皮腫患者が実際に体験した【信頼できる医療者、家族に支えられた体験】と、そこから見出した【残された時間に望むありたい姿】である。A氏は「専門の看護師さんがこうしなさいって適切なアドバイスをくれたこと」、D氏は「看護師さんが専門的に教えてくれたり、献身的にしてくれて安心です。」と

＜看護師が専門的、献身的に対応してくれて安心した＞など中皮腫のことをよく理解して関わってくれる看護師が支えになっていること、すなわち＜病院、医療者への信頼や安心感がある＞という【療養生活で医療者に支えられた体験】が語られた。また、C氏は「先生を信頼しています。お任せしているので」、D氏は「先生に頼らんとどうにもなりません」など＜病院、医師への期待、安心感＞を語られ、【信頼できる医師の存在】が支えになっていることが分かった。A氏は「何かあったら家族が調べてくれるので安心してしています」、B氏は「息子が補償とかに詳しいので任せている」と、＜何かあれば家族がサポートしてくれる安心感＞や、C氏は「自分が落ち込んだ時には家族が支えになっています。面会に来てくれると安心します」、D氏は「家族が心配してくれることが心の支えです」とく家族の支えが頼りで不安がある時は側にいてほしいなど【頼りになる家族の支え】について語られた。患者にとって【信頼できる医療者、家族に支えられた体験】が何より心の支えになっていた。

B氏は「友人との時間が楽しみ。このままの状態以最悪でもおってほしいなあと思う。やり残したことがないようにしたい、自分のデータを参考に胸膜中皮腫の人がちょっとでも気分が楽になってくれたらありがたい」と＜残された時間の大切さ＞について語られ、また情報が少

ない他の中皮腫の患者の為に＜情報提供をおしまない＞ことで【中皮腫の人のために治療経験を提供し活かす】という、【残された時間に望むありたい姿】が語られた。

(表4) 先行きの見えない不安に戸惑いながらも残された時間を生きるプロセス

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
医療者との考えの違いに戸惑う	医療者との気持ちのズレに戸惑う	医師の治療に対する考え方の違いに戸惑う 見放されたという思い 前医との関係も大切にしたい 医療者とも気持ちのズレ
	他者から見た自分に対する不満	他人から第一印象で弱々しく見られた 自分のことを理解してもらえていないことへの不満 口に合わない病院食
治療中のつらい体験	治療中のつらい体験	化学療法による副作用を体験し苦痛 初回の副作用が強すぎて通常クール通り治療が行えなかった 便秘による食欲低下
	副作用に対する不安	化学療法による身体的変化 薬が効かないのは精神的な要因が関与している 副作用に対する不安・苦痛
信頼できる医療者、家族に支えられた体験	療養生活で医療者に支えられた体験	病院、医療者への信頼や安心感がある 看護師の丁寧親切な対応、日常会話、優しさに支えられた体験 療養生活の支えは身近な看護師 専門、認定看護師の存在 医療者との関係性やサポート体制があり安心できる 看護師が専門的、献身的に対応してくれて安心した 体調が変化したときの対処法を具体的に指示してほしいという要望
	信頼できる医師の存在	病院・医師への期待、安心感 医師が病状に合わせた治療法や治療先を探してくれたという安心感 医師との信頼関係は良好 一番の心配は医師との信頼関係を失うこと 見放されたくないという思い
	頼りになる家族の支え	家族の支えが頼りで、不安がある時は側にいてほしい 何かあれば家族がサポートしてくれる安心感 家族が心配してくれているということが支えになっている 家族が面会に来ると安心する
残された時間に望むありたい姿	自己を肯定し治療に励む	自分の体力に自信がある 免疫力を上げるための行い
	残された時間に望むありたい姿	残された時間の大切さ 前向きに生きたいという気持ち 人に迷惑をかけなくて良いと思うほどの体調 人の手を借りずに生活できる状態を長く保ちたい 友人との時間が今の楽しみ 死ぬまでにやり残したことがないようにしたい 起こりえる状況の記録整理
中皮腫の人のために治療経験を提供し活かす	中皮腫の人のために治療経験を提供し活かす	情報が少ない中皮腫の人の為自分のデータを提供する 情報提供をおしまない 今までの治療の経験を活かそうとしている

#### 4) 先行きの見えない不安とともに生きるプロセス (表5)

すべてのプロセスに共通してみられたのが【先行きの見えない不安と共に生きる】であり、これを中核カテゴリーとした。＜予期せぬ事態(診断)＞から＜中皮腫という病気に対する情

報が少ない＞こと、＜選択できる治療法が少なく、治療しているのに改善されない症状＞、＜予後への不安＞などが語られ、それぞれのプロセスでつきまとう【先行きの見えない不安】と戦いともに生きていることが明らかになった。

(表5) 先行きの見えない不安とともに生きるプロセス

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
先行きの見えない不安と共に生きる	先行きの見えない不安	予期せぬ事態(診断)
		診断を受けて病気についてすぐ知りたい気持ち
		中皮腫という病気に対する情報が少ない
		死に至る病になった絶望
		何かあるかもしれないという説明
		なかなか診断がつかず何か大きな病気になっているのではという不安
		前医では治療が出来ず大きな病院へ紹介された
		病気が根絶できないということを悟る
		自分が重篤な病気と知って大変なことだと思った
		選択できる治療法が少なく、治療しているのに改善されない症状
		化学療法による身体的変化
		家にいると体調を気にして不安になる
		術後の経過や日常生活に対する不安
		予後への不安

#### D. 考察

本研究では、中皮腫患者の様々な苦悩が語られた。研究参加者からは、病気のことを知りたい、誰かに聞いてもらいたいという思いが強くみられた。鶴若らは<sup>8)</sup>「語る行為には、語ることによる意味の生成が含まれている。人間は自分が置かれている状況や経験を、物語を作るようにして意味づける」と述べている。患者は語ることによって、今までの自分の経験や思いを整理することができ、この先の自分のことを考えることができると言える。また長松は中皮腫患者との関わりについて「中皮腫患者が体験する恐怖に耳を傾け、必要な時に支援の手を差し伸べることで、患者と家族にとって医療従事者が示す情熱と共感、何よりも重要な意味をもつ」と述べている<sup>4)</sup>。中皮腫患者においては、入院の時点で患者に十分に思いを語ってもらうことで、そこに至るまでの背景やそれに伴う苦悩を知り理解することがより重要である。

また、選択できる治療法が少なく、治療できる施設に限られるという問題に直面した中皮腫患者は、ようやく治療が開始できるということが希望となり、治療に対して前向きに強い期待感を持っていることが明らかになった。近年中皮腫に対する新規薬剤も導入されつつあり、新たな治療法への期待も高まっている。このことから中皮腫患者が多く入院する病棟看護師には、患者の前向きな思いを支えるため患者の知りたい情報を提供できる専門知識が求められ、また医師や他職種と情報共有し、サポート体制を充実させることが必要である。

中皮腫患者は周りの人に自分のことを理解し

てもらえないという孤独感や、治療開始に伴いその副作用による苦痛を体験し、体調の変化に対しこれからどうなっていくのかという不安を抱えている。その中でも残された時間を懸命に前向きに生きようとしており、家族や医療従事者の存在が患者の支えであることが明らかになった。長松は「自分自身で治療や人生の過ごし方を決めることは不要な緊張を和らげ、患者自身のコントロール感を蘇らせ、人間関係を向上させ、よいエンドオブライフケアを可能にする」と述べている<sup>4)</sup>。残された時間をどのように過ごしたいかは人によって異なるが、自己実現に向けての希望は様々であり、その思いを引き出し、実現に向けての支援を行うことが重要である。

本研究により、すべてのプロセスにおいて中皮腫患者は絶えず先行きの見えない不安とともに生きているということが明らかとなった。その絶えず付きまとう不安について、患者に思いを十分語ってもらうことで明らかにすることが重要であり、中皮腫患者の思いを知り、そのケアニーズを理解すること、体調や気持ちの変化をいち早く察知し、どのような支援が必要かをタイムリーに検討することが患者の QOL 向上につながると考える。

長松ら<sup>5)</sup>は、「患者は疾患に対する情報不足、重篤な症状、アスベストで発症したことによる無念さなどの問題を抱えており、医師や看護師の知識と経験不足は中皮腫患者へのケアの提供を妨げる。またケアのタイミングを逃さないためには中皮腫の経過とケアニーズを理解して問題を予測し、先手を打つケアが重要」と述べている。当院でも看護師の知識不足によって中皮

腫患者に適切なタイミングでケアが提供出来ているとは言えず、中皮腫サポートチームを立ち上げているものの十分に活用できていないのが現状である。各スタッフが患者に発生する問題について常に意識を持ち、リアルタイムに中皮腫サポートチームと情報共有しながら専門知識を深め、患者の求める専門的な支援を提供する必要がある。

## E. 結論

1. 中皮腫患者には十分に思いを語ってもらい、そこに至るまでの背景やそれに伴う苦悩を知り、理解することが重要である。
2. 看護師には患者の知りたい情報を提供できる専門知識が求められ、また医師や他職種と情報共有し、サポート体制を充実させることが必要である。
3. 残された時間をどのように過ごしたいかは人によって異なるが、自己実現に向けての希望は様々であり、その思いを引き出し、実現に向けての支援を行うことが重要である。
4. 患者に発生する問題について常に意識を持ち、リアルタイムに他職種で情報共有しながら、専門知識を深め、患者の求める専門的な支援を提供する必要がある。

## F. 引用・参考文献

- 1) 厚生労働省 (2014)、アスベスト (石綿) 情報 都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移 (平成 7 年から 25 年)
- 2) Murayama, T. et al. (2006). Estimation of future mortality from flexural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *American Journal of Industrial Medicine*, 49, 1-7
- 3) 三浦博太郎 (2008): 中皮腫 - 臨床、森永謙二編、石綿ばく露と補償・救済 増補新装版 (pp. 153 - 172) 東京三信図書
- 4) Helen Clayson、長松康子、中山祐紀子：

ナースのための胸膜中皮腫緩和ケアハンドブック 胸膜中皮腫看護研究会 2013 年 1 月 24 日

- 5) 長松康子、堀内成子、名取雄司：胸膜中皮腫患者のケアにおける看護師の困難  
ヒューマンケア研究 第 13 巻 第 1 号  
2012 年 6 月 40～52 項
- 6) 秋山正子 (2006). 患者と家族のケアについて 医療関係者のためのアスベスト講座「石綿関連疾患—診断・ケア・予防—」, 78—91.
- 7) 川井みどり、坂本清美、中山サツキ、崎山三代: 終末期卵巣がん患者の看護～QOL 調査票の活用による効果的な援助の試み～大阪医科大学付属看護専門学校紀要 第 12 号 2006 年 3 月
- 8) 鶴若麻理、麻原きよみ：ナラティブでみる看護倫理～6 つのケースで感じるちからを育む～ 南江堂 4 項 2013 年 12 月 20 日

## G. 研究発表

- 1) 原桂子、坂井淳恵、中川淳子、山岡由加里、松本優、岡本和久、中野勝仁、福島由江、西英行、山本博道、藤本伸一、岸本卓己、菊地馨。当院の中皮腫患者・家族支援プロジェクト活動の現状と課題～QOL 調査票を用いた情報収集を通して～。第 64 回日本職業・災害医学会学術大会。平成 28 年 11 月 22 日、仙台。
- 2) 野村伽奈子、亀谷友理恵、原桂子、中川淳子、池元友子、菊地馨、岸本卓己、藤本伸一。胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズと QOL 向上のための支援。日職災医誌(in press)

## 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。

### 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 】

該当するものなし

【 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.	Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study.	BMC Cancer.	DOI10.1186/s12885-018-4293-		2018
Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Arakawa H, Honda S, Noguchi N, Honda S, Fujimoto N, Kishimoto T.	Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos.	Eur J Radiol.	101	124-8	2018
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.	日職災医誌.	65	153-9	2017
Nishimura J, Miyamoto Y, Fujimoto N, Ozeki T, Takada K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T.	Adenocarcinoma of the Lung Acquiring Resistance to Afatinib by Transformation to Small Cell Carcinoma : A Case Report.	Case Rep Oncol.	10	666-70	2017

<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
Ozeki T, Asano M, Fujimoto N, Nishimura J, Takada K, Miyamoto Y, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T.	Esophagobronchial Fistula in a Patient with Squamous Cell Carcinoma of the Lung : A Case Report.	Case Rep Oncol.	10	553-7	2017
Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T.	Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma.	Anticancer Res.	36	1067-72	2016
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.	34	432-8	2016
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.	85	1594-600	2016
Yamagishi T, Fujimoto N, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T.	Brain metastases in malignant pleural mesothelioma.	Clin Exp Metastasis.	33	231-7	2016

<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
Hara N, Fujimoto N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T.	Angiosarcoma of the thoracic wall responded well to nanoparticle albumin-bound paclitaxel: A case report.	Drug Discov Ther.	10	114-6	2016
Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T.	Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma.	Lung Cancer.	90	111-7	2015
Fujimoto N, Gemba K, Aoe K, Kato K, Yokoyama T, Usami I, Onishi K, Mizuhashi K, Yusa T, Kishimoto T.	Clinical investigation of benign asbestos pleural effusion.	Pulm Med.		ID 416179	2015
Miyamoto Y, Fujimoto N, Asano M, Nakasuka T, Hara N, Yamagishi T, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Kishimoto T.	Lymphohistiocytoid mesothelioma with a response to cisplatin plus pemetrexed: A case report.	Cancer Treatment Communications.	4	1-5	2015
Nakasuka T, Fujimoto N, Hara N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Nishi H, Kishimoto T.	Foreign body granuloma mimicking recurrence of malignant pleural mesothelioma.	Respir Med Case Rep.	16	95-6	2015

<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
Yamagishi T, Fujimoto N, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Kitamura K, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T.	The Rapid appearance and disappearance of dendriform pulmonary ossification after diffuse alveolar hemorrhage.	Am J Respir Crit Care Med.	193	333-4	2015
Hara N, Fujimoto N, Miyamoto Y, Yamagishi T, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T.	Lymphoproliferative disorder in pleural effusion in a subject with past asbestos exposure.	Respir Med Case Rep.	16	169-71	2015
Hotta K, Kato Y, Leigh N, Takigawa N, Gaafar RM, Kayatani H, Hirata T, Ohashi K, Kubo T, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K	Magnitude of the benefit of progression-free survival as a potential surrogate marker in phase 3 trials assessing targeted agents in molecularly selected patients with advanced non-small cell lung cancer. : Systematic Review.	Plos One.	10	e012121 1	2015


#### IV. 研究成果の別刷

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study

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:** Previous studies have indicated that people with malignant pleural mesothelioma (MPM) have a poor quality of life (QOL); however, information about the QOL of people with MPM in Japan is anecdotal. The aims of this study were to investigate the QOL of survivors of MPM in Japan and to determine the factors that correlate with their QOL.

**Methods:** This was a cross sectional study. The included patients were those diagnosed with MPM in Japan. We created a self-administered questionnaire consisting of 64 questions. The questionnaires were sent to hospitals and patient advocacy groups, distributed to the patients, completed, and sent back to the researchers by postal mail. QOL was assessed with the European Organization for Research and Treatment of Cancer 16 questionnaire (QLQ) and the short version of the core domains of the Comprehensive Quality of Life Outcome questionnaire (CoQoLo).

**Results:** In total, 133 questionnaires were collected. The QLQ assessments demonstrated that the survivors of MPM most frequently complained of fatigue, pain, sleep disturbances, and dyspnea. The symptom scales were acceptable, but the functional scales were significantly poorer for the patients with poor performance statuses (PSs). The short CoQoLo assessment was very unfavorable for 'Being free from physical pain.' Being a long-term survivor and a survivor with a poor PS were significantly correlated with poor global health status.

**Conclusions:** Survivors of MPM have impaired function, a variety of symptoms, and lower QOL. Survivors of MPM, even those in good physical condition, need broad support.

**Keywords:** Asbestos, CoQoLo, Mesothelioma, Palliative care, Quality of life, Questionnaire

## Background

The World Health Organization (WHO) reported that 107,000 people die from occupational exposure to asbestos each year, and the WHO advocates for the elimination of asbestos-related diseases [1, 2]. Mesothelioma is a rare malignancy caused by asbestos exposure that affects the pleura, peritoneum, and pericardium [3]. Malignant pleural mesothelioma (MPM), which is the most common mesothelioma, is almost always fatal [4]. The overall median survival time and 2-year survival rate of patients with resectable disease, who have undergone

trimodal treatment composed of induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and post-operative radiation therapy, are 19.9 months and 42.9%, respectively [5], and the median overall survival of patients with advanced surgically unresectable disease who received cisplatin and pemetrexed is approximately 12 months [6]. Additionally, MPM causes debilitating physical symptoms, such as pain, dyspnea, fatigue, and loss of appetite [7, 8]. The British Thoracic Society Standards of Care Committee recommends that palliative care and symptom control be central to any management plan for mesothelioma patients [9]. Recently, maintaining patients' quality of life (QOL) has become more important in the treatment of MPM because of its poor prognosis. The Australian guidelines were

\* 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



developed by employing questions about the QOL of the patient, interventions, comparisons, and outcomes [4]. The QOL has been assessed in studies of treatments for MPM, such as chemotherapy [10], pleurectomy [11], and extrapleural pneumonectomy [12]. There are previous reports that MPM impairs the QOL of patients and their care givers [13, 14]. Kao et al. reported that health-related QOL is associated with survival in MPM patients [15].

Japan is one of the world's largest importers and users of asbestos [16, 17], and the number of deaths due to MPM reached 1500 in 2015 [18]. A total of 100,000 deaths are expected in Japan in the next 40 years [19]. Previous research has demonstrated that patients with MPM in Japan exhibit different care needs in the different stages of the disease. A previous study reported a lack of information about their disease and treatment options upon diagnosis, pain and deteriorated physical condition after extrapleural pneumonectomy, uncomfortable symptoms from chemotherapy, shock of the recurrence of the disease, uncontrolled symptoms in the terminal stage, anxiety and anger about developing disease due to asbestos, and burden of legal procedures in all stages [20]. Nurses who care for patients with MPM also experienced difficulties, such as struggling with care, failure to introduce palliative care, limited support for patients with decision making, difficulty in dealing with families, unsuccessful communication, and emotional distress after being with patients with MPM [21]. Previous studies indicate that people with MPM have a poor QOL. Moore et al. reported that support groups can provide an important source of information and support for patients with MPM and their family members [22]. However, information about the QOL of people with MPM in Japan is anecdotal.

This study investigated the QOL of patients with MPM in Japan and determined factors that correlated with their QOL.

## Methods

### Study design

This was a cross-sectional study. The inclusion criteria were 1) patients who were diagnosed with MPM and 2) those who could respond to self-administered questionnaires written in Japanese. No exclusion criteria were applied. A request for cooperation was sent to all hospitals designated to promote quality oncologic care by the Japanese Ministry of Health and Welfare. Based on their agreements, the questionnaires were sent to the hospitals and distributed to patients with MPM. Questionnaires were also sent to 15 branches of a patient advocacy group (Patients and Family Support Group in Japan) for distribution to survivors of MPM. Completed

questionnaires were returned to the researchers by postal mail.

### QOL assessment

A self-administered questionnaire was developed that consisted of 64 questions about QOL and collected information about the patients' age, gender, duration of their disease, and treatments received. The questionnaire also asked whether the patient had received worker's compensation or support from the asbestos-related health damage relief system and whether the patient had contact with a patient advocacy group. QOL was assessed with the European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire (EORTC-QLQ C30; QLQ) [23] and the short version of the core domains of the Comprehensive Quality of Life Outcome questionnaire (CoQoLo) [24]. These measures were included in the distributed questionnaire.

The QLQ is a validated, patient-rated, core questionnaire for assessing the health-related QOL of cancer patients. The questionnaire incorporates 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), symptom scales (fatigue, pain, and nausea and vomiting), a global health and QOL scale, and single items for assessing additional symptoms commonly reported by cancer patients (i.e., dyspnea, loss of appetite, sleep disturbances, constipation, and diarrhea) as well as the perceived functional influence of the disease and its treatment. All items are scored on a 4-point Likert scale (1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite a bit, 4 = very much) except for the global health and QOL scale, which uses a modified 7-point linear analog scale (from 1 = very poor to 7 = excellent). The scores for each scale and single-item measures were averaged and linearly transformed into a score ranging from 0 to 100. A high score for the Global Health Status/QOL represents health-related QOL, whereas high scores for the functional and symptom scales and single items represent worse functional ability or significant symptomatology.

The CoQoLo consists of 10 subscales and 28 items and has been validated for Japanese cancer patients. The CoQoLo assesses the QOL of patients with advanced cancer in the terminal stage to support a 'good death' based on the patient's perspective [24]. In the current study, we applied the short version of the CoQoLo (short CoQoLo) to minimize the burden on participants. The short CoQoLo includes the following 10 items that assess physical and psychological comfort: staying in the patient's favorite place, maintaining hope and pleasure, good relationships with the medical staff, not being a burden to others, good relationships with family, independence, environmental comfort, being respected as an individual, and having a fulfilling life. These items were

answered on a 7-point Likert scale (from 1 = completely disagree to 7 = completely agree).

### Statistical analysis

The scores on the QLQ were calculated using a previously described scoring procedure [25]. The Likert scales for each item on the short CoQoLo were used to score each item. A multiple regression analysis was assessed to estimate the correlations between the QOL scores and the clinical and social factors that potentially affected the factors for the QOL scores. Age was categorized as less than 60 years, 60–69 years, 70–79 years, and 80 years or older. Sex, receiving surgery, receiving chemotherapy, receiving radiotherapy, receiving supportive care, receiving compensation, and membership in an advocacy group were treated as dichotomous variables. The years from diagnosis were divided into categories of less than 2 years and two or more years. A *p* value less than 0.05 was considered statistically significant. The statistical analyses were performed using STATA version 14.2 (STATA corporation, College Station, TX, USA).

## Results

### Collection of questionnaires

Requests for cooperation were sent to 422 cancer hospitals, and 64 (15.2%) agreed to participate. The main reason for nonparticipation was the absence of patients with MPM. In February 2016, 438 questionnaires were distributed throughout the hospitals to patients with MPM. By the end of April 2016, 88 patients had returned the questionnaires to the researchers by postal mail. Additionally, 94 questionnaires were mailed to survivors of MPM through a patient advocacy group in March 2016. Among these, 45 (47.9%) were returned. In total, 133 questionnaires were collected.

### Characteristics of the participants

The characteristics of the participants are presented in Table 1. Overall, 83.5% were male, and the mean age was 69.3 years. The mean ( $\pm$  standard deviation) duration of MPM was 31.0 ( $\pm$  43.6) months, 55.6% of the patients had undergone surgery, 83.5% had received chemotherapy, 28.6% had received radiotherapy, and 45.9% had received palliative care. Either worker's compensation or assistance from the asbestos-related health damage relief system was received by 74.4%, and 36.8% were members of a patient advocacy group.

### QOL assessment in MPM survivors

The QOL scores are presented in Table 2. The mean global QOL score was 47.9, and the mean scores for the 5 functional scales, i.e., physical, role, cognitive, emotional, and social function, were 64.4, 54.1, 64.5, 70.1, and 67.0, respectively. Regarding the symptom scales,

**Table 1** Sociodemographics of the participants

	N (133)	Percent
Sex		
Male	111	83.5
Female	22	16.5
Age		
$\leq 59$	17	12.8
60–69	56	42.1
70–79	47	35.3
$\geq 80$	13	9.8
Duration of disease (months)		
0–11	49	36.8
12–23	35	26.3
24–35	17	12.8
36–47	6	4.5
48–60	6	4.5
$\geq 61$	20	15.0
Performance status		
0	19	14.3
1	66	49.6
2	21	15.8
3	25	18.8
4	2	1.5
Received treatment	0	0
Surgery	57	55.6
Extra pleural pneumonectomy	31	
Pleurectomy decortication	23	
Unknown	3	
Chemotherapy	111	83.5
Radiotherapy	38	28.6
Palliative Care	61	45.9
Compensated (there is some overlap)	99	74.4
Workmen's accident compensation insurance	58	
The asbestos-related health damage relief system	61	
Patient and family support group membership	49	36.8

the mean scores for fatigue, pain, nausea and vomiting, dyspnea, appetite loss, sleep disturbance, constipation and diarrhea were 50.8, 34.7, 12.9, 50.1, 38.3, 36.1, 38.1, and 14.8, respectively. The scores on the symptom scales and functional scales were significantly worse among those with poor performance statuses (PSs).

The results of the short CoQoLo assessment revealed favorable scores for 'Trusting physician' (5.8), 'Being dependent in daily activities' (5.4), 'Being valued as a person' (5.4), 'Being able to stay at one's favorite place' (5.3), and 'Spending enough time with one's family' (5.0). The scores were not very favorable



**Table 2** Quality of life scores of the survivors with MPM

EORTC QLQ C-30	Mean	SD	Short CoQoLo	Mean	SD
Global QOL	47.9	24.9	Total score	48.9	9.7
Physical functioning	64.4	25.8	Being free from physical pain	3.8	1.9
Role functioning	54.1	30.3	Being able to stay at one's favorite place	5.3	1.4
Emotional functioning	70.1	24.8	Having some pleasure in daily life	4.4	1.7
Cognitive functioning	64.5	25.7	Trusting physician	5.8	1.5
Social functioning	67.0	28	Feeling like the cause of trouble for others	4.0	1.8
Fatigue	50.8	26.4	Spending enough time with one's family	5.0	1.6
Nausea & Vomiting	12.9	21.7	Being dependent in daily activities	5.4	1.6
Pain	34.7	29.0	Living in calm circumstances	5.4	1.4
Dyspnea	50.1	29.0	Being valued as a person	5.4	1.3
Insomnia	36.1	30.9	Feeling that one's life was complete	4.4	1.7
Appetite loss	38.3	34.7			
Constipation	38.1	34.6			
Diarrhea	14.8	23.0			
Financial difficulties	33.1	31.9			

for 'Having some pleasure in daily life' (4.4), 'Feeling that one's life was complete' (4.4), 'Feeling like the cause of trouble for others' (4.0), and 'Being free from physical pain' (3.8). The mean total score across the 10 items was 48.9.

#### Clinical factors correlated with QOL

The correlations between the QOL scores and the clinical factors are presented in Table 3. The score for the global health status on the QLQ among female survivors was 10.89 points higher than that among males. Long-term survivors ( $\geq 2$  years from diagnosis) and survivors with poor PSs were significantly correlated with poor global health status. The total score on the core domain of the short CoQoLo was also significantly lower among the long-term survivors and survivors with poor PSs.

#### Discussion

In this cross-sectional study, we intended to clarify the QOL of survivors with MPM at various stages of their disease, including diagnosis and during and after cancer treatment. To our knowledge, this is the first study in Japan to focus on the assessment of QOL of patients with MPM and to include a considerable number of long-term survivors.

The QLQ assessment in the current study indicated that emotional function and social function were relatively impaired in survivors of MPM, and the survivors complained more frequently of fatigue and dyspnea. Arber et al. reported that patients with MPM receive insufficient psychosocial support at the time of the diagnosis [26]. Previous reports on the QOL of patients with MPM during systemic

chemotherapy revealed impairments on QOL scales that were similar to the results reported here [10]. Another study that included patients with MPM who were treated with either chemotherapy or best supportive care produced consistent impairments of QOL [27]. Although the current study included subjects with poorer PSs, the results are quite similar to those of the previous studies and support the notion that patients with MPM experience diverse, overlapping symptoms that are often difficult to control [21, 28]. The QLQ scores reported in the current study were similar to those reported in previous studies of patients with MPM in other countries [10, 11].

The short CoQoLo assessment revealed relatively favorable scores concerning items such as 'Trusting physician', 'Being dependent in daily activities', 'Being valued as a person', 'Being able to stay at one's favorite place', and 'Spending enough time with one's family'. However, the score for 'Being free from physical pain' was not favorable, which suggests that pain is an important element of QOL in patients with MPM.

The results of the multiple regression analysis of the QLQ indicated that a longer duration from diagnosis and a poor PS were factors correlated with impaired QOL. The results of multivariate regression analysis of the short CoQoLo scores also indicated that impaired QOL was correlated with poor PS and a longer duration from the diagnosis. A better QOL in patients with better PSs has been widely reported in previous studies [10, 11, 29]. The current study includes a considerable number of people who had survived for more than 2 years. We speculate that MPM can be cured in only a few cases; therefore, a

**Table 3** Multiple regression analysis of the QLQ-C30 and CoQoLo scores

	QLQ-C30; Global health status			CoQoLo; Core domain total		
	Coefficient	95% CI	p-value	Coefficient	95% CI	p-value
Age at survey						
-59	0			0		
60-69	-3.08	-14.48, 8.33	0.594	2.44	-2.69, 7.56	0.348
70-79	-4.55	-16.52, 7.43	0.454	2.25	-3.13, 7.63	0.409
80-	1.10	-14.83, 17.03	0.891	4.97	-2.19, 12.13	0.172
Sex						
Male	0			0		
Female	10.89	1.30, 20.48	0.026	4.03	-0.28, 8.34	0.067
Years from diagnosis						
< 2	0			0		
≥ 2	-10.36	-18.53, -2.19	0.011	-4.73	-8.40, -1.06	0.012
Treatment						
Surgery						
(-)	0			0		
(+)	4.99	-3.30, 13.27	0.235	1.10	-2.62, 4.82	0.558
Chemotherapy						
(-)	0			0		
(+)	-5.75	-15.50, 4.00	0.245	0.65	-3.73, 5.04	0.768
Radiation						
(-)	0			0		
(+)	1.25	-2.56, 5.06	0.65	1.25	-2.56, 5.06	0.65
Palliative care						
(-)	0			0		
(+)	-2.63	-5.93, 0.66	0.116	-2.63	-5.92, 0.66	0.116
Performance Status						
0	0			0		
1	-16.55	-27.26, -5.84	0.003	-3.54	-8.36, 1.26	0.147
2	-34.49	-47.69, -21.28	0.000	-7.64	-13.57, -1.71	0.012
3	-40.97	-53.78, -28.15	0.000	-11.42	-17.18, -5.67	0.000
4	-73.01	-102.99, -43.02	0.000	-24.09	-37.56, -10.62	0.001
Compensation						
Not approved	0			0		
Approved	5.86	-2.98, 14.70	0.192	1.75	-2.22, 5.72	0.385
Patient advocacy group						
Non-member	0			0		
Member	0.97	-7.47, 9.41	0.821	0.15	-3.64, 3.95	0.936

prolonged clinical course would result in more severe and continuous struggles with the disease.

Several studies have been performed from a qualitative perspective, focusing on the MPM patient's perspective, suggesting that patients living with MPM undergo a traumatic shock and a "Damocles' syndrome" characterized by intense fears of death and anxiety along with the

awareness of the absence of effective treatments [30]. There are other studies performed with semi-structured interviews, those seem to suggest that the reduced QOL of these cancer patients is strictly related with the severity of symptoms, the poor prognosis, along with the awareness of the "unnatural" origin of MPM, the ethical issues connected to the human responsibilities in the

contamination, and intense worries for the beloved ones who will survive [14, 26, 31, 32]. From a clinical point of view of the subjective experience of patients living with the disease, specific tailored psychological interventions should be developed in the understanding of the in-depth psychological functioning of these patients.

This study has some limitations. First, the current study included a small convenience sample. We recruited as many patients as possible from the hospitals that provide oncological care and through a patient advocacy group in Japan. Our results may not be representative of the general population of patients with MPM; however, our participants may at least be representative of survivors to a certain extent. Second, our participants had a relatively longer duration of disease, had received surgery, chemotherapy, and/or palliative care, and had better PSs. The data from the patients in the terminal stage and from those with poor general conditions may have been missed due mainly to the difficulty of accessing such people. The QOL of our participants might be better than those of the general population of patients with MPM, which indicates that the QOL of patients with MPM on site may be more impaired. Finally, this study was a cross-sectional study of prevalent cases. A longitudinal study of incident cases is warranted to identify the factors that affect the QOL of incident cases of MPM and to develop systems for the desired support and care.

## Conclusions

Survivors of MPM have impaired function, experience a variety of symptoms, and have a lower QOL. The duration of disease and a poor PS correlated with impaired QOL. Survivors of MPM, even those in good physical condition, need broader support.

## Abbreviations

CoQoLo: Comprehensive quality of life outcome; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MPM: Malignant pleural mesothelioma; PS: Performance status; QOL: Quality of life; WHO: World Health Organization

## Acknowledgements

We thank Ms. Riwa Koni for her support as a liaison nurse.

## 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

YN and IO made substantial contributions to the conception and design; YN, KA, JN, and KH made substantial contributions to the acquisition of the data; YN, IO, KA, KH, KK, and TK made substantial contributions to the analysis and

interpretation of the data; YN and NF were involved in drafting the manuscript; and NF provided the final approval of the version to be published. All authors read and approved the final manuscript.

## Ethics 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>Graduate School of Nursing Science, St. Luke's International University, 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>National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, Department of Medical Oncology, 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: 17 October 2017 Accepted: 22 March 2018

Published online: 27 March 2018

## References

- World Health Organization. Chrysotile asbestos. 2014. [www.who.int/ipcs/assessment/.../chrysotile\\_asbestos\\_summary.pdf](http://www.who.int/ipcs/assessment/.../chrysotile_asbestos_summary.pdf)
- World Health Organization. Elimination of asbestos-related diseases. 2006. [whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_OEH\\_06.03\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_OEH_06.03_eng.pdf).
- Kao SC, Reid G, Lee K, Vardy J, Clarke S, van Zandwijk N. Malignant mesothelioma. *Intern Med J*. 2010;40:742–50.
- van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013;5:254–307.
- Hasegawa S, Okada M, Tanaka F, Yamanaka T, Soejima T, Kamikonya N, 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;21:523–30.
- 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.
- Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2016;25:472–86.
- Mercadante S, Degiovanni D, Casuccio A. Symptom burden in mesothelioma patients admitted to home palliative care. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:1985–8.

9. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax*. 2007;62(Suppl 2):ii1–ii19.
10. Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ. Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core quality of life questionnaire and lung Cancer module. *J Clin Oncol*. 2004;22:3172–80.
11. Mollberg NM, Vigneswaran Y, Kindler HL, Warnes C, Salgia R, Husain AN, et al. Quality of life after radical pleurectomy decortication for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1086–92.
12. Rena O, Casadio C. Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: a harmful procedure. *Lung Cancer*. 2012;77:151–5.
13. Granieri A, Tamburello S, Tamburello A, Casale S, Cont C, Guglielmucci F, et al. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1193–202.
14. 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.
15. Kao SC, Vardy J, Harvie R, Chatfield M, van Zandwijk N, Clarke S, et al. Health-related quality of life and inflammatory markers in malignant pleural mesothelioma. *Support Care Cancer*. 2013;21:697–705.
16. Furuya S, Takahashi K, Movahed M, Jiang Y. National asbestos profile of Japan based on the national asbestos profile by the ILO and the WHO. 2013. <http://envepi.med.uoeh-u.ac.jp/NAPJ.pdf>
17. Furuya S, Takahashi K. Experience of Japan in achieving a total ban on asbestos. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:1261. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101261>.
18. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Vital statistics in Japan. 2016. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/chuuhsyuu15/dl/chuuhsyuu.pdf> (in Japanese).
19. Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med*. 2006;49:1–7.
20. Nagamatsu Y, Horinouchi S, Natori Y. The stages and difficulties of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Hum Care Stud*. 2012;12:69–81.
21. Nagamatsu Y, Horinouchi S, Natori Y. Difficulties faced by nurses in caring for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Hum Care Stud*. 2012;13:1–13.
22. Moore S, Teehan C, Cornwall A, Ball K, Thomas J. ‘Hands of Time’: the experience of establishing a support group for people affected by mesothelioma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17:585–92.
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Dues NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365–76.
24. Miyashita M, Wada M, Morita T, Ishida M, Onishi H, Tsuneto S, et al. Development and validation of the comprehensive quality of life outcome (CoQoLo) inventory for patients with advanced cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2015; <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000725>.
25. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. [https://wiki.nci.nih.gov/download/.../EORTC\\_QLQ\\_C30%20\\_scoring\\_Manual.pdf](https://wiki.nci.nih.gov/download/.../EORTC_QLQ_C30%20_scoring_Manual.pdf)
26. Arber A, Spencer L. It’s all bad news: the first 3 months following a diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Psychooncology*. 2013;22:1528–33.
27. Arnold DT, Hooper CE, Morley A, White P, Lyburn ID, Searle J, et al. The effect of chemotherapy on health-related quality of life in mesothelioma: results from the SWAMP trial. *Br J Cancer*. 2015;112:1183–9.
28. Wood H, Connors S, Dogan S, Peel T. Individual experiences and impacts of a physiotherapist-led, non-pharmacological breathlessness programme for patients with intrathoracic malignancy: a qualitative study. *Palliat Med*. 2013; 27:499–507.
29. Moore A, Parker RJ, Wiggings J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:34.
30. Clayson H, Seymour J, Noble B. Mesothelioma from the patient’s perspective. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19:1175–90. viii
31. Hughes N, Arber A. The lived experience of patients with pleural mesothelioma. *Int J Palliat Nurs*. 2008;14:66–71.
32. Guglielmucci F, Franzoi IG, Barbasio CP, Borgogno FV, Granieri A. Helping traumatized people survive: a psychoanalytic intervention in a contaminated site. *Front Psychol*. 2014;5:1419.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)





## Research article

## Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos



Katsuya Kato<sup>a</sup>, Kenichi Gemba<sup>b</sup>, Kazuto Ashizawa<sup>c</sup>, Hiroaki Arakawa<sup>d</sup>, Satoshi Honda<sup>e</sup>, Naomi Noguchi<sup>f</sup>, Sumihisa Honda<sup>c</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>g,\*</sup>, Takumi Kishimoto<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, General Medical Center, 2-1-80 Nakasange, Okayama, 7008505, Japan

<sup>b</sup> Department of Respiratory Medicine, Chugoku-chuo Hospital, 148-13 Oazakamiwanari, Miyukicho, Fukuyama, 7200001, Japan

<sup>c</sup> Department of Clinical Oncology, Nagasaki University Graduate School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, 8528102, Japan

<sup>d</sup> Department of Radiology, Dokkyo Medical University, 880, Kita-Kobayashi, Mibu, Tochigi, 3210293, Japan

<sup>e</sup> Department of Radiology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama, 7028055, Japan

<sup>f</sup> Department of Radiology, Tamano Mitsui Hospital, 3-2-1 Tama, Tamano, 7060012, Japan

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

<sup>h</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama, 7028055, Japan

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Asbestos

Low-dose CT

Screening

Lung cancer

Mesothelioma

## ABSTRACT

**Objectives:** The primary aim was to reveal the prevalence of lung cancer (LC) and malignant pleural mesothelioma (MPM) in subjects with past asbestos exposure (AE). We also examined pulmonary or pleural changes correlated with the development of LC.

**Materials and methods:** This was a prospective, multicenter, cross-sectional study. There were 2132 subjects enrolled between 2010 and 2012. They included 96.2% men and 3.8% women, with a mean age of 76.1 years; 78.8% former or current smokers; and 21.2% never smokers. We screened subjects using low-dose computed tomography (CT). The CT images were taken with a CT dose Index of 2.7 mGy. The evaluated CT findings included subpleural curvilinear shadow/subpleural dots, ground glass opacity or interlobular reticular opacity, traction bronchiectasia, honeycombing change, parenchymal band, emphysema changes, pleural effusion, diffuse pleural thickening, rounded atelectasis, pleural plaques (PQs), and tumor formation.

**Results:** The PQs were detected in most of subjects (89.4%) and emphysema changes were seen in 46.0%. Fibrotic changes were detected in 565 cases (26.5%). A pathological diagnosis of LC was confirmed in 45 cases (2.1%) and MPM was confirmed in 7 cases (0.3%). The prevalence of LC was 2.5% in patients with a smoking history, which was significantly higher than that in never smokers (0.7%,  $p = 0.027$ ). The prevalence of LC was 2.8% in subjects with emphysema changes, which was higher than that of subjects without those findings (1.6%); although, the difference was not statistically significant ( $p = 0.056$ ). The prevalence of LC in subjects with both fibrotic plus emphysema changes was 4.0%, which was significantly higher than that of subjects with neither of those findings (1.8%,  $p = 0.011$ ). Logistic regression analysis revealed smoking history, fibrotic plus emphysema changes, and pleural effusion as significant explanatory variables.

**Conclusions:** Smoking history, fibrotic plus emphysema changes, and pleural effusion were correlated with the prevalence of LC.

## 1. Introduction

Asbestos was commonly used during the 20th century and remains prevalent in many developing countries [1]. Asbestos causes pathological changes in the lung or the pleura including asbestosis, pleural plaques (PQs), benign asbestos pleural effusion [2], diffuse pleural

thickening, and malignant neoplasms such as malignant pleural mesothelioma (MPM) and lung cancer (LC) [3,4]. According to the World Health Organization, > 107,000 people die each year from asbestos-related diseases due to occupational exposure [1]. These diseases usually develop after long latency periods of 40–50 years [5]. Thus, there will be more LC or MPM developing in the next few decades,

**Abbreviations:** AE, asbestos exposure; CT, computed tomography; LC, lung cancer; LDCT, low-dose computed tomography; MPM, malignant pleural mesothelioma; PQs, pleural plaques; SCLS/DOTS, subpleural curvilinear shadow/subpleural dots

\* Corresponding author.

E-mail address: [nobufujimoto@gmail.com](mailto:nobufujimoto@gmail.com) (N. Fujimoto).

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.02.017>

Received 8 August 2017; Received in revised form 11 December 2017; Accepted 12 February 2018  
0720-048X/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.



despite that asbestos use was banned in Japan in 2004. Subjects with histories of asbestos exposure (AE) in Japan are examined by annual chest X-ray; however, it is established that chest X-ray is not an efficient method for LC screening [6,7]. Thus, there is a need to establish a more useful screening strategy for subjects.

Mass screening of high-risk groups to detect LC could potentially be beneficial. Multidetector computed tomography (CT) has made high-resolution volumetric imaging possible during a single breath hold with acceptable levels of radiation exposure [8]. There were several reports that low-dose helical CT of the lung detected more nodules and LCs, including early-stage, than chest X-ray [9]. Recently, the National Lung Screening Trial, which recruited subjects at high-risk for LC, demonstrated that low-dose CT (LDCT) screening could decrease the death rate due to LC by about 20% compared with screening using chest X-ray [7]. In addition, there are some recent reports that LDCT screening is useful to detect LC at the earlier stages [10–12].

In the current study, we performed LDCT screening for subjects with histories of AE. The primary aim of the study was to reveal the prevalence of LC and MPM in the subjects. In addition, we focused on other pulmonary or pleural changes, such as fibrotic or emphysema changes and plaques, to determine what findings correlated with the prevalence of LC.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study approval

This study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. This study was carried out according to The Ethical Guidelines for Epidemiological Research by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, and the Ministry of Health, Labour, and Welfare. This study was approved by the Japan Health, Labour, and Welfare Organization and the institutional review boards of each institution. Patient confidentiality was strictly maintained and written informed consent was obtained from the subjects.

### 2.2. Subjects

This was a prospective, multicenter, cross-sectional study to reveal the prevalence of LC and MPM, and the prevalence of CT findings due to AE. The inclusion criteria of the subjects are 1) those who had engaged in asbestos-product manufacturing for more than 1 year, 2) those who had engaged in other industries related to AE for more than 10 years, or 3) those who had engaged in industries related to AE and demonstrated pleural plaques on chest X-ray or CT (regardless of the duration of AE). There were 2132 subjects enrolled in this study between 2010 and 2012. They included 2050 (96.2%) men and 82 (3.8%) women, with a mean (range) age of 76.1 (51–101) years. There were 502 subjects from Okayama Rosai Hospital, 392 from Chiba Rosai Hospital, 370 from Tamano Mitsui Hospital, 313 from Kinki Chuo Chest Medical Center, 214 from Kagawa Rosai Hospital, 196 from Toyama Rosai Hospital, 96 from Yamaguchi-Ube Medical Center, and 49 from Hokkaido Chuo Rosai Hospital. The occupational categories associated with AE are shown in Fig. 1. The main categories included 612 subjects (28.7%) in shipbuilding, 260 (12.2%) in chemical manufacturing, 259 (12.2%) in asbestos-product manufacturing, and 245 (11.5%) in construction. The smoking history was obtained from 2095 subjects and revealed 1651 (78.8%) former or current smokers and 444 (21.2%) never smokers.

### 2.3. CT acquisition and analysis

The CT images were taken in each institution with a median (range) CT dose Index of 2.7 (2.4–2.8) mGy. 2 mm thick images were obtained and stored in Digital Imaging and Communications in the Medicine format. The evaluated CT findings included pulmonary fibrotic

changes, such as subpleural curvilinear shadow/subpleural dots (SCLS/DOTS), ground glass opacity or interlobular reticular opacity, traction bronchiectasia, honeycombing change, and parenchymal band (Fig. 2). Other evaluated findings were emphysema change, pleural effusion, diffuse pleural thickening, rounded atelectasis, PQs with or without calcification, and tumor formation. The CT images were taken with the subject in a prone position to differentiate slight pulmonary changes on the dorsal portion of the lungs from gravitational effects. Images were analyzed independently on the monitor, based on a quality standard, agreed on by two reference radiologists who were blinded to the clinical and demographic information of the subject and the results of one another's assessments. If there was a difference between the interpretations of the two radiologists, more rigorous interpretation was adopted with regard to emphysema changes, pleural effusion, diffuse pleural thickening, PQs, and tumor formation. For fibrotic changes, a third radiologist made the second-round interpretation and gave the final decision. When LC or MPM was suspected in subjects, further examinations such as bronchoscopy, needle biopsy, thoracentesis, and/or surgery were performed in the clinical practice.

This was a cross sectional study with only one CT performed in each subject. No follow up was performed for patients with a negative CT.

### 2.4. Statistical analysis

Comparisons between independent groups were performed using the chi-square test and the Mann-Whitney *U* test was used for non-parametric analysis. The average values were compared using the *t*-test. Overall survival of LC patients was obtained by using Kaplan-Meier methods. Logistic regression analysis was conducted as a multivariate analysis. Statistical calculations were performed using SPSS statistical package version 22.0 (IBM, Armonk, USA).

## 3. Results

### 3.1. CT findings

The CT findings of the 2132 subjects are summarized in Table 1. The PQs were detected in the majority of subjects (89.4%) and emphysema changes in about half of the subjects (46.0%). Fibrotic changes (at least one of: SCLS/DOTS, ground glass opacity or interlobular reticular opacity, traction bronchiectasia, honeycombing change, and parenchymal band) were detected in 565 cases (26.5%). There were 116 cases (5.4%) with suspected LC, including 101 with possible LC and 15 with definite LC.

The pathological diagnosis of LC was confirmed in 45 cases (2.1%), 44 men and 1 woman. Median (range) age at the diagnosis was 73 (60–87) years old. There were 31 (68.9%) adenocarcinoma, 10 (22.2%) squamous cell carcinoma, 3 (6.7%) small cell carcinoma, and 1 (2.2%) adenosquamous carcinoma. According to the International Association for the Study of Lung Cancer staging (7th Edition), there were 13 Stage IA, 14 Stage IB, 4 Stage IIA, 3 Stage IIB, 4 Stage IIIA, 2 Stage IIIB, and 1 Stage IV patients. Median overall survival (95% confidence interval) of these 13 patients was 26.8 (4.01–71.93) months.

Pleural effusion was detected in 45 subjects. Among them, LC was diagnosed in six cases including four adenocarcinomas and two squamous cell carcinomas. Pleural carcinomatosis was revealed in 2 of the 4 cases of adenocarcinoma. Another two subjects with adenocarcinoma and one of the 2 subjects with squamous cell carcinoma underwent thoracic surgery, suggesting they had post-operative pleural effusion. There were 16 subjects (0.8%) with suspected MPM and the pathological diagnosis was confirmed in seven cases (0.3%) including 4 cases of epithelioid, 2 cases of biphasic, and 1 case of sarcomatous subtype.

### 3.2. CT characteristics of LC cases

We examined the specific characteristics of patients in whom LC

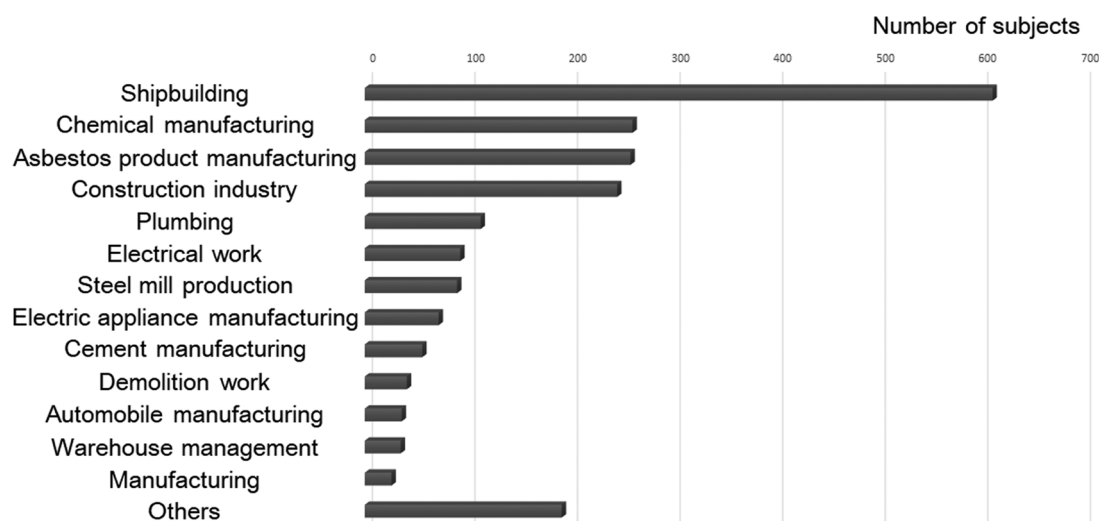


Fig. 1. Occupational categories of the enrolled subjects.

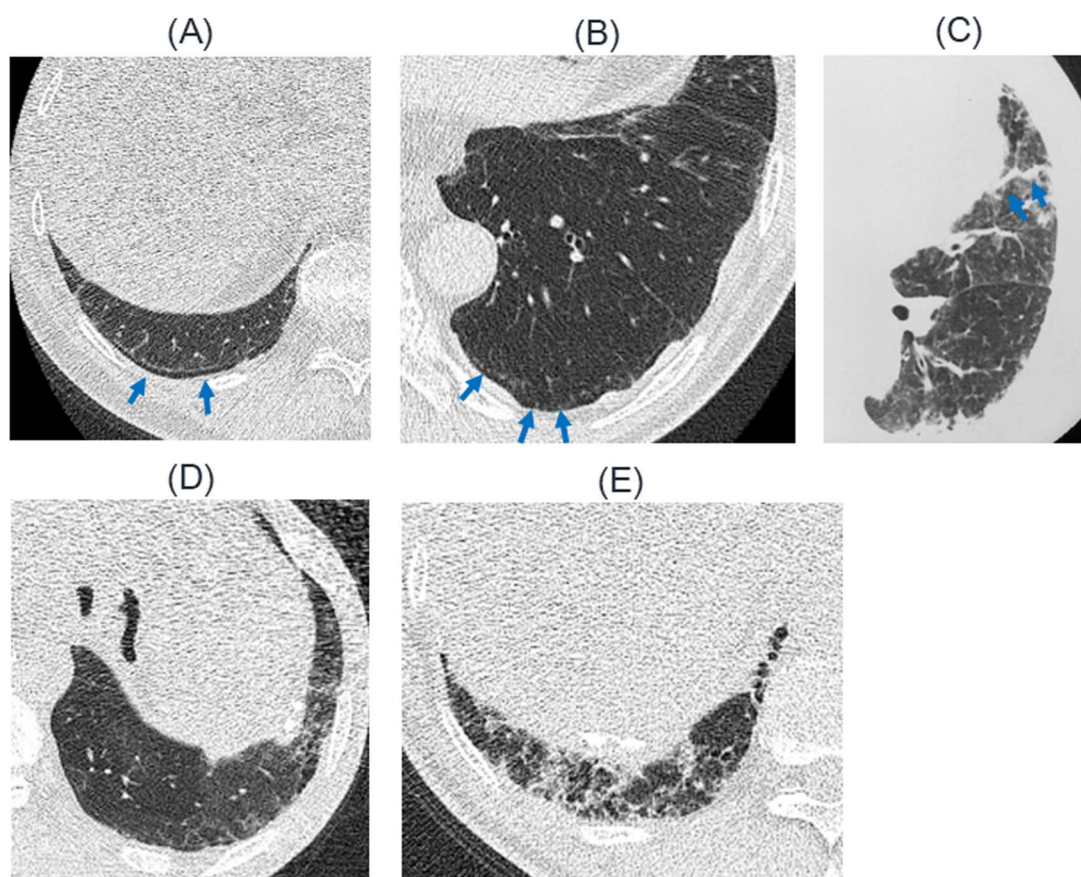


Fig. 2. Examples of pulmonary CT findings. (A) Subpleural curvilinear shadow, (B) subpleural dots, (C) parenchymal band, (D) ground-glass opacity, and (E) intralobular reticular opacities.

was detected. There was no significant difference in the prevalence when comparing genders, 2.1% (44/2050) in men and 1.2% (1/82) in women ( $p = 0.567$ ). The prevalence of LC was 2.5% (42/1651) in patients with a smoking history, which was significantly higher than the prevalence in never smokers (0.7%,  $p = 0.027$ ).

The associations between CT findings and the prevalence of LC are shown in Table 2. There was no difference concerning the prevalence of LC in those with and without PQs (2.1% and 2.2%, respectively,  $p = 0.910$ ). The prevalence of LC was 2.8% in subjects with emphysema changes, which was higher than that of subjects without those findings

(1.6%); although, this difference was not statistically significant ( $p = 0.056$ ). The prevalence of LC in subjects with both emphysema changes and fibrotic changes was 4.0%, which was significantly higher than that of subjects with neither of those findings (1.8%,  $p = 0.011$ ). The prevalence of LC was significantly higher in subjects with pleural effusion.

Logistic regression analysis was conducted using smoking history, fibrotic plus emphysema change, and pleural effusion as explanatory variables, and revealed that all of them were statistically significant (Table 3).

**Table 1**  
CT findings of enrolled subjects.

Findings	Cases	%
Pleural plaques	1906	89.4
Emphysematous changes	980	46.0
Ground glass opacity/Interlobular reticular opacity	482	22.6
Subpleural curvilinear shadow/Subpleural dots	297	13.9
Diffuse pleural thickening	292	13.7
Parenchymal band	287	13.5
Traction bronchiectasia	186	8.7
Rounded atelectasis	70	3.3
Pleural effusion	45	2.1
Honeycombing change	42	2.0

**Table 2**  
Associations between CT findings and the prevalence of lung cancer.

Findings		Lung Cancer (–)	Lung Cancer (+)	Total	P
Subpleural curvilinear shadow/subpleural dots (SCLS/DOTS)	+	289	8	297	
	–	1798	37	1835	0.451
Ground glass opacity/interlobular reticular opacity	+	469	13	482	
	–	1618	32	1650	0.309
Traction bronchiectasia	+	182	4	186	
	–	1905	41	1946	0.968
Honeycombing change	+	40	2	42	
	–	2047	43	2090	0.277
Parenchymal band	+	282	5	287	
	–	1805	40	1845	0.641
Emphysema changes	+	953	27	980	
	–	1134	18	1152	0.056
Pleural effusion	+	38	7	45	
	–	2049	38	2087	< 0.001
Diffuse pleural thickening	+	287	5	292	
	–	1800	40	1840	0.61
Rounded atelectasis	+	70	0	70	
	–	2017	45	2062	0.212
Fibrotic <sup>a</sup> plus emphysema change	+	315	13	328	
	–	1772	32	1804	0.011

<sup>a</sup> Either of traction bronchiectasia, honeycombing change, or parenchymal band.

**Table 3**  
Logistic regression analyses concerning the risk of lung cancer.

	Exp(β)	95% C.I. <sup>a</sup>	p-value
Smoking	0.270	0.082–0.891	0.032
Fibrotic <sup>b</sup> plus emphysema changes	1.954	0.999–3.824	0.050
Pleural effusion	10.238	4.221–24.833	< 0.001

<sup>a</sup> C.I. confidence interval.

<sup>b</sup> Either of traction bronchiectasia, honeycombing change, or parenchymal band.

#### 4. Discussion

Asbestos is one of the risk factors for LC as well as MPM; therefore, a strategy should be established for medical checkups among subjects with past AE. In the current study, we screened subjects with occupational AE using LDCT. The primary aim was to reveal the prevalence of LC and MPM, and the secondary aim was to examine what findings correlated with the prevalence of LC to determine the subjects at high-risk for LC. For this reason, we focused on slight pulmonary or pleural changes such as SCLS/DOTS, ground glass opacity or interlobular reticular opacity, in addition to emphysema changes or PQs. To our knowledge, this is the largest study (> 2000 subjects) evaluating

subjects with past AE.

In the current study, PQs were detected in 89.4% of the enrolled subjects. In previous reports of CT screening of subjects with AE [13–18], the detection rates of PQs varied from 32 to 81% [13,15–18]. The high detection rate of PQs in the current study supports the confirmed history of AE for the enrolled subjects. As a result, 45 cases (2.1%) of LC and 7 cases (0.3%) of MPM were detected. The prevalence of LC in the current study was higher than that of previous studies using LDCT screening in Japan [10,11]. These findings suggest that subjects with past AE are a high-risk population for LC. There is another report of CT screening of subjects with AE that found the prevalence of LC was 4.28% in the high-risk group of subjects with AE and a heavy smoking history [19]. Smoking and AE are independent risk factors for LC and raise the incidence in a synergistic manner [20]. Subjects with past AE should be screened with LDCT, especially those with a smoking history.

We examined the prevalence of pulmonary CT findings, including pulmonary fibrotic changes in subjects with AE. Pulmonary fibrotic changes were found in 26.5% of the subjects. There are previous reports of radiologic findings of subjects with AE [16,18]. In those reports, pulmonary fibrotic changes were found in 6–24% of the subjects. There is another report that some sort of pulmonary fibrotic change was detected in 27% of subjects with a smoking history [21]. Many subjects in the current study had a history of smoking, so it is unclear whether these slight fibrotic changes are specific to AE or due to other causes, such as smoking. In either case, the prevalence of LC was higher in subjects with fibrotic changes, such as traction bronchiectasis and honeycomb fibrosis. In addition, the prevalence of LC was significantly higher in subjects with both fibrotic and emphysema changes. Multivariate analysis revealed smoking history, fibrotic plus emphysema changes, and pleural effusion as significant explanatory variables. These findings suggest that subjects with AE and these factors are at high-risk for LC.

There were 7 subjects with MPM detected in the current study. In previous studies, two cases of MPM were identified in 516 AE individuals [13] and no case was detected in 1045 AE workers [17]. Unlike LC, the treatment outcome of MPM is poor even when cases are diagnosed in the earlier stages [22]. The usefulness of LDCT for the early diagnosis and improvement of treatment outcome in MPM should be addressed and investigated in future studies.

There are limitations to the current study. It is a cross-sectional study. The causal connection between LC and some CT pulmonary findings were suggested; however, these should be clarified in a future prospective study.

#### 5. Conclusions

We demonstrated that smoking history, fibrotic plus emphysema changes, and pleural effusion were correlated with the prevalence of LC. Future studies are warranted to examine the utility of LDCT screening for subjects with AE to improve the prognosis of LC.

#### Conflict of interest

None.

#### Funding

This research was funded by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. It is one of the research and development dissemination projects related to the nine fields of occupational injuries and illnesses of the Japan Health, Labour, and Welfare Organization.

#### Role of the funding source

The sponsors had no involvement in the study design; collection, analysis, and interpretation of the data; writing of the manuscript; or



the decision to submit the manuscript for publication.

## Acknowledgements

The authors would like to thank all the participants in this study.

## References

- [1] L. Stayner, L.S. Welch, R. Lemen, The worldwide pandemic of asbestos-related diseases, *Annu. Rev. Public Health* 34 (2013) 205–216.
- [2] N. Fujimoto, K. Gemba, K. Aoe, K. Kato, T. Yokoyama, I. Usami, K. Onishi, K. Mizuhashi, T. Yusa, T. Kishimoto, Clinical investigation of benign asbestos pleural effusion, *Pulm. Med.* (2015) 416179, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/416179>.
- [3] Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution, *Scand. J. Work Environ. Health* 23 (1997) 311–316.
- [4] G. Hillerdal, Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study, *Chest* 105 (1994) 144–150.
- [5] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Kato, K. Aoe, Y. Takeshima, K. Inai, T. Kishimoto, National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan, *Cancer Sci.* 103 (2012) 483–490.
- [6] P.M. Marcus, E.J. Bergstralh, R.M. Fagerstrom, D.E. Williams, R. Fontana, W.F. Taylor, P.C. Prorok, Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up, *J. Natl. Cancer Inst.* 92 (2000) 1308–1316.
- [7] D.R. Aberle, A.M. Adams, C.D. Berg, W.C. Black, J.D. Clapp, R.M. Fagerstrom, I.F. Gareen, C. Gatsonis, P.M. Marcus, J.D. Sicks, National lung screening trial research team, reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening, *N. Engl. J. Med.* 365 (2011) 395–409.
- [8] D.P. Naidich, C.H. Marshall, C. Gribbin, R.S. Arams, D.I. McCauley, Low-dose CT of the lungs: preliminary observations, *Radiology* 175 (1990) 729–731.
- [9] V.P. Doria-Rose, E. Szabo, Screening and prevention of lung cancer, in: K.H. Kernstine, K. Reckamp (Eds.), *Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*, Demos Medical Publishing, New York, 2010, pp. 53–72.
- [10] S. Sone, S. Takashima, F. Li, Z. Yang, T. Honda, Y. Maruyama, M. Hasegawa, T. Yamanda, K. Kubo, K. Hanamura, K. Asakura, Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner, *Lancet* 351 (1998) 1242–1245.
- [11] M. Kaneko, K. Eguchi, H. Ohmatsu, R. Kakinuma, T. Naruke, K. Suemasu, N. Moriyama, Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography, *Radiology* 201 (1996) 798–802.
- [12] C.I. Henschke, D.I. McCauley, D.F. Yankelevitz, D.P. Naidich, G. McGuinness, O.S. Miettinen, D.M. Libby, M.W. Pasmantier, J. Koizumi, N.K. Altorki, J.P. Smith, Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening, *Lancet* 354 (1999) 99–105.
- [13] H.C. Roberts, D.A. Patsios, N.S. Paul, M. DePerrot, W. Teel, H. Bayanati, F. Shepherd, M.R. Johnston, Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure, *J. Thorac. Oncol.* 4 (2009) 620–628.
- [14] T. Vierikko, R. Jarvenpaa, T. Autti, P. Oksa, M. Huuskonen, S. Kaleva, J. Laurikka, S. Kajander, K. Paakkola, S. Saarelainen, E.R. Salomaa, A. Tossavainen, P. Tukiainen, J. Uitti, T. Vehmas, Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings, *Eur. Respir. J.* 29 (2007) 78–84.
- [15] G. Mastrangelo, M.N. Ballarin, E. Bellini, R. Bizzotto, F. Zannol, F. Gioffre, M. Gobbi, G. Tessadri, L. Marchiori, G. Marangi, S. Bozzolan, J.H. Lange, F. Valentini, P. Spolaore, Feasibility of a screening programme for lung cancer in former asbestos workers, *Occup. Med. (Lond.)* 58 (2008) 175–180.
- [16] C. Paris, A. Martin, M. Letourneux, P. Wild, Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study, *Environ. Health* 7 (2008) 30.
- [17] G. Fasola, O. Belvedere, M. Aita, T. Zanin, A. Follador, P. Cassetti, S. Meduri, V. Pangher, G. Pignata, V. Rosolen, F. Barbone, F. Grossi, Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial—an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002), *Oncologist* 12 (2007) 1215–1224.
- [18] M. Remy-Jardin, A. Sobaszek, A. Duhamel, I. Mastora, C. Zanetti, J. Remy, Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT, *Radiology* 233 (2004) 182–190.
- [19] M. Das, G. Muhlenbruch, A.H. Mahnken, K.G. Hering, H. Sirbu, W. Zschiesche, L. Knol, M.K. Felten, T. Kraus, R.W. Gunther, J.E. Wildberger, Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT, *Eur. Radiol.* 17 (2007) 1193–1199.
- [20] M. Akira, S. Yamamoto, Y. Inoue, M. Sakatani, High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis, *AJR Am. J. Roentgenol.* 181 (2003) 163–169.
- [21] M. Remy-Jardin, J. Remy, B. Gosselin, V. Becette, J.L. Edme, Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations, *Radiology* 186 (1993) 643–651.
- [22] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Aoe, K. Kato, Y. Takeshima, K. Inai, T. Kishimoto, Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan, *Acta Oncol.* 52 (2013) 803–808.

## 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

岸本 卓巳, 藤本 伸一

岡山労災病院アスベスト研究センター

(平成 29 年 2 月 24 日受付)

**要旨：【目的】** 職業性石綿ばく露によって発症したびまん性胸膜肥厚に合併する肺癌および中皮腫の頻度と症例の詳細について検討した。

**【対象と方法】** 労災補償あるいは石綿健康被害救済法のびまん性胸膜肥厚の胸部画像の認定基準を満たした 224 例について、平成 22 年 4 月から平成 28 年 2 月までに肺癌および中皮腫を発症した症例の頻度と症例の詳細について検討した。対照群として、同時期に低線量 CT 検査を行った石綿健康管理手帳健診対象者 2,130 例を選択した。

**【結果】** びまん性胸膜肥厚 224 例中、中皮腫を発症した症例はなかったが、肺癌発症例は 8 例 (3.6%) あった。観察期間から人口 10 万人あたり 610.3 人/年と高率であった。一方、対照群では 56 例 (2.6%) で、人口 10 万人あたり 443.9 人/年であった。

肺癌発症症例はすべて男性で、年齢の中央値は 72 歳と高齢者が多かった。組織型は小細胞癌 4 例、腺癌 3 例、扁平上皮癌 1 例で、すべてが喫煙者であった。職業性石綿ばく露は中等度以上のばく露者が多く、ばく露期間の中央値 33.5 年、潜伏期間は 54 年と長かった。そのうち、著しい呼吸機能障害のある症例は 5 例で、石綿肺を伴うものが 3 例、伴わないものが 2 例であった。

**【考察】** 石綿ばく露によって発症するびまん性胸膜肥厚症例は一定以上の石綿ばく露量を必要とすると言われているが、今回肺癌を発症した症例についても同様で、なおかつ重喫煙者が多かった。肺癌発生頻度は石綿健康管理手帳を有する人々より高く 55~74 歳で 30 パック・年以上の喫煙男性を対象とした National Lung Screening Trial (以下、NLST) の 10 万対 645 人年と同等であった。また特に発症頻度が高いと報告されている中皮腫の発症は過去 6 年間 1 症例もなかったが、その理由は明らかではなかった。

**【結論】** 6 年間の観察期間中、著しい呼吸機能障害を有するびまん性胸膜肥厚に発症した肺癌は労災補償対象とされているがわずかに 2 例 (0.89%) であり、喫煙との関連が大きかった。また、中皮腫合併は 1 例もなかった。

(日職災医誌, 65: 153—159, 2017)

### —キーワード—

石綿ばく露, びまん性胸膜肥厚, 肺癌

### はじめに

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚とは限局性胸膜肥厚である胸膜プラークに対して、広範囲で肺の一葉以上を巻き込むような胸膜の線維化（臓側胸膜の病変で、通常は壁側胸膜との癒着を来している）である。胸膜プラークとの画像上の相違には crow's feet と円形無気肺所見が重要である<sup>1)</sup>。日本では平成 15 年から著しい呼吸機能障害を伴う症例は労災補償対象疾病となり、平成 22 年からは石綿健康被害救済法（以下、救済法とする）の対象ともなった。びまん性胸膜肥厚は臓側と壁側胸膜あ

るいは胸膜と横隔膜の癒着から主に拘束性呼吸機能障害を来すとともに拡散能低下が生じると報告されている<sup>2)3)</sup>。しかし、その成因とともに、本疾患に関わる累積石綿ばく露量や、中皮腫や肺癌の合併頻度等不明な点も少なくない。今回、職業性石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚症例のうち中皮腫あるいは肺癌を合併した症例について検討したので報告する。

### 目 的

職業性石綿ばく露によって発症したびまん性胸膜肥厚に合併する肺癌および中皮腫の頻度と症例の詳細につい

表 1 びまん性胸膜肥厚 224 例中、原発性肺癌を合併した症例

症例	年齢	性別	著しい呼吸機能障害	肺癌組織型	喫煙歴	喫煙指数	職業病	ばく露年数(年)	潜伏期間(年)	両側性片側性	石綿肺の有無	胸膜プラーク		肺内石綿小体数本/g
												限局性	広範囲	
1	64	男性	あり	小細胞癌	30 本×15 年	450	造船・保温	31	33	両側性	PR2/2		+	198,654
2	74	男性	あり	腺癌	20 本×35 年	700	造船・配管	45	59	両側性	PR1/1		+	ND
3	71	男性	なし	腺癌	30 本×55 年	1,650	石綿運搬	3	51	右側片側性	なし		+	ND
4	73	男性	あり	扁平上皮癌	40 本×50 年	2,000	塗装	35	53	両側性	PR1/1	+		ND
5	68	男性	なし	腺癌	30 本×20 年	600	ボード成型	45	53	両側性	なし	+		10,601
6	68	男性	なし	小細胞癌	40 本×38 年	1,320	水道配管	32	43	両側性	なし	+		ND
7	73	男性	あり	小細胞癌	20 本×48 年	960	建設業	54	67	両側性	なし		+	ND
8	81	男性	あり	小細胞癌	20 本×50 年	1,000	内装作業	29	55	両側性	なし		+	5,300

て検討する。

### 対象と方法

平成 22 年 4 月 1 日から平成 28 年 2 月 1 日までに全国労災病院や研究協力者の病院及び石綿健康被害救済法により認定された職業性石綿ばく露によって発症したびまん性胸膜肥厚症例 224 例を対象とした。対象症例要件として労災補償あるいは石綿健康被害救済法の認定基準である胸部レントゲン写真上の胸膜肥厚の範囲が片側であれば片側胸郭の 2 分の 1 以上、両側の場合には両側胸郭の 4 分の 1 以上であって、石綿ばく露作業従事期間が 3 年以上ある症例とした。このうち、著しい呼吸機能障害を伴う症例は 176 例、そうでない症例が 48 例であった。すなわち、176 例は労災補償あるいは救済法の対象となった症例である。これら症例のうち平成 28 年 2 月 1 日までに病理組織学的に中皮腫と診断された症例あるいは肺癌と確定診断された症例について検討した。

検討項目は年齢、性別、著しい呼吸機能障害の有無、肺癌の組織型、喫煙歴、職業歴・年数・肺癌発生までの潜伏期間、胸部画像所見としてのびまん性胸膜肥厚の範囲、石綿肺、胸膜プラークの有無及び肺内石綿小体数である。なお、肺癌の病期、組織型は肺癌取り扱い規約（第 7 版）に則った。

対照は平成 22 年 4 月 1 日から平成 28 年 2 月 1 日までに岡山労災病院・富山労災病院・千葉労災病院・香川労災病院・北海道中央労災病院・玉野三井病院・近畿中央胸部疾患センター・山口宇部医療センターの 8 施設における石綿健康管理手帳健診受診者 2,080 例および、石綿ばく露歴を有する現役労働者のうち低線量 CT 撮影に文書で同意した 50 例の計 2,130 例とした。

### 結 果

対象 224 例のうち性別では男性 218 例（97.3%）、女性 6 例（2.7%）であった。診断時年齢は 44 歳から 91 歳（中央値 72 歳）で、中皮腫を発症した症例は皆無であった。また、肺癌を発症した症例は 8 例（3.6%）であった。観察期間を考慮した肺癌発生率は人口 10 万人当たり 610.3

人/年であった。一方、対照とした低線量 CT を撮影した 2,130 例のうち性別は男性 2,048 例（96.2%）、女性 82 例（3.8%）であった。診断時年齢は 48 歳から 96 歳（中央値 72 歳）で、胸膜プラークを認めた症例は 1,904 例（89.4%）であった。また、平成 28 年 2 月までの肺癌発生率は 56 例（2.6%）であった。観察期間を考慮した肺癌発生率は人口 10 万人当たり 433.9 人/年であった<sup>1)</sup>。一方、中皮腫は 7 例（0.3%）であった。

びまん性胸膜肥厚に肺癌を発症した 8 例の詳細は表 1 に示す。

年齢は 64 歳から 81 歳（中央値 72 歳）で全例男性であった。著しい呼吸機能障害があった症例は 5 例であった。肺癌組織型では小細胞癌 4 例、腺癌 3 例、扁平上皮癌 1 例であった。8 例はすべて喫煙者で、喫煙指数は 450 から 2,000 で、中央値は 980 と重喫煙者が大半であった。職業性石綿ばく露歴では造船、配管、石綿運搬など中等度以上のばく露量を受ける作業歴があり、職業性ばく露期間も 3～54 年間（中央値 33.5 年）であった。初回ばく露から肺癌発生までの潜伏期間は 33～67 年（中央値 54 年）と長かった。画像上、びまん性胸膜肥厚は 1 例を除いて両側性で、石綿肺の合併が 3 例あった。また、全例に胸膜プラークを認め、そのうち 3 例では胸部レントゲン写真上で胸膜プラークを認めるか胸郭の 4 分の 1 以上の広範囲プラークを認めた。また、肺内石綿小体を測定できた 3 例中全例で肺癌発生頻度を 2 倍以上にする肺乾燥重量 1g あたり 5,000 本以上<sup>5)</sup>が検出された。

上述のごとく肺癌を発症した 8 例中 5 例では著しい呼吸機能障害があり、労災あるいは救済法の対象となる症例である。そのうち症例 1, 2, 4 は石綿肺合併症例であり、昭和 53 年の石綿肺癌認定基準の 1 型以上の石綿肺に合併した肺癌として認定を受けるべき症例である。

また、症例 3, 5, 6 は著しい呼吸機能障害がないため、びまん性胸膜肥厚として労災あるいは救済法で認定されない症例である。しかし、他の認定要件である胸膜プラークあるいは広範囲胸膜プラークと職業性石綿ばく露歴があるため石綿肺癌として認定される症例であるため、石綿肺癌認定基準としてのびまん性胸膜肥厚の基準は必要



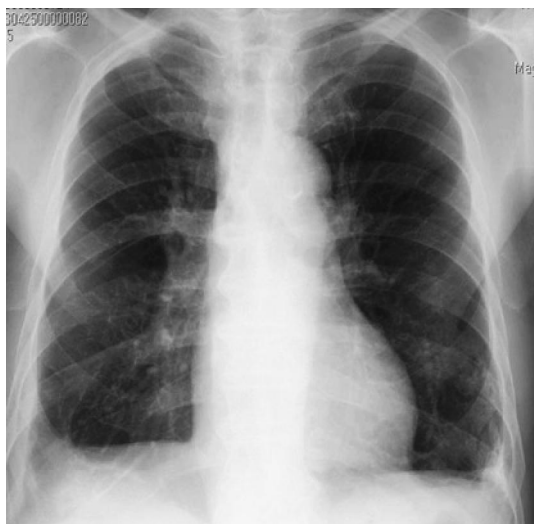


図1 平成X-4年 胸部レントゲン写真正面像で両側びまん性胸膜肥厚を来した症例である。

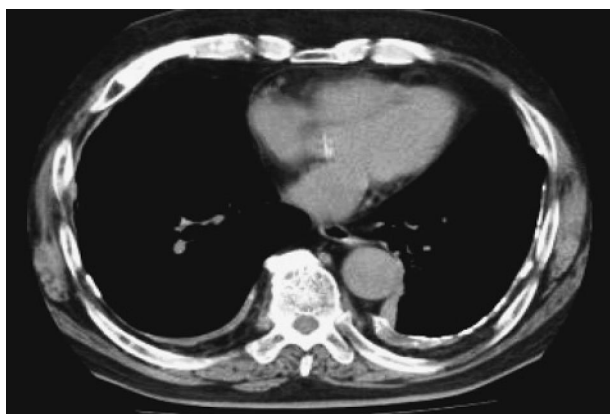


図2 平成X-4年 胸部CT縦隔条件では両側びまん性胸膜肥厚は一部に石灰化胸膜プラークを伴う。

としない。

労災認定基準である著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚症例で石綿肺を伴わない症例は症例7, 8の2例のみとなる。そこで、この2例について症例を呈示する。

症例7は73歳、男性で、主訴は体重減少である。職業歴では大工として約54年間の職業性石綿ばく露歴がある。喫煙歴としては20本/日、48年間と重喫煙者である。

現病歴では近医で高血圧と糖尿病を加療中であった。平成X-4年7月にびまん性胸膜肥厚のため労災認定をうけている。診断時の呼吸機能検査は、VC: 2.15L, %VC: 63.9%, FEV<sub>10</sub>: 0.97L, 1秒率%: 45.1%, %1秒量: 36.8%であり、著しい混合性呼吸機能障害を伴っていた。動脈血ガス分析においては、PH: 7.34, PaO<sub>2</sub>: 79.4mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 43.3mmHg とほぼ正常であった。

診断時の平成X-4年4月の胸部レントゲン写真で(図1)は、両側の肋横角の消失と両側の胸膜肥厚を認め、両側胸壁の4分の1以上のびまん性胸膜肥厚の基準を満



図3 平成X-4年 胸部CT肺野条件で両側胸壁にcrow's feet signを認める。



図4 肺癌発生時の胸部レントゲン写真正面像では右肺尖部に腫瘤陰影を認める。

たしていた。また、図2, 3の如く胸部CTにて胸膜プラークではなく、びまん性胸膜肥厚であることを確認した。平成X年9月に血清CEAの上昇と体重減少のため前医で精査を施行したところ、胸部レントゲン写真にて腫瘤陰影を認め、精査加療目的で平成X年10月に当院に紹介となった。胸部レントゲン写真(図4)では、右肺尖部に腫瘤陰影を認めた。胸部CT(図5)では、右肺S1に38mm大の腫瘤とリンパ節#4R, #7, #10Rに腫大を認めた。経気管支肺生検と超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行し、小細胞肺癌と診断した。全身精査の結果、T2aN2M0 cStage IIIA, と診断した。年齢と肺機能を考慮し化学療法単独での治療方針となった。平成X年10月から化学療法を行い奏効しているため生存中である。

症例8は81歳の男性で、主訴は労作時呼吸困難である。喫煙歴は20本/日、50年間の過去喫煙者である。職業歴では、内装作業を26歳から29年間行っており、職業性石綿ばく露歴を有する。

平成X年6月の初診時の胸部レントゲン上(図6)両

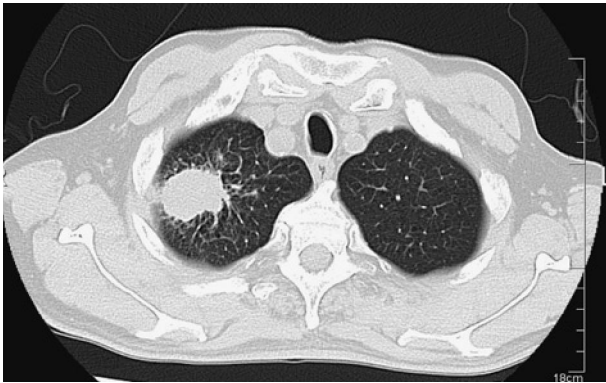


図5 胸部CTでは右肺S1に53×38mm大の辺縁不明瞭な腫瘍陰影を認める。



図7 初診時の胸部CT写真 右円形無気肺と左crow's feet signを認める。



図6 胸部レントゲン写真正面像では両側石灰化胸膜プラークと両側に胸郭の2分の1以上のびまん性胸膜肥厚を認める。

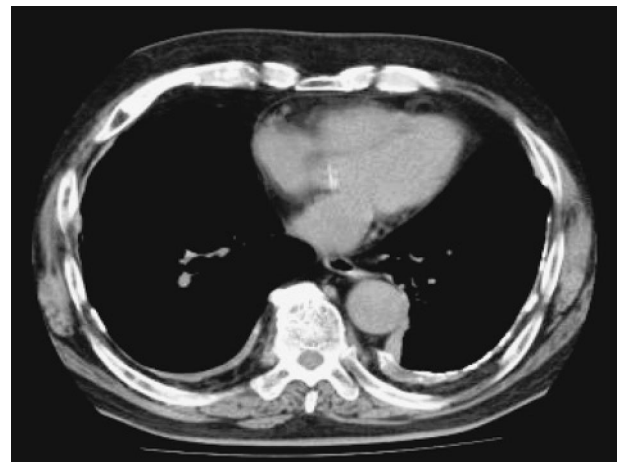


図8 両側に石灰化胸膜プラークを認め、左側石灰化プラークは胸壁内側の2分の1以上を占める。

側びまん性胸膜肥厚があり、肋横角は鈍であり、両側石灰化胸膜プラークを認めた。同日の胸部CT肺野条件では右肺S4に円形無気肺を認めるとともに肺の気腫性変化を伴っていた(図7)。肺野に石綿肺を示唆する線維性変化を認めなかった。一方、胸部CT縦隔条件(図8)では左側胸膜に石灰化を伴う広範囲プラークを認めた。

呼吸機能1次検査では、VC:2.29L, FEV<sub>10</sub>:1.59L, %VC:70.6%, 1秒率:70.98%, %1秒量:65.1%であったが、動脈血ガス分析にてpH:7.367, PaO<sub>2</sub>:58.2mmHg, PaCO<sub>2</sub>:44.3mmHg, A-aDO<sub>2</sub>:37.8mmHgと低酸素血症を認めた。PaO<sub>2</sub>が60mmHg以下であったため、著しい呼吸機能障害があると認められ、労災認定を受けた。

当初は労作時呼吸困難のみで安静時には呼吸困難がなかったが、その後徐々に呼吸不全が進行し、PaO<sub>2</sub>が50mmHg未満となったため在宅酸素療法が導入された。

平成X+3年11月に両側に急性肺炎を合併した。抗生剤による治療を開始したが、完全には回復せず、人工呼吸器による呼吸管理が必要となった。平成X+3年12

月に胸部CTを撮影したところ図9に認められるように左肺S3に径2cm大の腫瘍陰影を認め、左肺門部リンパ節腫大を来していることが明らかとなった。リンパ節腫大は対側肺門部にも認めたため画像上、T1N3M0の原発性肺癌と診断した。その後、慢性呼吸不全急性増悪により平成X+4年2月に死亡した。剖検にて組織学的に混合型小細胞癌(扁平上皮癌成分を含む)であると診断された。また、肺内石綿小体数を算定したところ5,300本/g肺乾燥重量であった。

## 考 察

石綿肺のないびまん性胸膜肥厚有所見は石綿肺ほどではないが、中皮腫のリスクが高い。たとえばKarjarainenら<sup>6)</sup>は石綿肺1,287例、良性石綿胸膜疾患4,708例を追跡した結果、肺癌リスクは1.3倍(95%CI:1.0~1.8)で、中皮腫リスクは5.5倍(95%CI:1.5~14.1)であったと報告している。また、石綿セメント労働者を対象とした検討では、石綿肺ほど頻度は高くないが、びまん性胸膜肥厚





図9a 左肺 S3 領域に辺縁が明瞭な腫瘍陰影を認める。

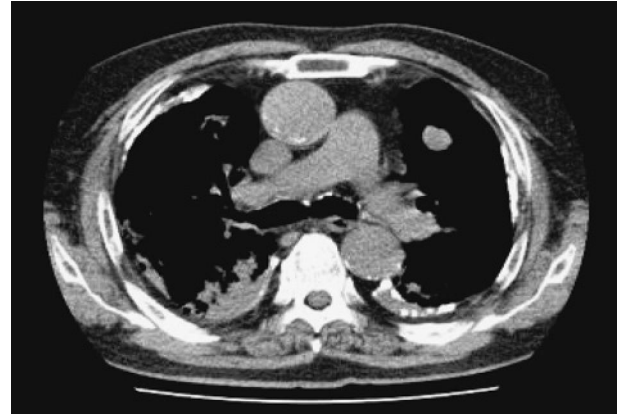


図9b 左肺 S3 に腫瘍陰影を認める。

の発症頻度は石綿ばく露量が多いほど高いと報告されている<sup>7)</sup>。今回、我々は胸部画像上の基準を満たす職業性石綿ばく露のあるびまん性胸膜肥厚 224 例を約 6 年経過観察した。この間、肺癌の発症は 8 例 (3.6%) であったが、中皮腫発生例は 1 例もなかった。肺癌発生率は 610.3 人/年であった。これは 55~74 歳で 30 パック・年以上の喫煙者を対象とした NLST の<sup>8)</sup>10 万対 645 人/年と同等の肺癌発生率であった。

また、発生頻度が有意に高いと報告されている中皮腫の発生はなく明らかに低発症率であった。その理由としてびまん性胸膜肥厚の本態は臓側胸膜の広範囲な線維化で壁側胸膜との癒着が高頻度で起こっているため、壁側胸膜に発症する胸膜中皮腫の発生母地が癒着により縮小していたために偶然合併がなかった可能性も想定されたが、約 6 年間の経過観察だけでは不十分でもある。

肺癌発生については 224 例中 8 例の 3.6% あったが、石綿肺合併がなく、著しい呼吸機能障害のない症例を除くと労災認定の対象となった症例は 2 例 (0.89%) で 1% にも満たなかった。

症例 7 は喫煙指数が 960 であり、呼吸機能検査上も混合性呼吸機能障害を呈し、%1 秒量が 36.8% と著しい低下をきたしており、呼吸機能障害及び肺癌発症と喫煙が大きく関わっていると考えられる。職業歴では 54 年間の職業性石綿ばく露があり、石灰化胸膜プラークが明らかであるため労災での石綿肺癌の認定は容易である。一方、職業性石綿ばく露歴が明らかにならなかった場合でも左下部胸膜には片側の 4 分の 1 を超える石灰化胸膜プラークを認めることにより石綿健康被害救済法においても認定されるべき事案である。

症例 8 は職業性石綿ばく露によりびまん性胸膜肥厚を発症し著しい呼吸機能障害を来し、約 4 年間の経過で慢性呼吸不全に肺炎を合併し死亡した。剖検によって診断を確定した原発性肺癌である。労災認定上の著しい呼吸機能障害を合併したびまん性胸膜肥厚に合併した原発性肺癌として労災認定の対象ではあった。本症例は石綿

健康被害救済法においても広範囲胸膜プラークあるいは肺内石綿に小体数が 5,000 本/g 以上あったことにより、石綿肺癌として認定されるべき症例である。その他の 6 例についても石綿肺合併の 3 例は問題なく補償・救済の対象症例であるとともに、著しい呼吸機能障害のなかった症例においても日本の認定基準は労災補償・救済の対象となっているから社会的な問題はない。

びまん性胸膜肥厚発症に対する石綿ばく露量に関しては、Helsinki クライテリア 2014<sup>9)</sup>において、両側性びまん性胸膜肥厚は中等度また高度の石綿ばく露と関連していることが多く、肺癌起因性に関して考慮されるべきであると述べられている。今回報告した 8 例においても職業歴とその期間から考慮した場合、石綿中等度以上ばく露があったであろうと推察している。

症例 7、8 は労災補償における著しい呼吸機能障害と 3 年以上の職業性石綿ばく露があり、画像上の認定基準を満たす肺癌症例である。しかし、その他の認定基準を満たすためこの基準を満たさなくても問題にはならない。石綿健康被害救済法においてもこの 2 例で認められたように広範囲胸膜プラークに合併した肺癌が認定されるようになったため、本症例のような事案についても不利益はなくなった。

一方、石綿ばく露者を対象とした際に肺癌を合併する症例については喫煙との関連が大きいことは様々な疫学研究からも明白である。今回の 8 例全例が喫煙者でその大半は重喫煙者であり、そのうち 5 例は喫煙と関連の深い小細胞癌及び扁平上皮癌であった。Hammond らの疫学調査<sup>10)</sup>では石綿ばく露と喫煙は相乗効果を示し、非石綿ばく露の非喫煙者を対照とすると肺癌発生率が 53.2 倍になると報告している。また、日本の認定基準によって石綿肺癌と認定された 252 症例において、その 91.6% が現在あるいは過去喫煙者であったとの我々の報告<sup>11)</sup>からも明らかである。以上のような結果から石綿健康管理手帳を取得しているような過去の石綿ばく露者に対する禁煙活動は肺癌発生を抑制する意味でも重要であると思

われる。

利益相反：利益相反基準に該当無し

## 文 献

- 1) Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, et al: Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 11: 1021—1027, 1998.
- 2) Kee ST, Gamsu G, Blance P: Causes of pulmonary impairment in asbestos-exposed individuals with diffuse pleural thickening. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 789—793, 1996.
- 3) Yates DH, Browne K, Stidolph PN, et al: Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: natural history of radiographic and lung functional abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 301—309, 1996.
- 4) 玄馬顕一, 加藤勝也, 芦澤和人, 他: 石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした低線量 CT についての検討—CT 撮影により発見された肺癌・中皮腫症例を中心に—, 平成 27 年度労災疾病臨床研究事業報告書. 2016, pp 82—98.
- 5) Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 23: 311—316, 1997.
- 6) Karjalainen A, Pukkala E, Kauppinen T, Partanen T: Incidence of cancer among Finnish patients with asbestos-related pulmonary or pleural fibrosis. *Cancer Cause Control* 10: 51—57, 1999.
- 7) Finkelstein MM, Vingilis JJ: Radiographic abnormalities among asbestos cement workers. An exposure-response study. *Am Rev Respir Dis* 129: 17—22, 1984.
- 8) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365: 395—409, 2011.
- 9) Wolff H, Vehmas T, Oksa P, et al: Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 41: 5—15, 2015.
- 10) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *ANN NY Acad Sci* 330: 473—490, 1979.
- 11) 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* 101: 1194—1198, 2010.

---

別刷請求先 〒702-8055 岡山市南区築港緑町 1—10—25  
岡山労災病院アスベスト研究センター長  
岸本 卓巳

## Reprint request:

Takumi Kishimoto, M.D., PhD  
Chief of Asbestos Research Center, Okayama Rosai Hospital,  
1-10-25, Chikko-midorimachi, Minami-ku, Okayama, 702-8055,  
Japan

## The Incidence of Mesothelioma or Lung Cancer for Diffuse Pleural Thickening Induced by Asbestos Exposure

Takumi Kishimoto and Nobukazu Fujimoto  
Asbestos Research Center in Okayama Rosai Hospital

(Aim): Incidence and features of diffuse pleural thickening induced by asbestos exposure complicated of mesothelioma or lung cancer were investigated.

(Material and method): 224 patients, whose dimension criteria of chest radiograph for diffuse pleural thickening approved by compensation or relief law for asbestos-related diseases, were investigated. The incidence of mesothelioma or lung cancer for 224 patients were investigated from April 2010 to February 2016. In contrast, we compared with the incidence of mesothelioma or lung cancer for former asbestos exposed 2,130 cases who were taken low-dose chest CT.

(Results): There were no patients of mesothelioma and 8 patients of lung cancer (3.6%) for 224 patients. The incidence of lung cancer was high of 610.3 person year for 100,000 people according to 6 years observation. On the other hand, 56 patients (2.6%) got lung cancer which is 443.9 person year for 100,000 people. All 8 patients with lung cancer were male with the median of 72 years. All patients were heavy smokers with the histology of 4 small cell carcinoma, 1 squamous cell carcinoma and 3 adenocarcinoma. Almost all patients exposed more than intermediate rates of asbestos exposure and exposed term was long with the median of 33.5 years and latent period also longer with the median of 54 years. Only 2 patients had remarkable impaired pulmonary dysfunction without asbestosis.

(Discussion): Diffuse pleural thickening induced by asbestos exposure appeared at more than fixed dosage of asbestos exposure. Eight patients who got lung cancer also exposed by more than fixed dosage and heavy smokers. The incidence of lung cancer was higher than those of former asbestos exposed people who were given notebooks of national asbestos health check. The incidence of lung cancer almost equaled those of people of 55 to 94 years old male with more than 30 pack year which was 645 person year by National Screening Trial Lung Research Investigation. However, there were no patients of mesothelioma for 6 year observation whose incidence was reported to be higher incidence than lung cancer. We cannot explain why no mesothelioma appeared.

(JJOMT, 65: 153—159, 2017)

### —Key words—

asbestos exposure, diffuse pleural thickening, lung cancer



Case Report

# Adenocarcinoma of the Lung Acquiring Resistance to Afatinib by Transformation to Small Cell Carcinoma: A Case Report

Jun Nishimura<sup>a</sup> Yosuke Miyamoto<sup>b</sup> Nobukazu Fujimoto<sup>c</sup> Taichi Ozeki<sup>a</sup>  
Kenji Takada<sup>a</sup> Michiko Asano<sup>b</sup> Yasuko Fuchimoto<sup>b</sup> Sae Wada<sup>b</sup>  
Shinji Ozaki<sup>b</sup> Takumi Kishimoto<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; <sup>b</sup>Department of Pulmonary Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; <sup>c</sup>Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

## Keywords

Adenocarcinoma · Afatinib · Small cell carcinoma · Irinotecan · Drug resistance · Transformation

## Abstract

A 65-year-old woman visited our hospital due to right chest pain and dyspnea on exertion. Chest radiography revealed decreased permeability of the right lung. Computed tomography demonstrated a huge mass in the right upper lobe and right pleural effusion. Right pleural effusion cytology yielded a diagnosis of adenocarcinoma and was positive for mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR; exon 21 L858R). Afatinib was selected for the initial treatment. Multiple tumors regressed remarkably, but then rapidly progressed 3 months later. We performed re-biopsy to detect the mechanism of resistance to afatinib. Histopathology revealed a mixture of small cell carcinoma (SCC) and adenocarcinoma harboring same EGFR mutation. To the best of our knowledge, this is the first report of transformation to SCC after treatment with afatinib.

© 2017 The Author(s)  
Published by S. Karger AG, Basel

## Introduction

Lung cancers harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations usually respond to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs), but most acquire resistance [1, 2]. Transformation of the tumor has been reported to be one of the mechanisms of acquired resistance after treatment with first-generation EGFR-TKIs [3]. However, few reports have described transformation during treatment with the second-generation EGFR-TKI afatinib [4]. We report a case of adenocarcinoma of the lung that acquired resistance to afatinib via transformation to small cell carcinoma (SCC).

## Case Report

A 65-year-old woman visited our hospital due to right chest pain and dyspnea on exertion. A chest radiograph revealed decreased permeability of the right lung (Fig. 1a). Computed tomography (CT) demonstrated a huge mass in the right upper lobe (Fig. 1b) and right pleural effusion. In addition, multiple masses were detected on the left lung, liver, and left adrenal gland, as well as mediastinal lymphadenopathy. Pathological examination of the right pleural effusion and a transbronchial biopsy from the right upper bronchus yielded a diagnosis of adenocarcinoma of the lung. Because an EGFR mutation (exon 21 L858R) was detected, treatment with afatinib was initiated.

Multiple tumors remarkably regressed in 1 month, but paronychia (grade 3) appeared in 2 months. Due to difficulties in daily life, the treatment was interrupted for 2 weeks. CT images 3 months after the initial treatment demonstrated growth of the tumors in the lung. We performed another transbronchial biopsy to determine the mechanisms of resistance to afatinib. Histopathological examination revealed a mixture of SCC and adenocarcinoma (Fig. 2) harboring the same EGFR mutation as the initial biopsy specimen. Systemic chemotherapy consisting of cisplatin and irinotecan was administered, but no tumor regression was evident and carcinomatous pericarditis occurred. In addition, the patient complained of consciousness disorder and convulsions. Lumbar puncture identified adenocarcinoma cells in the cerebrospinal fluid. The patient was diagnosed with carcinomatous meningitis and erlotinib treatment was administered. However, no symptomatic improvement occurred and the patient died 5 months after the initial diagnosis. Autopsy was not allowed.

## Discussion

In lung cancers harboring EGFR mutations, EGFR-TKIs demonstrate a favorable response, but drug resistance emerges in most cases. A transformation of adenocarcinoma to SCC is one of the resistance mechanisms in first-generation EGFR-TKIs and occurs in 14% of resistant cases, in which the same EGFR mutation is found before and after the changes [5]. An amplification of MET, a high affinity tyrosine kinase receptor for hepatocyte growth factor, and a T790M mutation have been reported as resistance mechanisms of the second-generation EGFR-TKI afatinib [4]. However, to the best of our knowledge, this is the first report of transformation to SCC after afatinib treatment.

In the current case, SCC cells were found 3 months after the initial treatment with afatinib. After the chemotherapy for SCC, the carcinomatous meningitis progressed rapidly. Thus, we hypothesized that a very early stage of SCC development was observed in the cur-

rent case. Although there is a possibility that adenocarcinoma and SCC coexisted from the initial diagnosis, a transbronchial biopsy from the same spot demonstrated adenocarcinoma alone at the time of the initial diagnosis and adenocarcinoma and SCC at the re-biopsy. We consider these findings to support our hypothesis.

When resistance to an EGFR-TKI occurs in lung cancer harboring an EGFR mutation, re-biopsy is recommended to reveal the resistance mechanisms. For cases with a T790M mutation in exon 20, osimertinib has been reported to be a promising treatment option [6]. Recently, the utility of liquid biopsy has been reported for the detection of the T790M mutation [7]. However, to date, SCC transformation cannot be detected by liquid biopsy. In cases in which EGFR-TKI treatment fails, re-biopsy should be applied to reveal the resistance mechanisms and aid in the selection an appropriate treatment.

Favorable results of systemic chemotherapy consisting of platinum and etoposide or irinotecan have been reported in cases of SCC transformation [8], but little response was observed in the current case and the adenocarcinoma progressed rapidly. The effect of EGFR-TKIs for transformed SCC is reported to be limited [9]. A treatment strategy for transformed SCC and existing adenocarcinoma should be established.

In conclusion, we reported a case of EGFR-mutated adenocarcinoma of the lung that transformed to SCC.

## Acknowledgments

This work was supported by “the research and development and the dissemination projects related to the 9 fields of occupational injuries and illnesses” of the Japan Labour Health and Welfare Organization and by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

## Statement of Ethics

The authors have no ethical conflicts to disclose.

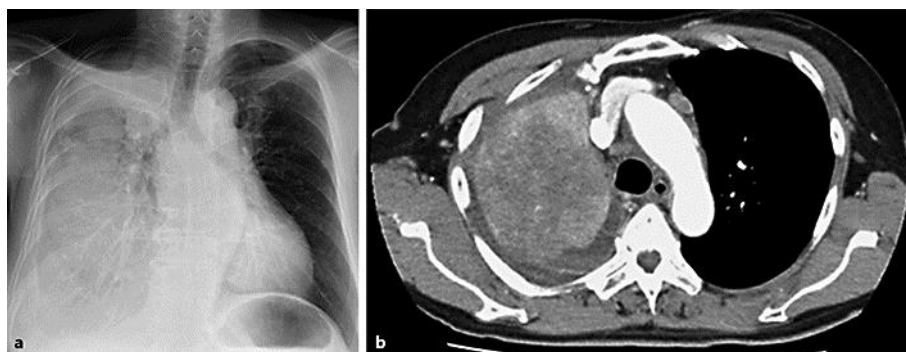
## Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

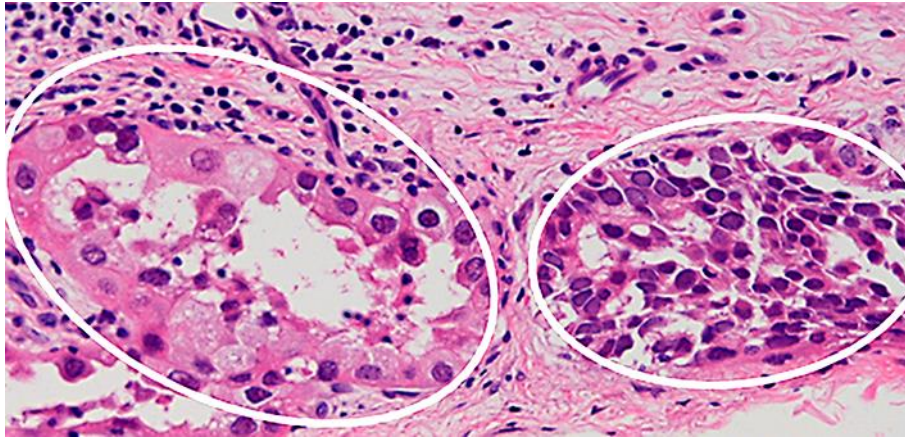
## References

- 1 Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A: First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1417–1422.
- 2 Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Munoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralto C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L: Erlotinib versus standard chemotherapy as

- first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–246.
- 3 Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M, Riely GJ: Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240–2247.
  - 4 Wu SG, Liu YN, Tsai MF, Chang YL, Yu CJ, Yang PC, Yang JC, Wen YF, Shih JY: The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget* 2016;7:12404–12413.
  - 5 Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergethon K, Shaw AT, Gettinger S, Cosper AK, Akhavanfard S, Heist RS, Temel J, Christensen JG, Wain JC, Lynch TJ, Vernovsky K, Mark EJ, Lanuti M, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA: Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
  - 6 Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA: Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–640.
  - 7 Sueoka-Aragane N, Katakami N, Satouchi M, Yokota S, Aoe K, Iwanaga K, Otsuka K, Morita S, Kimura S, Negoro S: Monitoring EGFR T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. *Cancer Sci* 2016;107:162–167.
  - 8 Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA: Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol* 2015;16:e165–e172.
  - 9 Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, Mermel CH, Lockerman EL, Garcia AR, Katayama R, Costa C, Ross KN, Moran T, Howe E, Fulton LE, Mulvey HE, Bernardo LA, Mohamoud F, Miyoshi N, VanderLaan PA, Costa DB, Janne PA, Borger DR, Ramaswamy S, Shioda T, Iafrate AJ, Getz G, Rudin CM, Mino-Kenudson M, Engelman JA: RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015;6:6377.



**Fig. 1.** **a** Chest radiograph showing decreased permeability of the right lung. **b** CT image of the chest demonstrating a huge mass in the right lung and right pleural effusion.



**Fig. 2.** Pathological analysis of the transbronchial re-biopsy specimen revealed adenocarcinoma (left circle) and small cell carcinoma (right circle).

## Case Report

# Esophagobronchial Fistula in a Patient with Squamous Cell Carcinoma of the Lung: A Case Report

Taichi Ozeki<sup>a</sup> Michiko Asano<sup>b</sup> Nobukazu Fujimoto<sup>c</sup> Jun Nishimura<sup>a</sup>  
Kenji Takada<sup>a</sup> Yosuke Miyamoto<sup>b</sup> Yasuko Fuchimoto<sup>b</sup> Sae Wada<sup>b</sup>  
Shinji Ozaki<sup>b</sup> Takumi Kishimoto<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; <sup>b</sup>Department of Pulmonary Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; <sup>c</sup>Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

## Keywords

Fistula · Squamous cell carcinoma · Chemoradiotherapy · Cisplatin · Docetaxel · Lung tumor

## Abstract

A 73-year-old man was referred to our hospital after a 2-week history of bloody sputum and cough. Computed tomography (CT) images of the chest showed a mass grouped with mediastinal lymph nodes, and bronchoscopy showed a projecting mass in the right main bronchus. After a transbronchial biopsy, the patient was diagnosed with squamous cell carcinoma (T4N2M0 stage IIIB). The patient was treated with systemic chemotherapy, consisting of cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>, days 1 and 8) and docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup>, days 1 and 8), and concurrent thoracic irradiation at a daily dose of 2 Gy. On day 35 of treatment, the patient complained of a sore throat and cough. A CT of the chest showed punctate low-attenuation foci between the esophagus and bronchus. Gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy demonstrated a fistula in the middle intrathoracic esophagus and the left main bronchus. The patient's symptoms gradually improved, and the fistula was closed after the suspension of chemoradiotherapy. Radiotherapy was resumed and completed on day 82. However, on day 108, he developed a fever and cough, and a tumor with fistula was revealed in the right main bronchus. He had an esophageal stent inserted, but he later died of sudden hemoptysis.

© 2017 The Author(s)  
Published by S. Karger AG, Basel



## Introduction

An esophagobronchial fistula represents a connection between the esophagus and the bronchus, resulting from direct neoplastic infiltration and necrosis between the esophagus, bronchi, and mediastinum [1]. A fistula could also be induced by necrosis or cytoreduction of the tumor, though there is no clear evidence that treatment modalities such as chemotherapy or radiotherapy increase the incidence of fistula formation [2]. We report on a patient with squamous cell carcinoma of the lung who developed an esophagobronchial fistula twice in his clinical course. The first one developed during chemoradiotherapy, and the second one was thought to be due to extension of the tumor.

## Case Report

A 72-year-old Japanese man was referred to our hospital after 2 weeks of bloody sputum and cough. He had a history of hypertension but was not treated with medication. He had smoked between the ages of 20 and 72 years, and had been exposed to asbestos at shipyards for 15 years. Physical examination revealed a slight wheeze in the bilateral lungs, and no superficial lymph nodes were palpated. A blood test revealed elevated white blood cells, C-reactive protein, and serum calcium levels. Tumor markers were slightly elevated in carcinoembryonic antigen (13.4 ng/mL) and cytokeratin 19 fragment (12.9 ng/mL). Computed tomography (CT) of the chest showed a 60-mm mass grouped with mediastinal lymph nodes, which invaded the right main bronchus (Fig 1a, b). After a transbronchial biopsy of the mass, the diagnosis of squamous cell carcinoma was made. The staging workup, including magnetic resonance imaging of the brain and whole-body fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography, revealed his disease as cT4N2M0, stage IIIB.

The patient was treated with systemic chemotherapy, consisting of cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup>, days 1 and 8) and docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup>, days 1 and 8), and concurrent thoracic irradiation at a daily dose of 2 Gy. On day 35 of treatment, he complained of a sore throat and cough, and a CT of the chest showed punctate low-attenuation foci between the esophagus and bronchus (Fig. 1c). Gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy demonstrated a fistula in the middle intrathoracic esophagus and the left main bronchus, respectively (Fig. 2a, b). After the suspension of chemoradiotherapy and abstaining from eating, his symptoms gradually improved and the fistula was closed on day 52 (Fig. 2c). Radiotherapy at 2 Gy was resumed every other day and 60 Gy was completed on day 82. The fistula remained closed and the patient was discharged after the second course of chemotherapy.

However, he was referred to our hospital for a sore throat and fever again on day 108. A CT of the chest showed a clear connection between the esophagus and the right main bronchus (Fig. 3a), and there was ground glass opacity spread in the right lower lung. Bronchoscopy demonstrated a mass with the fistula in the right main bronchus (Fig. 3b). Pathological analyses of the mass showed poorly differentiated squamous cell carcinoma. Based on these findings, the patient was diagnosed with a relapse of the cancer. He had an esophageal stent inserted; however, he died of sudden hemoptysis on day 146. An autopsy was not allowed.

## Discussion

The development of an esophagobronchial fistula is a devastating and life-threatening complication. The incidence of fistula in lung cancer is rare compared with that in esophageal cancer (0.16 vs. 4.9%). A fistula may occur in lung cancer when the tumor makes contact with the esophagus [2]. In the current case, the tumor was located in the mediastinal space and close to the middle intrathoracic esophagus. The first fistula was considered the result of tumor necrosis and damage to the mucous membrane induced by chemoradiotherapy, because the fistula developed in the left main bronchus and the initial tumor in the right main bronchus disappeared at that time. This speculation was also supported by the finding that the fistula improved after 3 weeks' interruption of chemoradiotherapy. On the other hand, the second fistula was considered the result of tumor progression, because the fistula was associated with a tumor that had the same histology as the initial tumor. To our knowledge, this is the first report of an esophagobronchial fistula developing twice in 1 patient by different mechanisms.

An esophagobronchial fistula is a serious complication and the survival time is around 8 months [3]. Direct surgical closure, chemotherapy, and radiotherapy [4] may be used to close the fistula. However, the utility of these treatments was not established, and stent insertion is currently recommended in such situations for symptomatic relief [5]. An esophageal stent was inserted in the current case; however, long-term symptomatic relief was not obtained due to massive hemoptysis.

Chemoradiotherapy is a standard treatment option for locally advanced lung cancer [6], even in cases where the tumor is located close to or invades the esophagus. In such cases, physicians should be extremely cautious about the development of esophagobronchial fistula during and after treatment. In addition to the CT scanning, gastrointestinal endoscopy, before and during treatment, might be considered for early detection of a fistula. In conclusion, we reported a case of squamous cell carcinoma of the lung in a patient who twice developed an esophagobronchial fistula that was caused by different mechanisms.

## Acknowledgement

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

## Statement of Ethics

The authors have no ethical conflicts to disclose.

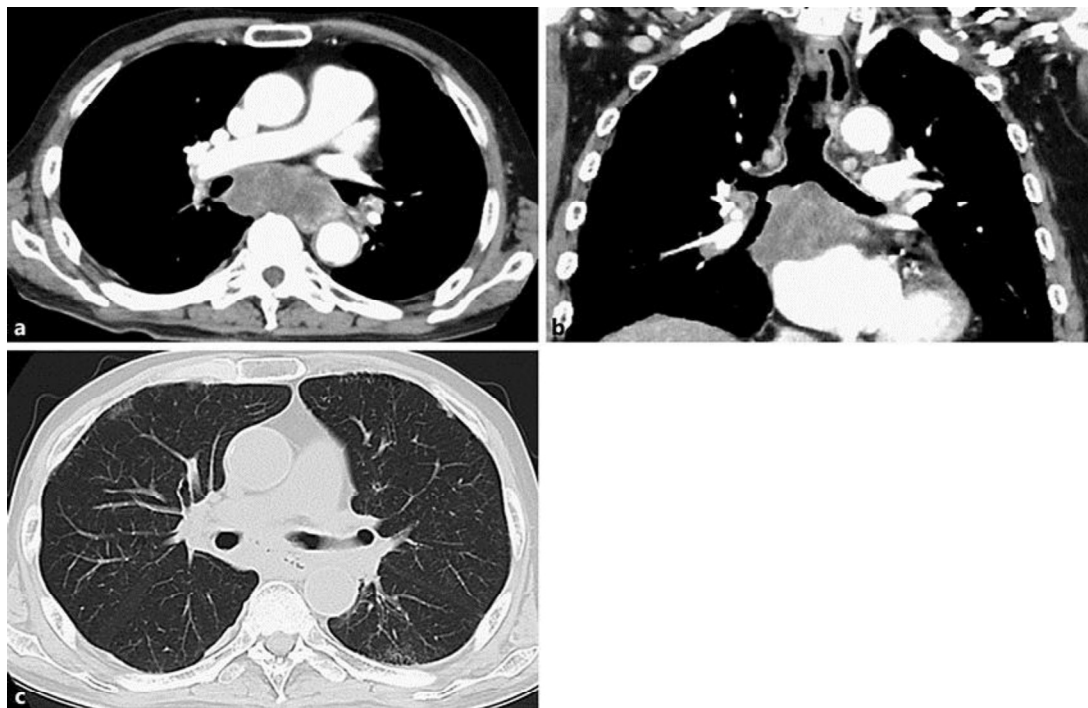
## Disclosure Statement

The authors declare that they have no conflict of interest.

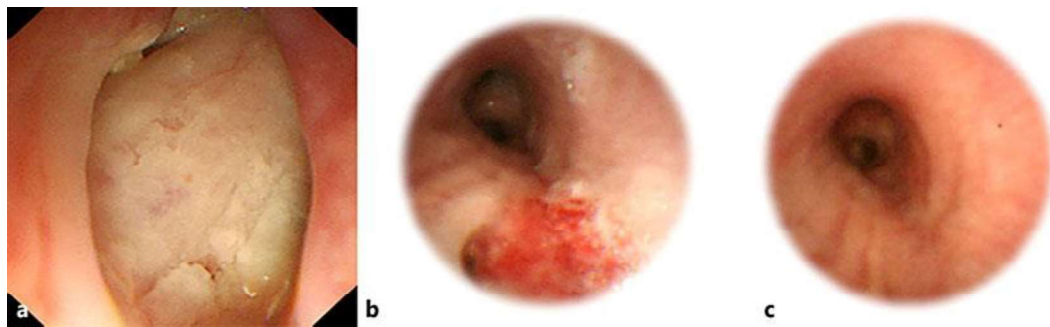


## References

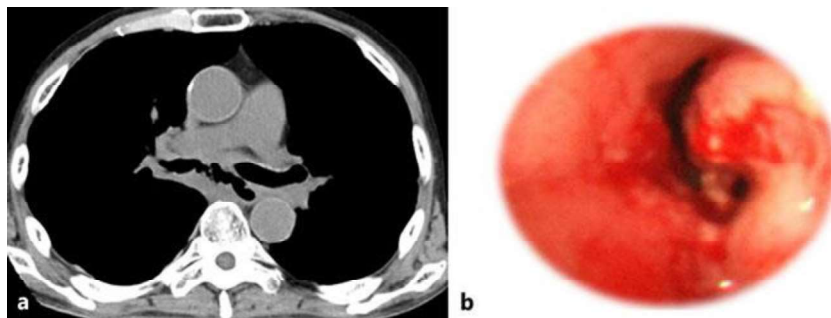
- 1 Chan KP, Eng P, Hsu AA, Huat GM, Chow M: Rigid bronchoscopy and stenting for esophageal cancer causing airway obstruction. *Chest* 2002;122:1069–1072.
- 2 Martini N, Goodner JT, D'Angio GJ, Beattie EJ Jr: Tracheoesophageal fistula due to cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:319–324.
- 3 Herth FJ, Peter S, Baty F, Eberhardt R, Leuppi JD, Chhajed PN: Combined airway and oesophageal stenting in malignant airway-oesophageal fistulas: a prospective study. *Eur Respir J* 2010;36:1370–1374.
- 4 Yamada S, Takai Y, Ogawa Y, Kakuto Y, Sakamoto K: Radiotherapy for malignant fistula to other tract. *Cancer* 1989;64:1026–1028.
- 5 Kvale PA, Simoff M, Prakash UB; American College of Chest Physicians: Lung cancer. Palliative care. *Chest* 2003;123(suppl):284S–311S.
- 6 Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, Watanabe Y, Sugimoto K, Shibayama T, Yonei T, Ueoka H, Takemoto M, Kanazawa S, Takata I, Nogami N, Hotta K, Hiraki A, Tabata M, Matsuo K, Tanimoto M: Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 2010;28:3299–3306.



**Fig. 1.** Computed tomography (CT) of the chest at the initial presentation showing a mass grouped with mediastinal lymph nodes, which invaded the right main bronchus: axial view (a) and coronal view (b). c The CT of the chest on day 35 of treatment demonstrated punctate low-attenuation foci between the esophagus and bronchus.



**Fig. 2.** Gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy demonstrated a fistula in the middle intrathoracic esophagus (**a**) and the left main bronchus (**b**), respectively. After the suspension of chemoradiotherapy and abstaining from eating, the fistula was closed (**c**).



**Fig. 3.** **a** Computed tomography of the chest on day 108, showing a connection between the esophagus and the right main bronchus. **b** Bronchoscopy demonstrated a tumor with the fistula in the right main bronchus.

## Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma

KATSUYA KATO<sup>1§</sup>, KENICHI GEMBA<sup>2</sup>, NOBUKAZU FUJIMOTO<sup>2</sup>, KEISUKE AOE<sup>4</sup>,  
YUKIO TAKESHIMA<sup>5</sup>, KOUKI INAI<sup>5</sup> and TAKUMI KISHIMOTO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Okayama University Hospital, Shikatacho, Okayama, Japan;

Departments of <sup>2</sup>Respiratory Medicine and <sup>3</sup>Internal Medicine,  
Okayama Rosai Hospital, Chikkomidorimachi, Okayama, Japan;

<sup>4</sup>Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center,  
Higashikiwa, Ube, Japan;

<sup>5</sup>Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences,  
Hiroshima University, Minamiku, Hiroshima, Japan

**Abstract.** Aim: The objective of this study was to determine the computed tomographic (CT) features of malignant peritoneal mesothelioma (MPM). Patients and Methods: We analyzed CT features of MPM cases and compared them to those of other malignant conditions (non-MPM). Results: Multiple nodular lesions occurred more frequently in the MPM group compared to non-MPM cases ( $p=0.013$ ). Thickening of the mesentery was detected more frequently in MPM cases than in non-MPM cases (56% vs. 18%,  $p=0.029$ ). Pleural plaques were detected in 13 cases (45%) in the MPM group but were not detected in the non-MPM group. The MPM-CT index score, determined in each case as the sum of the findings which are potentially characteristic of MPM, was significantly higher in MPM than in non-MPM cases ( $p=0.001$ ). Conclusion: MPM presented characteristic CT findings, and the MPM-CT index may be useful for differential diagnosis of MPM.

Malignant mesothelioma (MM) is an aggressive tumor that develops from mesothelial cells of the pleura, peritoneum, pericardium, or testicular *tunica vaginalis*. It is generally associated with a history of asbestos exposure (1) and has a very poor prognosis (2). Once rare, the incidence of MM has increased worldwide as a result of past wide-spread exposure

to asbestos. Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) represents the second most common site of MM, accounting for 10-20% of MM (3, 4).

A diagnosis of MPM should be based on the histology of an adequate specimen of the peritoneum or cytological analyses of ascites, but this is often difficult. Paracentesis with fluid cytology has a variable sensitivity of 32-76%, with the major limitation being difficulty in distinguishing benign from malignant lesions (4, 5). In particular, the differential diagnosis between MPM and peritoneal carcinomatosis is a critical issue. Radiological analysis is essential for this differential diagnosis; computed tomographic (CT) imaging is the most common initial imaging modality and can reveal moderate to extensive ascites with peritoneal, visceral, or omental involvement. Magnetic resonance imaging may more accurately quantify the extent of disease; however, its routine use is not yet supported (6). The role of positron-emission tomography is not well defined in detection of this disease (7).

In the current study, we retrospectively examined the CT features for patients with MPM.

### Patients and Methods

**Study approval.** All procedures performed in the current study were in accordance with the Helsinki declaration. This study was performed in accordance with the Ethical Guidelines for Epidemiological Research of the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and Ministry of Health, Labour and Welfare and was approved by the Japan Labour Health and Welfare Organization and the Institutional Review Boards of Okayama Rosai Hospital. Patient confidentiality was strictly maintained. As described below, informed consent was provided by the closest living relatives of each patient.

**Patients.** This study was a part of our previous nationwide survey of MM. Methods of the retrospective survey have been described

<sup>§</sup>Present address: Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, Nakasange, Kitaku, Okayama, Japan.

Correspondence to: Nobukazu Fujimoto, MD, Ph.D., Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. Tel: 81-86-2620131, Fax: 81-86-2623391, e-mail: nobufujimot@gmail.com

**Key Words:** Asbestos, peritoneum, mesothelioma, CT image.

previously (1, 8). In brief, we requested and received authorization to view the death records from the Vital Statistics database in Japan. We then extracted all cases of death due to MM between 2003 and 2005. There were 2,742 deaths due to MM (Figure 1). We contacted the closest living relatives of each patient to obtain consent for our study by postal mail. As a result, informed consent was obtained by postal mail for 1,153 cases. Based on authorization from relatives, we contacted the patients' medical institutions to obtain medical information, including medical records, X-ray and CT images by postal mail. These data were obtained in 743 cases. Among them, we found 105 cases in which the clinical diagnosis of MPM had been made. Pathological specimens were provided in 53 out of the 105 cases. We reviewed the pathological specimen of these cases according to World Health Organization criteria (9), and analyzed the radiological features of the cases.

**CT analysis of MPM.** The items examined on the CT images were as follows: (i) degree of accumulation of ascites, (ii) location of the lesion, (iii) maximum dimensions of the nodular lesion, (iv) number of tumor masses, (v) extent of peritoneal thickening, (vi) extent of thickening of the mesentery, (vii) stellate pattern findings in the mesentery, and (viii) pleural plaques. These items were examined according to the criteria listed in Table I.

**Statistical analysis.** Comparisons between independent groups were performed using the Chi-square test and non-parametric analysis was performed with the Mann-Whitney *U*-test. Average values were compared by *t*-test. Areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves (AUCs) were calculated using standard techniques. Statistical calculations were performed with SPSS statistical package, version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

**Pathological review of the cases.** As shown in Figure 2, pathological diagnosis of MPM was confirmed in 34 cases. Among the 34 cases, there were 27 (79.0%) cases of epithelioid, four (12.0%) cases of biphasic, and three (9%) cases of sarcomatous sub-types. There were 16 cases ultimately diagnosed as other conditions (non-MPM), including six cases of serous papillary adenocarcinoma, four cases of adenocarcinoma, two cases each of carcinosarcoma and unclassified sarcoma, and one case each of peritoneal metastasis of renal cell carcinoma and rhabdomyosarcoma. Differentiation between the epithelioid sub-type of mesothelioma and poorly differentiated adenocarcinoma was impossible in one case. In another case, a confirmed pathological diagnosis could not be made as to whether it was an epithelioid sub-type of mesothelioma, another malignant condition, or reactive mesothelium. In addition, there was one case in which a malignant condition was highly suspected from CT images, but only reactive mesothelium was demonstrated in the pathological specimen. These three cases were finally categorized as "diagnosis could not be made," and they were excluded from further analyses. The MPM group included 30 (88.2%) males and 4 (11.8%) females and the non-MPM group included two (12.5%) males and 14 (87.5%) females.

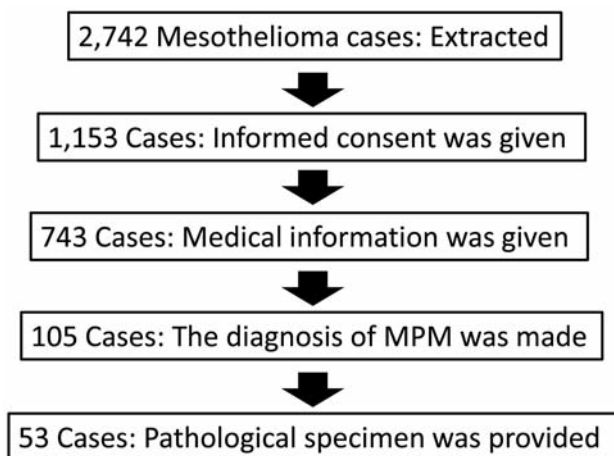


Figure 1. The schema of the case collection of this study.

**Radiological analyses.** Among the 50 cases, abdominal and pelvic CT scans were available in 32 MPM cases and 11 non-MPM cases (three cases of serous papillary adenocarcinoma, two cases each of adenocarcinoma, carcinosarcoma and unclassified sarcoma, and one case each of peritoneal metastasis of renal cell carcinoma and rhabdomyosarcoma). Chest CT images were available in 40 cases (29 MPM and 11 non-MPM). CT findings of the MPM and non-MPM groups are shown in Table I.

There were 19/32 (59%) cases of moderate to massive accumulation of ascites in the MPM group, and 3/11 (27%) cases in the non-MPM group. Although the proportion was higher in the MPM compared to non-MPM group, the difference did not reach statistical significance ( $p=0.066$ ). We analyzed the location of MPM. For this purpose, the existence or non-existence of MPM in the parahepatic space, great omentum, paracolic gutter, mesentery proper, rectovesical pouch, and perisplenic space was determined. There was no difference concerning the location of the disease between the MPM and non-MPM groups.

We next categorized the maximum dimension of the nodular lesion as <1 cm, 1-3 cm, >3-5 cm, or >5 cm based on the abdominal CT images (Figure 3A). As shown in Table I, the proportion of cases with a maximum dimension of <1 cm was higher in the MPM group than in the non-MPM group, but this difference was not statistically significant (47% vs. 18%,  $p=0.097$ ).

In the MPM group, there were multiple nodular lesions in 30 cases (94%), which was significantly more frequent in MPM than in non-MPM cases ( $p=0.013$ ).

Thickening of the peritoneum was categorized as none, mild, irregular, or massive (defined as  $\geq 1$  cm, Figure 3B). As shown in Table I, MPM cases had a higher proportion of irregular or massive thickening compared to non-MPM cases, although this



Table I. Computed tomographic findings of malignant peritoneal mesothelioma (MPM) and finding of cases ultimately diagnosed as other conditions (non-MPM).

Characteristic	Findings	Proportion of cases with the finding (%)		p-Value
		MPM	Non-MPM	
Ascites accumulation	None	2 (6.3)	2 (18.2)	0.066
	Small	11 (34.4)	6 (54.5)	
	Moderate	12 (37.5)	2 (18.2)	
	Massive	7 (21.9)	1 (9.1)	
Maximum dimension of nodular lesion	<1 cm	15 (46.9)	2 (18.2)	0.097
	1-3 cm	6 (18.8)	2 (18.2)	
	>3-5 cm	2 (6.3)	3 (27.3)	
	>5 cm	9 (28.1)	4 (36.4)	
Location of MPM				
Parahepatic space	Yes	18 (56.3)	5 (45.5)	0.536
	No	14 (43.8)	6 (54.5)	
Great omentum	Yes	29 (90.6)	8 (72.7)	0.139
	No	3 (9.4)	3 (27.3)	
Paracolic gutter	Yes	18 (56.3)	5 (45.5)	0.536
	No	14 (43.8)	6 (54.5)	
Mesentery proper	Yes	25 (78.1)	8 (72.7)	0.715
	No	7 (21.9)	3 (27.3)	
Rectovesical pouch	Yes	18 (56.3)	9 (81.8)	0.13
	No	14 (43.8)	2 (18.2)	
Perisplenic space	Yes	14 (43.8)	3 (27.3)	0.668
	No	18 (56.3)	8 (72.7)	
Nodular lesions	Solitary	2 (6.3)	4 (36.4)	0.013
	Multiple	30 (93.8)	7 (63.6)	
Thickening of the peritoneum	None	3 (9.4)	3 (27.3)	0.066
	Slight thickening	15 (46.9)	6 (54.5)	
	Irregular thickening	6 (18.8)	2 (18.2)	
	Massive thickening	8 (25.0)	0 (0.0)	
Thickening of the mesentery	None	14 (43.8)	9 (81.8)	0.029
	Slight thickening	12 (37.5)	2 (18.2)	
	Irregular thickening	4 (12.5)	0 (0.0)	
	massive thickening	2 (6.3)	0 (0.0)	
Stellate pattern findings	Yes	11(34.4)	3 (27.3)	0.665
	No	21(65.6)	8 (72.7)	
Pleural plaques	Yes	13 (44.8)	0 (0.0)	0.007
	No	16 (55.2)	11(100.0)	

difference was not statistically significant (44% vs. 18%,  $p=0.066$ ).

Thickening of the mesentery was categorized as none, mild, irregular thickening, or massive thickening (defined as  $\geq 3$  mm, Figure 3C). Thickening of the mesentery was detected more frequently in MPM cases than in non-MPM cases (56% vs. 18%,  $p=0.029$ ).

We examined stellate pattern findings as an indicator of mesenteric vascular enlargement (Figure 3D). Stellate patterns were detected in 11 cases (34%) in the MPM group and in three cases (27%) in the non-MPM group. This difference was not statistically significant ( $p=0.665$ ).

Finally, pleural plaques were examined in chest CT images, which were available for 29 out of the 32 MPM

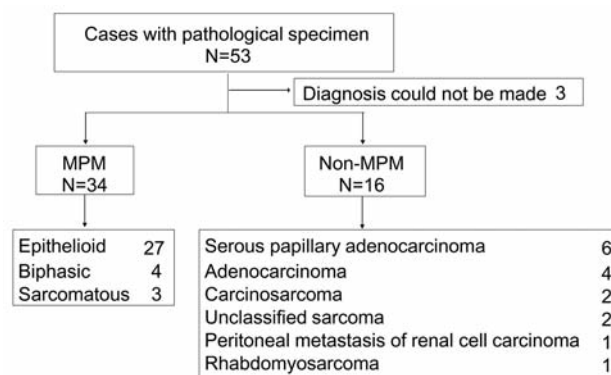


Figure 2. The breakdown of the confirmed pathological diagnosis of enrolled patients.

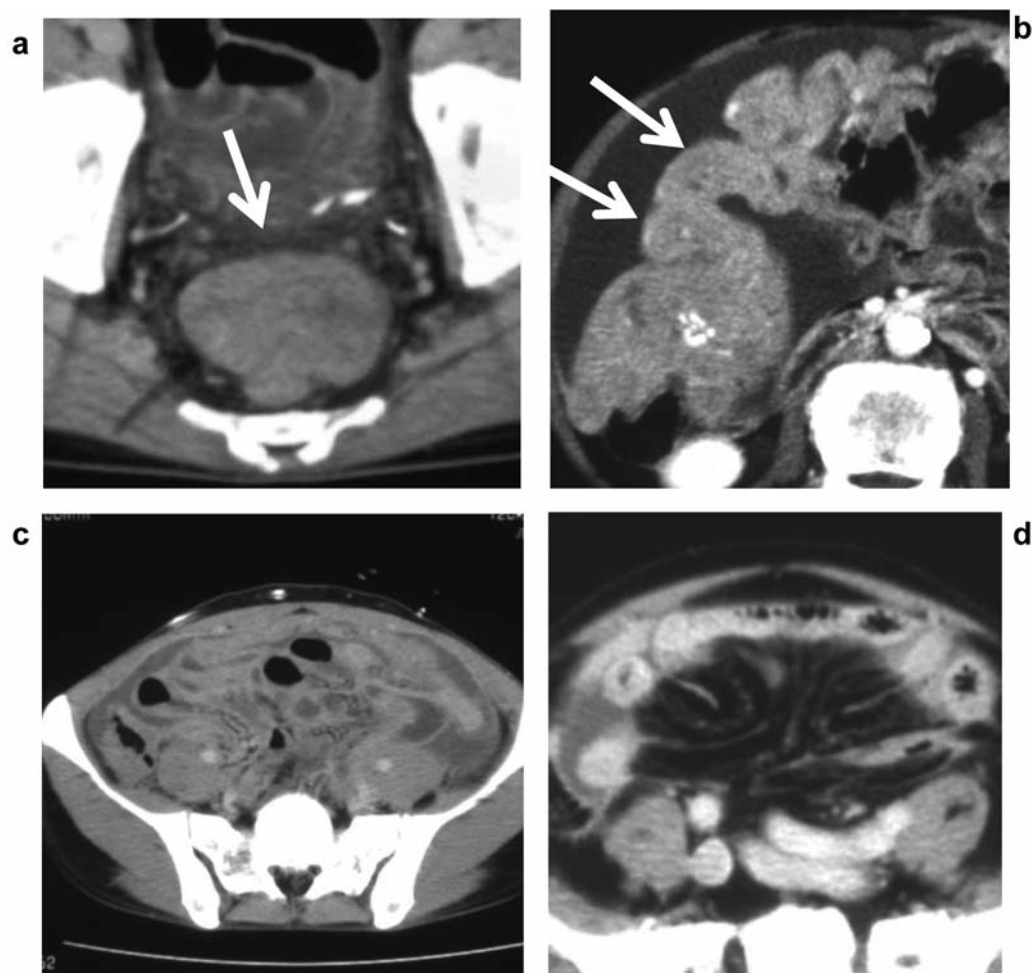


Figure 3. Examples of computed tomographic images of malignant peritoneal mesothelioma with maximum dimension of the nodular lesion  $>5$  cm (A), massive thickening of the peritoneum (B), massive thickening of the mesentery (C), and stellate structure findings (D).

cases and 11 of the non-MPM cases. Pleural plaques were detected in 13 cases (45%) in the MPM group. None were detected among the non-MPM cases.

**Proposal of an MPM-CT index.** Among the findings analyzed above, we selected six findings that were detected more frequently in MPM than in non-MPM with a  $p$ -value of  $<0.100$ : degree of accumulation of ascites, maximum dimension of the nodular lesion, number of tumor masses, extent of peritoneal thickening, extent of thickening of the mesentery, and pleural plaques. In each case, CT findings were scored as 1 in the case of (i) moderate to massive accumulation of ascites, (ii) maximum dimension of nodular lesion  $<1$  cm, (iii) multiple nodular lesions, (iv) irregular to massive thickening of the peritoneum, and (v) mild to massive thickening of the mesentery. The MPM-CT index was determined in each case as the sum of these six findings. As shown in Figure 4A, the index was significantly higher

in MPM than in non-MPM cases ( $p=0.001$ ). To evaluate the utility of the index for differentiation between MPM and non-MPM cases, we performed an ROC analysis. The AUC value for the differential diagnosis between the two groups was 0.821 (95% confidence interval=0.694-0.945) (Figure 4B). Based on a cutoff value of 3, sensitivity was 53% and specificity was 100%.

## Discussion

MPM is poorly described and the knowledge of its natural history is very limited. In previous reports, at least 70% of cases of MPM were associated with chronic exposure to asbestos (10, 11); however, it is not clear how inhaled asbestos induces peritoneal neoplasms.

It is often difficult to make a pathological distinction between MPM and peritoneal metastatic adenocarcinoma (12, 13), although some immunohistochemical markers, such

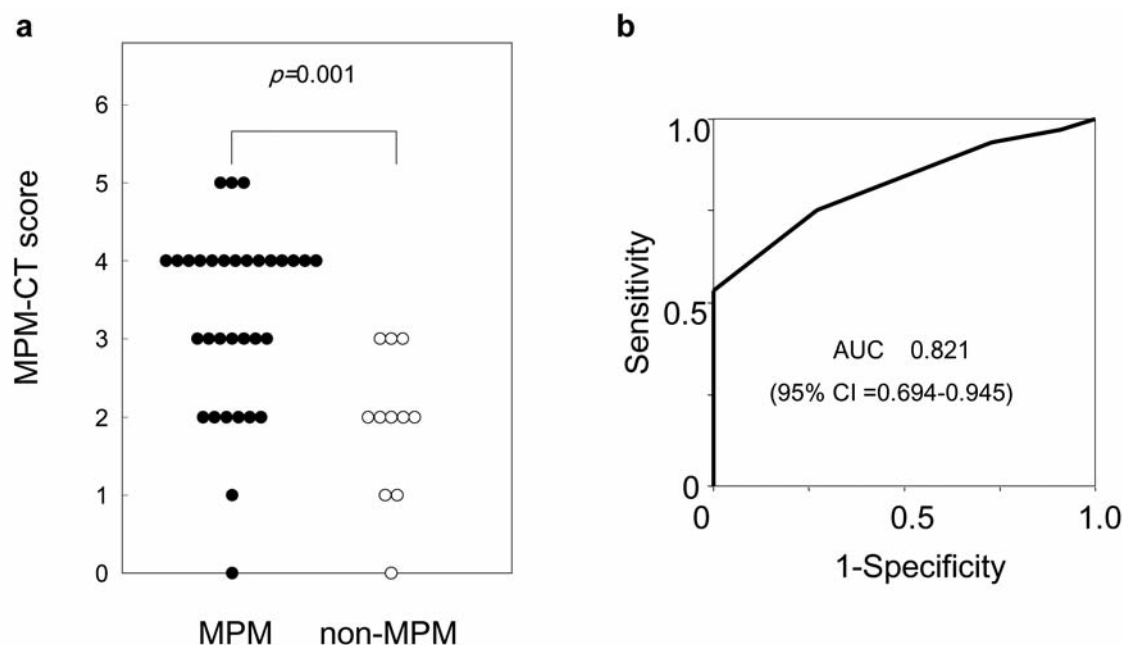


Figure 4. A: Comparison of malignant peritoneal mesothelioma (MPM)–computed tomography (CT) index between MPM and non-MPM groups. B: Receiver operating characteristic curves to evaluate the usefulness of the MPM-CT index for the differentiation between MPM and non-MPM.

as calretinin, thrombomodulin, and cytokeratin 5/6, could facilitate this (14, 15). In the current study, we reviewed the pathological specimens of 53 cases that had been diagnosed as MPM, and confirmed a diagnosis of MPM in only 34 cases (64.2%). The difficulty involved in making a clinical and pathological differential diagnosis often results in a diagnostic delay. Factors contributing to the diagnostic delay include the rarity of this entity, the long latent period from the exposure to asbestos, and the non-specific clinical features of the disease. Biochemistry and tumor markers are of limited assistance in this regard.

In the current study, we analyzed CT features of MPM. For this purpose, we extracted all cases of death due to MM between 2003 and 2005 based on death records from the Vital Statistics in Japan. A strength of our study is that it contained many cases of MPM. To the best of our knowledge, this is the largest study of radiological analysis of MPM. We tried to analyze 105 cases in which the clinical diagnosis of MPM had been made, and after the pathological review of the provided specimens, we determined there were 34 MPM cases. We had to accept the low collection rate of the study based on the postal mail method. However, there is no selection bias throughout the process of data collection.

There is a wide spectrum of imaging findings in MPM, the most common of which include a thickening of the mesentery and peritoneum. Findings on CT images are highly variable; therefore differentiating MPM from other intra-abdominal

malignancies is difficult (12, 16-18). Based on the results of the current study, we proposed the use of an MPM-CT index that comprises accumulation of ascites, maximum dimension of the nodular lesion, number of tumor masses, extent of peritoneal thickening, extent of mesenteric thickening, and pleural plaques. We found marked differences in these findings between the MPM and non-MPM groups. With a cut-off score of 3, diagnostic sensitivity was 53% and specificity of 100%, while ROC analysis revealed an AUC value of 0.821. These results indicate the clinical utility of this MPM-CT index for the differential diagnosis of MPM. In fact, the sensitivity is around 50%; however, the high specificity would contribute to the differentiation.

A limitation of the current study is that this was a retrospective analysis. A validation study to confirm the utility of the index is warranted, with a new patient cohort that includes pathologically confirmed MPM cases and other peritoneal malignant conditions.

## Conclusion

MPM is a rare tumor that is difficult to diagnose and treat. An accurate diagnosis of MPM is essential in order to determine the prognosis, and occupation-related compensation claims following asbestos exposure. MPM demonstrates characteristic radiological findings, and the MPM-CT index may be useful for the differential diagnosis of MPM.



## Conflicts of Interest

None.

## Acknowledgements

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. These study sponsors had no involvement in study design, writing of the manuscript, the collection of data, and decision to submit the manuscript for publication.

## References

- Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K and Kishimoto T: National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 103: 483-490, 2012.
- Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K and Kishimoto T: Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol* 52: 803-808, 2013.
- Blackham AU and Levine EA: Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma. *European J Clin Med Oncol* 4: 25-32, 2012.
- Kindler HL: Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013, 182-188, 2013.
- Turner KM, Varghese S and Alexander HR Jr.: Surgery for peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 12: 189-200, 2011.
- Low RN, Sebrechts CP, Barone RM and Muller W: Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings – a feasibility study. *AJR* 193: 461-470, 2009.
- Cao Q, Lu M, Heath J, Hausner PF, Alexander HR, Dilsizian V and Chen W: 18F-FDG PET/CT in a recurrent diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Clin Nucl Med* 37: 492-494, 2012.
- Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, Gemba K, Aoe K, Fujimoto N, Kato K and Kishimoto T: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: clinicopathological analysis of 382 cases. *Lung Cancer* 66: 191-197, 2009.
- Churg A, Cagle PT and Roggli VL: Tumors of the serosal membrane. *AFIP atlas of tumor pathology. Series 4*. 48-49, 2006.
- D'Albuquerque LA, Padilla JM, Rodrigues AL, Souza MV, Quireze Junior C, Meniconi MT, Copstein JL, dos Santos Junior ED, de Melo CR, Santo GC and de Oliveira e Silva A: Diffuse primary malignant mesothelioma in abdominal cavity. *Arq Gastroenterol* 34: 163-168, 1997.
- Cocco P and Dosemeci M: Peritoneal cancer and occupational exposure to asbestos: results from the application of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 35: 9-14, 1999.
- Clark JR and Ross WB: An unusual case of ascites: pitfalls in diagnosis of malignant peritoneal mesothelioma. *Aust NZ J Surg* 70: 384-388, 2000.
- Mohamed F and Sugarbaker PH: Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 3: 375-386, 2002.
- Ordóñez NG: Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 22: 1203-1214, 1998.
- Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD and Gibbs AR: Value of mesothelial and epithelial antibodies in distinguishing diffuse peritoneal mesothelioma in females from serous papillary carcinoma of the ovary and peritoneum. *Histopathology* 40: 237-244, 2002.
- Ros PR, Yuschok TJ, Buck JL, Shekitka KM and Kaude JV: Peritoneal mesothelioma. Radiologic appearances correlated with histology. *Acta Radiol* 32: 355-358, 1991.
- Smith TR: Malignant peritoneal mesothelioma: marked variability of CT findings. *Abdom Imaging* 19: 27-29, 1994.
- Gupta S, Gupta RK, Gujral RB, Agarwal D, Saxena R and Tandon P: Peritoneal mesothelioma simulating pseudomyxoma peritonei on CT and sonography. *Gastrointest Radiol* 17: 129-131, 1992.

Received November 21, 2015

Revised January 24, 2016

Accepted February 2, 2016

# Fatal pleural mesothelioma in Japan (2003–2008): evaluation of computed tomography findings

Katsuya Kato<sup>1,6</sup> · Kenichi Gemba<sup>2,7</sup> · Nobukazu Fujimoto<sup>2</sup> · Keisuke Aoe<sup>3</sup> · Yukio Takeshima<sup>4</sup> · Kouki Inai<sup>4,8</sup> · Takumi Kishimoto<sup>5</sup>

Received: 4 February 2016 / Accepted: 14 March 2016  
© Japan Radiological Society 2016

## Abstract

**Purpose** The purpose of this study was to clarify the characteristic findings of mesothelioma at the time of diagnosis, and determine precautions and guidelines for diagnosing mesothelioma early in imaging studies.

**Materials and methods** Overall, 327 patients with pleural mesothelioma were selected from 6030 patients who died of mesothelioma between 2003 and 2008 in Japan. Their imaging findings were examined retrospectively.

**Results** Plaques were found in 35 % of computed tomography (CT) scans. Asbestosis, diffuse pleural thickening, and rounded atelectasis were found in only seven (2 %),

five (2 %), and two cases (1 %), respectively. Pleural thickening findings on CT scans were classified into four stages: no irregularity, mild irregularity, high irregularity, and mass formation. Overall, 18 % of cases did not show a clear irregularity. Localized thickening was observed in the mediastinal (77 %) and basal (76 %) pleura and in the interlobar fissure (49 %). Eight percent of cases did not have any thickening in these three areas.

**Conclusions** Upon examination of the CT scans at diagnosis, 18 % of mesothelioma cases did not show a clear irregularity. When diagnosing pleural effusion of unknown etiology, it is necessary to consider the possibility of mesothelioma even when no plaque and pleural irregularity are observed.

✉ Katsuya Kato  
kato-rad@med.kawasaki-m.ac.jp

<sup>1</sup> Department of Radiology, Okayama University Hospital, 2-1-1 Shikatacho, Okayama 7008558, Japan

<sup>2</sup> Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

<sup>3</sup> Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube 7550241, Japan

<sup>4</sup> Department of Pathology, Hiroshima University Graduate School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Hiroshima 7340037, Japan

<sup>5</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

<sup>6</sup> Present Address: Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama 7008505, Japan

<sup>7</sup> Present Address: Department of Respiratory Medicine, Chugoku Chuo Hospital, 148-13 Miyukicho Oaza Kamiiwanari, Fukuyama 7200001, Japan

<sup>8</sup> Present Address: Pathologic Diagnostic Center, Inc., 11-28 Hacchobori, Naka-ku, Hiroshima 7300013, Japan

**Keywords** Mesothelioma · Computed tomography · Japan

## Introduction

Mesothelioma is a rare, asbestos-related disease [1, 2] with a poor prognosis [3]. Asbestos was used extensively in Japan for construction and industrial products owing to its useful characteristics; however, since the discovery of its carcinogenic potential, alternative products have been introduced and the manufacture and use of asbestos is now prohibited. It takes 30–40 years of incubation to develop mesothelioma or lung cancer originating from asbestos [4–7], and the number of patients with mesothelioma has been increasing over recent years; this has become a problem in many countries. The United States prohibited asbestos usage earlier compared to other countries, and the number of patients developing asbestos-related problems reached a peak there in 2004, with the number now decreasing. In Europe, the peak is expected to be around 2015–2020, and in Japan, where the

prohibition occurred later, the peak will be around 2025, which implies that the number of patients will keep increasing until this time [6]. In accordance with Japanese law, crocidolite and amosite usage was stopped in 1995; chrysotile usage was stopped in 2004. The country's recent discontinuation is evidence of the delay in asbestos regulations in our country, and the damage caused by these delays is apparent. A newspaper article published in June 2005 reported that five residents who lived near the now-closed asbestos cement pipe plant in Amagasaki, Japan, developed pleural mesothelioma [8]. Since this report, asbestos-related problems have raised significant social concern. We performed a nationwide retrospective survey to evaluate all cases of mesothelioma in Japan. As a result, we analyzed more than 6000 cases of mesothelioma that were registered in the Vital Statistics yearly survey performed by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare between 2003 and 2008. To the best of our knowledge, this is the largest study of Japanese cases of mesothelioma. Our study used images, mainly computed tomography (CT) and plain radiography, from deceased patients with pleural mesothelioma that were acquired with family and institutional permissions. In a review of the literature, we found no other reports examining the number of cases with mesothelioma and their images. The clinical features of the cases with mesothelioma in this study have already been reported [9]. The purpose of the current study was to clarify the characteristics of the imaging findings obtained at the time of the diagnosis of pleural mesothelioma, and determine precautions and guidelines for diagnosing mesothelioma early in imaging studies.

## Subjects and methods

### Study approval

This study was conducted according to the Ethical Guidelines for Epidemiological Research by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Health, Labor, and Welfare. The study was approved by the relevant institutional ethical review boards.

### Patient selection and imaging studies

The methods of this retrospective survey have been previously described [9]. In brief, we requested and received authorization to view the death records in the Vital Statistics register in Japan, and we extracted all cases of death due to malignant mesothelioma between 2003 and 2008; in total, 6030 deaths were found to be due to mesothelioma. We contacted the closest living relatives of each patient to obtain consent for

our study by postal mail. As a result, informed consent was obtained by mail from the relatives of 2069 patients (34.3 %). Subsequently, we contacted the patients' respective medical institutions to obtain the following information by mail: medical records, radiographs, and/or CT images. Different institutions had different types of CT images. We accepted both digital and film CT scans for review to examine as many cases as possible. We also reviewed the medical records and radiological images to confirm the clinical and pathological diagnoses of malignant mesothelioma.

### Image interpretation

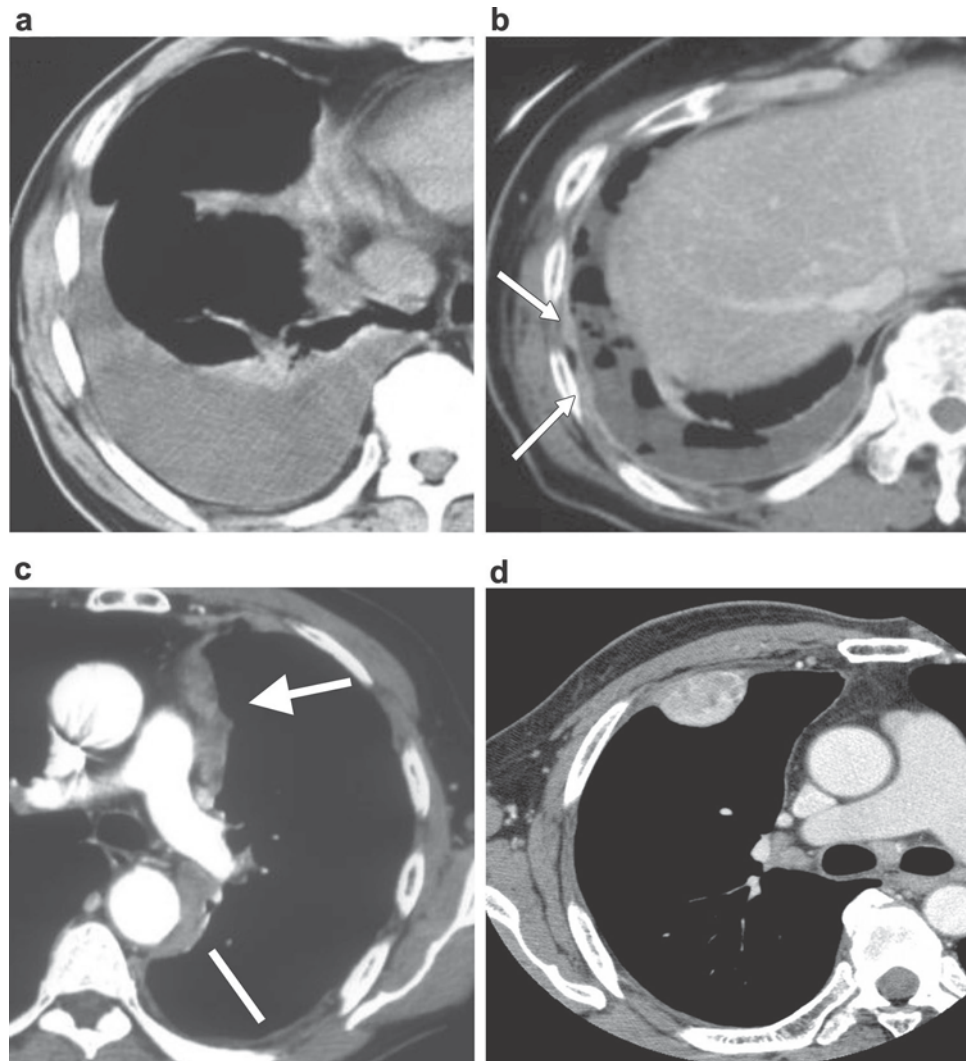
All patients underwent CT and plain radiography at the time of diagnosis of pleural mesothelioma. CT images were obtained using various CT scanners and a range of scan protocols at each institution. CT scans with a 5-mm thickness were the most common, but other slice thicknesses were found, ranging from 1 to 10 mm. Plain radiographs and CT images were retrospectively reviewed with consensus by three co-researchers: one chest radiologist and two pulmonologists. The chest radiologist (K.K.) had 24 years of experience and the two respiratory physicians (T.K. and K.G.) had 28 and 20 years of experience, respectively. Additionally, all three co-researchers had worked in a hospital that specialized in occupational respiratory disease for more than 10 years, and they were members of the official pneumoconiosis examination committee for laborers in the Okayama prefecture.

### Evaluating items

First, pleural plaque and its calcification were evaluated on CT images. Pleural plaques were also assessed on plain chest radiographs of the same cases. Additionally, the images were checked for pleural effusion, lung asbestosis, diffuse pleural thickening, and rounded atelectasis.

Next, the pleural findings from the CT images were classified into four stages: no irregularity, mild irregularity, high irregularity, and mass formation. The four stages are shown in Fig. 1. No irregularity indicated that there was no pleural thickening found or that the thickening was  $\leq 3$  mm with no irregular surface. Mild irregularity indicated a regular surface with a thickening  $>3$  mm but  $\leq 5$  mm; this stage also included cases of slight asperity with no clear nodular irregularity. Clinically, this was non-specific thickening due to either a benign or a malignant lesion. Mild irregular findings on CT may indicate benign pleural lesions such as pleurisy. High irregularity indicated a thickening  $>5$  mm. Clear nodular thickening was required for this classification, and clinically, a malignancy was strongly suspected. Mass formation indicated that the irregularity was even more severe and that

**Fig. 1** **a** No irregularity: pleural effusion but no irregularity of the pleura. **b** Mild irregularity: a slight irregularity of the pleura; however, the irregularity does not indicate a severe irregularity, such as a malignancy. **c** High irregularity: severe irregular thickening of the pleura; a malignant lesion is suspected. **d** Mass formation: severe irregular thickening of the pleura, with clear mass formation; this finding suggests a malignant lesion



a partial mass with a diameter of >1 cm was clearly formed. We did not include massive irregularity in mass formation; we included only the CT findings that identified a clearly formed mass. We examined the entire pleura very carefully, because the grading of pleural irregularity changes even with a localized pleural thickening. Both multiple and isolated masses were defined as a mass formation; clinically, this indicated a malignant lesion.

When we considered the tumor (T) part of the tumor node metastasis classification of malignant tumors staging system, used by the International Mesothelioma Interest Group, for pleural mesothelioma, it was difficult to distinguish between T1 and T2 by using CT alone; therefore, T1 and T2 were considered a single group. Thus, our examination was based on three groups: T1–2, T3, and T4.

Following the staging classification, localization of the pleural lesions was examined; we evaluated for signs of mediastinal pleural lesions, which are characteristic of mesothelioma [10]. The interlobar pleura, where pleural

lesions are more easily identified, and the basal lung, which frequently has lesions, were also examined for the presence of abnormalities (Fig. 2).

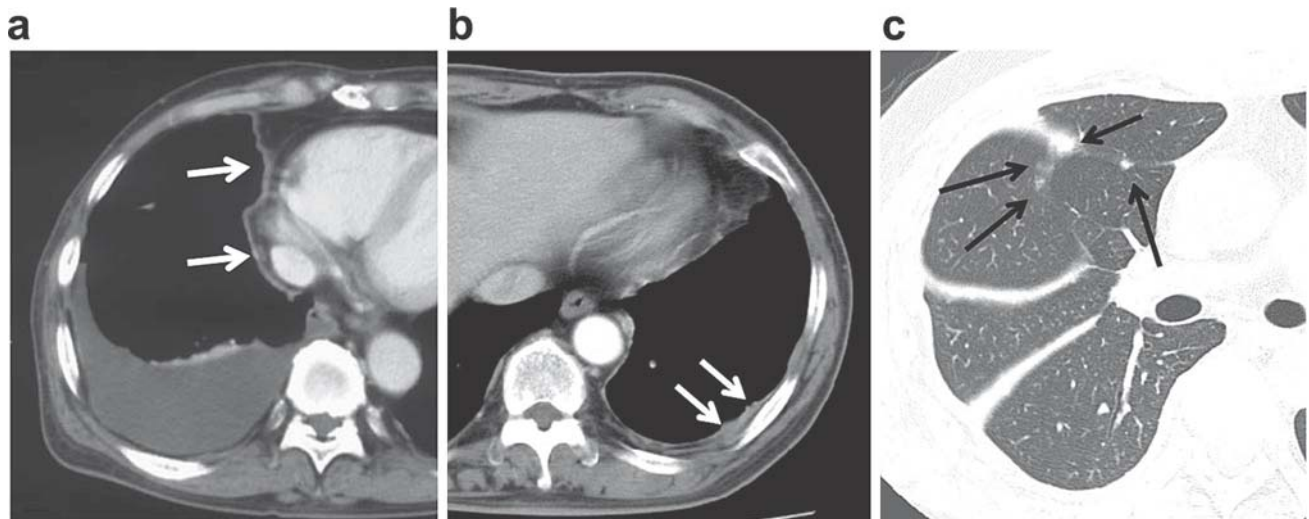
### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the chi-squared test to analyze the correlation of each CT finding with the pathological diagnoses that were divided into the epithelial type and non-epithelial type. We considered  $p < 0.05$  significant. Statistical calculations were performed using the SPSS statistical package, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

### Results

Data from 1111 patients were obtained. We confirmed the clinical diagnosis of mesothelioma in 929 patients,





**Fig. 2** **a** Mediastinal pleural irregularity: a thickened pleura with a slight irregularity in a broad area of the mediastinal pleura. The thickness is not severe in this classification, but if broad thickening is found in this area, a high potential for mesothelioma can be suspected. **b** Pleura irregularity in the base of the lungs: Tuberosus irregular pleural thickening at the base of the left lung. A malignant pleural lesion can be suspected. **c** Irregular interlobar pleura: Tuberosus

thickening begins in the right interlobar pleura. The interlobar pleural layer is surrounded by lung parenchyma; therefore, the pleura can be easily evaluated on the images. High-resolution computed tomography (CT) can provide clearer images, but evaluation of the interlobar pleural irregularities is also possible using average CT scans, if carefully examined

including 753 men (81.1 %) and 176 women (18.9 %). The median age at diagnosis was 67.0 years (range, 16–94 years). The origin of mesothelioma was the pleura in 794 patients (85.5 %), peritoneum in 123 (13.2 %), pericardium in seven (0.8 %), and testicular tunica vaginalis in five (0.5 %). Of those 794 patients, 327 (273 men, 54 women; mean age, 68 years) had chest CT images obtained at the time of diagnosis; we examined those images (Fig. 3).

The histological subtypes of mesothelioma were determined in 327 cases based on the World Health Organization's criteria [11]: 176 (54 %) with epithelioid mesothelioma, 75 (23 %) with sarcomatoid mesothelioma, 59 (18 %) with biphasic mesothelioma, and 17 (5 %) with other types.

Pleural plaque was found on chest CT images of 114/327 patients (35 %), and 56 of those (49 %) had calcification. Plain chest radiographs showed that only 36 (11 %) of 327 patients had plaque.

Pleural effusion was found in 304 patients (93 %), but lung asbestosis, diffuse pleural thickening, and rounded atelectasis were only found in seven (2 %), five (2 %), and two patients (1 %), respectively.

Table 1 shows the classification of pleural findings into the four stages. Table 1 compares these four stages with the T classification system. Among the 327 cases of pleural mesothelioma, seven were classified with no irregularity (2 %); 53 with a mild irregularity that included a possible benign lesion (16 %); 140 with a high irregularity that included seemingly malignant lesions (43 %); and 127 with a mass formation that indicated a malignant lesion. Thus,

82 % of cases showed severe pleural irregularities on CT images that were indicative of a potential malignancy, and 18 % of cases did not have irregularities that were indicative of malignant lesions. All the cases with no irregularity were classified as T1–2; 49 cases (92 %) with a mild irregularity were also classified as T1–2. Cases with a mild pleural irregularity progressed slowly. However, cases with a high irregularity and mass formation had a high malignant potential; 78 % of cases with a high irregularity and 84 % of cases with a mass formation were classified as T3–4.

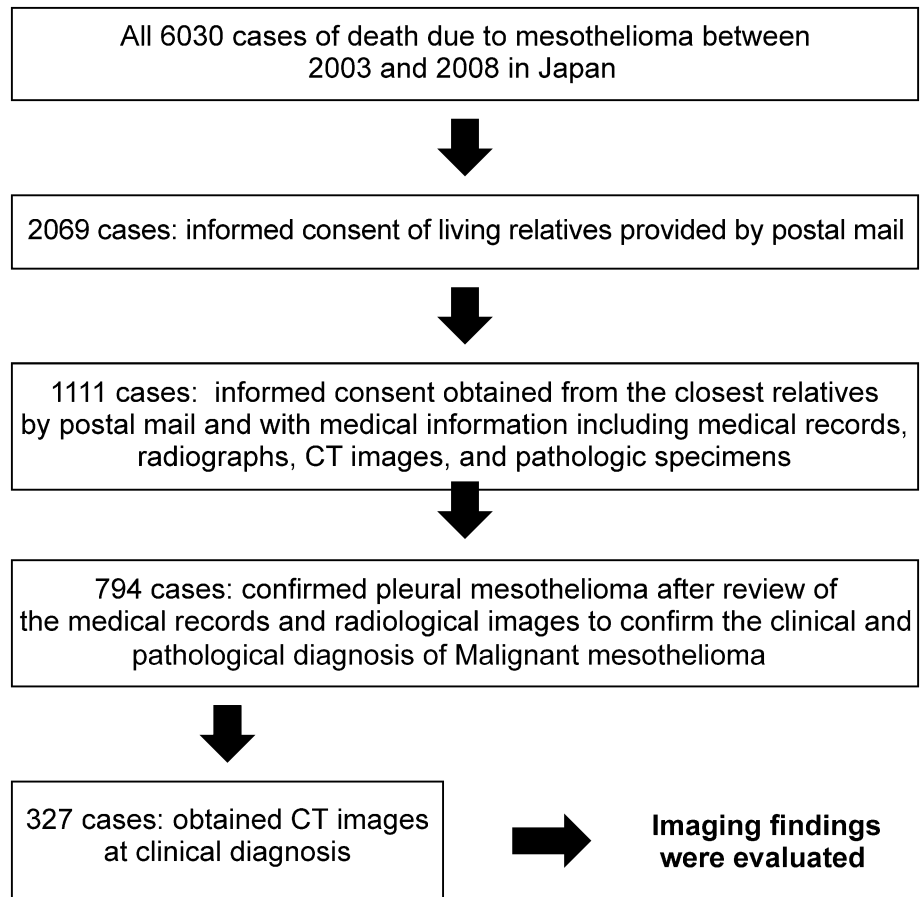
Lesion localization was as follows: the mediastinal pleura in 251 patients (77 %), base of the lungs in 250 (76 %), and interlobar pleura in 159 (49 %) (Table 2). Only 27 cases (8 %) had no lesions in the mediastinal and interlobar pleurae.

Statistically, there was no significant correlation between the CT findings and pathological subtypes (Table 2).

## Discussion

Eighty percent of patients with pleural malignant mesothelioma are men [6, 12]. In the present study, 273 patients (83 %) were men. The high percentage of men in our study is similar to the finding of a previous report [6]. The age range of our study was extremely wide, ranging from 16–94 years at diagnosis. This wide age range indicates that cases of mesothelioma caused by environmental

**Fig. 3** Procedures used to select computed tomography images of the cases with pleural mesothelioma



**Table 1** CT images at the time of the diagnosis of pleural mesothelioma and pleural findings from CT images at the time of the diagnosis pleural mesothelioma compared to the T classification system in 327 cases

Pleural findings	No irregularity	Mild irregularity	High irregularity	Mass formation
No. of cases	7	53	140	127
Percentage	2	16	43	39
T1–2	7	49	31	20
T3	0	4	89	58
T4	0	0	20	49

CT computed tomography, *no.* number

exposure were included in this study. The average latency period (i.e., the time interval between the first asbestos exposure and death) for mesothelioma development is 30–40 years [13]. Bianchi et al. [7] reported that the latency period ranges from 14–75 years (mean 48.8 years, median 51.0 years). This suggests that if the onset is diagnosed at 16 years old, the patient must have been exposed to the attributing environmental conditions since birth. This could be the case, for example, if the patient was born in a neighborhood with an asbestos factory. Due to this environmental exposure, juvenile mesothelioma would occur; these cases were also included in our study.

The image findings, mainly CT results, of 327 patients with pleural mesothelioma were selected from 6030

patients who died of mesothelioma between 2003 and 2008. Although there are a number of previous studies that have described the findings of pleural mesothelioma on CT scans [10, 13–16], no reports have evaluated the CT scans of as many as 327 patients by using uniform criteria. Therefore, the results of our study are of interest, as we present the first broad report on the results of mesothelioma on CT scans obtained at the time of the initial diagnosis.

Pleural plaque was observed in 35 % of the CT scans but in only 11 % of plain chest radiographs. Previous studies that used CT have shown pleural plaque in 12.1–78 % of cases [10, 14–16]. Additionally, only one-third of cases that had plaque on CT scans also had plaque on radiographs; this result is similar to that of a previous study [17]. Only

**Table 2** Results of the statistical evaluation of the difference in CT findings between the epithelial type and non-epithelial type of mesothelioma

		Epithelial	Non-epithelial	<i>p</i> value ( $\chi^2$ -test)
CT findings				
Asbestosis	+	3	4	0.523
	–	176	144	
Plaque	+	119	94	0.575
	–	60	54	
Rounded atelec- tasis	+	1	1	0.893
	–	178	147	
Diffuse pleural thickening	+	1	4	0.116
	–	178	144	
Pleural effusion	+	167	137	0.798
	–	12	11	
CT stages				
No irregularity		5	2	0.370
Mild irregularity–mass formation		174	146	
No irregularity–mild irregularity		36	24	0.365
High irregularity–mass formation		143	124	
No irregularity–high irregularity		75	52	0.212
Mass formation		104	96	

CT computed tomography, + positive, – negative

2 % of cases had pulmonary fibrosis equivalent to asbestosis in the current study. Asbestosis results from high-dose asbestos exposure. This examination was a national investigation that included patients who did not work with asbestos and those who worked in asbestos-related industries. Plaque was observed in only 35 % of cases. Therefore, we believe that the ratio of persons with a high concentration of asbestos exposure among the target cases was low.

Regarding pleural irregularities, 18 % of cases had either no irregularity (no clear malignancy on the image) or a mild irregularity (these cases were mainly T1–2). Although previous reports have described the pleural effusion occurrence rate [5, 18], to our knowledge, no reports to date have described the difficulties in diagnosing malignancy based on CT images among the more than 300 known cases. To make a successful early diagnosis, it is necessary to be aware that there could be cases with no irregularities among T1–2 cases. It is necessary to pay extra attention to the possibility of a mild pleural irregularity. According to the International Mesothelioma Interest Group staging system, the median overall survival (OS) rates for patients with stages I and II (T1–2 and N0), stage III, and stage IV tumors were 11.2 months (9.4–13.0 months), 7.9 months

(7.1–8.7 months), and 3.9 months (3.0–4.6 months) (95 % confidence interval), respectively. The OS was significantly shorter for stage III patients than for stages I and II patients ( $p < 0.001$ ); the OS was significantly shorter for stage IV patients than for stage III patients ( $p < 0.001$ ) [8].

Regarding lesion localization, the mediastinal pleura was the most common site (77 % of cases). Abnormal findings were also observed in the basal lung and interlobular pleurae. Overall, lesions in these three sites encompassed 82 % of all cases. Mediastinal pleural lesions can be considered to have a relatively high specificity as malignant pleural lesions, and the basal lung and interlobar pleura are surrounded by lung parenchyma, which makes the evaluation of microlesions easier. Therefore, focusing on these three locations on CT images during diagnosis could improve the sensitivity and potential for diagnosing mesothelioma earlier.

There was no significant correlation between each CT finding and the pathological subtypes. Although the epithelial type of mesothelioma is associated with a better prognosis than the sarcomatous and biphasic subtypes [19], less irregularity subtype groups are not significantly correlated with the epithelial subtype of mesothelioma.

There are a number of limitations in our study. First, our study was retrospective, and the cases were collected from many institutions. Therefore, a variety of imaging devices and methods for both CT and plain radiography were used. However, because we evaluated CT images obtained with various scanners, our image evaluation process was simple; the principal objective was to identify irregular findings that the mesothelioma expert believed to be malignant. In Japan, there is a wide range of CT imaging techniques, but in most cases, an evaluable image was obtained. However, an advantage of this multi-center study was the large number of cases we were able to collect and examine. Secondly, the ability to diagnose mesothelioma differed among the hospitals. As the timing of the mesothelioma diagnosis varied according to the diagnostic ability of each institution, this may have introduced bias into our study; the progression of the mesothelioma lesion could be associated with a delay in diagnosis. Therefore, we speculate that the number of cases with mesothelioma with less severe irregularity findings would increase if each institution had made the diagnosis at an appropriate time. Additionally, in our study, we did not evaluate interobserver variation, thus this was a limitation too. However, all observers were adequately experienced with asbestos-related diseases, and thus good evaluation for radiologic images was performed.

In conclusion, 18 % of cases with mesothelioma in our study did not display a clear irregularity on CT images, and these cases were classified as low T-stage at the time of diagnosis. Therefore, when diagnosing pleural effusion of unknown etiology, the possibility of pleural mesothelioma



must be considered even in cases with no identifiable plaque. When the findings do not indicate a malignant lesion, we can still suspect potential mesothelioma when slight changes are observed in the mediastinal or interlobar pleura. Images of early-stage mesothelioma need to be interpreted accurately.

**Acknowledgements** This research was funded primarily by grants from the research foundation of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (200500129A, 200635021A, 200733015A, 200733015B, 200836010A, 200938007A, and 201032004B) and by the Industrial Disease Clinical Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (1403101). This study is one of the research and development and dissemination projects related to the 13 fields of occupational injuries and illnesses of the Japan Health, Labor, and Welfare Organization. The sponsors had no involvement in the study design, collection, and analysis and interpretation of the data; writing of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication. We thank the living relatives of the patients with mesothelioma who provided consent; medical institutions that provided the medical information on the patients with mesothelioma; and Mrs. Rie Sugimoto, Mrs. Keiko Fujimura, Miss Naomi Ogura, and Miss Shiori Sato for collecting data.

#### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Funding** This research was funded primarily by grants from the research foundation of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (200500129A, 200635021A, 200733015A, 200733015B, 200836010A, 200938007A, and 201032004B) and by Industrial Disease Clinical Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (1403101).

**Ethical statement** This study was conducted according to the Ethical Guidelines for Epidemiological Research by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Health, Labor, and Welfare. This study was approved by the Japan Health, Labor, and Welfare Organization and the institutional review boards of each institution. Patient confidentiality was strictly maintained. Informed consent was obtained from the closest living relatives of each patient.

#### References

- Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*. 1960;17:260–71.
- Prazakova S, Thomas PS, Sandrini A, Yates DH. Asbestos and the lung in the 21st century: an update. *Clin Respir J*. 2014;8:1–10.
- Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1685–94.
- Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*. 1996;14:1–12.
- Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol*. 2002;41:1–9.
- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *New Engl J Med*. 2005;353:1591–603.
- Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Bianchi T, Giarelli L. Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases. *Ind Health*. 2001;39:161–7.
- Oshima H. 51 death asbestos-related illness in ten years. *Mainichi Newspapers*. 2005;1.
- 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.
- Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154:487–92.
- Churg A, Cagle PT, Roggli VL. Separation of benign and malignant mesothelial proliferations. In: *AFIP Atlas of tumor pathology. Series 4. Tumors of the serosal membrane*. Silver Springs: ARP Press; 2006. p. 83–101.
- Roe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev*. 2015;24:115–31.
- Erzen C, Eryilmaz M, Kalyoncu F, Bilir N, Sahin A, Baris YI. CT findings in malignant pleural mesothelioma related to nonoccupational exposure to asbestos and fibrous zeolite (erionite). *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15:256–60.
- Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155:965–9.
- Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, Topcu F, Nazaroglu H, Bilici A, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients. *Respiration*. 2000;67:615–22.
- Seely JM, Nguyen ET, Churg AM, Müller NL. Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology. *Eur J Radiol*. 2009;70:485–91.
- Staples CA. Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. *Radiol Clin North Am*. 1992;30:1191–207.
- Okten F, Koksall D, Onal M, Ozcan A, Simsek C, Erturk H. Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Clin Imaging*. 2006;30:177–80.
- Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Surg Res*. 2015;196:23–32.



# Pleural irregularities and mediastinal pleural involvement in early stages of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos pleural effusion

Katsuya Kato<sup>a,\*</sup>, Kenichi Gemba<sup>b,1</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>b</sup>, Keisuke Aoe<sup>c</sup>, Yukio Takeshima<sup>d</sup>, Kouki Inai<sup>d,2</sup>, Takumi Kishimoto<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Department of Radiology, Okayama University Hospital, 2-1-1 Shikatacho, Okayama 7008558, Japan

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

<sup>c</sup> Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube 7550241, Japan

<sup>d</sup> Department of Pathology, Hiroshima University Graduate School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Hiroshima 7340037, Japan

<sup>e</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 8 March 2016

Received in revised form 23 May 2016

Accepted 19 June 2016

### Keywords:

Mesothelioma

Benign asbestos pleural effusion

CT scan

## ABSTRACT

**Objective:** To elucidate differences in the level and localization of pleural irregularities in early malignant pleural mesothelioma (eMPM) and benign asbestos pleural effusion (BAPE) using CT.

**Study design:** Retrospective assessment of CT findings of consecutive patients with BAPE at a single centre and patients with eMPM reported in Japanese vital statistics.

**Methodology:** Thirty-six patients with confirmed diagnoses of BAPE and sixty-six patients with confirmed diagnoses of eMPM (mesothelioma stages T1 or T2) were included. Informed consent, CT scans, and clinical and pathologic details were obtained for all patients and were reviewed by one radiologist, two pathologists, and two pulmonologists. Asbestosis, pleural plaque, rounded atelectasis, and diffuse pleural thickening were assessed in all patients.

**Results:** Prevalence of asbestosis, pleural plaque, rounded atelectasis, and diffuse pleural thickening was significantly higher in the BAPE group. Low-level irregularity was more common in the BAPE group ( $p < 0.001$ ), whereas high-level irregularity, mediastinal localization, and interlobar fissure were more prevalent in the eMPM group ( $p < 0.001$ ). Interlobar pleural irregularity was not observed in any patients in the BAPE group, although 55% of patients in the eMPM group showed interlobar pleural irregularity. Mediastinal pleural involvement was observed in 74% of patients in the eMPM group and had a positive predictive value of 89%.

**Conclusion:** This study demonstrates that the level and localization of pleural irregularities significantly differed between patients with BAPE and eMPM. Large-scale prospective studies are needed to fully establish the diagnostic utility of such differences.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a neoplasm of mesodermal origin and is associated with exposure to asbestos [1]. MPM has a poor prognosis, but detection in early stages can significantly increase patient survival, as distant metastasis occurs at consider-

ably later stages. Unfortunately, however, the diagnosis of MPM is often delayed, either because of nonspecific symptoms or the unreliability of radiological imaging and pleural biopsy techniques [2]. In particular, the variability of pleural findings makes features of anatomical imaging modalities complicated [3], leading to poor differential diagnosis with benign tumours and with other malignant tumours, such as sarcomas and adenocarcinomas [4–6].

Benign asbestos pleural effusion (BAPE) is a complication of chronic exposure to asbestos. It is generally classified as the accumulation of pleural fluid and may be asymptomatic or associated with pain, fever, and dyspnoea. Differentiation of BAPE from early stages of MPM is difficult, due to several overlapping radiological features [7,8]. Considerable work has been conducted to discern

\* Corresponding author at: Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama 700-8505, Japan.

E-mail address: [kato-rad@med.kawasaki-m.ac.jp](mailto:kato-rad@med.kawasaki-m.ac.jp) (K. Kato).

<sup>1</sup> Present address: Department of Respiratory Medicine, Chugoku Chuo Hospital, Fukuyama, Japan.

<sup>2</sup> Present address: Pathologic Diagnostic Center, Inc., Hiroshima, Japan.

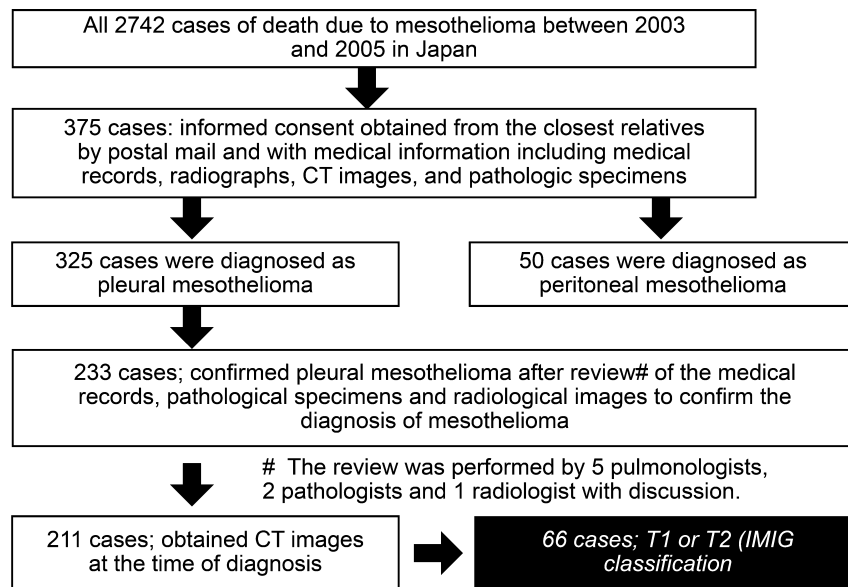


Fig. 1. Flow chart summarizing enrolment of patients in eMPM group.

distinct features of MPM and BAPE, using different diagnostic modalities including X-ray, PET, MRI, and CT [9–11]. However, confirmatory diagnoses of MPM mostly still depend on histopathologic evaluations of biopsy specimens, even though the procedure is associated with complications [12].

In Japan, the production and application of asbestos have been prohibited since 2004. However, since asbestos-related diseases have long latency periods, the number of mesothelioma patients has increased in recent years [13–15]. Evidence suggests that it takes 30–40 years of incubation to develop mesothelioma after exposure to asbestos. It has therefore been postulated that the number of MPM patients in Japan will peak in 2025. The trend is in line with other advanced countries, as in the past, asbestos was used extensively for construction and industrial products [16,17]. We researched the Vital Statistics survey carried out by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare and found more than 6000 mesothelioma cases [17]. These statistics, along with the diagnostic issues outlined above, clearly stress an immediate need for efficient strategies for the early diagnosis and management of MPM.

Computed tomography (CT) has been used as a non-invasive tool for diagnosing, staging, and following-up MPM. Asbestos exposure may lead to pleural effusion, pleural thickening, and pleural plaques, which can be effectively diagnosed using CT scans [18]. However, the differences between the CT features of benign and malignant pleural diseases are poorly understood [3,4,19]. The purpose of this study was to evaluate the differences between the CT findings of patients diagnosed with stage I and II MPM and patients diagnosed with BAPE. We also attempted to assess changes in the grade of pleural irregularity, localization of pleural irregularity, and changes in CT scan features during follow-up.

## 2. Subjects and methods

### 2.1. BAPE group

Thirty-six patients who were referred to the Okayama Rosai Hospital between Mar 1, 2005 and Apr 30, 2008 and who had a definitive diagnosis of BAPE were included. BAPE was indicated by symptoms including chronic cough, abnormal pulmonary function tests, chest pain, breathlessness, hoarseness of the voice, and CT scan results. All patients had a history of asbestos exposure. Pleural biopsy was performed in all cases. All pathologic specimens were

reviewed by a pathologist, and the histological assessment of malignancy was made on the basis of standard cytological tests. BAPE was defined on the basis of four criteria: (a) history of asbestos exposure, (b) radiologic or thoracentesis confirmation of pleura, (c) absence of another cause for the pleural effusion, and (d) no malignant tumour developing within one year [20–22]. Follow-up was conducted through routine visits. Informed consent was obtained from all patients, and the Institutional Ethical Review Board of Okayama Rosai Hospital approved the study.

The CT scans were obtained using X-vigor in 6 cases and Aquilion™32 (Toshiba Medical Systems, Otawara, Tochigi, Japan) in 30 cases. Patients were screened in the supine position with or without injection of contrast media, depending on the radiologists' judgment; 9 cases were screened without contrast media, while 24 cases used it and 3 cases were screened both with and without contrast media. A slice thickness of 5 mm and mediastinal and lung parenchymal window settings were used. The window width was 1500 HU for parenchymal imaging and 350 HU for soft tissues. Parenchymal and soft tissue images were reconstructed with sharp and smooth filters, respectively. Intravenous iodinated contrast medium was used to determine lymph node enlargement and pleural irregularities. The CT scans and accompanying chest radiographs were reviewed by one radiologist and two pulmonologists (K. K., T. K., and N. F.) who were familiar with asbestos-related disease and who were members of the official pneumoconiosis examination committee for labourers in the Okayama prefecture. The observers were unaware of the pathologic diagnosis; a conclusion was reached by consensus.

### 2.2. Early MPM (eMPM) group

Sixty-six patients were included in the early MPM group. The subjects were selected from mesothelioma death cases in the Japanese Vital Statistics (2003–2005). The detailed method for patient selection and data collection has been described elsewhere [23]. In brief, we extracted all cases of death due to malignant mesothelioma in the Vital Statistics register in Japan (2003–2005). Informed consent was obtained from living relatives, and complete medical records, radiographs, and/or CT images were obtained from the respective medical institutions. We reviewed medical records and radiological images with clinically and pathologically confirmed diagnoses of malignant mesothelioma based on ICD CD46.

**Table 1**  
Characteristics of patients in BAPE and eMPM groups.

Characteristic	Total (n = 102)	BAPE (n = 36)	eMPM (n = 66)	P value
Age, years (Mean $\pm$ SD)	69.3 $\pm$ 9.3	72.0 $\pm$ 7.2	67.8 $\pm$ 10.1	0.0297
Sex (M/F)	92/10	36/0	56/10	0.0133
History of asbestos exposure, years (Mean $\pm$ SD)	24.1 $\pm$ 15.9	28.1 $\pm$ 14.7	16.6 $\pm$ 17.0	0.0009
Latency, years (Mean $\pm$ SD)	31.3 $\pm$ 21.6	46.3 $\pm$ 11.5	24.0 $\pm$ 21.6	0.0001
eMPM histological subtype				
Epithelioid			41 (62.12%)	
Sarcomatoid			8 (12.12%)	
Biphasic			12 (18.18%)	
Unknown			5 (7.58%)	

**Table 2**  
Clinical imaging characteristics in BAPE and eMPM groups.

	BAPE (n = 36)	eMPM (n = 66)	P value
Asbestosis		6 (17%)	1 (2%)
PR classification	PR1	4	1
	PR2	1	0
	PR3	1	0
Pleural plaque		33 (92%)	23 (35%)
Calcification (+)		25	10
Rounded atelectasis		16 (44%)	0 (0%)
Diffuse pleural thickensses		9 (25%)	1 (2%)
Pleural effusion		36 (100%)	64 (97%)

PR: profusion rate.

Thirty-four cases were screened without contrast media, while 27 cases used contrast media, and 5 cases were screened both with and without contrast media. Patients with incomplete CT findings were excluded. All CT scans were retrospectively reviewed at our institution by one radiologist and two pulmonologists (K. K., T. K., and K. G.) who were familiar with asbestos-related disease and who were members of the official pneumoconiosis examination committee for labourers in the Okayama prefecture. The TNM Classification of Malignant Tumors staging system used by the International Mesothelioma Interest Group (IMIG) for pleural mesothelioma was used to stage MPM [24]. Only patients with stage T1 and T2 tumours were included in the analysis (Fig. 1).

### 2.3. Pleural findings

The images were analysed to identify pleural plaques and calcification, pleural effusion, lung asbestosis, diffuse pleural thickening, and rounded atelectasis. Pleural plaques were defined as circumscribed, pleural areas of opacity with well-demarcated edges [25]. The pleural findings from the CT images were classified into four stages: “no irregularity”, “low-level irregularity”, “high-level irregularity”, and “mass formation”. These four stages are shown in Supplementary Figs. 1–4. “No irregularity” indicated complete absence of pleural thickening or thickening  $\leq 3$  mm with no irregular surface. “Low-level irregularity” indicated a regular surface with a thickening  $> 3$  mm but  $\leq 1$  cm; this stage also included cases of slight asperity with no clear nodular irregularity  $< 5$  mm. Clinically, this was non-specific thickening due to either a benign or a malignant lesion. Mild irregular findings on CT may indicate benign pleural lesions such as pleurisy. “High-level-irregularity” indicated a regular thickening  $> 1$  cm, an irregular thickening  $> 5$  mm, and clear nodularity  $> 3$  mm but not “mass formation”. For an irregular thickening, slight asperity was required for this classification. Clinically “high-level irregularities” have a high index of suspicion for malignancy. “Mass formation” indicated a clearly formed partial mass with a diameter of  $> 1$  cm. We examined the entire pleura very carefully, to ensure careful grading of pleural irregularity changes, even with localized pleural thickening. Both multiple and isolated masses were defined as mass formation; clinically, this indicated

a malignant lesion [17]. Metintas et al. showed that thicknesses  $> 1$  cm were not a meaningful variable in univariate analyses [9]. In this work, we therefore proposed criteria based on much lower pleural thickening (no irregularities  $\leq 3$  mm; low-level irregularities  $> 3$  mm but  $\leq 5$  mm, high-level  $> 5$  mm, and mass formation was noted at  $> 1$  cm). We believe that these criteria can be useful for the diagnosis of the early stages of MPM (I & II) [26]. In the case of the BAPE and eMPM groups, all pleural thickenings were measured on the monitor with electronic callipers in the DICOM medical image viewer at an appropriate digital magnification. In the BAPE group, all measurements were made with the Synapse medical imaging and information management system (Fuji Medical, Tokyo, Japan). In the eMPM group, when digital data were available, measurements were performed in the POP-net system (Image ONE, Tokyo, Japan). When digital images were not available, we measured the numbers of pixels in a 1 cm scale on the scanned film and used the pixels in the pleura to calculate the thickness of the pleura. All cases where diffuse pleural thickening was observed involved contrast CT, and we could differentiate thickened pleura from the collapsed lung.

### 2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using the SPSS 20 software. Descriptive statistical tests were used for analysis of data. Unpaired *t*-tests and Mann-Whitney tests were used to compare differences. *P* values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

## 3. Results

Thirty-six patients (all males), with a mean age of 72.0 years, were included in the BAPE group, and sixty-six patients, with a mean age 67.8 years, were included in the eMPM group. In the BAPE group, histopathological results indicated chronic inflammation in the majority of cases; the average history of exposure to asbestos was 28.1 years and the mean latency (the gap between exposure to asbestos and diagnosis) was 46.3 years. In the eMPM group, complete data and informed consent were obtained from

**Table 3**  
Grade of pleural irregularity in BAPE and eMPM groups.

	BAPE (n = 36)	eMPM (n = 66)	P value
No irregularity	8 (22%)	6 (9%)	<0.001 <sup>#</sup>
Low-level irregularity	26 (72%)	36 (54%)	
High-level irregularity	2 (5%)	15 (23%)	<0.001 <sup>*</sup>
Mass formation	0 (0%)	9 (14%)	

Low-level irregularity" indicated a regular surface with a thickening >3 mm but ≤1 cm, and "High-level-irregularity" indicated a regular thickening >1 cm, or an irregular thickening >5 mm, and clear nodularity >3 mm but not "mass formation".  
<sup>#</sup>No- and low-level pleural irregularity together (BAPE vs. eMPM: 94.4% vs. 63.6%; P < 0.001).  
<sup>\*</sup>High-level pleural irregularity and mass formation together (BAPE vs. eMPM: 5.5% vs. 36.4%; P < 0.001 ( $\chi^2$  test).

**Table 4**  
Localization of pleural irregularity in BAPE and eMPM groups.

	BAPE (n = 36)	eMPM (n = 66)	P value
Mediastinal	8 (22%)	49 (74%)	<0.001
Basal	32 (91%)	51 (77%)	0.150
Interlobar fissure	0 (0%)	36 (55%)	<0.001

1111 patients, and thoracoscopic biopsy, pleural biopsy, and pleural fluid cytology confirmed the diagnosis of stage I and stage II MPM in 66 patients. The mean age at diagnosis was 67.8 years, and the origin of eMPM was epithelioid in 41 cases, sarcomatoid in 8 cases, biphasic in 12 cases, and unknown in 5 cases. Of the eMPM subjects, 60.6% had an occupational exposure to asbestos, with a mean duration of exposure of 16.6 years and a mean latency of 24.0 years (Table 1).

Asbestosis was found in 6 patients in the BAPE group, and the incidence was higher than that observed in the eMPM group. The prevalence of pleural plaque was notably higher in the BAPE group. Rounded atelectasis and diffuse pleural thickening were also significantly more common in the BAPE group, although there was no significant difference in pleural effusion (Table 2).

The grades of pleural irregularity are presented in Table 3. No irregularity was found in 22% of the BAPE group and 9% of the eMPM group. No mass formation was observed in the BAPE group, but it was found in 14% of patients in the eMPM group. Interestingly, no- or low-level pleural irregularity together were more prevalent in the BAPE group and high-level pleural irregularity and mass formation together were more prevalent in the eMPM group.

Table 4 presents the locations of pleural irregularity. Mediastinal and interlobar fissure were found to be statistically different between the two groups. Interlobar pleural fissure was not observed in any of the patients in the BAPE group, although 55% of patients in the eMPM group had interlobar pleural fissure (P < 0.001). Mediastinal pleural involvement was observed in 74% of patients in the eMPM group and just 22% in the BAPE group (P < 0.001); notably, mediastinal involvement had a sensitivity of 79.5%, specificity of 81%, positive predictive value of 89%, and negative predictive value of 68% for eMPM diagnosis. Basal irregularities were higher in the BAPE group (91% vs. 77%), although the difference did not reach statistical significance.

In addition to differences in pleural irregularity, location, and plaques in the BAPE and eMPM groups, a significant difference was observed in the pleural parameters during follow-up. In patients diagnosed with BAPE, pleural irregularities either regressed or remained unchanged, whereas in patients diagnosed with eMPM, pleural irregularities were found to worsen or remain unchanged during follow-up. Fig. 2 presents a representative case of a patient in the BAPE group who had shown high-level unilateral pleural irregularities at diagnosis. During the 5-year follow-up period, the level of pleural irregularities remained high, with little change in features. Fig. 3(A–D) shows changes in the CT scan features during

follow-up of two patients in the BAPE group. One patient showed bilateral mediastinal pleural thickening at diagnosis, which significantly regressed within two months in both axial and coronal CT scans. In another patient (Fig. 3C,D), unilateral mediastinal pleural thickening and effusion in the right thorax was observed at presentation and significantly regressed before the CT scan recorded 3 months later. Fig. 4 shows a CT scan of a patient in the eMPM group at presentation and follow-up; CT findings did not indicate any regression of pleural irregularities. Fig. 5 shows a CT scan of another patient diagnosed with eMPM at presentation and at follow-up; it was evident that pleural irregularities rapidly worsened within a period of few months.

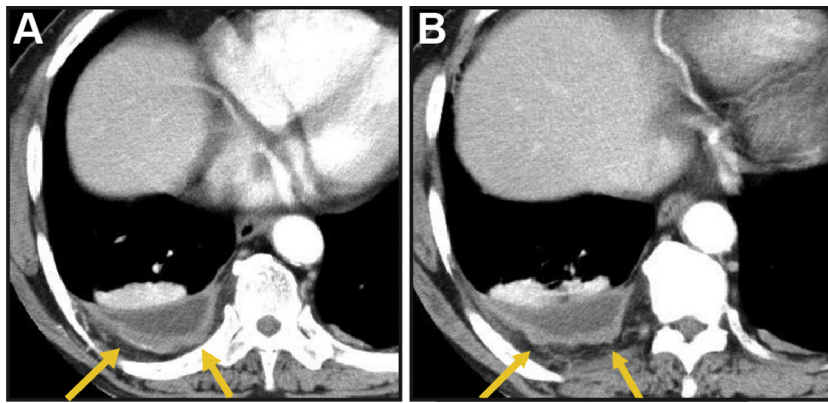
#### 4. Discussion

Our results indicate that CT imaging features can aid early diagnosis of MPM. One distinct feature was the involvement of mediastinal pleura, which was found to be significantly more prevalent in patients with eMPM than in patients with BAPE. Metintas et al. reviewed the CT findings of patients with MPM and benign pleural disease [9]. They concluded that circumferential lung encasement by multiple nodules and pleural thickening with irregular pleuropulmonary margins were more prevalent in patients with MPM. They also reported mediastinal pleural involvement as an independent factor that could be used for differentiation of MPM from benign pleural diseases; in our work, mediastinal pleural involvement was observed in 74% of patients with eMPM and just 22% of patients with BAPE (P < 0.001), highlighting the mediastinal pleural involvement even in early stages of MPM. Leung et al. investigated differential diagnoses of benign and malignant pleural diseases using CT scans and also reported mediastinal pleural involvement [25]. In our work, asbestosis was found more frequently in the BAPE group, which supports the belief that asbestosis is probably not involved in the initial stages of asbestos-induced lung carcinogenesis, though it might increase the risk of lung cancer [1,19,27].

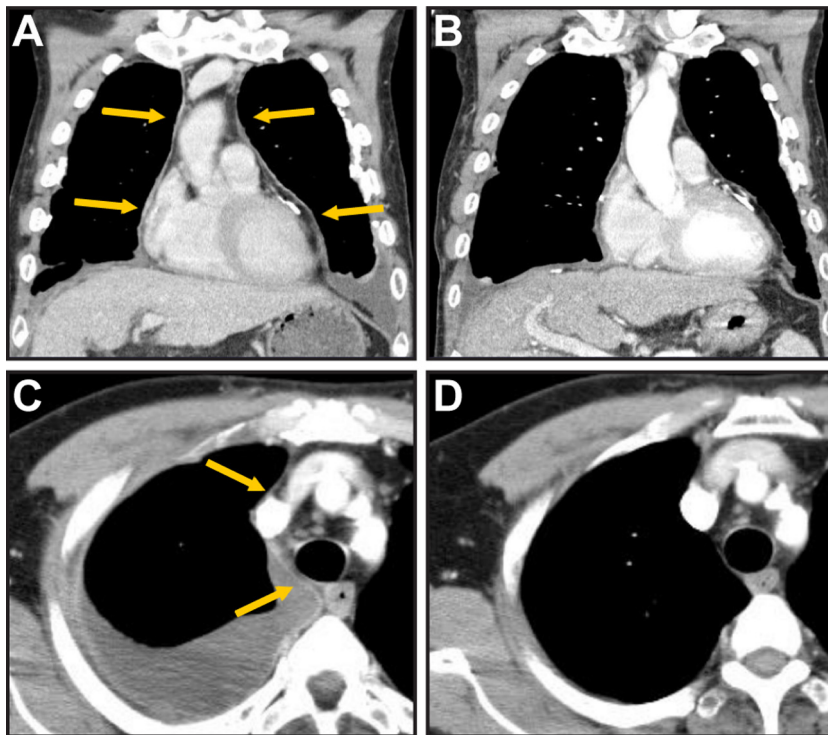
Ökten et al. reported pleural effusion in 83% of patients with MPM [28]; they cautioned that no CT scan findings were pathognomonic for MPM, although such findings may provide clues for differential diagnosis. In another study, pleural effusion was observed in almost 80% of the cases, but an independent association was not established [29]. In our work, we found 97% and 100% pleural effusion in the BAPE and eMPM groups, respectively, without any statistical difference. This observation supports the findings of Ökten et al. and indicates that pleural effusion should be used with caution for the diagnosis of MPM, especially in the early stages. Interestingly, we found that pleural plaques were more prevalent in the BAPE group than in the eMPM group (92% vs. 35%, P < 0.001), undermining the diagnostic utility of pleural plaques for the diagnosis of eMPM. This finding is of particular importance since pleural plaques are reported in some studies to have strong association with mesothelioma [27], even after adjustment for time since first exposure to asbestos and cumulative exposure index. Conversely, out of 13 identified studies on the association of pleural plaques with lung cancer, only three have reported such correlations [19,27,30]. In spite of disagreement among different studies on association of pleural plaques with MPM, the markedly higher prevalence of pleural plaques observed in patients with BAPE in this work provides strong evidence for the poor utility of pleural plaques for the diagnosis of early stages of MPM.

Our results suggest that pleural irregularity grade and location have different features in BAPE and eMPM patients. Patients with BAPE showed a high prevalence of low-level pleural irregularity, whereas MPM patients had high-level pleural irregularity and mass formation. We defined irregularities on the basis of pleural





**Fig. 2.** Changes in the CT scan features of a patient in the BAPE group (male, 70 years) with a 21-year history of asbestos exposure. (A) Axial CT scan at diagnosis, showing high-level irregular pleural thickening (arrows). (B) Axial CT scan after five years of follow-up; a similar level irregular pleural thickening persists.

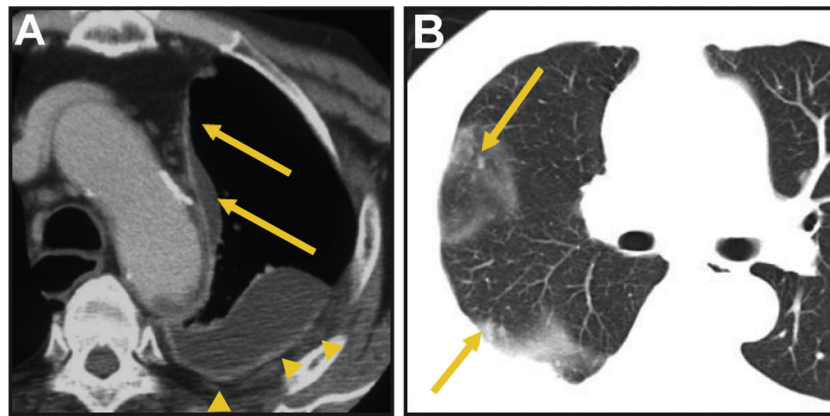


**Fig. 3.** Changes in the contrast-enhanced CT scan features of a patient in the BAPE group (male, 64 years) with a 39-year history of asbestos exposure. (A) Coronal view of the patient at diagnosis, with visible bilateral mediastinal pleural thickening and left pleural effusion. (B) Coronal view of the same patient after two months, showing regression. (C) Another patient (male, 69 years) with a 42-year history of asbestos exposure. Axial CT scan at diagnosis, showing unilateral mediastinal pleural thickening and effusion in the right thorax (arrows). (D) Axial CT scan after three months of follow-up, showing regression.

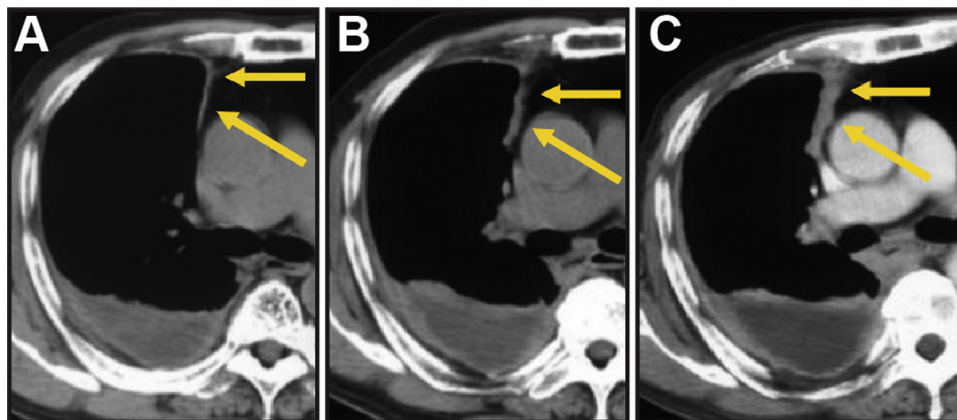
thickening. Leung et al. reported that parietal pleural thickening greater than 1 cm was helpful in distinguishing benign cases from malignant ones, although they also used criteria such as circumferential and nodular pleural thickening [28]. MPM is generally locally aggressive, with frequent invasion of the chest wall, mediastinum, and diaphragm, which might complicate CT scan. In the analysis of follow-up CT scans, it was evident that in cases of BAPE, pleural effusion either regressed or remained constant, whereas in cases of eMPM, pleural effusion either advanced or remained constant. Mavi et al. used dual time point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between benign and malignant pleural diseases [31]. They showed that, in MPM, 18F-FDG uptake increased with time. Conversely, in benign pleural disease, the uptake of 18F-FDG decreased with time. Our results indicated that changes in pleural irregularities during follow-up might be useful for eMPM and BAPE diagnosis, although a more extensive

study is needed to clearly establish the suitability of follow-up CT scans for differential diagnosis.

Our study had certain limitations. First, as the eMPM group used retrospective data collection from multiple centres, there was an inhomogeneity in the CT scan parameters and protocols used. However, the multicentre nature of the eMPM group helped us avoid any regional biases. Furthermore, adding to the strength of this work, obtaining a prospective group with this much sample size is practically difficult considering the rarity of the disease, and all CT scan image analyses were done by a team of independent reviewers who were blinded to the histopathologic results. The other limitation was that the BAPE group was another unique group and was single centre based. There is therefore a possibility that the patients were representative only of a particular region in Japan. Another limitation is that there could be an effect of contrast media in CT scan images; however, being a retrospective and registry-based



**Fig. 4.** A representative axial CT scan showing mediastinal pleural thickening and interlobar fissural pleural thickening of patients in eMPM group. (A) Male, 75 years old, with a 33-year history of asbestos exposure, showing unilateral mediastinal pleural thickening. (B) Posterior pleural thickening in the same patient. Mediastinal pleural thickening (arrows) and basal pleural thickening (arrow heads).



**Fig. 5.** A representative axial CT scan depicting changes during follow-up in a male, 78 years old, with a 35-year history of asbestos exposure. (A) Unilateral mediastinal and posterior pleural thickening and pleural effusion. (B) Progressed irregular pleural thickening after two months. (C) Progressed irregular pleural thickening after 8 months.

study, we could not investigate the effect of contrast media on pleural irregularities in all cases. Nevertheless, in 8 cases (3 BAPE and 5 eMPM) we could obtain CT scans both with and without contrast media. Our analysis indicated no difference between CT scans with or without contrast media. Despite this, a dedicated independent study with a large sample size is needed to further strengthen the effect of contrast media. Additionally, in this study, to avoid ambiguity, decisions on CT findings were made by relying on the agreement within a team of one radiologist and two pulmonologists. Inter-rater reliability and independent association between parameters should be taken in future studies.

However, in spite of these limitations, this work clearly underscores the significance of level and localization of pleural irregularities, which could provide important clues for the diagnosis of early stages of MPM. More large-scale, multicentre studies with long-term follow-up are needed to establish a diagnostic standard for eMPM and to fully elucidate pleural irregularities in the early stages of MPM. This study serves as a basis for such studies.

## 5. Conclusion

This study indicated that the level and location of pleural irregularities could be of potential help in the differential diagnosis between BAPE and eMPM. There was no significant difference between the two groups in term of prevalence of pleural effusion. However, mediastinal pleural involvement was found more frequently in patients with early MPM. Large-scale multicentre

prospective studies with long-term follow-up are needed to fully establish a standard protocol.

## Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest to disclose.

## Funding

This research was funded primarily by grants from the research foundation of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (200500129A, 200635021A, 200733015A, 200733015B, 200836010A, 200938007A, and 201032004B) and by Industrial disease clinical research grants from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (150401).

## Role of funding

The funding source had no role in study design and concept, data acquisition, data analysis and interpretation, and manuscript preparation and submission.

## Author contribution

Katsuya Kato: image reading/interpretation (BAPE, eMPM), analysis of imaging results.



Kenichi Gemba; image reading/interpretation (eMPM), statistical analysis, clinical analysis.

Nobukazu Fujimoto; image reading/interpretation (BAPE), gathering cases, clinical analysis.

Keisuke Aoe; gathering and management of cases, clinical analysis.

Yukio Takeshima; pathological investigation.

Kouki Inai; pathological investigation.

Takumi Kishimoto; image reading/interpretation (BAPE, eMPM), gathering and management of cases, research supervision.

All authors have approved the final article.

## Appendix A. Supplementary data


Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.013>.

## References

- [1] S. Prazakova, P.S. Thomas, A. Sandrini, D.H. Yates, Asbestos and the lung in the 21st century: an update, *Clin. Resp.* 3 (2014) 1–10.
- [2] L.T. Nickell, J.P. Lichtenberger, L. Khorashadi, G.F. Abbott, B.W. Carter, Multimodality imaging for characterization classification, and staging of malignant pleural mesothelioma, *Radiographics* 34 (2014) 1692–1706.
- [3] M.B. Gotway, Pleural abnormalities and volume loss: imaging considerations, *Clin. Pulm. Med.* 16 (2009) 346–349.
- [4] S.G. Armato III, A.K. Nowak, R.J. Francis, M. Kocherginsky, M.J. Byrne, Observer variability in mesothelioma tumor thickness measurements: defining minimally measurable lesions, *J. Thorac. Oncol.* 9 (2014) 1187–1194.
- [5] K.H. Lee, et al., Mesenchymal tumours of the thorax: CT findings and pathological features, *Clin. Radiol.* 58 (2003) 934–944.
- [6] R. Maeda, N. Isowa, H. Onuma, et al., Minute localized malignant pleural mesothelioma coexisting with multiple adenocarcinomas, *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 58 (2010) 91–94.
- [7] M. Metintas, I. Ucgun, O. Elbek, et al., Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases, *Eur. J. Radiol.* 41 (2002) 1–9.
- [8] C.S. Ng, R.F. Munden, H.J. Libshitz, Malignant pleural mesothelioma: the spectrum of manifestations on CT in 70 cases, *Clin. Radiol.* 54 (1999) 415–421.
- [9] A.M. Khan, K. Tlemcani, N. Shanmugam, A localized pleural based mass with intense uptake on positron emission tomography scan, *Chest* 131 (2007) 294–299.
- [10] J.M. Seely, E.T. Nguyen, A.M. Churg, et al., Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology, *Eur. J. Radiol.* 70 (2009) 485–491.
- [11] T. Terada, C. Tabata, R. Tabata, et al., Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma, *Exp. Ther. Med.* 4 (2012) 197–200.
- [12] N.A. Maskell, F.V. Gleeson, R.J.O. Davies, Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial, *Lancet* 361 (2003) 1326–1330.
- [13] A. Iyoda, T. Yusa, C. Kadoyama, et al., Diffuse malignant pleural mesothelioma: a multi-institutional clinicopathological study, *Surg. Today* 38 (2008) 993–998.
- [14] N. Fujimoto, K. Aoe, K. Gemba, et al., Clinical investigation of malignant mesothelioma in Japan, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 136 (2010) 1755–1759.
- [15] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Aoe, et al., Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan, *Acta Oncol.* 52 (2013) 803–808.
- [16] T. Kishimoto, K. Morinaga, S. Kira, The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama, Japan, *Am. J. Ind. Med.* 37 (2000) 291–295.
- [17] C. Bianchi, A. Brollo, L. Ramani, T. Bianchi, L. Giarelli, Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases, *Ind. Health* 39 (2001) 161–167.
- [18] K. Chaisaowong, T. Aach, P. Jäger, et al., Computer-assisted diagnosis for early stage pleural mesothelioma: towards automated detection and quantitative assessment of pleural thickenings from thoracic CT images, *Methods Inf. Med.* 46 (2007) 324–331.
- [19] J. Ameille, P. Brochard, M. Letourneux, C. Paris, J.C. Pairon, Asbestos-related cancer risk in patients with asbestosis or pleural plaques, *Rev. Mal. Respir.* 28 (2011) e11–e17.
- [20] G.R. Epler, T.C. McLoud, E.A. Gaensler, Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population, *JAMA* 247 (1982) 617–622.
- [21] T.L. Guidotti, C.A. Brodtkin, D. Christiani, et al., Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 170 (2004) 691–715.
- [22] D.W. Henderson, et al., Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution, *Scand. J. Work Environ. Health* 23 (1997) 311–316.
- [23] T. Kishimoto, K. Gemba, N. Fujimoto, et al., Clinical study on mesothelioma in Japan: relevance to occupational asbestos exposure, *Am. J. Ind. Med.* 53 (2010) 1081–1087.
- [24] V.W. Rusch, A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: from the international mesothelioma interest group, *Lung Cancer* 14 (1996) 1–12.
- [25] A.N. Leung, N.L. Muller, R.R. Miller, CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease, *Am. J. Roentgenol.* 154 (1990) 487–492.
- [26] A. Orki, O. Akin, A.E. Tasci, et al., The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases, *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 57 (2009) 217–221.
- [27] J.C. Pairon, F. Laurent, M. Rinaldo, et al., Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma, *J. Natl. Cancer Inst.* 105 (2013) 293–301.
- [28] F. Ökten, D. Köksal, M. Onal, et al., Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos, *Clin. Imaging* 30 (2006) 177–180.
- [29] O. Tamer Dogan, I. Salk, F. Tas, et al., Thoracic computed tomography findings in malignant mesothelioma, *Iran. J. Radiol.* 9 (2012) 209–211.
- [30] U. Elboga, M. Yılmaz, M. Uyar, et al., The role of FDG PET-CT in differential diagnosis of pleural pathologies, *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* 31 (2012) 187–191.
- [31] A. Mavi, S. Basu, T.F. Cermik, et al., Potential of dual time point FDG-PET imaging in differentiating malignant from benign pleural disease, *Mol. Imaging Biol.* 11 (2009) 369–378.

RESEARCH PAPER

# Brain metastases in malignant pleural mesothelioma

Tomoko Yamagishi<sup>1</sup> · Nobukazu Fujimoto<sup>2</sup>  · Yosuke Miyamoto<sup>1</sup> ·  
Michiko Asano<sup>1</sup> · Yasuko Fuchimoto<sup>1</sup> · Sae Wada<sup>1</sup> · Kenichi Kitamura<sup>1</sup> ·  
Shinji Ozaki<sup>1</sup> · Hideyuki Nishi<sup>3</sup> · Takumi Kishimoto<sup>4</sup>

Received: 1 September 2015 / Accepted: 25 November 2015  
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2015

**Abstract** The brain is a rare site of metastasis in malignant pleural mesothelioma (MPM), and its clinical features and prognosis remain unclear. The aim of this study was to investigate the incidence, prognosis, and risk factors for brain metastases (BM) in MPM patients. Between July 1993 and October 2014, 150 patients with histologically proven MPM were included in this retrospective study. The cumulative incidence of BM was estimated with the Kaplan–Meier method, and differences between groups were analyzed by the log-rank test. Multivariate logistic regression analysis was applied to assess risk factors for BM. The median follow-up time was 11 months (range 0–154.0 months). A total of eight patients (5.3 %) developed BM during the course of their illness. Multivariate analysis identified age <65 years (odds ratio [OR] = 5.83,  $p = 0.038$ ) and International Mesothelioma Interest Group stage IV (OR = 1.69,  $p = 0.040$ ) as independent factors related to increased risk of developing BM. The 1- and 2-year cumulative rates of BM were 4.0 % (95 % confidence intervals [CI] 1.4–8.5 %) and 5.3 % (95 % CI 2.3–10.2 %), respectively. Our study showed that the overall survival (OS) of patients with BM was worse than

that of patients without BM (median OS 6.5 vs. 11.0 months,  $p = 0.037$ ). The prognosis for BM in MPM patients is poor. Clinicians should perform careful screening for BM, especially in patients with risk factors.

**Keywords** Asbestos · Malignant pleural mesothelioma · Brain metastases · Central nervous system · Brain

## Abbreviations

MPM	Malignant pleural mesothelioma
BM	Brain metastasis
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PS	Performance status
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
EPS	European Organization for Research and Treatment of Cancer Prognostic Score
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
MRI	Magnetic resonance imaging
CT	Computed tomography
OS	Overall survival

✉ Nobukazu Fujimoto  
nobufujimot@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

<sup>2</sup> Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Minamiku, Okayama 702-8055, Japan

<sup>3</sup> Department of Surgery, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

## Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare but aggressive primary pleural neoplasm that is associated with asbestos exposure [1]. Its prognosis remains poor, as most patients have unresectable disease at the time of diagnosis. Although several treatment options are available to patients with MPM, the median survival time is approximately 12 months [2].

Brain metastasis (BM) is the most common type of intracerebral neoplasm and occurs in 10–30 % of adult

patients with systemic cancer [3]. The incidence of BM may be increasing, because of improved imaging techniques to detect BM and more effective systemic treatment that can prolong the tumor-bearing period of time, permitting the cancer to disseminate to the brain. Lung cancer, breast cancer, and malignant melanoma are the neoplasms most frequently associated with BM [4].

MPM typically spreads by local invasion or extension. Distant metastasis may occur; however, BM is quite rare and the majority of reported cases were identified by postmortem examination. The incidence of BM was reported to be only 3 % of MPM patients [5]. To date, there have been few reports on BM in patients with MPM. Recently, Chari et al. a case report and review of the literature on the topic [6], however, its clinical features and prognosis remain unclear. The aim of this single-institution retrospective study was to evaluate the incidence, risk factors, and survival outcome associated with BM in patients with MPM.

## Materials and methods

### Patient population

The study included 150 consecutive patients with histologically proven MPM who were seen between July 1993 and October 2014 at Okayama Rosai Hospital, Japan. Baseline demographic and clinicopathological variables were collected retrospectively from patients' medical records. These included age at initial diagnosis, gender, histological subtype, clinical stage, and baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). Clinical staging was determined according to the International Mesothelioma Interest Group (IMIG) staging system [7]. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Prognostic Score (EPS) was used to subcategorize patients into low- or high-risk groups based on age, gender, histology, probability of diagnosis, and leukocyte count [8]. We also used the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) score, which incorporates the presence of nonepithelial histology, weight loss, chest pain, high platelets and WBC, low hemoglobin, high serum lactate dehydrogenase, advanced age, and PS [9]. The patients were divided based on their CALGB score into three groups (i.e., groups 1/2, 3/4, or 5/6), because of the small numbers in the even-numbered groups [10].

Diagnosis of BM in MPM was based on magnetic resonance imaging (MRI) or contrast-enhanced computed tomography (CT) scans. Routine brain imaging was performed at the diagnosis but not during the follow-up period, unless BM was suspected. Leptomeningeal metastases

were not included in the actuarial incidence of BM in this study.

This study was approved by the Japan Labour, Health and Welfare Organization and the institutional review board of Okayama Rosai Hospital. Patient confidentiality was strictly maintained.

### Statistical analysis

A comparison of patient characteristics at diagnosis was performed by Fisher's exact test or Student's *t* test, as appropriate. Overall survival (OS) was calculated from the date of initial diagnosis to the date of last follow-up or death from any cause. OS was obtained by using Kaplan–Meier methods, and between-group differences were compared with the log-rank test. To determine risk factors associated with the development of BM, univariate and multivariate logistic regression models with a stepwise selection procedure were generated. A two-tailed *p* value of <0.05 was considered statistically significant. All statistical analysis was performed with STATA software (version 12.1; StataCorp, College Station, TX, USA).

## Results

### Patient characteristics

The median follow-up time for the 150 study participants was 11.0 months (range 0–154.0 months). Eight of the patients developed BM: three at diagnosis of MPM and five during the clinical course of MPM. Thus, the crude incidence rate of BM was 2.0 % (95 % confidence interval [CI] 0.4–5.7 %) at diagnosis and 5.3 % (95 % CI 2.3–10.2 %) overall. The median time from initial diagnosis to development of BM was 4.5 months (range 0–24.0 months); the 1- and 2-year cumulative rates for BM were 4.0 % (95 % CI 1.4–8.5 %) and 5.3 % (95 % CI 2.3–10.2 %), respectively.

In the cohort of patients with BM (*n* = 8), the median ( $\pm$ SD) age was 61.3 ( $\pm$ 6.3) years and all patients were men. The majority of the histological types were epithelioid (62.5 %) followed by sarcomatous (37.5 %). Three patients (37.5 %) had stage III disease, and five patients (62.5 %) had stage IV disease. Four patients (50 %) had symptoms of BM, such as ataxia (*n* = 2), headache (*n* = 1), and sensitivity disorders (*n* = 1). BM were in various locations including 5 in parietal lobe (62.5 %), 3 in frontal lobe (37.5 %), and each 2 in temporal lobe (25.0 %) and the cerebellum (25.0 %). The size of BM was 2 cm or less in all cases. At the time of detection of BM, four

**Table 1** Patients with brain metastases

Age/ gender	Histology	IMIG stage	Treatment for primary tumor	Interval to BM (months)	Metastatic site	Presence of other metastases	Treatment for BM	Clinical response to treatment for BM	Survival post BM (months)	OS (months)
64/M	Epithelioid	T3N0M0, stage III	Chemotherapy	24.0	Multiple	Lung, adrenals, lymph node	WBRT	No	3.0	27.0
70/M	Epithelioid	T3N0M1, stage IV	Chemotherapy	0.0	Right parietal lobe	–	Chemotherapy	No	2.0	2.0
63/M	Sarcomatous	T3N1M0, stage III	Surgery	2.0	Cerebellum	Lung, adrenals, liver, muscle, lymph node	Chemotherapy	No	1.0	3.0
54/M	Epithelioid	T2N0M1, stage IV	Chemotherapy	7.0	Multiple	Adrenals, bone	WBRT	No	1.0	8.0
64/M	Sarcomatous	T3N0M1, stage IV	Best supportive care	0.0	Multiple	Bone	WBRT	No	5.0	5.0
64/M	Epithelioid	T4N2M0, stage IV	Chemotherapy	15.0	Multiple	–	SRT + chemotherapy	Yes	5.0	20.0
49/M	Epithelioid	T3N0M0, stage III	Chemotherapy	7.0	Right frontal lobe	Adrenals, liver	SRT	No	5.0	12.0
66/M	Sarcomatous	T2N0M1, stage IV	Chemotherapy	0.0	Right parietal lobe	–	SRT	No	4.0	4.0

BM brain metastases, OS overall survival, IMIG International Mesothelioma Interest Group, WBRT whole brain radiation therapy, SRT stereotactic radiotherapy

patients (50 %) had developed other distant metastases, including adrenal gland ( $n = 3$ ), lung ( $n = 2$ ), lymph node ( $n = 2$ ), liver ( $n = 2$ ), muscle/soft tissue ( $n = 1$ ), and bone ( $n = 1$ ). The patients' baseline characteristics and therapies are presented in Table 1.

The clinicopathological characteristics of the patients with BM were compared with those of patients without BM (non-BM) (Table 2). Age at diagnosis was younger in BM than in non-BM patients ( $p = 0.034$ ), and there were more patients with pleural effusion at initial diagnosis in BM compared to non-BM patients ( $p = 0.044$ ). There was no difference between the two groups with respect to histological subtype.

## Treatment and survival

Of the three patients who presented BM at initial diagnosis, one patient underwent whole brain radiotherapy and one underwent radiosurgery. The remaining patient had asymptomatic BM and received systemic chemotherapy. Of the four patients who developed BM after initial systemic chemotherapy, two were treated with whole brain radiotherapy and two underwent radiosurgery. The final patient developed asymptomatic BM during the observation period after initial surgery and received systemic chemotherapy.

The median OS of the non-BM and BM groups was 11.0 months (range 0–154.0 months) and 6.5 months (range 2.0–27.0 months), respectively ( $p = 0.037$ ) (Fig. 1). All patients died of progressive disease, with a median survival of 3.5 months (range 1.0–5.0 months) after the development of BM.

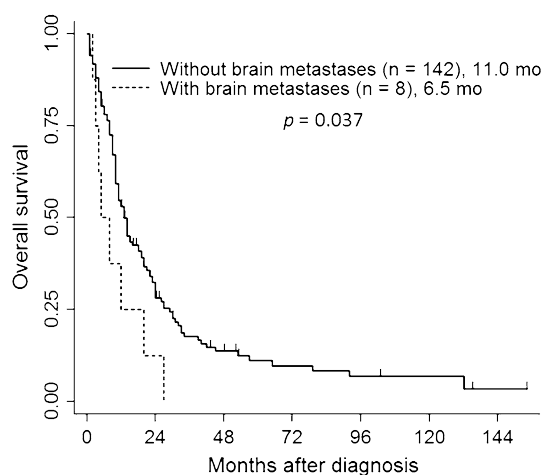
## Risk factors

Univariate analysis revealed that age <65 years (odds ratio [OR] 6.06, 95 % CI 1.17–31.19,  $p = 0.031$ ), absence of pleural effusion (OR 4.56; 95 % CI 1.03–20.01,  $p = 0.044$ ), and IMIG stage IV (OR 1.72, 95 % CI 1.05–2.81,  $p = 0.031$ ) were potential risk factors for BM. In the multivariate analysis, age < 65 years (OR 5.83; 95 % CI 1.10–30.73,  $p = 0.038$ ) and IMIG stage IV (OR 1.69 95 % CI 1.02–2.80,  $p = 0.040$ ) remained associated with a high risk of BM (Table 3). Based on the results of multivariate analysis, we analyzed the effect of these two factors on the incidence of BM. For patients age  $\geq 65$  years and stage I–III, age <65 years and stage I–III, age  $\geq 65$  years and stage IV, and age <65 years and stage IV, the cumulative incidence rates of BM were 0, 8.1, 8.3, and 18.7 %, respectively ( $p = 0.003$ , Fisher's exact test) (Fig. 2).

**Table 2** Patient characteristics

Characteristic	Brain metastases ( <i>n</i> = 8)	No brain metastases ( <i>n</i> = 142)	<i>p</i> value
Median age, years (range)	61.3 ± 6.7	68.9 ± 9.9	0.034
Men	8 (100 %)	132 (93 %)	0.568
ECOG PS > 2	2 (25 %)	19 (13 %)	0.311
Pleural effusion at diagnosis			0.044
Yes	3 (38 %)	104 (73 %)	
No	5 (62 %)	38 (27 %)	
Histological subtype			0.584
Epithelioid subtype	5 (63 %)	92 (65 %)	
Nonepithelioid subtype	3 (37 %)	50 (35 %)	
Calretinin			0.07
Positive	5 (63 %)	121 (85 %)	
Negative	2 (25 %)	9 (6 %)	
Missing	1 (12 %)	12 (8 %)	
IMIG stage			0.051
I–II	0 (0 %)	54 (38 %)	
III–IV	8 (100 %)	88 (62 %)	
EORTC prognostic score			0.712
High risk	4 (50 %)	87 (61 %)	
Low risk	4 (50 %)	55 (39 %)	
CALGB score			0.076
1–2	0 (0 %)	49 (35 %)	
3–4	5 (63 %)	63 (44 %)	
5–6	3 (37 %)	30 (21 %)	
Treatment modality			0.630
Surgery	1 (12 %)	43 (30 %)	
Systemic chemotherapy alone	6 (75 %)	80 (56 %)	
Radiotherapy	0 (0 %)	3 (2 %)	
Best supportive care	1 (13 %)	16 (11 %)	

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, PS performance status, IMIG International Mesothelioma Interest Group, CALGB Cancer and Leukemia Group B, EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer



**Fig. 1** Overall survival in malignant pleural mesothelioma patients with and without brain metastases

## Discussion

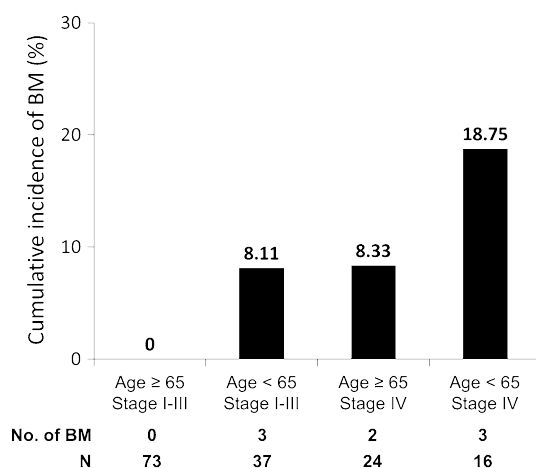
MPM is an uncommon tumor of the thorax; typically, there is pernicious local invasion and extension into the pleural space and surrounding organs. The brain is a rare site for metastasis from MPM, and the majority of reported cases were identified in postmortem studies. To the best of our knowledge, this is the first report to have focused on the incidence, risk factors, and survival outcome associated with BM in patients with MPM.

In our patient cohort, eight out of 150 patients (5.3 %) developed BM. Falconieri et al. reviewed 171 cases of MPM at postmortem examination and discovered that 54 % of patients had distant metastases. The most frequently involved organs were the liver (55.9 %), adrenal glands (31.1 %), kidney (30.1 %), and contralateral lung (26.8 %). Intracranial (brain and meningeal) metastases

**Table 3** Cox regression model for factors associated with incidence of brain metastases

Variable	Univariate		Multivariate	
	Odds ratio (95 % CI)	<i>p</i> value	Odds ratio (95 % CI)	<i>p</i> value
Age at initial diagnosis				
≥65 years	1		1	
<65 years	6.06 (1.17–31.19)	0.031	5.83 (1.10–30.73)	0.038
ECOG PS				
≤1	1		NI	
>1	2.15 (0.40–11.48)	0.367		
Pleural effusion at diagnosis				
Yes	1		NI	
No	4.56 (1.03–20.01)	0.044		
Histological subtype				
Epithelioid	1		NI	
Nonepithelioid	1.10 (0.25–4.81)	0.895		
Calretinin				
Positive	1		NI	
Negative	5.02 (0.85–29.62)	0.075		
IMIG stage				
I–III	1		1	
IV	1.72 (1.05–2.81)	0.031	1.69 (1.02–2.80)	0.040
Surgery				
Yes	1		NI	
No	0.32 (0.03–2.75)	0.305		
CALGB score				
1–3	1		NI	
4–6	2.22 (0.53–9.31)	0.273		
EORTC prognostic score				
Low risk	1		NI	
High risk	1.58 (0.37–6.58)	0.529		

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, PS performance status, IMIG International Mesothelioma Interest Group; CALGB Cancer and Leukemia Group B, EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NI not included



**Fig. 2** Cumulative incidence of brain metastases in malignant pleural mesothelioma patients characterized by identified risk factors. BM brain metastases

were found in only 3 % of cases [5]. Furthermore, pooling analysis of seven postmortem studies consisting of 655 patients revealed that the rate of intracranial metastases from malignant mesothelioma (including those of pleural, pericardial, and tunica vaginalis testis origin) was 2.7 % [11]. Our study demonstrated that the incidence of BM was approximately 5 %, which is higher than that in previous studies. The previous studies were limited to autopsy cases, and not all MPM patients were included. We believe that the true incidence of BM may be higher.

In our study, multivariate analysis showed that age <65 years and IMIG stage IV were independently associated with BM. An increased risk for BM in younger patients was reported in several studies on other malignancies [12–15]; however, the reason why younger patients are at a higher risk of BM is not well understood. Further



investigations are needed to determine the biological factors associated with BM in younger patients.

Among the clinicopathological features of MPM, histological subtype is one of the most important factors influencing survival and sarcomatous histology has the worst prognosis [16]. Miller et al. showed that the sarcomatous subtype predominates in patients with BM [11]; however, another study observed that the rate of extra thoracic dissemination does not differ among histology subtypes [17]. Our findings also demonstrated that histology was not a risk factor for BM.

The current study showed that outcomes for BM were equally poor regardless of treatment modalities. Surgery, stereotactic therapies, and systemic chemotherapy may play a role in selected situations; however, rapid recurrence after surgical excision [18] or after regression in response to systemic chemotherapy [19] has been reported. Clarification regarding the most appropriate treatment strategy for BM is urgently needed. The next best policy would be to identify patients with MPM who are at greater risk of developing BM. Based on our results, it may be reasonable to perform brain imaging on MPM patients with risk factors such as age <65 years and IMIG stage IV, even in the absence of neurological signs and symptoms.

There are a few limitations to the current study. First, this was a retrospective single-institution study. Second, due to the relatively small number of patients and events, statistical analysis was limited. Another limitation is that most BM were detected based on patients' symptoms. Therefore, asymptomatic BM may have been missed.

In conclusion, the prognosis for MPM patients with BM is poor. The incidence of MPM is predicted to reach a peak between 2015 and 2025 [20], and the development of BM has a severe effect on patients' quality of life and survival. Clinicians should perform careful screening for BM, especially in patients with risk factors.

**Acknowledgments** This study was supported by "The research and development and the dissemination projects related to the 9 fields of occupational injuries and illnesses" of the Japan Labour Health and Welfare Organization and by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (150401-02).

#### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interests.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study (retrospective), formal consent is not required.

#### References

- Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T (2012) National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 103:483–490
- Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD (2014) A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 83:240–245
- Wen P, Black P, Loeffler J (2001) Metastatic brain cancer. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (eds) *Cancer: principles and practice of oncology*, 6th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 2655–2670
- Nayak L, Lee EQ, Wen PY (2012) Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 14:48–54
- Falconieri G, Grandi G, DiBonito L, Bonifacio-Gori D, Giarelli L (1991) Intracranial metastases from malignant pleural mesothelioma. Report of three autopsy cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 115:591–595
- Chari A, Kolas AG, Allinson K, Santarius T (2015) Cerebral metastasis of a malignant pleural mesothelioma: a case report and review of the literature. *Cureus* 7:e241. doi:10.7759/cureus.241
- Rusch VW (1995) A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 108:1122–1128
- Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, Dhaliwal K, Gower N, Steele J, Rudd R (2005) Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 23:184–189
- Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ (1998) Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 113:723–731
- Edwards J, Abrams K, Leverment J, Spyt T, Waller D, O'Byrne K (2000) Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 55:731–735
- Miller AC, Miettinen M, Schrupp DS, Hassan R (2014) Malignant mesothelioma and central nervous system metastases. Report of two cases, pooled analysis, and systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 11:1075–1081
- Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D, Chino JP, Saynak M, Kelsey CR (2010) Factors associated with the development of brain metastases: analysis of 975 patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 116:5038–5046. doi:10.1002/cncr.25254
- Hsiao SH, Chung CL, Chou YT, Lee HL, Lin SE, Liu HE (2013) Identification of subgroup patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer at higher risk for brain metastases. *Lung Cancer* 82:319–323. doi:10.1016/j.lungcan.2013.08.004
- Warren LE, Guo H, Regan MM, Nakhli F, Yeh ED, Jacene HA, Hirshfield-Bartek J, Overmoyer BA, Bellon JR (2015) Inflammatory breast cancer and development of brain metastases: risk factors and outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 151:225–232. doi:10.1007/s10549-015-3381-8
- Frankel TL, Bamboat ZM, Ariyan C, Coit D, Sabel MS, Brady MS (2014) Predicting the development of brain metastases in patients with local/regional melanoma. *J Surg Oncol* 109:770–774. doi:10.1002/jso.23574
- Mansfield AS, Symanowski JT, Peikert T (2014) Systematic review of response rates of sarcomatoid malignant pleural mesotheliomas in clinical trials. *Lung Cancer* 133–136. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.017
- Finn RS, Brims FJ, Gandhi A, Olsen N, Musk AW, Maskell NA, Lee YC (2012) Postmortem findings of malignant pleural

- mesothelioma: a two-center study of 318 patients. *Chest* 142: 1267–1273
18. Ishikawa T, Wanifuchi H, Abe K, Kato K, Watanabe A, Okada Y (2010) Brain metastasis in malignant pleural mesothelioma presenting as intratumoral hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50:1027–1030
  19. Colleoni M, Liessi G, Avventi C, Pancheri F, Sgarbossa G, Vicario G, Manente P (1996) Response to chemotherapy of brain metastases from malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 82:456–458
  20. Hooper CE, Morley AJ, Virgo P, Harvey JE, Kahan B, Maskell NA (2013) A prospective trial evaluating the role of mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Eur Respir J* 41:18–24

**Case Report**

DOI: 10.5582/ddt.2016.01005

**Angiosarcoma of the thoracic wall responded well to nanoparticle albumin-bound paclitaxel: A case report****Naofumi Hara<sup>1</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>2,\*</sup>, Yosuke Miyamoto<sup>1</sup>, Tomoko Yamagishi<sup>1</sup>, Michiko Asano<sup>1</sup>, Yasuko Fuchimoto<sup>1</sup>, Sae Wada<sup>1</sup>, Shinji Ozaki<sup>1</sup>, Hideyuki Nishi<sup>3</sup>, Takumi Kishimoto<sup>4</sup>**<sup>1</sup> Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan;<sup>2</sup> Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan;<sup>3</sup> Department of Surgery, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan;<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan.

**Summary** An 81-year-old woman visited a local clinic due to chest pain and a skin induration on the right precordia. She had a history of right breast cancer, and she had undergone a mastectomy and radiation therapy 10 years prior. Computed tomography (CT) imaging of the chest demonstrated a lobular mass that involved the right anterior thoracic wall and partially extruded from the thoracic cavity into the subcutaneous tissue. The tumor was surgically excised, and pathological analyses yielded a diagnosis of angiosarcoma. Five months after the operation, CT imaging showed multiple masses on the right pleura, indicating a local relapse and pleural dissemination of the angiosarcoma. Systemic chemotherapy composed of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-PTX) (80 mg/m<sup>2</sup>) was delivered weekly. After 4 courses of chemotherapy, the tumors regressed remarkably. Nab-PTX may be an effective treatment option for recurrent or metastatic angiosarcoma.

**Keywords:** Angiosarcoma, paclitaxel, chemotherapy

**1. Introduction**

Angiosarcoma is an extremely rare malignant vessel tumor that comprises 1% of all soft tissue sarcomas (1). It develops in subcutaneous tissue at many sites in the body, and a previous medical history of trauma, breast cancer, and/or radiotherapy are considered risk factors for the disease. Localized tumors are treated with surgical removal. However, for recurrent and unresectable conditions, there is limited evidence to support chemotherapy regimens. Here, we describe a patient with angiosarcoma that developed in the thoracic wall, which responded well to systemic chemotherapy composed of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-PTX).

**2. Case report**

An 81-year-old woman was referred to our hospital for an examination due to right chest pain. She had a history of right breast cancer and had undergone a mastectomy and adjuvant radiotherapy 10 years prior. Upon examination, a skin induration with tenderness was found on the right precordia. Computed tomography (CT) imaging of the chest demonstrated right pleural effusion and a lobular mass that involved the right anterior thoracic wall; this mass had partially extruded from the thoracic cavity into the subcutaneous tissue (Figure 1A). On enhanced CT images, the mass showed a contrast effect in the early stages of the arterial phase. The tumor was surgically excised. Pathological analyses of the tumor showed disarrayed growth of hyperchromatic and vasoformative mesenchymal tumor cells with abnormal mitosis (Figure 2A). Immunohistochemical analyses revealed that the cells were positive for CD31 (Figure 2B) and CD34 (Figure 2C), but negative for epithelial markers, S-100 (Figure 2D) and D2-40 (Figure 2E). Based on these findings, the diagnosis was confirmed as angiosarcoma. Five months after the operation, CT images showed

Released online in J-STAGE as advance publication February 15, 2016.

\*Address correspondence to:

Dr. Nobukazu Fujimoto, Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 702-8055, Japan.

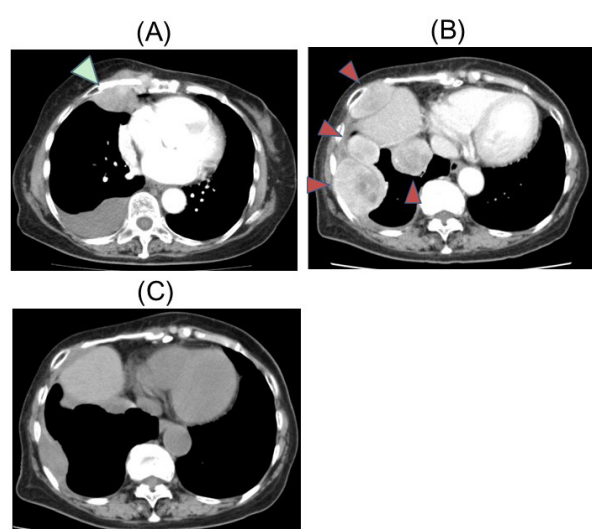
E-mail: nobufujimoto@gmail.com

multiple masses on the right pleura, indicating a local relapse and pleural dissemination of the angiosarcoma (Figure 1B). Systemic chemotherapy composed of nab-PTX (80 mg/m<sup>2</sup>) was delivered weekly. After 4 courses of chemotherapy, the masses in the pleura regressed remarkably (Figure 1C). The only adverse event was alopecia, no myelosuppression or neurotoxicity was observed. After a total of 14 courses of chemotherapy, multiple tumors reappeared, and the patient died at

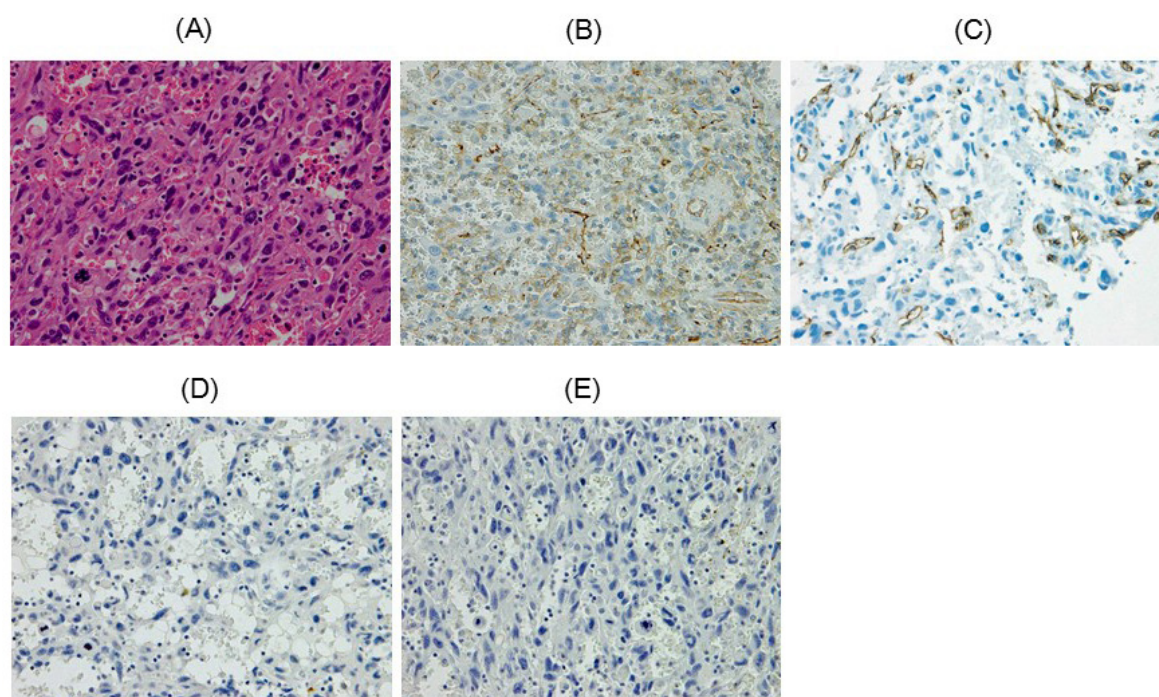
18 months after the initial diagnosis. Autopsy was not allowed.

### 3. Discussion

Angiosarcoma is an uncommon malignant vessel tumor. Angiosarcoma can develop in the subcutaneous tissue in almost all parts of the body, but the most common sites are the head and neck, followed by the breast and liver (2). Angiosarcoma of the pleura is extremely rare (3). A history of breast cancer and radiation therapy are known risk factors for this disease (4,5), and both these factors were present in the current case study. There is limited evidence to support chemotherapy regimens for unresectable and recurrent angiosarcomas; however, a few reports have suggested that anthracyclines, ifosfamide, and taxanes are potential treatment options. A retrospective study showed that, when paclitaxel was used to treat unresectable angiosarcomas, progression-free survival was achieved for 6.8 months for scalp angiosarcoma and 2.8 months for sites below the clavicle (6). Nab-PTX is a novel, soluble, polyoxyethylated, castor oil-free, biologically interactive form of paclitaxel, which allows shorter infusion times and requires no premedication for hypersensitive reactions. Nab-PTX has been approved for breast cancer (7), non-small cell lung cancer (8), and gastric cancer (9) in Japan. Moreover, in the future, it will be used in more patients as an alternative to PTX. In the current case, nab-PTX was delivered to an aged patient with recurrent angiosarcoma that had disseminated in the pleura. This



**Figure 1. Computed tomography images of the chest.** (A) Right pleural effusion and a lobular mass (white arrowhead) were observed at the initial examination. (B) Multiple masses on the right pleura (red arrowheads) appeared 5 months after the operation. (C) Regressed masses on the pleura after 4 courses of chemotherapy.



**Figure 2. Pathological analyses.** (A) Resected tumor specimen showed disarrayed growth of hyperchromatic and vasoformative mesenchymal tumor cells with abnormal mitosis (×40). Immunohistochemical analyses revealed that the cells were positive for CD31 (B) and CD34 (C), but negative for epithelial markers, S-100 (D) and D2-40 (E) (×40).



treatment elicited a favorable response and few adverse events, though the tumor acquired resistance eventually. To our knowledge, the current case was the first to show that angiosarcoma significantly responded to nab-PTX. Our results suggested that weekly administration of nab-PTX may be an effective treatment option for recurrent angiosarcoma.

In conclusion, we described a case of angiosarcoma in the pleura, which showed a significant response to nab-PTX.

### Acknowledgements

Supported by "The research, development, and dissemination of projects related to nine fields of occupational injuries and illnesses" of the Japan Labour Health and Welfare Organization and by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

### References

1. Wanebo HJ, Koness RJ, MacFarlane JK, Eilber FR, Byers RM, Elias EG, Spiro RH. Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck Sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research. *Head Neck*. 1992; 14:1-7.
2. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, Kostun L, Hart A, Angeles-Albores D, Chable-Montero F. Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2007. *Ann Diagn Pathol*. 2011; 15:93-97.
3. Zhang S, Zheng Y, Liu W, Yu X. Primary epithelioid angiosarcoma of the pleura: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8:2153-2158.
4. Karlsson P, Holmberg E, Johansson KA, Kindblom LG, Carstensen J, Wallgren A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer. *Radiother Oncol*. 1996; 38:25-31.
5. Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, Farley DR, Donohue JH. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg*. 2002; 184:356-358.
6. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J*. 2005; 11:241-247.
7. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7794-7803.
8. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, Miller VA, Ng KK, Fiore J, Chia G, Brower M, Heelan R, Hawkins MJ, Kris MG. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:639-643.
9. Koizumi W, Morita S, Sakata Y. A randomized Phase III trial of weekly or 3-weekly doses of nab-paclitaxel versus weekly doses of Cremophor-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE Trial). *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45:303-306.

(Received January 5, 2016; Revised February 8, 2016; Accepted February 9, 2016)



## Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma<sup>☆</sup>



Tomoko Yamagishi<sup>a</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>b,\*</sup>, Hideyuki Nishi<sup>c</sup>, Yosuke Miyamoto<sup>a</sup>, Naofumi Hara<sup>a</sup>, Michiko Asano<sup>a</sup>, Yasuko Fuchimoto<sup>a</sup>, Sae Wada<sup>a</sup>, Kenichi Kitamura<sup>a</sup>, Shinji Ozaki<sup>a</sup>, Takumi Kishimoto<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

<sup>b</sup> Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

<sup>c</sup> Department of Surgery, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

<sup>d</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 4 April 2015

Received in revised form 2 July 2015

Accepted 27 July 2015

#### Keywords:

Asbestos

Lymphocyte-to-monocyte ratio

Malignant pleural mesothelioma

Prognostic score

### ABSTRACT

**Objectives:** Chronic inflammation plays a key role in the pathogenesis of malignant pleural mesothelioma (MPM) as a result of asbestos exposure. Several inflammation-based prognostic scores including the lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), Glasgow Prognostic Score (GPS), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) reportedly predict survival in many malignancies, while the role of LMR in MPM remains unclear. The aim of this study was to evaluate the clinical value of LMR (OS) and to compare the prognostic value of these inflammation-based scores in predicting overall survival (OS) in MPM.

**Materials and methods:** One hundred and fifty patients with histologically proven MPM were included in this retrospective study. Kaplan–Meier curves and multivariate Cox-regression analyses were calculated for OS. The area under the receiver operating characteristics curve (AUC) was calculated to compare the discriminatory ability of each scoring system.

**Results:** An elevated LMR was significantly associated with prolonged OS. Patients with LMR <2.74 had significantly poor survival compared with LMR ≥2.74 (median, 5.0 versus 14.0 months;  $p=0.000$ ). The LMR consistently had a higher AUC value at 6 months (0.722), 12 months (0.712), and 24 months (0.670), compared with other scores. Multivariate analysis showed that the LMR was independently associated with OS.

**Conclusions:** The LMR is an independent prognostic marker for OS in patients with MPM and is superior to other inflammation-based prognostic scores with respect to prognostic ability.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare but aggressive primary pleural malignancy that is associated with asbestos exposure [1]. Its prognosis remains poor, as most patients present with unresectable disease at diagnosis or are deemed inoperable owing to age or medical comorbidities. Although several treatment options have been delivered to patients with MPM, the median

survival time is approximately 12 months [2]. Despite a very poor prognosis, some selected patients live with the disease for a considerable period of time; median survival is 12.8–46.9 months when treated using a multimodality therapy that contains either (1) neoadjuvant chemotherapy and surgery with or without radiation therapy, or (2) adjuvant chemotherapy [3].

The best-known clinical prognostic scoring systems for MPM have originated from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [4] and the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) [5], and take into account a combination of biological and clinical factors. However, these scoring systems are not routinely used in MPM prognosis because they are time-consuming to perform.

It is well known that systemic inflammatory response plays an important role in cancer progression [6]. Although the mechanisms

<sup>☆</sup> This study is supported by “the research and development and the dissemination projects related to the 9 fields of occupational injuries and illnesses” of the Japan Labour Health and Welfare Organization.

\* Corresponding author at: Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. Fax: +81 86 2623391. E-mail address: nobufujimot@gmail.com (N. Fujimoto).



of carcinogenesis in MPM are incompletely understood, chronic inflammation is critically involved in the pathogenesis of MPM as a result of asbestos exposure. In addition to its involvement in the pathogenesis of cancer-related cachexia, systemic inflammation can predict clinically meaningful outcomes, such as overall survival (OS) and response to systemic treatment [7]. Several studies have shown that inflammation-based prognostic scores that include a combination of serum C-reactive protein (CRP) and albumin (ALB) (e.g., the Glasgow Prognostic Score [GPS] and modified GPS [mGPS]), a combination of neutrophil and lymphocyte counts (e.g., the neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), and a combination of platelet (PLT) and lymphocyte counts (e.g., the platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) are associated with survival in patients with various cancers, including MPM [8,9]. Lymphocytes act as tumor suppressors by inducing cytotoxic cell death and inhibiting tumor cell proliferation and migration [10]. The important role of monocytes and macrophages in cancer, including thoracic malignancies, has recently been uncovered [11]. More recently, some studies demonstrated that lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) is associated with prognosis in several cancers, including hematological malignancy [12] and some solid tumors. However, to the best of our knowledge, there is no evidence determining the association between LMR and the survival of MPM patients.

The aim of this study was to assess the prognostic role of inflammation-based prognostic scores such as the GPS, mGPS, NLR, PLR, and LMR in patients with MPM.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Patient population

The study included 150 consecutive patients with histologically proven MPM between July 1993 and October 2014, at Okayama Rosai Hospital. No patients showed obvious clinical evidence of infection or other inflammatory conditions such as rheumatoid arthritis at the diagnosis of MPM. Baseline prognostic clinical and laboratory variables were collected retrospectively from patients' medical records. These included age, gender, histological subtype, stage, and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). Staging was determined according to the International Mesothelioma Interest Group (IMIG) staging system [13], based on enhanced CT of whole body, magnetic resonance imaging of the brain, and bone scintigraphy. Positron-emission tomography was available since 2012 and substituted to bone scintigraphy in 20 cases.

This study followed REMARK guidelines [14] and was conducted according to The Ethical Guidelines for Epidemiological Research by Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Health, Labour and Welfare. This study was approved by the Japan Labour, Health and Welfare Organization and the institutional review boards of Okayama Rosai Hospital. Patient confidentiality was strictly maintained.

### 2.2. Inflammation-based prognostic scores and other variables

Blood samples were obtained at the time of diagnosis of MPM for measurement of white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), absolute lymphocyte count (ALC), absolute monocyte count (AMC), PLT, CRP, and ALB. The LMR was defined as the ALC divided by the AMC. The NLR was calculated by dividing the ANC by the ALC; we applied a cutoff value of  $\leq 5$  versus  $> 5$  in accordance with the first report of NLR in MPM [15]. The same calculation was applied to derive the PLR; the cutoff for positivity was 150 [16].

The GPS was calculated as described in previous studies [17]. Briefly, patients with both elevated CRP ( $> 1.0$  mg/dL) and low ALB

( $< 3.5$  g/dL) were allocated a score of 2. Patients in whom only one of these biochemical abnormalities was present were allocated a score of 1. Patients in whom neither abnormality was present were allocated a score of 0. Regarding mGPS, patients with both elevated CRP ( $> 1.0$  mg/dL) and low ALB ( $< 3.5$  g/dL) were allocated a score of 2, patients in whom only CRP was elevated ( $> 1.0$  mg/dL) were allocated a score of 1, and those with normal CRP were allocated a score of 0 [18]. The EORTC Prognostic Score (EPS) was devised to subcategorize patients into low-risk or high-risk groups based on age, gender, histology, probability of diagnosis, and leukocyte count [4]. The CALGB score incorporates the presence of non-epithelial histology, weight loss, or chest pain; high platelet (PLT) and WBC; low hemoglobin; high serum lactate dehydrogenase; advanced age; and PS [5]. The CALGB groups were combined into three prognostic groups (e.g., groups 1/2, 3/4, or 5/6), because of the small numbers in the even numbered groups [19].

### 2.3. Statistical analysis

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to select the most appropriate cut-off point for LMR, AMC, and ALC to predict poor prognosis in patients with MPM. The score with the maximum sensitivity and specificity was selected as the best cut-off value. Survival outcomes were dichotomized by survival (alive versus death) in the ROC analysis. The relationships between the LMR and clinico-pathological features were evaluated using the chi-squared test. The primary objective of this study was to assess the association of inflammation-based scores and OS, which was defined as the time from diagnosis until death from any cause. OS was obtained by using Kaplan–Meier methods, and between-group differences were compared using the log-rank test. Univariate and multivariate analyses were performed regarding the potential prognostic factors using the Cox proportional hazard model. A stepwise backward procedure was used to derive a final model of the variables. Age ( $< 70$  versus  $\geq 70$  years), gender (male versus female), ECOG PS ( $\leq 1$  versus  $> 1$ ), histological subtype (epithelioid versus non-epithelioid), IMIG stage (I/II versus III/IV), EPS (high-risk versus low-risk), CALGB scoring system (group 1/2 versus group 3/4 versus group 5/6), surgical intervention (yes versus no), baseline WBC ( $\leq 8.3 \times 10^9/L$  versus  $> 8.3 \times 10^9/L$ ) and PLT ( $\leq 400 \times 10^9/L$  versus  $> 400 \times 10^9/L$ ), ALB ( $\geq 3.5$  g/dL versus  $< 3.5$  g/dL), and difference in hemoglobin ( $< 10$  g/L versus  $\geq 10$  g/L) entered the calculations. An ROC curve was also generated and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the discriminatory ability of each scoring system. A two-tailed  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analysis was performed using STATA software (version 12.1; StataCorp, College Station, Texas).

## 3. Results

### 3.1. Patient characteristics

The patient and tumor characteristics at baseline are shown in Table 1. Median age at the time of diagnosis was 70 (range: 38–92) years. The majority of study participants were male (93.3%) and had a diagnosis of stage III/IV (64.0%). Surgery was performed in 44 (29.3%) patients including 38 extrapleural pneumonectomy, 3 pleural decortication, and 3 tumor excision. Systemic chemotherapy and radiotherapy were delivered as initial treatment to 86 (57.3%) and 3 (2.0%) patients, respectively. The remaining 17 (11.3%) patients received best supportive care. The median follow-up duration was 11 (range: 1.0–150.0) months. At the time of analysis, 116 (77.3%) patients had died, and the median OS was 13.0 [95% confidence interval (CI), 10.0–16.0] months.

**Table 1**  
Patient characteristics (n = 150).

	No. of patients	%
Median age at diagnosis (range)	70 (38–92)	
Gender		
Male	140	93.3
Female	10	6.7
ECOG PS		
≤1	129	86.0
>1	21	14.0
Histological subtype		
Epithelioid	97	64.7
Non-epithelioid	53	36.3
IMIG stage at diagnosis		
I/II	54	36.0
III/IV	96	64.0
Treatment modalities		
Surgery (including multimodal treatment)	44	29.3
Systemic chemotherapy only	86	57.3
Radiotherapy only	3	2.0
Best supportive care only	17	11.3
CALGB group		
1–2	49	32.7
3–4	68	45.3
5–6	33	22.0
EORTC prognostic score		
Low risk	91	60.7
High risk	59	39.3
Platelet counts, mean ± SD ( $\times 10^9/L$ )	299.5 ± 102.1	
≤400	130	86.7
>400	20	13.3
Hemoglobin difference (g/L)		
<10	18	12.0
≥10	132	88.0
Albumin (g/dL)		
≥3.5	76	50.7
<3.5	74	49.3
White cell count, mean ± SD ( $\times 10^9/L$ )	8.32 ± 5.25	
≤8.3	102	68.0
>8.3	48	32.0
Neutrophil count, mean ± SD ( $\times 10^9/L$ )	6.01 ± 5.00	
Lymphocyte count, mean ± SD ( $\times 10^9/L$ )	1.50 ± 0.57	
Monocyte count, mean ± SD ( $\times 10^9/L$ )	0.57 ± 0.42	
Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean ± SD	5.63 ± 10.99	
≤5	112	74.7
>5	38	25.3
Platelet-to-lymphocyte ratio, mean ± SD	228.40 ± 114.18	
<150	44	29.3
≥150	106	70.7
Lymphocyte-to-monocyte ratio, mean ± SD	3.36 ± 2.26	
≥2.74	109	72.7
<2.74	41	27.3
The Glasgow Prognostic Score		
0	45	30.0
1	37	24.7
2	68	45.3
The modified Glasgow Prognostic Score		
0	51	34.0
1	31	20.7
2	68	45.3

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: performance status; IMIG: International Mesothelioma Interest Group; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

### 3.2. The cutoff value for ALC, AMC, and LMR at diagnosis for survival analysis

The mean ( $\pm$ SD) lymphocyte count was  $1.50 (\pm 0.57) \times 10^9/L$ , and the mean monocyte count was  $0.57 (\pm 0.42) \times 10^9/L$ . The mean ( $\pm$ SD) LMR level was  $3.36 (\pm 2.26)$ . Applying ROC analysis, the optimal LMR cut-off was 2.74 (AUC, 0.736; 95% CI, 0.647–0.824)

for OS. All patients were categorized as either high-LMR ( $\geq 2.74$ ) or low-LMR ( $< 2.74$ ). Overall, there were 41 (27.3%) patients with LMR  $< 2.74$  and 109 (72.7%) patients with LMR  $\geq 2.74$ . Similarly, AMC of  $0.28 \times 10^9/L$  (AUC, 0.741; 95% CI, 0.648–0.834) and ALC of  $1.73 \times 10^9/L$  (AUC, 0.532; 95% CI, 0.408–0.656) were selected as the optimal cut-off values.

### 3.3. Prognostic factor analysis for OS

Univariate analysis variables that predicted poor OS included male gender ( $p=0.022$ ), PS  $> 1$  ( $p=0.001$ ), non-epithelioid histologic subtype ( $p=0.000$ ), stages III–IV ( $p=0.000$ ), no surgical intervention ( $p=0.000$ ), baseline WBC  $> 8.30 \times 10^9/L$  ( $p=0.038$ ), baseline ALB  $< 3.5 g/L$  ( $p=0.031$ ), high CALGB ( $p=0.010$ ), high-risk EPS ( $p=0.014$ , Fig. 1A), NLR  $> 5$  ( $p=0.002$ , Fig. 1B), PLR  $> 150$  ( $p=0.014$ , Fig. 1C), LMR  $< 2.74$  ( $p=0.000$ , Fig. 1D), high GPS ( $p=0.006$ ), high mGPS ( $p=0.014$ ), AMC  $\geq 0.28 \times 10^9/L$  ( $p=0.011$ , Fig. 1E), and ALC  $< 1.73 \times 10^9/L$  ( $p=0.009$ , Fig. 1F). Multivariate analysis revealed PS  $> 1$  (hazard ratio [HR], 1.84; 95% CI, 1.07–3.16;  $p=0.027$ ), non-epithelioid histologic subtype (HR, 2.24; 95% CI, 1.51–3.33;  $p=0.000$ ), stage III/IV (HR, 1.70; 95% CI, 1.08–2.69;  $p=0.022$ ), no surgical intervention (HR, 2.41; 95% CI, 1.43–4.04;  $p=0.001$ ), LMR  $< 2.74$  (HR, 2.34; 95% CI, 1.58–3.47;  $p=0.000$ ) as independent prognostic factors of OS (Table 3).

ROC curves were constructed for survival status at 6, 12, and 24 months of follow-up, and the areas under the ROC curves were compared to assess the discrimination ability of each inflammation scoring system. The LMR consistently had higher AUC value at 6 months (0.772), 12 months (0.712), and 24 months (0.670) in comparison with other inflammation-based prognostic scores (Fig. 2).

An elevated LMR was significantly associated with prolonged OS. Patients with an LMR of  $< 2.74$  exhibited a median OS of 5.0 (95% CI, 4.0–10.0) months, while patients with an LMR  $\geq 2.74$  had a median OS of 14.0 (95% CI, 13.0–23.0) months ( $p=0.000$ ). Subgroup analyses were performed regarding histological subtype (epithelioid versus non-epithelioid), stage (I/II versus III/IV), and surgical intervention (yes versus no). In univariate analysis, the prognostic value of LMR was significant in patients with epithelioid subtype (HR, 2.76; 95% CI, 1.61–4.71;  $p=0.000$ ), patients with non-epithelioid subtype (HR, 3.38; 95% CI, 1.67–6.87;  $p=0.001$ ), and patients designated stage I/II (HR, 2.85; 95% CI, 1.21–6.71;  $p=0.016$ ) or stage III/IV (HR, 2.71; 95% CI, 1.69–4.35;  $p=0.000$ ). In addition, the predictive value of LMR was significantly stratified by surgical intervention (HR, 2.90; 95% CI, 1.20–6.98;  $p=0.017$ ) and by no surgical intervention (HR, 3.15; 95% CI, 1.98–5.05;  $p=0.000$ ). Kaplan–Meier curves revealed that decreased LMR ( $< 2.74$ ) about these factors was significantly associated with decreased OS (Fig. 3).

This study demonstrated that the LMR was associated with ECOG PS ( $p=0.001$ ), histological subtype ( $p=0.035$ ), stage ( $p=0.010$ ), surgical intervention ( $p=0.043$ ), CALGB ( $p=0.022$ ), EPS ( $p=0.001$ ), and baseline ALC ( $p=0.000$ ) and AMC ( $p=0.000$ ) (Table 2).

## 4. Discussion

In the present study, we demonstrated that elevated LMR, an inflammation-based prognostic score, was a favorable prognosis factor for OS in MPM. To the best of our knowledge, this study is the first to demonstrate that the LMR is an independent marker of prognosis in patients with MPM and features prognostic ability superior to that of the NLR, PLR, GPS, and mGPS.

Accumulating studies have demonstrated a strong link between systemic inflammatory responses (including neutrophils, lymphocytes, and monocytes) and cancer, and those responses have been

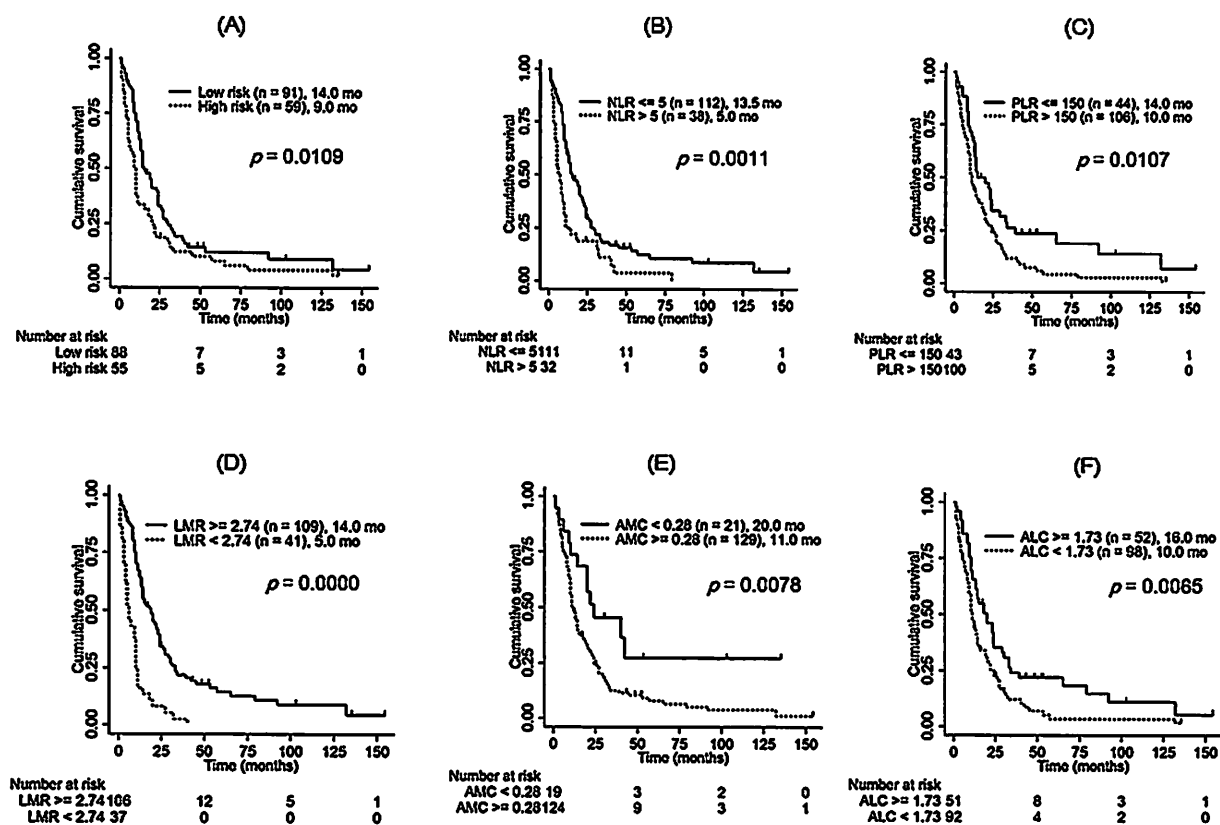


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves for patients affected by malignant pleural mesothelioma, stratified by European Organisation for Research and Treatment of Cancer prognostic score (A), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (B), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) (C), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) (D), absolute monocyte count (AMC) (E), and absolute lymphocyte count (ALC) (F).

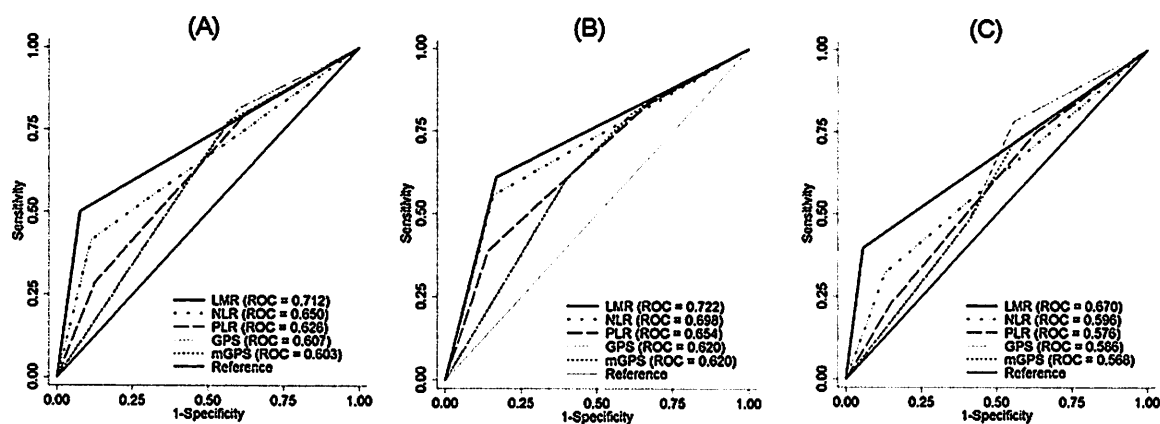


Fig. 2. Comparison of the areas under the receiver operating characteristic curves, for outcome prediction between the inflammation-based prognostic scores at (A) 6 months, (B) 12 months, and (C) 24 months in patients with malignant pleural mesothelioma. LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; GPS, Glasgow Prognostic Score; mGPS, modified Glasgow Prognostic Score.

significantly associated with clinical outcomes in cancer patients [20,21]. Among some inflammation-based scores, GPS is the most extensively validated [22]. However, recent years have seen a wealth of information about the prognostic value of ALC and AMC, together with their ratio, LMR.

Lymphocytes are components of the host immunity; they are important in the destruction of residual tumor cells and related micrometastases [23], and infiltrating lymphocytes can activate an effective antitumor cellular immune response [24]. Over the last few decades, a vast amount of evidence has highlighted the importance of monocytes and macrophages in cancer. Macrophages are derived from circulating monocytes and myeloid progenitor cells

when entering tissues. Macrophages in tumors, which are usually referred to as tumor-associated macrophages (TAM), promote tumor cell invasion, migration, tumor-associated angiogenesis [25], and the suppression of antitumor immune reactions [26]. The role of TAMs in tumor biology and their prognostic value in various cancers, including thoracic malignancies, has become a major topic of interest [11]. The peripheral monocytes may reflect an increased production of tissue macrophage as a surrogate marker of high tumor burden. Burt et al. reported that higher numbers of circulating monocytes are associated with poor survival in all patients with MPM and higher densities of tumor-infiltrating macrophages are associated with poor survival in patients with the non-epithelioid

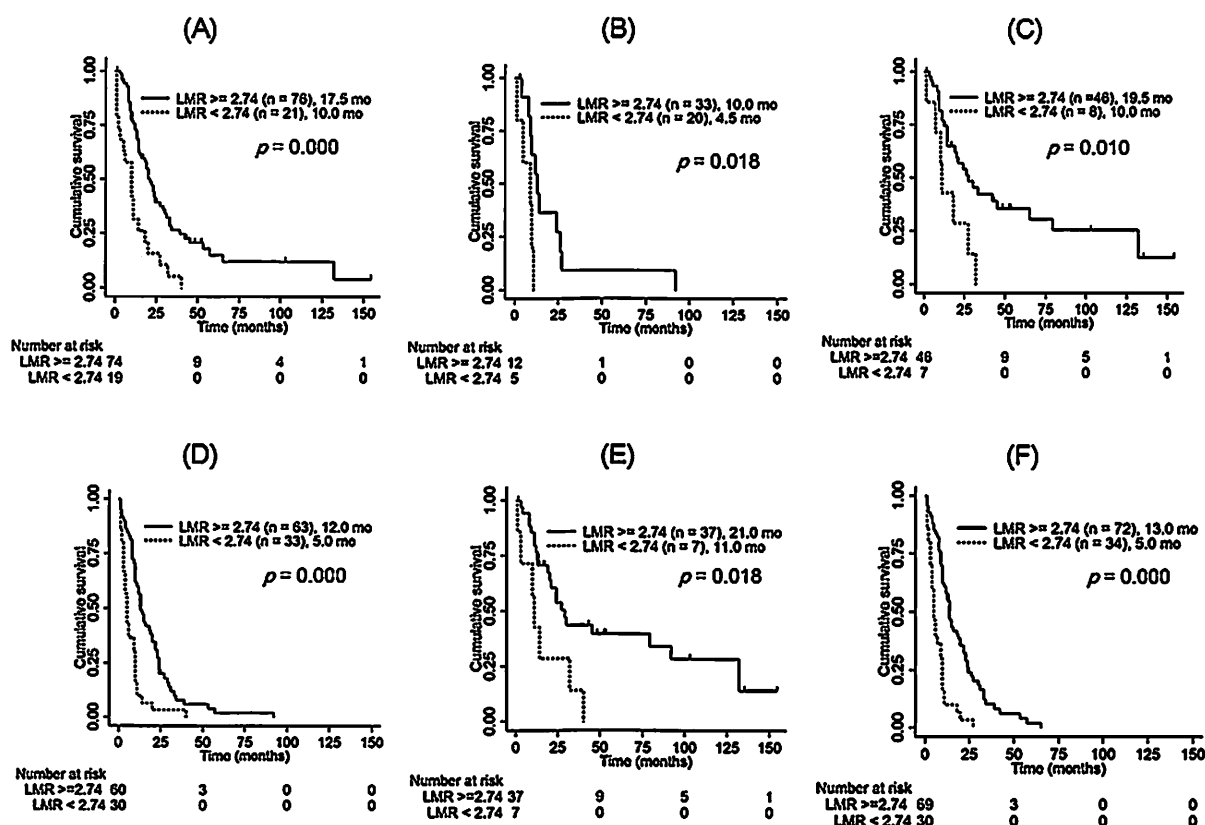


Fig. 3. Kaplan–Meier survival curves, stratified by lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with epithelioid subtype (A), with non-epithelioid subtype (B), with stage I/II disease (C), with stage III/IV disease (D), with surgical intervention (E), and without surgical intervention (F).

**Table 2**  
Association of LMR with baseline clinical characteristics.

Variable	LMR $\geq 2.74$ N = 109 (%)	LMR < 2.74 N = 41 (%)	p
Age, years			0.828
<70	51 (47)	20 (49)	
$\geq 70$	58 (53)	21 (51)	
Gender			0.352
Male	103 (95)	37 (90)	
Female	6 (5)	4 (10)	
ECOG PS			0.001
$\leq 1$	100 (92)	29 (70)	
>1	9 (8)	12 (30)	
Histological subtype			0.035
Epithelioid	76 (70)	21 (51)	
Non-epithelioid	33 (30)	20 (49)	
IMIG stage			0.010
I/II	46 (42)	8 (20)	
III/IV	63 (58)	33 (80)	
Surgery			0.043
Yes	72 (66)	34 (83)	
No	37 (34)	7 (17)	
CALGB group			0.022
1–2	40 (37)	9 (22)	
3–4	51 (47)	17 (41)	
5–6	18 (16)	15 (37)	
EORTC prognostic score			0.001
Low risk	75 (69)	16 (39)	
High risk	34 (31)	25 (61)	
Lymphocyte count, mean $\pm$ SD ( $\times 10^9/L$ )	1.63 $\pm$ 0.54	1.13 $\pm$ 0.48	0.000
Monocyte count, mean $\pm$ SD ( $\times 10^9/L$ )	0.44 $\pm$ 0.17	0.93 $\pm$ 0.62	0.000

LMR: lymphocyte-to-monocyte ratio; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: performance status; IMIG: International Mesothelioma Interest Group; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

subtype [27]. These findings might explain how decreasing LMR confers a negative prognosis in cancer patients.

Historically, the prognostic value of LMR was investigated mainly in hematological malignancies [12,28], and data were sparse in the context of solid tumors. In recent years, LMR has also been documented as an independent predictor of survival in a variety of patients with solid tumors, including colorectal tumor [29], breast cancer [30], lung cancer [31,32], pancreatic cancer [33], bladder cancer [34], and nasopharyngeal carcinoma [35]. However, until now, LMR data has not been reported in patients with MPM.

MPM is strongly associated with exposure to airborne asbestos fibers. Inhaled asbestos fibers present in the lung cause circulating macrophages to infiltrate the pleural space, where they attempt to phagocytose the infiltrated foreign bodies [36]. As the macrophages are unable to eliminate the asbestos fibers, a state of chronic inflammation occurs, during which the secretion of free radicals causes genotoxic damage, which in turn facilitates the transformation of normal mesothelial cells to malignant mesothelioma [37].

In the present study, we initially evaluated the usefulness of LMR for predicting OS in patients with MPM. This study demonstrated that the ALC ( $\geq 1.73 \times 10^9/L$ ) was a favorable prognostic factor and the AMC ( $\geq 0.28 \times 10^9/L$ ) was an inferior prognostic factor for MPM patients. Multivariate analysis showed that LMR, ECOG PS, histological subtype, stage, and surgical intervention were significantly associated with OS. Moreover, AUC analysis has shown that the LMR was superior to other inflammation-based prognostic scores regarding predictive accuracy. In our study cohort, an elevated LMR ( $\geq 2.74$ ) was significantly associated with increased OS. Similar results were observed in Hodgkin's lymphoma [38], diffuse large B-cell lymphoma [28], and nasopharyngeal carcinoma [35]. We also focused on the relationship between LMR and prognosis according to subtype. Our results showed that decreased

**Table 3**  
Analysis of prognostic factors regarding overall survival.

Variable	OS (univariate analysis)		OS (multivariate analysis)	
	Hazard ratio (95% CI)	p	Hazard ratio (95% CI)	p
Age (<70/≥70 years)	1.00 (0.69–1.43)	0.993	NI	
Gender (male/female)	2.36 (1.13–4.93)	0.022	NI	
ECOG PS (≤1/>1)	2.39 (1.44–3.98)	0.001	1.84 (1.07–3.16)	0.027
Histological subtype (epithelioid/non-epithelioid)	1.95 (1.34–2.84)	0	2.24 (1.51–3.33)	0
IMIG stage (I/II vs. III/IV)	2.73 (1.81–4.12)	0	1.70 (1.08–2.69)	0.022
Surgery (yes/no)	0.35 (0.22–0.55)	0	2.41 (1.43–4.04)	0.001
Hemoglobin difference (g/L) (<10/≥10)	1.33 (0.76–2.33)	0.31	NI	
White cell count ( $\times 10^9/L$ ) ( $\leq 8.30$ / $> 8.30$ )	1.49 (1.02–2.17)	0.038	NI	
Platelet count ( $\times 10^9/L$ ) ( $\leq 400$ / $> 400$ )	1.17 (0.72–1.90)	0.517	NI	
Albumin (g/dL) ( $\geq 3.5$ / $< 3.5$ )	1.48 (1.03–2.12)	0.031	NI	
CALGB group (1–2/3–4/5–6)	1.43 (1.09–1.89)	0.01	NI	
EPS (low risk/high risk)	1.57 (1.09–2.26)	0.014	NI	
NLR ( $\leq 5$ / $> 5$ )	1.93 (1.28–2.92)	0.002	NI	
PLR ( $\leq 150$ / $> 150$ )	1.65 (1.10–2.47)	0.014	NI	
LMR ( $\geq 2.74$ / $< 2.74$ )	3.10 (2.07–4.66)	0	2.34 (1.58–3.47)	0
GPS (0/1/2)	1.32 (1.08–1.63)	0.006	NI	
mGPS (0/1/2)	1.28 (1.05–1.56)	0.014	NI	
AMC ( $\times 10^9/L$ ) ( $< 0.28$ / $\geq 0.28$ )	2.16 (1.19–3.93)	0.011	NI	
ALC ( $\times 10^9/L$ ) ( $\geq 1.73$ / $< 1.73$ )	1.66 (1.13–2.44)	0.009	NI	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: performance status; IMIG: International Mesothelioma Interest Group; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; EPS: European Organisation for Research and Treatment of Cancer prognostic score; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; LMR: lymphocyte-to-monocyte ratio; GPS: Glasgow Prognostic Score; mGPS: modified Glasgow Prognostic Score; AMC: absolute monocyte count; ALC: absolute lymphocyte count; NI: Not included.

LMR was significantly associated with poor prognosis for patients with the epithelioid subtype, as well as for those with the non-epithelioid subtype. In addition, the predictive value of LMR was also significant in patients with stage I/II and stage III/IV disease, and in patients with or without surgical intervention. Some studies reported that the inflammation-based prognostic scores are associated with responses to treatment (e.g., chemotherapy and radiotherapy) and perioperative outcomes (e.g., post-operative mortality and complications) [17,21]. Additional work is required to define the clinical utility of LMR within the individual therapeutic process.

Although the roles of monocytes and macrophage in tumor biology and their prognostic value in cancer have become major topics of interest, and much recent research has been dedicated to targeting these cells, there is currently no available clinical therapy to target these cells in patients with MPM. Conventional treatment strategies have met with limited success for patients with MPM. The combination strategy, which targets cancer cells directly, as well as macrophages and monocytes, may present a potentially new therapeutic approach [39]. Additional research is warranted regarding the use of immune-modulatory therapies to treat this malignancy.

One potential limitation of this study is that this is a retrospective and single-centre study. In addition, the study did not assess potential confounding factors (e.g., local or systemic infection, ischemia, acute coronary syndrome, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and renal or hepatic dysfunction) that might affect the lymphocyte and monocyte counts. A large-scale prospective validation study is needed to confirm the results.

## 5. Conclusion

Our study is the first to demonstrate that the LMR is an independent marker of prognosis in patients with MPM and is superior to the other inflammation-based scores regarding prognostic ability. LMR is easily assessed using a simple complete blood count test, and is both technically and financially feasible to predict patients' clinical outcomes in routine practice. The identification of simple and valuable prognostic markers for MPM will enable clinicians to select patients who are most likely to benefit from intensive therapy, and avoid subjecting unsuitable candidates to futile treatment.

## Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

## Acknowledgements

The authors thank Dr. Nobuaki Ochi, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan, for expert advice regarding statistical analyses.

This study is a part of "the research and development and the dissemination projects related to the 9 fields of occupational injuries and illnesses" of the Japan Labour Health and Welfare Organization. This sponsor had no involvement in the study design, collection, analysis and interpretation of the data, writing of the manuscript, or decision to submit the manuscript for publication.

## References

- [1] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Kato, K. Aoe, Y. Takeshima, K. Inai, et al., National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan, *Cancer Sci.* 103 (2012) 483–490.
- [2] C. Cao, D. Tian, J. Park, J. Allan, K.A. Pataky, T.D. Yan, A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma, *Lung Cancer* 83 (2014) 240–245.
- [3] C. Cao, D. Tian, C. Manganas, P. Matthews, T.D. Yan, Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma, *Ann. Cardiothorac. Surg.* 1 (2012) 428–437.
- [4] D.A. Fennell, A. Parmar, J. Shamash, M.T. Evans, M.T. Sheaff, R. Sylvester, et al., Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005) 184–189.
- [5] J.E. Herndon, M.R. Green, A.P. Chahinian, J.M. Corson, Y. Suzuki, N.J. Vogelzang, Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B, *Chest* 113 (1998) 723–731.
- [6] A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, F. Balkwill, Cancer-related inflammation, *Nature* 454 (2008) 436–444.
- [7] A. Linton, N. van Zandwijk, G. Reid, S. Clarke, C. Cao, S. Kao, Inflammation in malignant mesothelioma—friend or foe? *Ann. Cardiothorac. Surg.* 1 (2012) 516–522.
- [8] D. Bugada, M. Allegri, P. Lavand'homme, M. De Kock, G. Fanelli, Inflammation-based scores: a new method for patient-targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients, *Biomed. Res. Int.* 2014 (2014) 142425.
- [9] D.J. Pinato, F.A. Mauri, R. Ramakrishnan, L. Wahab, T. Lloyd, R. Sharma, Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma, *J. Thorac. Oncol.* 7 (2012) 587–594.
- [10] L.M. Coussens, Z. Werb, Inflammation and cancer, *Nature* 420 (2002) 806–867.

- [11] L.A. Lieveense, K. Bezemer, J.G. Aerts, J.P. Hegmans, Tumor-associated macrophages in thoracic malignancies, *Lung Cancer* 80 (2013) 256–262.
- [12] L.F. Porrata, D.J. Inwards, S.M. Ansell, I.N. Micallef, P.B. Johnston, W.J. Hogan, et al., Day 100 peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio and survival in classical Hodgkin's lymphoma postautologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation, *Bone Marrow Res.* (2013) 658371, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/658371>
- [13] V.W. Rusch, A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group, *Chest* 108 (1995) 1122–1128.
- [14] L.M. McShane, D.G. Altman, W. Sauerbrei, S.E. Taube, M. Gion, G.M. Clark, Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005) 9067–9072.
- [15] S.C. Kao, N. Pavlakos, R. Harvie, J.L. Vardy, M.J. Boyer, Z. van, N. andwijk, et al., High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy, *Clin. Cancer Res.* 16 (2010) 5805–5813.
- [16] Ji-Feng Feng, Ying Huang, Qi-Xun Chen, Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma, *World J. Surg. Oncol.* 12 (2014) 58.
- [17] D.C. McMillan, The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer, *Cancer Treat. Rev.* 39 (2013) 534–540.
- [18] M.J. Proctor, D.S. Morrison, D. Talwar, S.M. Balmer, D.S. O'Reilly, A.K. Foulis, et al., An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study, *Br. J. Cancer* 104 (2011) 726–734.
- [19] J. Edwards, K. Abrams, J. Leverment, T. Spyrt, D. Waller, K. O'Byrne, Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems, *Thorax* 55 (2000) 731–735.
- [20] A. Kinoshita, H. Onoda, N. Imai, A. Iwaku, M. Oishi, N. Fushiya, et al., Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma, *Br. J. Cancer* 107 (2012) 988–993.
- [21] D. Bugada, M. Allegri, P. Lavand'homme, M. De Kock, G. Fanelli, Inflammation-based scores: a new method for patient-targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients, *Biomed. Res. Int.* (2014) 142425, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/142425>
- [22] M.J. Proctor, D.S. Morrison, D. Talwar, S.M. Balmer, D.S. O'Reilly, A.K. Foulis, et al., An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study, *Br. J. Cancer* 104 (2011) 726–734.
- [23] P. Fogar, C. Sperti, D. Basso, M.C. Sanzari, E. Greco, C. Davoli, et al., Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome, *Pancreas* 32 (2006) 22–28.
- [24] H. Rabinowich, R. Cohen, I. Bruderman, Z. Steiner, A. Klajman, Functional analysis of mononuclear cells infiltrating into tumors: lysis of autologous human tumor cells by cultured infiltrating lymphocytes, *Cancer Res.* 47 (1987) 173–177.
- [25] J.W. Pollard, Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis, *Nat. Rev. Cancer* 4 (2004) 71–78.
- [26] D.I. Gabrilovich, S. Nagaraj, Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system, *Nat. Rev. Immunol.* 9 (2009) 162–174.
- [27] B.M. Burt, S.J. Rodig, T.R. Tillemann, A.W. Elbardissi, R. Bueno, D.J. Sugarbaker, Circulating and tumor-infiltrating myeloid cells predict survival in human pleural mesothelioma, *Cancer* 117 (2011) 5234–5244.
- [28] Z.M. Li, J.J. Huang, Y. Xia, J. Sun, Y. Huang, Y. Wang, et al., Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP, *PLoS One* 7 (2012) e41658, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0041658>
- [29] M. Stotz, M. Pichler, G. Absenger, J. Szkandera, F. Arminger, R. Schaberi-Moser, et al., The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer, *Br. J. Cancer* 110 (2014) 435–440.
- [30] X.J. Ni, X.L. Zhang, Q.W. Ou-Yang, G.W. Qian, L. Wang, S. Chen, et al., An elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts favorable response and prognosis in locally advanced breast cancer following neoadjuvant chemotherapy, *PLoS One* 9 (2014) e111886, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0111886>
- [31] P. Hu, H. Shen, G. Wang, P. Zhang, Q. Liu, J. Du, Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study, *PLoS One* 9 (2014) e108062, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108062>
- [32] G.N. Lin, J.W. Peng, J.J. Xiao, D.Y. Liu, Z.J. Xia, Prognostic impact of circulating monocytes and lymphocyte-to-monocyte ratio on previously untreated metastatic non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based doublet, *Med. Oncol.* 31 (2014) 70.
- [33] Y. Fujiwara, T. Misawa, H. Shiba, Y. Shirai, R. Iwase, K. Haruki, et al., Postoperative peripheral absolute blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts therapeutic outcome after pancreatic resection in patients with pancreatic adenocarcinoma, *Anticancer Res.* 34 (2014) 5133–5138.
- [34] S. Temraz, D. Mukherji, Z.A. Farhat, R. Nasr, M. Charafeddine, M. Shahait, et al., Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts clinical outcome in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective analysis, *BMC Urol.* 14 (2014) 76.
- [35] J. Li, R. Jiang, W.S. Liu, Q. Liu, M. Xu, Q.S. Feng, et al., A large cohort study reveals the association of elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio with favorable prognosis in nasopharyngeal carcinoma, *PLoS One* 8 (2013) e83069, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0083069>
- [36] B.T. Mossman, A. Churg, Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157 (1998) 1666–1680.
- [37] A.J. Bograd, K. Suzuki, E. Vertes, C. Colovos, E.A. Morales, M. Sadelain, et al., Immune responses and immunotherapeutic interventions in malignant pleural mesothelioma, *Cancer Immunol. Immunother.* 60 (2011) 1509–1527.
- [38] L.F. Porrata, K. Ristow, J.P. Colgan, T.M. Habermann, T.E. Witzig, D.J. Inwards, et al., Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma, *Haematologica* 97 (2012) 262–269.
- [39] M.A. Lameijer, J. Tang, M. Nahrendorf, R.H. Beelen, W.J. Mulder, Monocytes and macrophages as nanomedicinal targets for improved diagnosis and treatment of disease, *Expert Rev. Mol. Diagn.* 13 (2013) 567–580.



## Research Article

# Clinical Investigation of Benign Asbestos Pleural Effusion

**Nobukazu Fujimoto,<sup>1</sup> Kenichi Gamba,<sup>2,3</sup> Keisuke Aoe,<sup>4</sup>  
Katsuya Kato,<sup>5,6</sup> Takako Yokoyama,<sup>7</sup> Ikuji Usami,<sup>7</sup> Kazuo Onishi,<sup>8</sup>  
Keiichi Mizuhashi,<sup>9</sup> Toshikazu Yusa,<sup>10</sup> and Takumi Kishimoto<sup>11</sup>**

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

<sup>2</sup> Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

<sup>3</sup> Department of Respiratory Medicine, Chugoku Chuo Hospital, Fukuyama 7200001, Japan

<sup>4</sup> Department of Medical Oncology, Yamaguchi-Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube 7550241, Japan

<sup>5</sup> Department of Radiology, Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikatacho, Okayama 7008558, Japan

<sup>6</sup> Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, Okayama 7008505, Japan

<sup>7</sup> Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital, 61 Hirakochokita, Owariasahi 4880875, Japan

<sup>8</sup> Department of Respiratory Medicine, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23 Kagoikedori, Chuoku, Kobe 6510053, Japan

<sup>9</sup> Department of Respiratory Medicine, Toyama Rosai Hospital, 992 Rokuromaru, Uozu 9370042, Japan

<sup>10</sup> Department of Thoracic Surgery, Chiba Rosai Hospital, 2-16 Tatsumidaihigashi, Ichihara 2900003, Japan

<sup>11</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

Correspondence should be addressed to Nobukazu Fujimoto; [nfuji@okayamah.rofuku.go.jp](mailto:nfuji@okayamah.rofuku.go.jp)

Received 17 August 2015; Revised 29 October 2015; Accepted 9 November 2015

Academic Editor: Denis Caillaud

Copyright © 2015 Nobukazu Fujimoto et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

There is no detailed information about benign asbestos pleural effusion (BAPE). The aim of the study was to clarify the clinical features of BAPE. The criteria of enrolled patients were as follows: (1) history of asbestos exposure; (2) presence of pleural effusion determined by chest X-ray, CT, and thoracentesis; and (3) the absence of other causes of effusion. Clinical information was retrospectively analysed and the radiological images were reviewed. There were 110 BAPE patients between 1991 and 2012. All were males and the median age at diagnosis was 74 years. The median duration of asbestos exposure and period of latency for disease onset of BAPE were 31 and 48 years, respectively. Mean values of hyaluronic acid, adenosine deaminase, and carcinoembryonic antigen in the pleural fluid were 39,840 ng/mL, 23.9 IU/L, and 1.8 ng/mL, respectively. Pleural plaques were detected in 98 cases (89.1%). Asbestosis was present in 6 (5.5%) cases, rounded atelectasis was detected in 41 (37.3%) cases, and diffuse pleural thickening (DPT) was detected in 30 (27.3%) cases. One case developed lung cancer (LC) before and after BAPE. None of the cases developed malignant pleural mesothelioma (MPM) during the follow-up.

## 1. Introduction

Asbestos-related pathological changes of the pleura include pleural plaques, malignant pleural mesothelioma (MPM), diffuse pleural thickening (DPT), and benign asbestos pleural effusion (BAPE). BAPE is a nonmalignant pleural disease initially described in 1964 [1]. It is also termed asbestos pleuritis. Once a patient is diagnosed with BAPE, he or she is compensated by workers' compensation in Japan. Epler et al. [2] advocated diagnostic criteria for BAPE, which

include (1) previous asbestos exposure, (2) determination of pleural effusion by chest X-ray or thoracentesis, and (3) the absence of other causes of effusion. They also stated that follow-up assessments for at least 3 years were essential to confirm the diagnosis and to exclude the development of malignant diseases such as MPM or lung carcinomatous pleuritis. Later, Hillerdal and Ozesmi [3] described that a 1-year follow-up would be sufficient based on a detailed exploration including computed tomographic (CT) scanning. Most of the previous studies included small numbers of

patients and were undertaken in the 1980s, so no detailed information is available about the disease.

In the current study, we retrospectively analysed the clinical features of BAPE in patients in Japan. The aim of the study was to clarify the clinical features of BAPE and to suggest more practical diagnostic standard for the disease.

## 2. Patients and Methods

**2.1. Subjects.** Enrolled patients were referred to Rosai Hospital and affiliated hospitals in Japan for an examination for pleural effusion and were finally diagnosed with BAPE. The criteria of enrolled patients were as follows: (1) previous history of asbestos exposure obtained by an in-person questionnaire or interview; (2) presence of pleural effusion determined by chest X-ray, CT, and thoracentesis; and (3) the absence of other causes of effusion. The pleural fluid was collected by thoracentesis or thoracoscopy, and information on cell classification, cytological analysis, and the biochemical examination was extracted from the medical records. Hyaluronic acid (HA), adenosine deaminase (ADA), and carcinoembryonic antigen (CEA) were included among the clinical laboratory tests. The HA concentration was determined using a latex agglutination turbidimetric immunoassay. ADA was measured using an enzymatic technique. CEA was measured using a chemiluminescent immunoassay.

**2.2. Data Collection and Analysis.** Clinical and demographic information was obtained from the medical records at each facility. The information included age, gender, smoking status, initial symptoms, and results of laboratory testing of the pleural effusion. The work histories, those of the family members, and residential histories were investigated to assess the patient's history of asbestos exposure.

The radiological images were sent to Okayama Rosai Hospital for review. Characteristic radiological findings associated with asbestos exposure were assessed as the presence of pleural effusion, asbestosis, rounded atelectasis, pleural plaques, and DPT. Asbestosis was classified on chest X-rays according to perfusion rate (PR) based on the International Labour Organization (ILO) criteria [4]. DPT was defined as pleural thickening of more than 5 mm on chest X-rays, extending for more than half of the lateral thoracic wall (LTW) in cases of unilateral DPT or more than quarter of the LTW in cases of bilateral DPT [5]. The presence of pleural effusion, rounded atelectasis, and pleural plaques was assessed on chest CT.

Survival data were determined from the day pleural effusion was detected to the day of death or last follow-up and analysed using the Kaplan-Meier method with SPSS 11.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

This study was done according to the Ethical Guidelines for Epidemiological Research by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology and the Ministry of Health, Labour, and Welfare. This study was approved by Japan Labour Health and Welfare Organization and the institutional review boards of each institution. Patient confidentiality was strictly maintained. This study was carried

TABLE 1: Patient characteristics.

Age ( $n = 110$ )	
Median (range)	74 (36–90)
Gender ( $n = 110$ )	
Male/female	110/0
Smoking history ( $n = 63$ )	
Ever/current	56
Never	7
Symptoms ( $n = 65$ , multiple answers)	
Dyspnea	34
Cough	15
Chest pain	13
Fever	3
Palpitation	2
Sputum	1
Wheezing	1
Back pain	1
Weight loss	1
Fatigue	1

out according to the principles set out in the Declaration of Helsinki.

## 3. Results

**3.1. Patient Characteristics.** One hundred ten patients from 9 institutions fulfilled the enrolled criteria based on the descriptions in their medical records and review of the radiographs between 1991 and 2012. Characteristics of the patients are shown in Table 1. Smoking history was obtained in 63 cases including 56 ever/current smokers and 7 never smokers, with the median (range) pack-years of 34.5 (0–112). Pleural effusion was found in 56 cases in the right, 25 in the left, and 27 in both thoracis. Sixty-five patients visited the clinic for subjective symptoms, and pleural effusion was detected at the regular medical check-up in 35 cases without any symptoms. Pleural effusion was detected during the treatment of other diseases in another 15 cases. Thoracentesis was performed in all patients to collect pleural fluid. Thoracoscopic exploration was done in 78 patients to exclude carcinomatous pleuritis or MPM and to confirm the diagnosis of BAPE.

**3.2. Asbestos Exposure History.** A history of asbestos exposure was reported by 109 patients, with one patient whose detailed information of asbestos exposure was not obtained. Among the 109 patients, 108 patients had a history of occupational asbestos exposure and one patient had a history of environmental asbestos exposure. The occupational categories associated with asbestos exposure are shown in Table 2. The median (range) age of the first exposure to asbestos was 21.5 (14–58) years. The median (range) duration of asbestos exposure was 31 (0.75–50) years and the median (range) period of latency for disease onset of BAPE was 48 (17–76) years.

TABLE 2: Occupational category related to asbestos exposure.

Shipbuilding	25
Construction	20
Chemical facility	10
Asbestos products manufacturing	8
Electrical work	8
Plumbing	7
Asbestos transportation	5
Moisturizing work	4
Asbestos spraying	3
Steel production	3
Demolition work	2
Automobile manufacturing	2
Heat insulation	2
Firebrick manufacturing	2
Glasswork	1
Metallic product manufacture	1
Furnace installation	1
Coating industry	1
Shipman	1
Others	2
Total	108

**3.3. Characteristics of the Pleural Effusion.** Information regarding the pleural effusion was obtained in 104 cases. The gross impression of the pleural fluid was bloody in 75 cases, light yellow in 27, and light brown and dark red in 1 case each. The effusions were exudative in all cases. A cellular classification of the fluid was obtained in 57 cases and the median proportions of lymphocytes, macrophages, neutrophils, and eosinophils were 77.7%, 9.7%, 8.0%, and 8.0%, respectively. The HA concentration was determined in 106 cases and the mean (standard deviation) concentration was 39,840 (40,228) ng/mL. Mean (standard deviation) values of ADA and CEA were 23.9 (24.9) IU/L and 1.8 (1.3) ng/mL, respectively.

**3.4. Concomitant Asbestos-Related Findings.** As shown in Table 3, pleural plaques were detected in 98 cases (89.1%), among which 76 cases were calcified. Asbestosis was present in 6 cases, rounded atelectasis was detected in 41 cases (37.3%), and DPT was detected in 30 cases (27.3%). One of the cases developed lung cancer (LC) before and after diagnosis of BAPE. The patient had undergone right upper lobectomy for LC two years before his BAPE diagnosis and left partial lobectomy for another LC two years after his BAPE diagnosis.

**3.5. Clinical Course.** In most of the cases, thoracentesis and/or thoracotomy were done to collect the fluid and drain the pleural effusion. Oral steroids were prescribed in 5 cases and one of them demonstrated temporal decrease of the effusion. Survival data was obtained in 70 cases from Okayama Rosai Hospital. As shown in Figure 1, median overall survival was 104.2 months (95% confidence interval (CI), 67.3–141.0 months) after a median observation period of

TABLE 3: Concomitant asbestos-related radiological findings.

Findings	<i>n</i>	%
Pleural plaques	98	89.1
Calcified	76	
Asbestosis	6	5.7
PR <sup>†</sup>	3	
	2	
	3	
Rounded atelectasis	41	37.3
DPT <sup>‡</sup>	30	27.3

<sup>†</sup>Perfusion rate, <sup>‡</sup>diffuse pleural thickening.

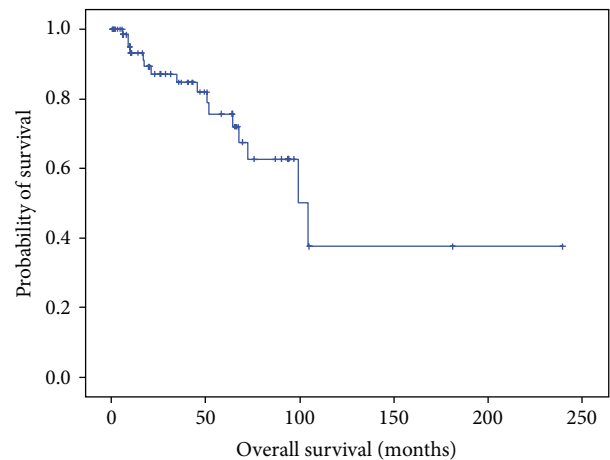


FIGURE 1: Overall survival of patients with benign asbestos-related pleural effusions at Okayama Rosai Hospital.

73.0 months (95% CI, 16.2–268.2 months). There were 17 dead cases out of 70 cases at the analysis. The causes of death were determined in 11 cases including 7 respiratory failure cases and each 1 of renal failure, suicide, septic shock due to urinary tract infection, and death of old age. There were 9 cases that developed DPT out of the 17 cases, including the 7 dead cases of respiratory failure. At the time of the analysis, none of the cases had developed MPM.

## 4. Discussion

In the current study, we examined the clinical features of BAPE and demonstrated that BAPE developed after long-term asbestos exposure. In a previous report, BAPE occurred 15–20 years after exposure and was more common in younger patients aged 21–40 years [6]. In another report, the interval between asbestos exposure and presentation of BAPE varied between 5 and more than 30 years, and early onset was correlated with higher asbestos exposure [7]. Wagner reported that BAPes were usually unilateral, and the most common manifestation of asbestos-related pleural disease occurred 10 to 20 years after exposure [8]. A limitation of these earlier studies is that the diagnosis criteria of BAPE were ambiguous in the studies. The median latency period between asbestos exposure and BAPE development in the current study was

TABLE 4: Proposed diagnostic criteria of benign asbestos pleural effusion.

Diagnostic criteria
(1) Asbestos exposure history.
(2) Exudative effusion.
(3) Exclusion of other pleuritides such as lung cancer, MPM <sup>†</sup> , and tuberculous pleuritis by radiological examination and pleural biopsy via thoracoscopy.
Additional diagnostic information
(1) In cases thoracoscopy could not be undergone, the diagnosis should be discussed based on the bacteriological examination and biochemical markers below.
(a) Elevated carcinoembryonic antigen (>5 ng/mL) suggests carcinomatous pleuritis.
(b) Elevated adenosine deaminase (>35 IU/L) suggests tuberculous pleuritis.
(c) Elevated hyaluronic acid (>100,000 ng/dL) suggests MPM.
(2) In cases with some concomitant medical problem such as autoimmune diseases, the activity of the disease should be carefully evaluated.

<sup>†</sup> Malignant pleural mesothelioma.

48 years, which was similar to that observed for MPM (41 years), LC (47 years), and asbestos-induced DPT (46 years) in our previous reports [4, 9, 10]. We consider that BAPE develops after a long latency period in those with a history of asbestos exposure. There is one point, however, that most of the patients of BAPE in the current study have associated with other asbestos-related lesions such as rounded atelectasis and/or diffuse pleural thickening. It is possible that BAPE might have been developed earlier in these cases, and this could be an explanation of the longer latency of BAPE than previously published. The current study suggests that BAPE can develop after moderate-to-high levels of exposure to asbestos, because the occupational category of the subjects in the current study included those of relatively high levels of asbestos exposure such as asbestos product manufacturing, construction, and shipbuilding, although the correlation between the exposure amount and development of BAPE is unclear. The subjects in the current study included substantial portion of those with smoking history. To our knowledge, the correlation between BAPE and smoking history has not been reported.

The diagnosis of BAPE should be based on a history of asbestos exposure and an exclusion of other causes of effusion such as tuberculous pleuritis, bacterial pleuritis, collagen diseases, heart failure, and malignant conditions such as MPM and LC. In our analysis, the gross impression of the pleural fluid was bloody in 72% of the cases, and cellular classification of the fluid demonstrated lymphocyte dominancy. These results are similar to those of a previous report showing that the effusion was exudative and could be hemorrhagic, as well as predominantly eosinophilic [11].

In cases of LC, tumor cells are detected in the fluid in more than 60% of cases [12]. In cases with MPM, tumor cells can be detected in the pleural fluid, but the detection rate has been reported as less than 30% [13]. Tuberculosis pleuritis or bacterial pleuritis could be diagnosed by staining for acid-fast bacteria, polymerase chain reaction detection, or bacterial culture, although the detection rate is usually low. These analyses may not always determine the diagnosis but should be undergone to exclude MPM, LC, and tuberculosis or bacterial pleuritis and to make the diagnosis of BAPE.

In addition, we analysed some markers such as HA concentration, ADA, and CEA. Recently, we reported the clinical usefulness of HA for the differential diagnosis of MPM and BAPE [14]. In cases with tuberculosis pleuritis, elevated values of ADA could help in the diagnosis [15]. However, elevated ADA may not be limited to tuberculous pleuritis, as it is also present in LC or MPM [16]. In cases with elevated CEA values, carcinomatous pleuritis is strongly suggested [17]. These markers should be determined to exclude these conditions and to confirm a diagnosis of BAPE. However, the differential diagnosis of MPM and BAPE is especially difficult, even when based on these markers. Especially in cases with exudative pleural effusions, thoracoscopic exploration and pleural biopsy should be performed to exclude MPM and confirm the diagnosis of BAPE [18].

Based on the findings in the current study and previous reports, we propose more practical diagnostic standard for the diagnosis of BAPE including (1) asbestos exposure history, (2) exudative effusion, and (3) exclusion of other pleuritides such as LC, MPM, and tuberculous pleuritis by radiological examination and pleural biopsy via thoracoscopy. Additional diagnostic information is as follows: (1) in cases thoracoscopy could not be undergone, the diagnosis should be discussed based on the bacteriological examination and biochemical markers such as CEA, ADA, and HA; in cases with elevated CEA (>5 ng/mL), ADA (>35 IU/L), or HA (>100,000 ng/dL), carcinomatous pleuritis, tuberculous pleuritis, or MPM is more likely, respectively; and (2) in cases with some concomitant medical problem such as autoimmune diseases, the activity of the disease should be carefully evaluated, because autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis could involve the pleura and cause pleural effusion (Table 4).

“Benign” is meant to refer to a nonmalignant process, but these effusions can be associated with significant morbidity [19]. The effusion generally takes a long time to resolve. It may resolve spontaneously or be followed by DPT, which causes extrapulmonary restriction and may thereby ultimately become disabling. Previous studies reported that a considerable number of patients with BAPE subsequently developed DPT [2, 3]. Actually, in our previous study, half



the patients with asbestos-induced DPT had a history of BAPE [4]. Furthermore, in the current study one patient developed LC before and after being diagnosed with BAPE. The risks of developing MPM or LC in patients with BAPE are increased compared with those of the general population because of their past history of asbestos exposure. Particular attention should be paid to the management of patients with BAPE.

There are a few limitations to the current study. First, this was a retrospective study. Second, pathological analyses including immunohistochemistry were not reviewed. In addition, there are recent reports that increased uptake of fluorodeoxyglucose (FDG) by positron emission tomography (PET) may be a useful marker to distinguish MPM from benign pleural disease [20, 21]. In addition, recent reports revealed that biomarkers such as soluble mesothelin-related peptides (SMRP) are selectively elevated in patients with MPM [22, 23]. A clinical study to evaluate the utility of PET and/or SMRP for the differentiation between MPM and BAPE is warranted.

## 5. Conclusions

BAPE develops after a long latency period after past asbestos exposure. The diagnosis of BAPE should be based on the exclusion of other pleural diseases. A thorough evaluation, including diagnostic thoracentesis and cytological and bacterial analysis, must be performed. Clinical markers such as HA, ADA, and CEA might help with the differential diagnosis. However, thoroscopic exploration and pleural biopsy should be performed to confirm a diagnosis of BAPE.

## Disclosure

This study is a part of “the research and development and the dissemination projects related to the 9 fields of occupational injuries and illnesses” of Japan Labour Health and Welfare Organization. This organization had no involvement in the study design, collection, analysis, and interpretation of the data, writing of the paper, or decision to submit the paper for publication.

## Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests in their submitted paper.

## References

- [1] H. B. Eisenstadt, “Asbestos pleurisy,” *Diseases of the Chest*, vol. 46, pp. 78–81, 1964.
- [2] G. R. Epler, T. C. McCloud, and E. A. Gaensler, “Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population,” *The Journal of the American Medical Association*, vol. 247, no. 5, pp. 617–622, 1982.
- [3] G. Hillerdal and M. Ozesmi, “Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients,” *European Journal of Respiratory Diseases*, vol. 71, no. 2, pp. 113–121, 1987.
- [4] N. Fujimoto, K. Kato, I. Usami et al., “Asbestos-related diffuse pleural thickening,” *Respiration*, vol. 88, no. 4, pp. 277–284, 2014.
- [5] American Thoracic Society, “Medical Section of the American Lung Association: the diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos,” *American Review of Respiratory Disease*, vol. 134, pp. 363–368, 1986.
- [6] P. Ernst and J. Zejda, “Pleural and airway diseases associated with mineral fibers,” in *Mineral Fibers and Health*, D. Liddell and K. Miller, Eds., pp. 121–134, CRC, Boca Raton, Fla, USA, 1991.
- [7] B. W. S. Robinson and A. W. Musk, “Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course,” *Thorax*, vol. 36, no. 12, pp. 896–900, 1981.
- [8] G. R. Wagner, “Asbestosis and silicosis,” *The Lancet*, vol. 349, no. 9061, pp. 1311–1315, 1997.
- [9] T. Kishimoto, K. Gemba, N. Fujimoto et al., “Clinical study on mesothelioma in Japan: relevance to occupational asbestos exposure,” *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 53, no. 11, pp. 1081–1087, 2010.
- [10] T. Kishimoto, K. Gemba, N. Fujimoto et al., “Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history,” *Cancer Science*, vol. 101, no. 5, pp. 1194–1198, 2010.
- [11] A. J. Ghio and V. L. Roggli, “Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 170, no. 6, pp. 691–715, 2004.
- [12] K. B. Sriram, V. Relan, B. E. Clarke et al., “Diagnostic molecular biomarkers for malignant pleural effusions,” *Future Oncology*, vol. 7, no. 6, pp. 737–752, 2011.
- [13] A. Medford and N. Maskell, “Pleural effusion,” *Postgraduate Medical Journal*, vol. 81, no. 961, pp. 702–710, 2005.
- [14] N. Fujimoto, K. Gemba, M. Asano et al., “Hyaluronic acid in the pleural fluid of patients with malignant pleural mesothelioma,” *Respiratory Investigation*, vol. 51, no. 2, pp. 92–97, 2013.
- [15] A. Gopi, S. M. Madhavan, S. K. Sharma, and S. A. Sahn, “Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006,” *Chest*, vol. 131, no. 3, pp. 880–889, 2007.
- [16] Y. Ogata, K. Aoe, A. Hiraki et al., “Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis?” *Acta Medica Okayama*, vol. 65, no. 4, pp. 259–263, 2011.
- [17] H.-Z. Shi, Q.-L. Liang, J. Jiang, X.-J. Qin, and H.-B. Yang, “Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion: a meta-analysis,” *Respirology*, vol. 13, no. 4, pp. 518–527, 2008.
- [18] A. Scherpereel, P. Astoul, P. Baas et al., “Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma,” *European Respiratory Journal*, vol. 35, no. 3, pp. 479–495, 2010.
- [19] R. Myers, “Asbestos-related pleural disease,” *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, vol. 18, no. 4, pp. 377–381, 2012.
- [20] F. Bénard, D. Sterman, R. J. Smith, L. R. Kaiser, S. M. Albelda, and A. Alavi, “Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography,” *Chest*, vol. 114, no. 3, pp. 713–722, 1998.
- [21] H. Yildirim, M. Metintas, E. Entok et al., “Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from

asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 4, no. 12, pp. 1480–1484, 2009.

- [22] A. Scherpereel, B. Grigoriu, M. Conti et al., “Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 173, no. 10, pp. 1155–1160, 2006.
- [23] N. Fujimoto, K. Gemba, M. Asano et al., “Soluble mesothelin-related protein in pleural effusion from patients with malignant pleural mesothelioma,” *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 1, no. 2, pp. 313–317, 2010.

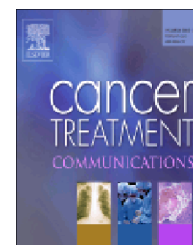




Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

[www.elsevier.com/locate/ctrc](http://www.elsevier.com/locate/ctrc)



# Lymphohistiocytoid mesothelioma with a response to cisplatin plus pemetrexed: A case report



Yosuke Miyamoto<sup>a</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>b,\*</sup>, Michiko Asano<sup>a</sup>, Takamasa Nakasuka<sup>a</sup>, Naofumi Hara<sup>a</sup>, Tomoko Yamagishi<sup>a</sup>, Yasuko Fuchimoto<sup>a</sup>, Sae Wada<sup>a</sup>, Kenichi Kitamura<sup>a</sup>, Shinji Ozaki<sup>a</sup>, Takumi Kishimoto<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

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

<sup>c</sup>Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

Received 24 November 2014; received in revised form 4 February 2015; accepted 28 February 2015

## KEYWORDS

Malignant pleural mesothelioma;  
Lymphohistiocytoid mesothelioma;  
Asbestos;  
Systemic chemotherapy;  
Pemetrexed

## Abstract

We report the case of a patient with lymphohistiocytoid mesothelioma (LHM) with a response to systemic chemotherapy consisting of cisplatin and pemetrexed. A 72-year-old man was referred to our hospital because of abnormal shadows seen on chest X-rays. He had been exposed to asbestos at shipyards for 3 years. Computed tomography (CT) images of the chest showed multiple masses on the parietal pleura, diaphragm, and the interlobar pleura of the right. CT-guided percutaneous needle biopsy was performed and the biopsy specimen demonstrated fibrous thickening of the pleura with abundant lymphocyte infiltration. Immunohistochemical analyses revealed that the cells were positive for calretinin, WT-1, and CAM5.2, and negative for CEA, TTF-1, CK5/6, AE1/AE3, desmin, CD3, CD20, CD30, and CD68. Based on these findings, the diagnosis was confirmed as LHM. Systemic chemotherapy consisting of cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) and pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) was delivered. After 6 courses of chemotherapy, multiple tumors had remarkably regressed, and the patient remains on maintenance treatment with pemetrexed. There are few reports of chemotherapy for LHM. The combination of cisplatin and pemetrexed could be a good treatment option for LHM.

© 2015 Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

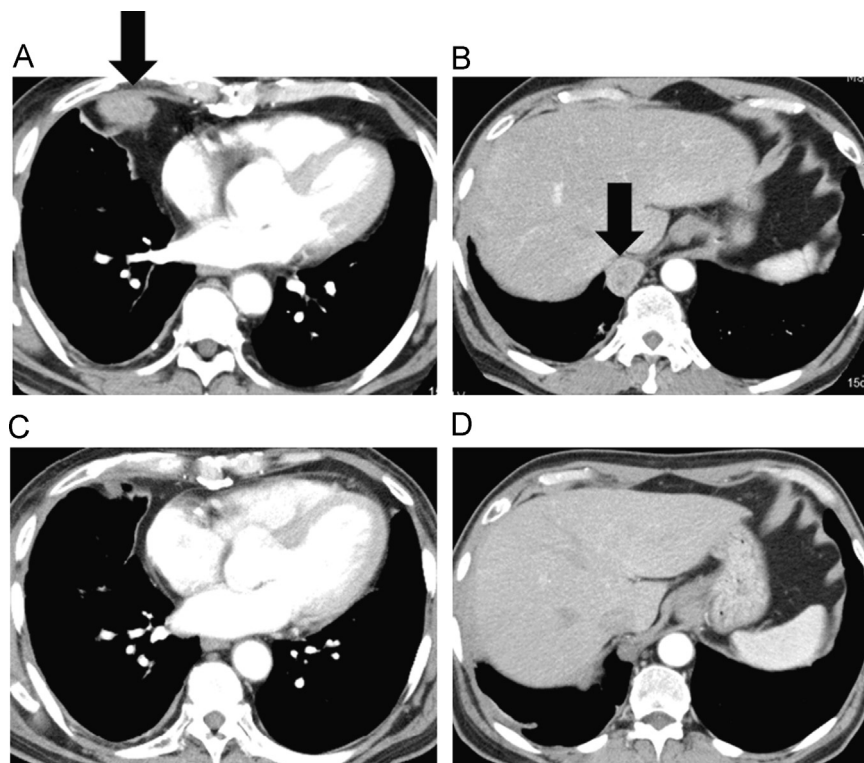
\*Corresponding author. Tel.: +81 86 2620131; fax: +81 86 2623391.

E-mail address: [nobufujimoto@gmail.com](mailto:nobufujimoto@gmail.com) (N. Fujimoto).

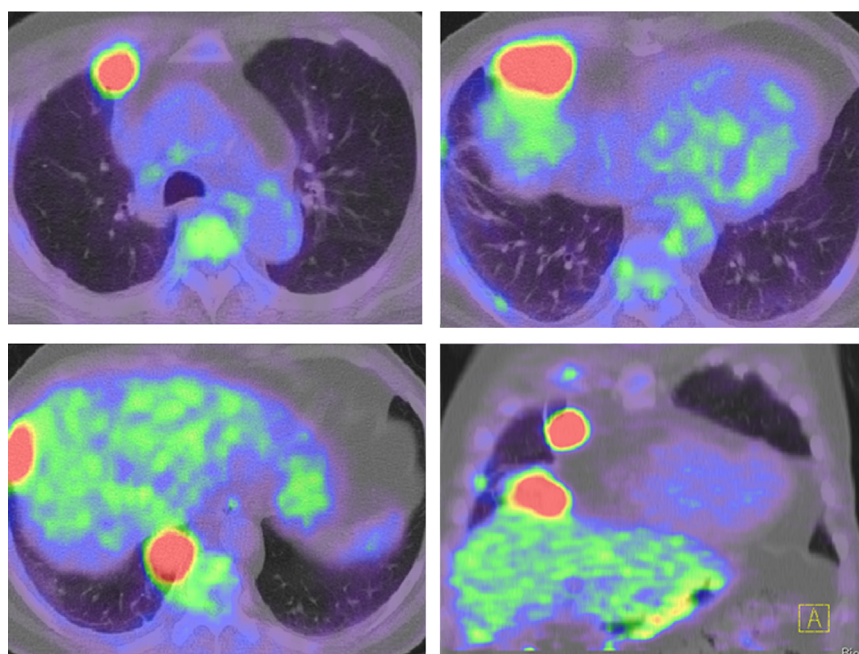
## 1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive malignancy arising from the mesothelial cells lining the pleura [1] and is generally associated with a history of asbestos exposure

[2]. Lymphohistiocytoid mesothelioma (LHM) is a rare subtype of MPM and there are few reports on the efficacy of systemic chemotherapy for this subtype. We report the case of a patient with LHM who had a response to systemic chemotherapy consisting of cisplatin and pemetrexed.



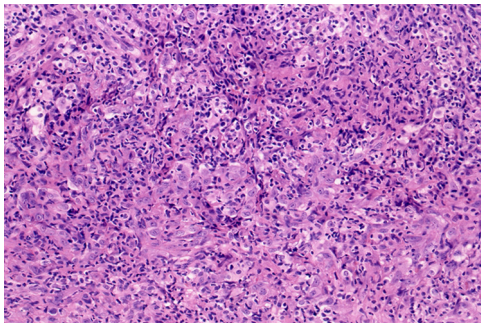
**Figure 1** Computed tomography images at diagnosis (A, B) and after the 6 cycles of systemic chemotherapy consisting of cisplatin and pemetrexed (C, D). Black arrows indicate the tumors on the pleura.



**Figure 2** Whole-body fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography and CT images demonstrating abnormal FDG uptake (shown in red) in multiple masses on the pleura.

## 2. Case report

A 72-year-old man was referred to our hospital because of abnormal shadows seen on his chest X-ray determined at a regular medical checkup. He had a history of appendicitis and been diagnosed with type II diabetes mellitus. He had smoked between the ages of 18 and 35 years, and as a teenager had been exposed to asbestos at shipyards for 3 years. His physical examination revealed nothing specific and no superficial lymph nodes were palpable. Blood tests revealed a slight elevation in C-reactive protein and glucose levels. There were no increases in tumor markers. A chest X-ray revealed permeability decay in the right lower lung field, and computed tomography (CT) images of the chest showed multiple masses on the parietal pleura, diaphragm, and the interlobar pleura of the right (Figure 1A and B). Multiple masses on the pleura showed a contrast effect from the early stage of the arterial phase on enhanced CT images. Anterior mediastinal and gastric cardia lymphadenopathy were also detected and suspected to be lymph



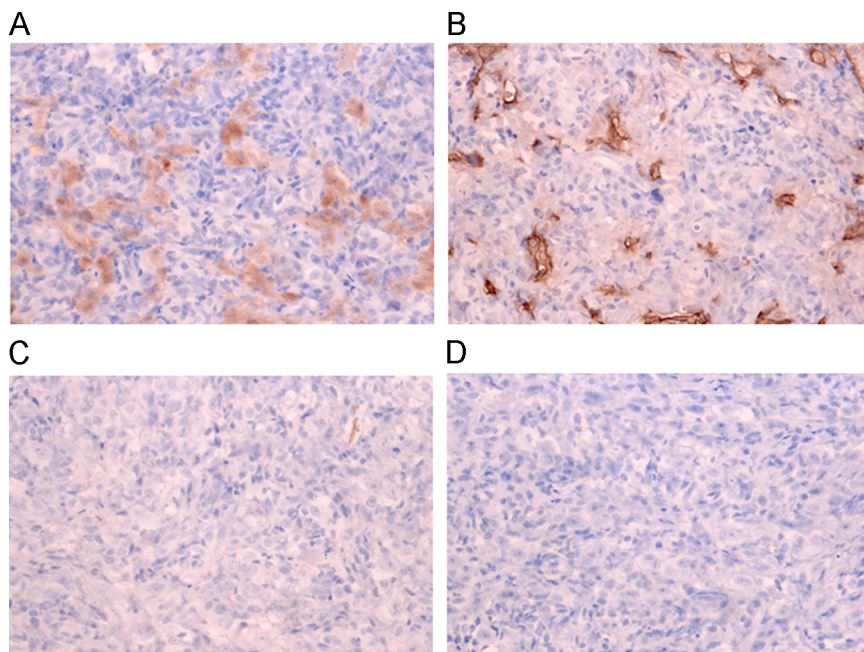
**Figure 3** Percutaneous needle biopsy specimen demonstrating fibrous thickening of the pleura with abundant lymphocyte infiltration.

node metastases. Whole-body fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography and CT revealed abnormal FDG uptake in multiple masses and enlarged lymph nodes (Figure 2). CT-guided percutaneous needle biopsy was performed and the biopsy specimen demonstrated fibrous thickening of the pleura with an abundant lymphocyte infiltration (Figure 3). Among them were scattered polygonal cells with a nucleus containing clear oval nucleoli. Immunohistochemical analyses revealed that the cells were positive for calretinin, WT-1, and CAM5.2, and negative for CEA, TTF-1, CK5/6, AE1/AE3, desmin, CD3, CD20, CD30, and CD68 (Figure 4). Based on these findings, the diagnosis was confirmed as LHM. The patient's disease was diagnosed as stage IV (T1bN2M1) based on the International Mesothelioma Study Group staging system [3].

Systemic chemotherapy consisting of cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) and pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) was delivered. After 6 courses of the chemotherapy, multiple tumors had remarkably regressed (Figure 1C and D). Mediastinal and intraperitoneal lymph nodes were also significantly diminished. The patient has been on maintenance treatment with pemetrexed and his disease remains stable.

## 3. Discussion

We report a case of LHM, which is a rare variant of MPM, in a patient who had a remarkable response to systemic chemotherapy consisting of cisplatin and pemetrexed. LHM was first identified in 1988 by Henderson et al. and characterized as having neoplastic cells with a histiocytoid appearance that are surrounded by a marked lymphocytic infiltration. LHM comprises less than 1% of mesotheliomas [4] and was categorized previously as a sarcomatous subtype of MPM [5]. However, in a recent report Galateau-Salle



**Figure 4** Immunohistochemical analyses of the biopsy specimen revealed that the cells were positive for (A) calretinin and (B) D2-40 and negative for (C) CEA and (D) TTF-1.



**Table 1** Literature review of reported cases of lymphohistiocytoid mesothelioma.

Author	Year	Age/ sex	Asbestos exposure	Surgery	Radiotherapy	Chemotherapy	Pleurodesis	Survival (months)
Khalidi et al. [8]	2000	60/M	Unlikely	—	+	—	—	72
Khalidi et al. [8]	2000	74/F	Unknown	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	10
Khalidi et al. [8]	2000	67/M	Unlikely	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	3
Gallateau S et al. [6]	2007	56/F	Probably	—	+	—	+	12
Gallateau S et al. [6]	2007	78/M	Probably	—	—	—	+	3
Gallateau S et al. [6]	2007	62/M	Possibly	Pleurectomy	+	—	—	5
Gallateau S et al. [6]	2007	59/M	Probably	Pleurectomy	—	+	—	4
Gallateau S et al. [6]	2007	78/M	Unlikely	Palliative surgery	+	—	+	8
Gallateau S et al. [6]	2007	71/M	Unlikely	Palliative surgery	+	—	+	40
Gallateau S et al. [6]	2007	80/F	Probably	—	+	—	+	8
Gallateau S et al. [6]	2007	66/M	Probably	—	+	+	+	11
Gallateau S et al. [6]	2007	78/F	Unlikely	Palliative surgery	—	—	—	8
Gallateau S et al. [6]	2007	75/F	Unlikely	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	11
Gallateau S et al. [6]	2007	77/F	Unlikely	—	+	—	+	4
Gallateau S et al. [6]	2007	65/M	Probably	—	—	—	—	37
Gallateau S et al. [6]	2007	74/F	Unlikely	—	—	+	—	25
Gallateau S et al. [6]	2007	67/M	Possibly	Pleurectomy	—	—	—	32
Gallateau S et al. [6]	2007	58/M	Probably	Palliative surgery	+	+	—	7
Gallateau S et al. [6]	2007	82/M	Unknown	—	—	+	—	8
Gallateau S et al. [6]	2007	76/M	Probably	—	+	—	+	11
Gallateau S et al. [6]	2007	68/M	Probably	—	—	+	—	20
Gallateau S et al. [6]	2007	70/M	Probably	—	—	+	—	11
Gallateau S et al. [6]	2007	77/F	Probably	—	—	—	+	6
Gallateau S et al. [6]	2007	50/M	Possibly	—	—	—	+	
Gallateau S et al. [6]	2007	63/F	Probably	Palliative surgery	—	+	+	8
Kawai et al. [4]	2010	59/F	Unknown	Thoracotomy	N.D.	N.D.	N.D.	12
Kawai et al. [4]	2010	52/M	Unknown	Thoracotomy	N.D.	N.D.	N.D.	36
Kawai et al. [4]	2010	61/M	Unknown	—	N.D.	N.D.	N.D.	3
Kawai et al. [4]	2010	63/M	Probably	Extrapleural pneumonectomy	N.D.	N.D.	N.D.	19(alive)
Present case	2015	72/M	Probably	—	—	+	—	14(alive)

N.D.; not described.

et al. suggested that the survival of LHM was more similar to that of the epithelioid or biphasic subtype of MPM [6]. Whether LHM should be categorized as an epithelioid or sarcomatous subtype of MPM is still controversial.

Concerning chemotherapy for MPM, the combination of pemetrexed and cisplatin has shown significantly prolonged survival compared with cisplatin alone in a phase III study [7]. However, it was not clear whether or not LHM cases were included in the study. In fact, there are few reports of chemotherapy for LHM. We reviewed the reported cases of LHM particularly concerning the delivered treatment modalities in Table 1. These previous reports mainly discussed the pathological differentiation and there were few description of treatment. There were 8 cases those were delivered systemic chemotherapy, but the treatment regimen or the tumor responses to those chemotherapy was not described. To our knowledge, the current case might be the first case with a significant response to the treatment regimen. Cisplatin plus pemetrexed could therefore be a good treatment option for LHM.

In conclusion, we present a case of LHM, a rare variant of MPM, in a patient with a significant response to systemic chemotherapy.

### Conflict of interest statement

All authors have no conflict of interest to be declared.

### Acknowledgments

This study is a part of “the research and development and the dissemination projects related to the 13 fields of occupational injuries and illnesses” of the Japan Labour Health and Welfare Organization (Grant no. 14030101). This

sponsor had no involvement in the study design, collection, analysis and interpretation of the data, writing of the manuscript, or decision to submit the manuscript for publication.

### References

- [1] R. Ismail-Khan, L.A. Robinson, C.C. Williams Jr., C.R. Garrett, G. Bepler, G.R. Simon, Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review, *Cancer Control* 13 (2006) 255-263.
- [2] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Kato, K. Aoe, Y. Takeshima, K. Inai, et al., National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan, *Cancer Sci.* 103 (2012) 483-490.
- [3] V.W. Rusch, A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group, *Chest* 108 (1995) 1122-1128.
- [4] T. Kawai, S. Hiroi, K. Nakanishi, K. Takagawa, R. Haba, K. Hayashi, et al., Lymphohistiocytoid mesothelioma of the pleura, *Pathol. Int.* 60 (2010) 566-574.
- [5] D.W. Henderson, H.D. Attwood, T.J. Constance, K.B. Shilkin, R.H. Steele, Lymphohistiocytoid mesothelioma: a rare lymphomatoid variant of predominantly sarcomatoid mesothelioma, *Ultrastruct. Pathol.* 12 (1988) 367-384.
- [6] F. Galateau-Salle, R. Attanoos, A.R. Gibbs, L. Burke, P. Astoul, P. Rolland, et al., Lymphohistiocytoid variant of malignant mesothelioma of the pleura: a series of 22 cases, *Am. J. Surg. Pathol.* 31 (2007) 711-716.
- [7] N.J. Vogelzang, J.J. Rusthoven, J. Symanowski, C. Denham, E. Kaukel, P. Ruffie, et al., Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma, *J. Clin. Oncol.* 21 (2003) 2636-2644.
- [8] H.S. Khalidi, L.J. Medeiros, H. Battifora, Lymphohistiocytoid mesothelioma. An often misdiagnosed variant of sarcomatoid malignant mesothelioma, *Am. J. Clin. Pathol.* 113 (2000) 649-654.



## Case report

## Foreign body granuloma mimicking recurrence of malignant pleural mesothelioma



Takamasa Nakasuka<sup>a</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>b,\*</sup>, Naofumi Hara<sup>a</sup>, Yosuke Miyamoto<sup>a</sup>,  
Tomoko Yamagishi<sup>a</sup>, Michiko Asano<sup>a</sup>, Hideyuki Nishi<sup>c</sup>, Takumi Kishimoto<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

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

<sup>c</sup> Department of Surgery, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

<sup>d</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 17 August 2015

Received in revised form

30 August 2015

Accepted 1 September 2015

## Keywords:

Asbestos

Foreign body granuloma

Mesothelioma

Pleura

Pneumonectomy

## ABSTRACT

A 72-year-old man visited our hospital due to right pleural effusion. He had worked as a welder at a shipbuilding company and had been exposed to asbestos. Cytological examination and thorascopic pleural biopsy yielded a diagnosis of epithelial malignant pleural mesothelioma (MPM); extrapleural pneumonectomy (EPP) was performed. Two years later, he became aware of right-back swelling that became a fist-sized mass over 2 months. Microscopy of a tissue specimen revealed no malignant cells, but did indicate foreign body granuloma. Subcutaneous lesions that develop after EPP do not necessarily result from the recurrence of MPM, but could have benign etiologies.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive malignancy arising from the mesothelial cells lining the pleura and is generally associated with a history of asbestos exposure [1]. The clinical benefits of radical surgery for MPM remain controversial. Extrapleural pneumonectomy (EPP) has been performed for patients with earlier disease and good physical condition, but the disease often recurs at wide intervals. Here we report a case of foreign body granuloma (FBG) that mimicked a postoperative recurrence of MPM.

## 2. Case report

A 72-year-old man visited our hospital for examination of right pleural effusion. He had worked as a welder at a shipbuilding company and had been exposed to asbestos for 43 years. His pleural

effusion had been detected at a medical checkup for subjects with an occupational history of past asbestos exposure. Cytological examination of the effusion revealed the aggregated atypical mesothelial cells with nuclear enlargement and nucleus irregularity. Immunohistochemical analyses demonstrated that these cells were positive for calretinin, CAM5.2, CK5/6, AE1/AE3, WT-1, and EMA, and negative for CEA and TTF-1. These findings gave the diagnosis of epithelial subtype of MPM, and thorascopic pleural biopsy confirmed the diagnosis. EPP was performed; the pericardium and the diaphragm were also removed because the tumor had invaded the diaphragm. The pericardium and the diaphragm were reconstructed with Gore-Tex® mesh (1 mm in thickness, 20 cm × 15 cm, and 2 mm in thickness, 24 cm × 15 cm, respectively). The disease was categorized as T2N0M0, stage II, based on the staging system of the International Mesothelioma Study Group [2]; adjuvant chemotherapy consisting of carboplatin and pemetrexed was delivered. Talc was not used to treat the effusion during the course.

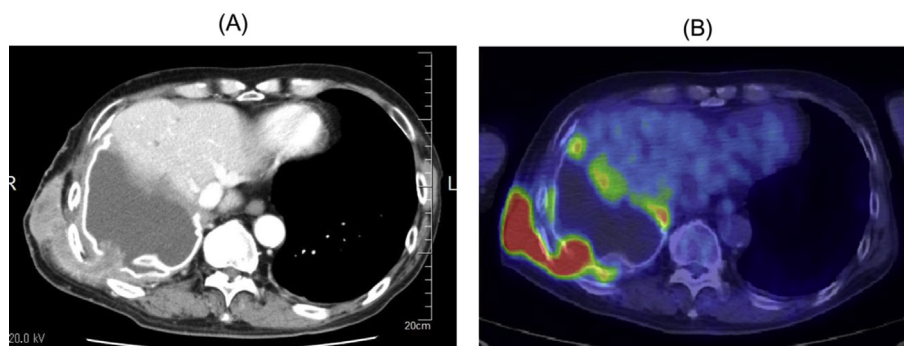
Two years later, the patient became aware that his right back was swelling. This swelling became a fist-sized mass over 2 months. Computed tomography (CT) of the chest visualized a tumor of soft-tissue density that expanded from the right pleural cavity into the subcutaneous tissue (Fig. 1A). Fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) positron emission tomography (PET)-CT

Abbreviations: MPM, malignant pleural mesothelioma; EPP, extrapleural pneumonectomy; FBG, foreign body granuloma; CT, computed tomography; 18-F-FDG, fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose; PET, positron emission tomography.

\* Corresponding author.

E-mail address: [nobufujimoto@gmail.com](mailto:nobufujimoto@gmail.com) (N. Fujimoto).





**Fig. 1.** Subcutaneous tumor on the right back of the patient. (A) CT of the chest revealed a tumor of soft-tissue density that expanded from the right pleural cavity into the subcutaneous tissue. (B) 18F-FDG PET-CT showed accumulation of 18F-FDG in the mass.

revealed an accumulation of 18F-FDG in the mass and along the pleura (Fig. 1B). It was near the chest tube site after the EPP. We suspected a recurrence of MPM, so we performed percutaneous needle biopsy. Microscopy of the tissue specimen showed no malignant cells; rather, we observed granulomas accompanied by giant cells, histiocytes, and inflammatory cells (Fig. 2). Immuno histochemical analyses revealed that these cells were negative for calretinin, CK AE1/3, or CAM5.2. Because the possibility of recurrence of MPM could not be ruled out with small specimen of needle biopsy, a tumorectomy was carried out. The tumor involved the Gore-Tex<sup>®</sup> mesh, so the mesh was removed with the tumor. Subsequent microscopy confirmed the diagnosis of FBG without evidence of MPM recurrence.

### 3. Discussion

A standard treatment for MPM has not yet been established. Patients exhibiting earlier stages of this disease have undergone EPP. However, a significant proportion of patients experience local recurrence as the first site of disease recurrence [3]. When patients who have undergone EPP display subcutaneous tumors, it is logical to suspect a recurrence of MPM.

FBG is a tumor-like mass or nodule of granulation tissue, with actively growing fibroblasts and capillary buds, consisting of a collection of modified macrophages resembling epithelial cells, surrounded by a rim of mononuclear cells, chiefly lymphocytes, and sometimes a center of giant multinucleate cells. It is due to a chronic inflammatory process associated with infectious disease or invasion by a foreign body such as surgical materials or pieces of stone or wood from a trauma. In the current case, we suspected that

the causative foreign material was the Gore-Tex<sup>®</sup> mesh that was used to reconstruct the patient's diaphragm. It is quite rare that Gore-Tex mesh induced inflammatory reactions, however, in the current case, the Gore-Tex mesh was involved in the tumor, so we considered that the granuloma was originated in the mesh.

Clinical diagnosis of FBG is challenging; it is difficult to identify FBG through physiological findings and CT. PET-CT is often applied to detect malignant lesions, but inflammatory lesions or granulomas (including FBG) would also accumulate 18F-FDG [4], rendering it difficult to diagnose FBG by imaging alone. The diagnosis should be confirmed through other means, such as percutaneous biopsy or surgery.

To our knowledge, this is the second report of FBG mimicking the recurrence of MPM; Shrestha et al. recently reported cases with pseudo-tumors that mimicked indwelling pleural catheter-tract metastases of MPM [5]. These cases remind physicians that subcutaneous lesions that develop after EPP do not necessarily result from the recurrence of MPM, but could have benign etiologies. Diagnostic procedures should be considered in such cases.

### Conflict of interest

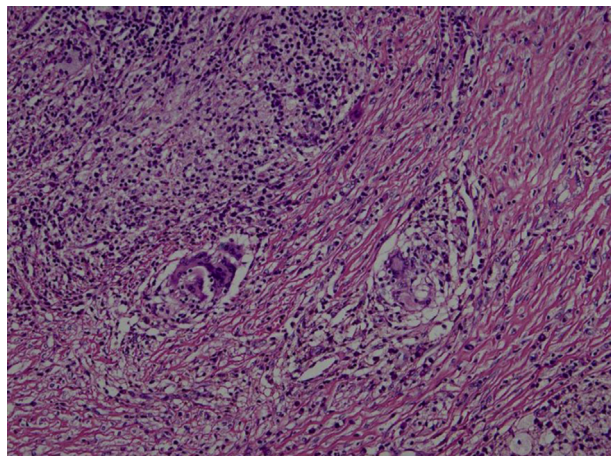
I declare on behalf of my co-authors and myself that we do not have any conflict of interest to declare.

### Sources of funding

This study was supported by 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. These study sponsors had no involvement in study design, writing of the manuscript, the collection of data, and decision to submit the manuscript.

### References

- [1] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Kato, K. Aoe, Y. Takeshima, K. Inai, et al., National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan, *Cancer Sci.* 103 (2012) 483–490.
- [2] V.W. Rusch, A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group, *Chest* 108 (1995) 1122–1128.
- [3] A.S. Tsao, I. Wistuba, J.A. Roth, H.L. Kindler, Malignant pleural mesothelioma, *J. Clin. Oncol.* 27 (2009) 2081–2090.
- [4] M. Hara, Y. Shibamoto, T. Tamaki, M. Nishio, A. Iida, N. Shiraki, The intermediate level of FDG-PET accumulation among various kinds of pulmonary and mediastinal diseases, *Radiology* 197 (Suppl.) (2003).
- [5] R.L. Shrestha, B.A. Wood, Y.C. Lee, Pseudo-tumor mimicking indwelling pleural catheter tract metastasis in mesothelioma, *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 21 (2014) 350–352.



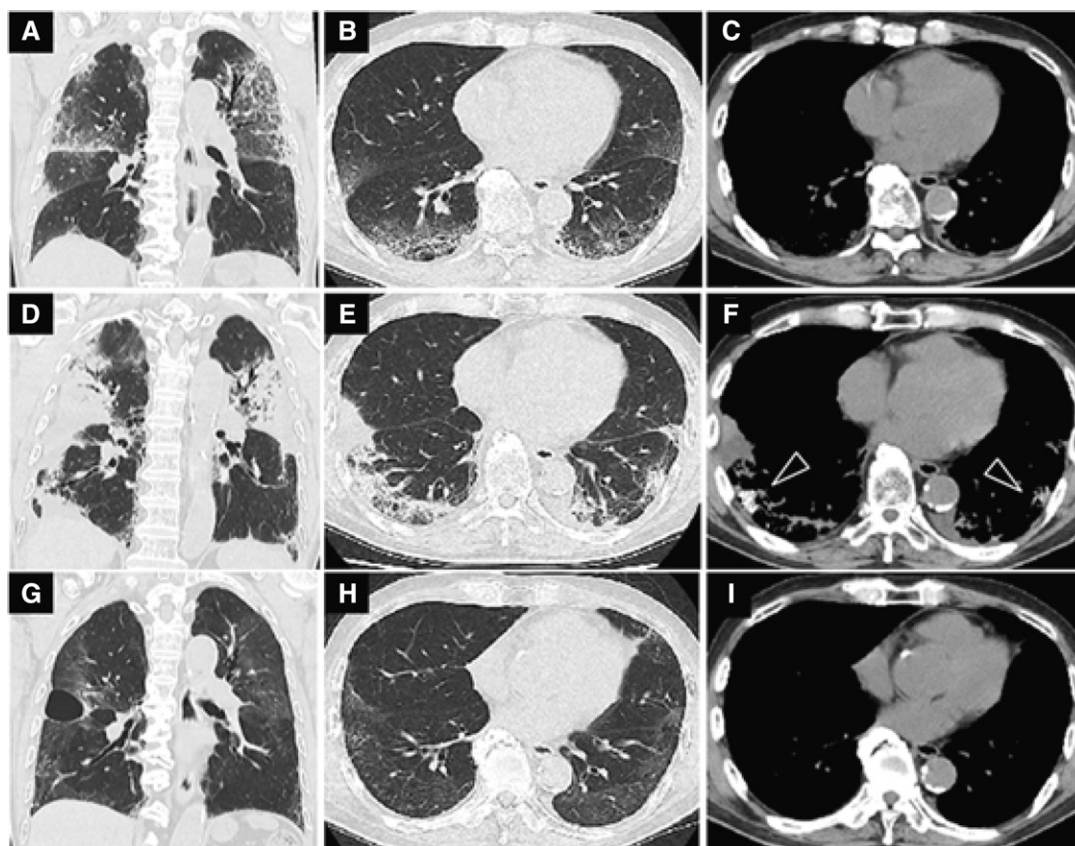
**Fig. 2.** Microscopy of the tissue specimen revealed a FBG accompanied by foreign-body giant cells, histiocytes, and inflammatory cells (×10).

## The Rapid Appearance and Disappearance of Dendriform Pulmonary Ossification after Diffuse Alveolar Hemorrhage

Tomoko Yamagishi<sup>1</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>2</sup>, Yosuke Miyamoto<sup>1</sup>, Naofumi Hara<sup>1</sup>, Michiko Asano<sup>1</sup>, Yasuko Fuchimoto<sup>1</sup>, Sae Wada<sup>1</sup>, Kenichi Kitamura<sup>1</sup>, Shinji Ozaki<sup>1</sup>, Hideyuki Nishi<sup>3</sup>, and Takumi Kishimoto<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, <sup>3</sup>Department of Surgery, and <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

ORCID ID: 0000-0002-4516-0433 (N.F.).



**Figure 1.** Coronal and axial chest computed tomography images of a 63-year-old man on admission showed diffuse bilateral ground-glass attenuation (A and B) without evidence of ossification (C). Chest computed tomography images 2 weeks after admission showed widespread areas of ground-glass attenuation and consolidation (D and E) with disseminated pulmonary ossification (arrowheads) in the subpleural zone (F). One month after administration of steroid therapy, bilateral consolidation and pulmonary ossification were dramatically decreased (G–I).

A 63-year-old man with a history of atrial fibrillation that had been treated with apixaban was admitted to our hospital for dyspnea and hemoptysis. Chest computed tomography showed diffuse bilateral ground-glass attenuation (Figures 1A–1C). Bronchoalveolar lavage fluid was bloody and contained hemosiderin-laden macrophages, suggesting apixaban-induced alveolar hemorrhage. Two weeks after cessation of the drug, acute respiratory failure occurred. Repeated chest computed tomography showed worsening

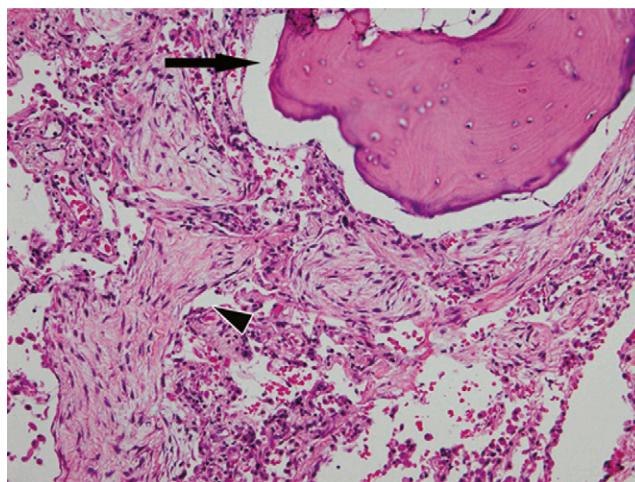
The authors are supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

Am J Respir Crit Care Med Vol 193, Iss 3, pp 333–334, Feb 1, 2016

Copyright © 2016 by the American Thoracic Society

Originally published online as DOI: 10.1164/rccm.201506-1199IM on September 25, 2015

Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)



**Figure 2.** A surgical lung biopsy specimen shows dendriform mature bone formation within an area of scarring and widened alveolar septa (arrow). The background alveolar spaces are filled with numerous fibroblastic plugs (arrowhead) (hematoxylin and eosin,  $\times 200$ ).

bilateral airspace opacities with patchy diffuse sub-pleural pulmonary ossification (Figures 1D–1F). Surgical lung biopsy specimens revealed organizing pneumonia and branching bone within the fibrous stroma and alveolar spaces, typical of dendriform pulmonary ossification (DPO) (Figure 2). Daily prednisolone (1.0 mg/kg) was administered, and the bilateral consolidation and pulmonary ossification had markedly decreased 1 month later (Figures 1G–1I).

DPO is a rare condition, defined by the finding of branching lung in the air spaces of the distal lung. Patients are generally asymptomatic, and the condition is usually discovered after postmortem examination (1). Its pathogenesis is unclear, but DPO can occur after lung injuries such as pulmonary fibrosis and alveolar hemorrhage (2). There are no reports of DPO responding to steroids, and effective treatment for DPO has not yet been established (3, 4). However, this case suggests remission is possible with corticosteroid medications. ■

**Author disclosures** are available with the text of this article at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

## References

1. Peros-Golubicić T, Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: an unusual interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:488–492.
2. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1654–1669.
3. Martinez JB, Ramos SG. Dendriform pulmonary ossification. *Lancet* 2013;382:e22.
4. Mathai SK, Schwarz MI, Ellis JH Jr. Extensive diffuse pulmonary ossification after acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:890.





## Case report

## Lymphoproliferative disorder in pleural effusion in a subject with past asbestos exposure



Naofumi Hara<sup>a</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>b,\*</sup>, Yosuke Miyamoto<sup>a</sup>, Tomoko Yamagishi<sup>a</sup>,  
Michiko Asano<sup>a</sup>, Yasuko Fuchimoto<sup>a</sup>, Sae Wada<sup>a</sup>, Shinji Ozaki<sup>a</sup>, Takumi Kishimoto<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

<sup>b</sup> Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 14 October 2015

Received in revised form

2 November 2015

Accepted 8 November 2015

## Keywords:

Asbestos

Lymphoma

Mesothelioma

Pleural effusion

Thoracoscopy

## ABSTRACT

Primary effusion lymphoma (PEL) is a subtype of non-Hodgkin lymphoma that presents as serous effusions without detectable masses or organomegaly. Here we report a case of PEL-like lymphoma in a patient with past asbestos exposure. A 65-year-old man was referred to our hospital due to dyspnea upon exertion. He had been exposed to asbestos for three years in the construction industry. Chest X-ray and CT images demonstrated left pleural effusion. Cytological analysis of the pleural effusion revealed large atypical lymphocytes with distinct nuclear bodies and high nucleus-to-cytoplasm ratio. Immunohistochemical analyses showed that the cells were CD20<sup>+</sup>, CD3<sup>−</sup>, CD5<sup>−</sup>, and CD10<sup>−</sup>. These findings led to a diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. PEL or PEL-like lymphoma should be considered a potential cause of pleural effusion in subjects with past asbestos exposure.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. Introduction

Primary effusion lymphoma (PEL) is a subtype of non-Hodgkin lymphoma that presents as serous effusions without detectable masses or organomegaly. PEL usually occurs in the setting of immunodeficiency and is associated with human herpesvirus (HHV) - 8. Here we report a case of PEL-like lymphoma in a subject with a history of asbestos exposure.

## 2. Case report

A 65-year-old man was referred to our hospital due to dyspnea upon exertion. He was an occasional smoker and had been exposed to asbestos from 18 to 20 years old while employed in the construction industry, cutting asbestos-containing building material. Chest X-ray showed left pleural effusion (Fig. 1A), and computed tomographic (CT) images revealed left pleural effusion and calcified pleural plaques without pleural tumor (Fig. 1B). Thoracoscopic

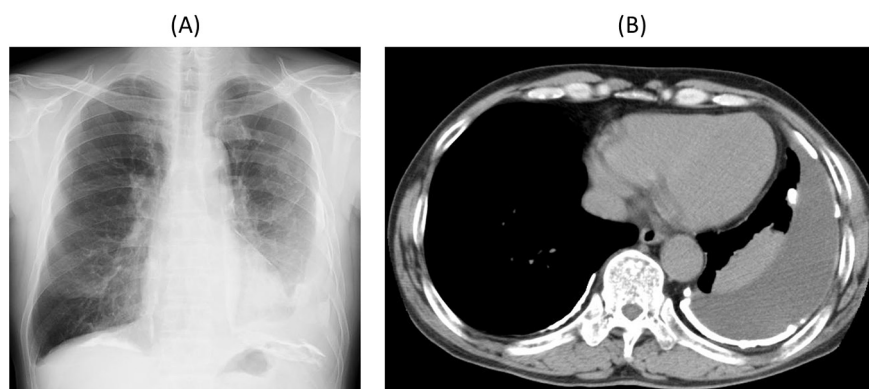
exploration revealed red–brown pleural effusion and plaques, but no tumor was detected on the pleura. Culture of the pleural effusion was negative, and cytological examination revealed a cellular distribution of 1.0% macrophages, 1.5% neutrophils, and 97.5% lymphocytes. Other examinations of the fluid showed nonspecific findings. Pleural biopsy showed no evidence of malignancy.

During follow-up, the patient repeatedly exhibited accumulation of left pleural effusion, which was treated each time with thoracentesis. Four years after the first admission, analysis of pleural effusion from the fourth thoracentesis revealed large atypical lymphocytes with distinct nuclear bodies and a high nucleus-to-cytoplasm ratio (Fig. 2). Malignant lymphoma was suspected and thoracoscopic pleural biopsy was performed again, and the biopsy specimen from the fibrin tissues attached to the parietal pleura showed several groups of small round atypical lymphocytes. All of acid-fast bacteria stain, PCR analysis of tuberculosis, and culture for acid fast bacillus were negative. A culture test for standard plate count bacteria was also negative. Immunohistochemical analyses revealed that these cells were CD20<sup>+</sup> (Fig. 3), CD3<sup>−</sup>, CD5<sup>−</sup>, and CD10<sup>−</sup>. Based on these findings, the diagnosis was confirmed as diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Contrast-enhanced CT imaging of whole body (neck to pelvis) revealed no lymphadenopathy or tumor. Serological tests for hepatitis-C virus, human T-cell lymphoma virus-1, and Epstein–Barr virus were negative, as was the

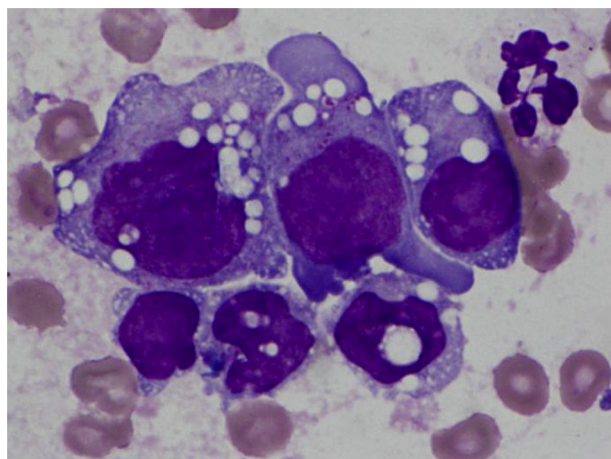
Abbreviations: PEL, primary effusion lymphoma; HHV, human herpesvirus; CT, computed tomography; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma.

\* Corresponding author. Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan.

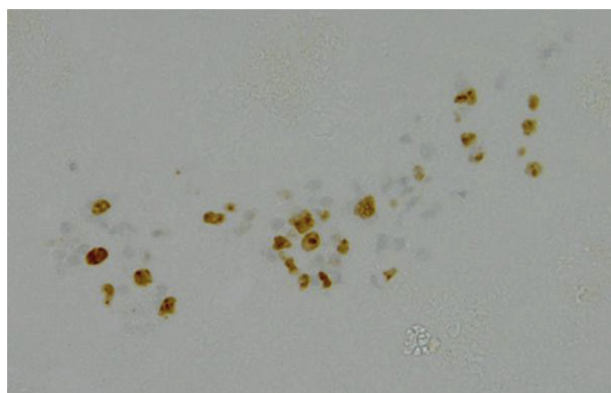
E-mail address: [nobufujimot@gmail.com](mailto:nobufujimot@gmail.com) (N. Fujimoto).



**Fig. 1.** Left pleural effusion and calcified pleural plaques visible on chest X-ray (A) and computed tomographic (B) images.



**Fig. 2.** Cytological analysis of pleural effusion revealed large atypical lymphocytes with distinct nuclear body and high nucleus-to-cytoplasm ratio ( $\times 40$ ).



**Fig. 3.** Immunohistochemical analyses revealed that the cells were CD20<sup>+</sup> ( $\times 10$ ).

immunohistochemical analysis for HHV8. The patient has been followed-up, and has shown no disease progression for 3 years.

### 3. Discussion

The 2001 World Health Organization classification defines PEL as a disease entity representing a part of diffuse large B-cell lymphoma [1]. PEL is commonly associated with HHV8 infection [2]; however, PEL-like disease processes have recently been reported in

HHV8-negative patients. Those cases are considered a rare disease entity called HHV8-unrelated PEL-like lymphoma [3]. Advanced age [4] remains the only known risk factor for PEL-like lymphoma, and the pathogenic mechanisms remain unclear. It has been reported that patients with HHV8-unrelated PEL-like lymphoma show better outcomes than patients with PEL [5].

In our present case, the patient was elderly and had a past occupational history of asbestos exposure, but showed no immunological deterioration. To our knowledge, this is the first report of PEL-like lymphoma in a subject with past asbestos exposure. While no association has been established between lymphoproliferative disorder and asbestos exposure, it is possible that asbestos-induced chronic inflammation, in addition to advanced age, may have triggered lymphoproliferative disorder in the current case, though we cannot deny the possibility that the disease developed independently, considering relative short term of asbestos exposure.

In conclusion, here we report a rare manifestation of PEL-like lymphoma from a subject with past asbestos exposure. Subjects with past asbestos exposure sometimes develop pleural effusion, and suspected diagnoses include malignant pleural mesothelioma, lung cancer, benign asbestos pleural effusion, or tuberculous pleuritis. Our present case suggests that PEL or PEL-like lymphoma should also be considered as a potential cause of pleural effusion in subjects with past asbestos exposure.

### Conflict of interest

I declare on behalf of my co-authors and myself that we do not have any conflict of interest to declare.

### Source of funding

This study was supported by 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 (grant number: 150401-02), Japan. These study sponsors had no involvement in study design, writing of the manuscript, the collection of data, and decision to submit the manuscript.

### References

- [1] P.M. Banks, R.A. Warnke, Primary effusion lymphoma, in: E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Verdman (Eds.), *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, Lyon, 2001.
- [2] D.S. Karcher, S. Alkan, Human herpesvirus-8-associated body cavity-based lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients: a unique B-

- cell neoplasm, *Hum. Pathol.* 28 (1997) 801–808.
- [3] A. Carbone, A. Gloghini, PEL and HHV8-unrelated effusion lymphomas: classification and diagnosis, *Cancer* 114 (2008) 225–227.
- [4] F. Mohammad, M.N. Siddique, F. Siddiqui, M. Popalzai, M. Asgari, M. Odaimi, A unique case of malignant pleuropericardial effusion: HHV-8-unrelated PEL-like lymphoma—a case report and review of the literature, *Case Rep. Oncol. Med.* (2014) 436821.
- [5] Y. Kobayashi, Y. Kamitsuji, J. Kuroda, S. Tsunoda, N. Uoshima, S. Kimura, et al., Comparison of human herpes virus 8 related primary effusion lymphoma with human herpes virus 8 unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma on the basis of HIV: report of 2 cases and review of 212 cases in the literature, *Acta Haematol.* 117 (2007) 132–144.



RESEARCH ARTICLE

# Magnitude of the Benefit of Progression-Free Survival as a Potential Surrogate Marker in Phase 3 Trials Assessing Targeted Agents in Molecularly Selected Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review

Katsuyuki Hotta<sup>1,2\*</sup>, Yuka Kato<sup>2</sup>, Natasha Leighl<sup>3</sup>, Nagio Takigawa<sup>4</sup>, Rabab Mohamed Gaafar<sup>5</sup>, Hiroe Kayatani<sup>2</sup>, Taizo Hirata<sup>2</sup>, Kadoaki Ohashi<sup>2</sup>, Toshio Kubo<sup>2</sup>, Masahiro Tabata<sup>2</sup>, Mitsune Tanimoto<sup>1</sup>, Katsuyuki Kiura<sup>2</sup>

**1** Department of Hematology and Oncology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan, **2** Department of Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan, **3** Department of Medical Oncology and Hematology, University Health Network, Princess Margaret Hospital Division and the University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, **4** Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan, **5** National Cancer Institute, Cairo University, Cairo, Egypt

\* [khotta@md.okayama-u.ac.jp](mailto:khotta@md.okayama-u.ac.jp)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Hotta K, Kato Y, Leighl N, Takigawa N, Gaafar RM, Kayatani H, et al. (2015) Magnitude of the Benefit of Progression-Free Survival as a Potential Surrogate Marker in Phase 3 Trials Assessing Targeted Agents in Molecularly Selected Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review. PLoS ONE 10(3): e0121211. doi:10.1371/journal.pone.0121211

**Academic Editor:** Keitaro Matsuo, Kyushu University Faculty of Medical Science, JAPAN

**Received:** September 27, 2014

**Accepted:** February 11, 2015

**Published:** March 16, 2015

**Copyright:** © 2015 Hotta et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The authors have no support or funding to report.

**Competing Interests:** KH and NT have received honoraria from Eli Lilly Japan, AstraZeneca, Pfizer, Taiho Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, and Sanofi. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

## Abstract

### Background

In evaluation of the clinical benefit of a new targeted agent in a phase 3 trial enrolling molecularly selected patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), overall survival (OS) as an endpoint seems to be of limited use because of a high level of treatment crossover for ethical reasons. A more efficient and useful indicator for assessing efficacy is needed.

### Methods and Findings

We identified 18 phase 3 trials in the literature investigating EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKIs) or ALK-TKIs, now approved for use to treat NSCLC, compared with standard cytotoxic chemotherapy (eight trials were performed in molecularly selected patients and ten using an “all-comer” design). Receiver operating characteristic analysis was used to identify the best threshold by which to divide the groups. Although trials enrolling molecularly selected patients and all-comer trials had similar OS-hazard ratios (OS-HRs) (0.99 vs. 1.04), the former exhibited greater progression-free survival-hazard ratios (PFS-HR) (mean, 0.40 vs. 1.01;  $P < 0.01$ ). A PFS-HR of 0.60 successfully distinguished between the two types of trials (sensitivity 100%, specificity 100%). The odds ratio for overall response was higher in trials with molecularly selected patients than in all-comer trials (mean: 6.10 vs. 1.64;  $P < 0.01$ ). An odds ratio of 3.40 for response afforded a sensitivity of 88% and a specificity of 90%.

## Conclusion

The notably enhanced PFS benefit was quite specific to trials with molecularly selected patients. A PFS-HR cutoff of  $\sim 0.6$  may help detect clinical benefit of molecular targeted agents in which OS is of limited use, although desired threshold might differ in an individual trial.

## Introduction

Platinum-based and single-agent cytotoxic chemotherapies have been the standard treatments for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in first-line and salvage settings, respectively [1–5]. Unfortunately, even upon application of such standard therapies, nearly all patients with advanced NSCLC experience disease progression, and thus, the ultimate goals of palliative chemotherapy are to prolong overall survival (OS) and to improve symptoms and the quality of life, rather than to cure. To date, evaluation of the efficacies of treatment strategies and the approval of most new agents used to treat advanced NSCLC have been based principally on OS prolongation in randomized clinical trials [6]. OS, the time from randomization to death from any cause, represents a direct measure of clinical benefit to the patient, and to date, no other endpoint has been shown statistically to serve as a suitable surrogate for OS in advanced NSCLC [7–12].

Many molecular targeted agents, including epidermal growth factor receptor (EGFR)- and anaplastic lymphoma kinase (ALK)-tyrosine kinase inhibitors (TKIs), have been assessed in phase 3 trials, compared with standard cytotoxic chemotherapy. Several trials have failed to demonstrate significant improvement in OS and/or progression-free survival (PFS), mainly because appropriate patient selection was not applied, i.e. the trials used molecularly unselected or all-comer designs. However, even in trials using only patients selected after evaluation of EGFR-mutant or ALK-fusion status (thus, molecularly selected patients) [13–21], EGFR- and ALK-TKIs failed to demonstrate any significant advantage in terms of OS, although these drugs are now widely approved in the U.S., E.U., and Japan. This would be explained by the inevitable high levels of crossover, essential from an ethical viewpoint, that allow control-arm patients to access these highly active investigational agents [13,18]. Thus, the data do not reflect inappropriate patient numbers or inadequate efficacy of the tested agents.

Currently, medical oncologists have strong views that in trials with crossover designs in molecularly selected patients, 1) the lack of any observed effect on OS does not necessarily mean that the agent is not efficacious; 2) the use of OS as the primary endpoint is limited; and 3) other endpoints are now urgently required to evaluate the efficacy of molecular targeted agents. If a significantly impressive benefit in PFS or overall response is evident specifically in molecularly-selected but not all-comer trials, we hypothesized that the PFS-hazard ratio (HR) or the odds ratio for the overall response would serve as a useful novel indicator in the former trial setting [10]. In order to propose novel efficient and useful markers of efficacy in this setting, we reviewed published phase 3 trials that compared EGFR- or ALK-TKIs (gefitinib, erlotinib, afatinib, or crizotinib) with traditional cytotoxic chemotherapy. We next identified differences in the magnitudes of PFS-HRs or odds ratios for the overall response in the two types of trials, those conducted in molecularly selected populations versus those conducted in all-comers.

## Methods

### Literature search

We performed a literature search of trials published between January 2003 and June 2014. To avoid publication bias, both published and unpublished trials were identified using a computer-based search of the PubMed database and of abstracts from conferences of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the International Association for the Study of Lung Cancer (WCLC). The following search terms were used: “lung cancer AND advanced AND phase III study OR phase 3 study OR phase 3 trial OR phase III trial OR randomized controlled trial OR clinical trial OR controlled clinical trial”. Our search was also guided by a thorough examination of the reference lists of original and review articles, books, and meeting abstracts (ASCO, ESMO, and WCLC), and of the Physician Data Query registry of clinical trials.

### Trial selection

Eligible phase 3 trials were those that evaluated EGFR-TKIs or ALK-TKIs in the treatment of advanced NSCLC (Fig. 1), provided data on PFS, the overall response rate, and OS. Drugs acting on known specific molecular targets were defined as molecular targeted agents [22,23]. Trials designed to assess combined modality treatment, including radiotherapy and/or surgery, were excluded. We selected phase 3 trials that compared EGFR- or ALK-TKIs with existing cytotoxic chemotherapy.

### Data extraction

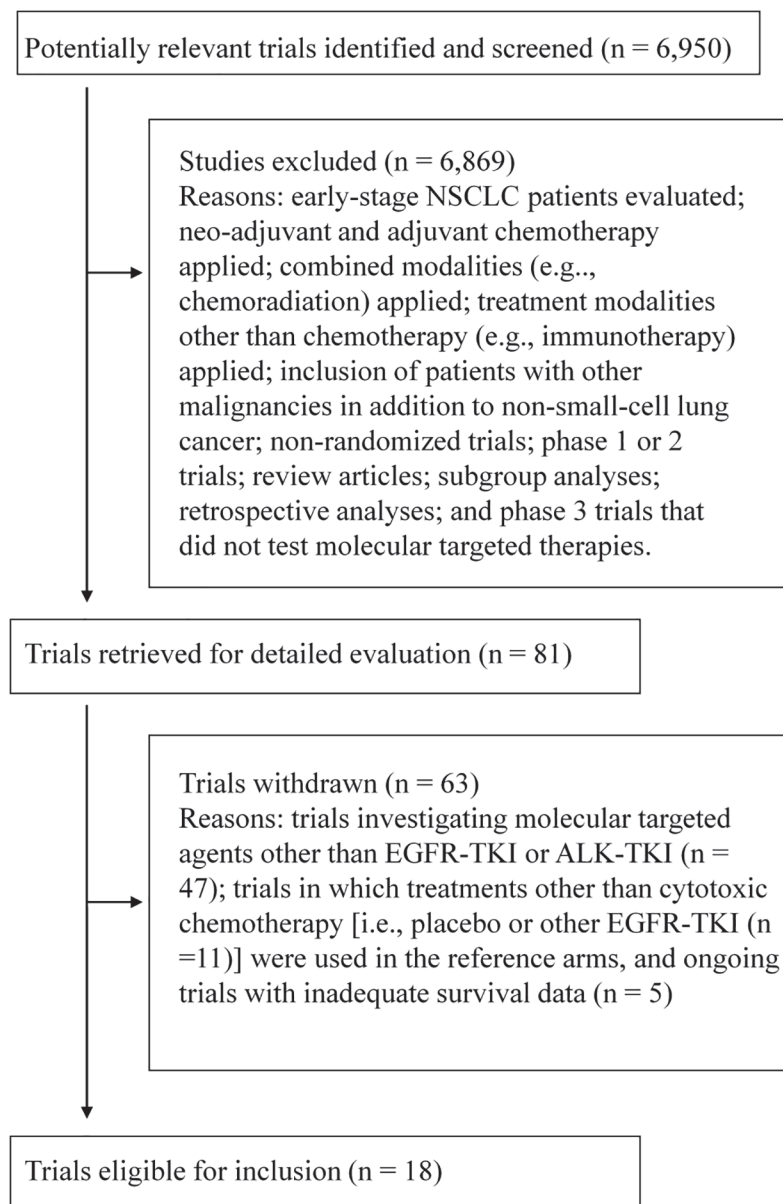
To avoid bias, two certified medical oncologists (K.H. and Y.K.) independently abstracted the trial data and compared their results, as described previously [5,24]. The following information was obtained from each report: year of trial initiation, number of patients randomized, treatment regimens, line of treatment, publication type, primary endpoint, PFS- and OS-HRs, and the number of responders. All data were verified for internal consistency, and disagreements were resolved by discussion between the investigators. The principal investigators of the trials were contacted and invited to confirm or update published data.

### Statistical analysis

We performed linear regression analysis to investigate associations after assigning weights determined by sample size to each trial. The strength of each association was defined *a priori* using the commonly accepted criterion of the coefficient of determination (the R-square value;  $r^2$ ) [25], which ranges from  $0 < r^2 < 1$ , with a higher score indicating a stronger association [24,25].

Any influence of trial design (molecularly selected patients vs. all-comers) on the PFS-HR or the odds ratio of the overall response was evaluated by multiple stepwise regression analysis using the following stepping criteria: *P*-value allowing model entry,  $\leq 0.05$ ; *P*-value compelling removal from the model,  $\geq 0.20$ , with adjustment for several confounders including the year of trial initiation, line of treatment, primary endpoint, number of randomized patients, and type of reporting.

The significance of differences between groups was assessed using *t*-tests. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to identify the most accurate discrimination thresholds dividing the groups. The most suitable cutoff level was defined as that closest to the top-left corner. The odds ratio for the overall response was calculated as follows:  $(\text{number of patients in the investigational arm who achieved a complete or partial response: A}) / (\text{number of randomized patients allocated to the investigational arm} - A) / ((\text{number of patients in the control arm who achieved a complete or partial response: B}) / (\text{number of randomized patients allocated to the control arm} - B))$ .



**Fig 1. A flow chart demonstrating the selection process of the trials analyzed.** NSCLC = non-small cell lung cancer, EGFR-TKI = epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, ALK-TKI = anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitor.

doi:10.1371/journal.pone.0121211.g001

All *P* values were calculated using two-sided tests, and the level of significance was set at  $P < 0.05$ . Statistical analyses were performed using STATA (Version 11; StataCorp, Dallas, TX, USA).

## Results

### Trial demographics

Of the 6,950 trials screened, 18 phase 3 trials that investigated four molecular targeted agents (gefitinib, erlotinib, afatinib, and crizotinib) in patients with advanced NSCLC were identified

(S1 Table). The trials included a total of 7,633 randomized patients (Fig. 1). The trial characteristics are listed in Table 1. We found eight trials enrolling molecularly selected patients and 10 all-comer trials. Sixteen trials evaluated EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with EGFR-mutant NSCLC, and the remaining two trials assessed the use of crizotinib, an ALK-TKI, to treat ALK-rearranged NSCLC.

## Correlation between the OS-HR and PFS-HR and between the OS-HR and the odds ratio of the overall response

First, we examined the strength of the correlation between the PFS-HR and the OS-HR. As shown in Fig. 2A, the PFS-HR had no meaningful association with OS-HR (overall R-squared value = 0.233), suggesting that the PFS-HR explained only 23.3% of the overall variability in OS-HR (Fig. 2A). This weak association was especially apparent in molecularly selected patient trials compared with all-comer design trials (R-squared values = 0.002 vs. 0.409, respectively; Fig. 2B). Similar observations were made when the association between the odds ratio of the overall response and the OS-HR were compared (overall R-squared value = 0.101, Fig. 2C). The association was more marked in trials with molecularly selected patients (R-squared values = 0.039 vs. 0.429, respectively; Fig. 2D).

Neither the PFS-HR nor the odds ratio of the overall response accurately predicted OS when a linear regression model was used to analyze data from molecularly selected patient trials.

## OS-HRs in trials with molecularly selected patients and all-comers designs

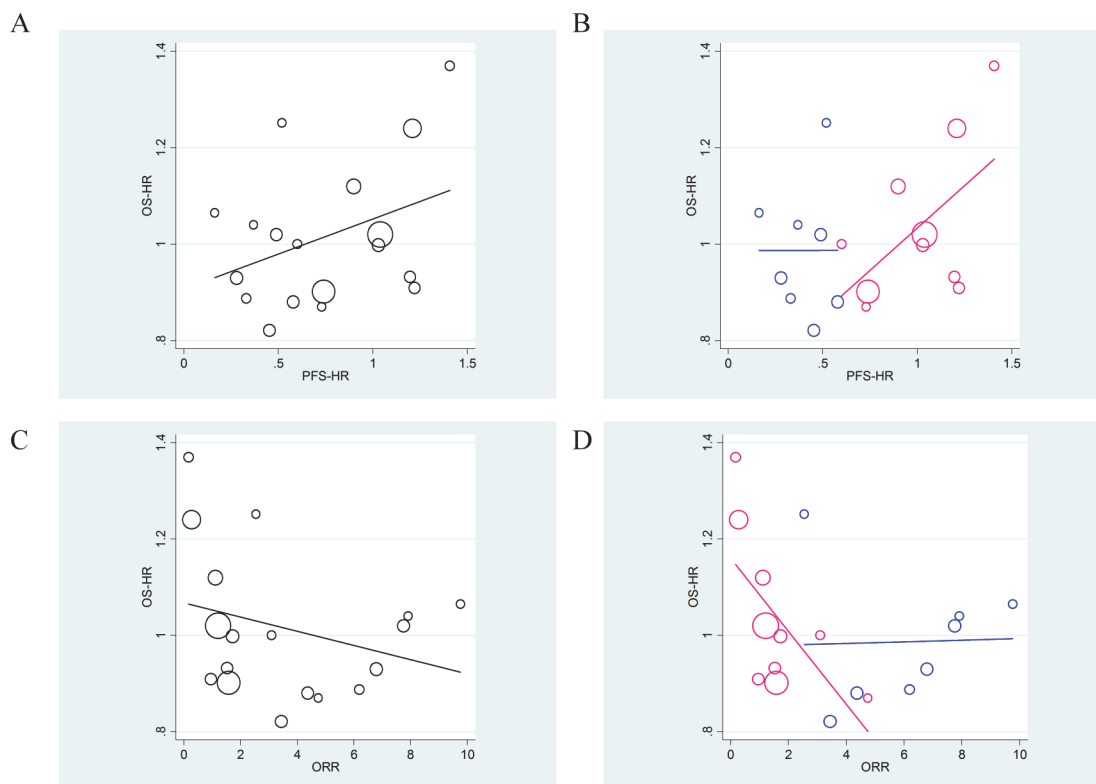
We found no significant difference in the OS-HRs between the two trial types (mean, 0.99 vs. 1.04 in molecularly selected patient trials vs. all-comer trials, respectively;  $P = 0.50$ ) (Fig. 3A). In contrast, median survival time in molecularly selected patient trials was approximately double that in all-comer trials (median 23.1 and 26.6 months in the investigational and control arms of molecularly selected trials, respectively, compared with 11.9 and 12.2 months, respectively, in all-comer trials).

**Table 1. Trial demographics (n = 18).**

<i>Trial characteristics</i>		
No. of randomly assigned patients per trial [(median (range))]		328 (161–1,466)
Year of trial initiation [(median (range))]		2007 (2003–2011)
Publication type (full text/abstract only)		16/2
Primary endpoint (OS/PFS/TTP)		5/12/1
First-line setting (y/n)		10/8
<i>Type of molecular targeted agent investigated</i>		
EGFR-tyrosine kinase inhibitor	gefitinib	7
	erlotinib	6
	afatinib	3
ALK-tyrosine kinase inhibitor		
	crizotinib	2

OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; EGFR, epidermal growth factor receptor; ALK, anaplastic lymphoma kinase

doi:10.1371/journal.pone.0121211.t001



**Fig 2. Associations between the progression-free survival-hazard ratio (PFS-HR) and overall survival (OS)-HR (R-squared = 0.233) (A), and that after stratification by trial design (B) (the molecularly selected patient design [blue], R-squared = 0.002, vs. the all-comer design [pink], R-squared = 0.409;  $P$ -value for interaction = 0.34). Associations between the odds ratio of the overall response and OS-HR (R-squared = 0.101) (C), and that after stratification by trial design (D) (the molecularly selected patient design [blue], R-squared = 0.039, vs. the all-comer design [pink], R-squared = 0.429;  $P$ -value for interaction = 0.03). All analyses were weighted by trial size.**

doi:10.1371/journal.pone.0121211.g002

The left and right columns in each panel represent data from molecularly selected patient trials and all-comer trials, respectively. The diameter of each circle is representative of the size of the trial.

A, Trials with molecularly selected patients had almost identical OS-HRs, compared with those of all-comer trials (mean, 0.99 vs. 1.04,  $P = 0.50$ ). B, The PFS-HRs were 0.40 vs. 1.01 in the two trial types ( $P < 0.01$ ). C, Trials with molecularly selected patients had significantly greater odds ratios in terms of the overall response (mean; 6.10 vs. 1.64,  $P < 0.01$ ).

## PFS-HRs in both molecularly selected patient and all-comer trials

We next investigated differences in the PFS-HRs between the two trial groups. Molecularly selected patient trials had a greater PFS-HR than did all-comer trials (mean, 0.40 vs. 1.01;  $P < 0.01$ ; Fig 3A). This significant influence of trial design on PFS-HR was observed even when several potential confounders were adjusted upon multivariate analysis; trials using molecular selection had a PFS-HR score 0.42 points lower than that of the all-comer trials;  $P < 0.01$ ; Table 2).

ROC analysis revealed that a PFS-HR of 0.60 was a useful cutoff point to distinguish the two types of trial designs, with a sensitivity and specificity of 100% and 100%, respectively, and an area under the ROC curve (AUC) of 1.00 (Table 3, Fig 4A).





**Fig 3. Distributions of hazard ratios (HRs) for overall survival (OS) (A) and progression-free survival (PFS) (B) and odds ratios for the overall response (C), stratified according to the two types of trials.**

doi:10.1371/journal.pone.0121211.g003

### Odds ratios of the overall response both in molecularly selected patient and all-comer trials

The odds ratio of the overall response was higher in trials with molecularly selected patients than in all-comer trials (mean: 6.10 vs. 1.64, respectively;  $P < 0.01$ , Fig. 3C). This was maintained upon multivariate analysis; the former trial type had a 4.46-point greater odds ratio than that of the all-comer trial;  $P < 0.001$ ; Table 2).

**Table 2. Multiple stepwise linear regression analysis of PFS-HR and the odds ratio for overall response.**

Factor	PFS-HR		Odds ratio for overall response	
	Regression coefficient (95% CI)	<i>P</i>	Regression coefficient (95% CI)	<i>P</i>
Trial design (molecularly-selected vs. all-comer)	−0.42 (−0.67 to −0.18)	< 0.01	4.46 (2.52–6.39)	< 0.01
Primary endpoint (PFS vs. other)	−0.31 (−0.56 to −0.53)	0.02	excluded	
Line of treatment (1 <sup>st</sup> vs. other)	Excluded		excluded	
Year of trial initiation (before or in 2006 vs. 2007 or later)†	Excluded		excluded	
No. of randomized patients	Excluded		excluded	
Type of reporting (full text vs. abstract only)	Excluded		excluded	

The threshold *p* values for entry into and removal from the model were 0.05 and 0.20, respectively.

†The cutoff level was set as the median year of trial initiation. PFS-HR, progression-free survival-hazard ratio; CI, confidence interval.

doi:10.1371/journal.pone.0121211.t002

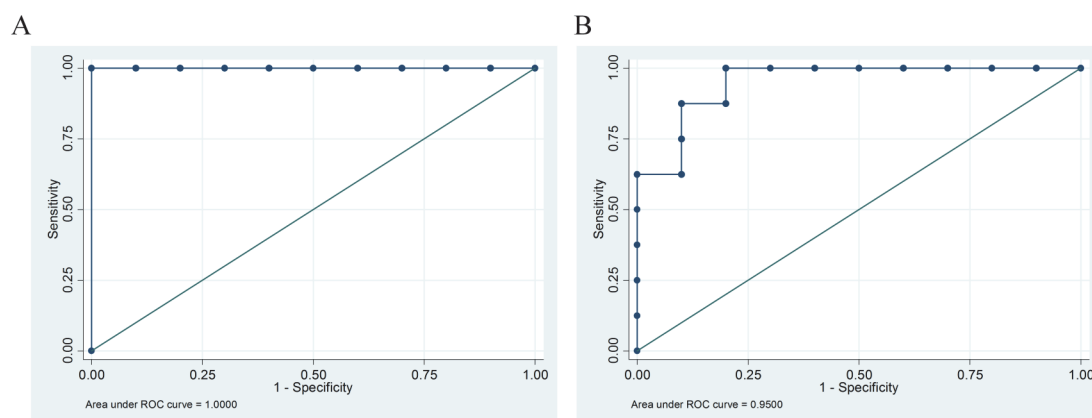
**Table 3.** The accuracy by which molecularly selected patient trials can be distinguished from all-comer trials using two alternative endpoints.

Endpoint with the most accurate cutoff level	Molecularly selected patient trials (n = 8)	All-comer trials (n = 10)	Sensitivity	Specificity	AUC
PFS-HR			100%	100%	1.00
< 0.60	8	0			
≥ 0.60	0	10			
Odds ratio for the overall response			88%	90%	0.95
≥ 3.40	7	1			
< 3.40	1	9			
Both the PFS-HR and odds ratio for the overall response					
< 0.60 and ≥ 3.40	7	0			
Other	1	10			
Either the PFS-HR or the odds ratio for the overall response					
< 0.60 or ≥ 3.40	8	1			
Other	0	9			

AUC, area under the receiver operating characteristic curve.

doi:10.1371/journal.pone.0121211.t003

The ROC curve indicated that an odds ratio of 3.40 for the overall response was a potentially useful cutoff point to identify trials with molecularly selected patients, affording a sensitivity of 88%, a specificity of 90%, and an AUC of 0.95 (Table 3, Fig. 4B). The odds ratio, even in combination with the PFS-HR, did not increase the probability of detecting trials of molecularly selected patients (Table 3).



**Fig 4.** Receiver operating characteristic (ROC) curve defining cutoff levels predicting outcomes in eligible trials with molecularly selected patients in terms of the progression-free survival-hazard ratio (PFS-HR) (A) and the odds ratio for the overall response (B). The most suitable cutoff was defined as that closest to the upper left corner. A, A PFS-HR of 0.60 was the optimal cutoff for distinguishing molecularly selected patient trials from all-comer trials (sensitivity 100%, specificity 100%, and AUC [area under the receiver operating characteristic curve], 1.00). B, The odds ratio for an overall response of 3.40 was a potentially useful cutoff to distinguish trials with molecularly selected patients from all-comer trials (sensitivity 88%, specificity 90%, and AUC = 0.95).

doi:10.1371/journal.pone.0121211.g004

## Discussion

We noted robust benefits in terms of both the PFS and overall response in trials evaluating approved EGFR-TKIs or ALK-TKIs in molecularly selected patients (Fig. 3B and 3C, Table 3). In particular, a PFS-HR of approximately 0.6 was a useful cutoff for distinguishing molecularly selected patient trials from all-comer trials, with a sensitivity of 100% and a specificity of 100% (Fig. 4A, Table 3). To date, PFS has not been shown to be a statistically acceptable surrogate for OS because of the lack of a strong association between PFS and OS in advanced NSCLC patients [7,9]. Thus, PFS is not a formal surrogate endpoint but rather a potential future indicator of the clinical benefit of molecular targeted agents in trial designs in which an OS endpoint is of limited utility.

The principal result of our study was that of the 18 phase 3 trials assessing EGFR-TKIs and an ALK-TKI, we found that the PFS-HR yielded by the approved molecular targeted agents in molecularly selected patient trials was sufficiently large to allow distinction between the two trial types, with high accuracy, at a PFS-HR cutoff level of 0.6 (Fig. 3A and Table 3). Assuming that trials with molecularly selected patients have shown and will continue to show only small differences in OS, caused by high levels of crossover treatment, regardless of the effectiveness of the investigational agent [10], the extent of PFS benefit could serve as an important measure of the clinical benefit (Fig. 3A and Table 3). The U.S. Federal Drug Administration (FDA) considers that PFS is a valid clinical endpoint for advanced NSCLC when regulatory decisions on drug approval based on the substantial magnitudes of their effects are to be made [6]. However, “substantial magnitude” remains poorly defined. Here, we describe a cutoff level that will be of potential use in future trials using molecularly selected patients; use of this cutoff will help resolve this long-standing issue.

In contrast, the odds ratio for the overall response seemed less useful for distinguishing trials using molecularly selected patients (Fig. 3C, and Table 3), possibly because the overall response did not accurately reflect dramatic tumor shrinkage; rather, it reflected the proportion of patients in whom the tumor diameter was reduced by  $\geq 30\%$ , thus ignoring profound shrinkage [26]. A novel concept is required to establish surrogacy of the overall response; the proportion of patients exhibiting “dramatic responses”, as revealed by a waterfall plot might suffice.

Neither recent randomized trial of LUX-Lung 3 nor-6 revealed any significant OS advantage of afatinib, one of the existing EGFR-TKIs, over the platinum-based chemotherapy, although both combined analysis of these two trials and some subgroup analyses showed an OS benefit of the investigational agent [20]. Our current result would also be applied even in such situation, as long as a trial demonstrates a large PFS benefit but no OS benefit.

A limitation of our study was that all analyses were performed in the absence of any detailed individual patient information, and thus future patient-based data analyses may be necessary to confirm our present findings [27,28]. In addition, we included a limited number of clinical trial analyses that were retrospective in design, and we only analyzed trials evaluating EGFR- or ALK-TKIs. Furthermore, PFS might be a more useful endpoint if it were combined with other endpoints such as quality of life, but no relevant data on this were available to us. Therefore, our work is still at the stage of hypothesis generation; we believe further studies are strongly warranted.

In conclusion, OS is no longer of utility in trials using molecularly selected patients that allow subsequent crossover to active investigational agents. In this situation, these molecularly targeted trials using PFS would be considered positive if their HR is less than or equal to 0.6 for PFS. Although desired threshold might differ in an individual trial, we have contributed critical information to the long-standing debate on potential endpoints alternative to the traditional OS endpoint used in trial design.

## Supporting Information

### S1 PRISMA Checklist.

(DOC)

### S1 Table.

(DOC)

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: KH YK. Performed the experiments: KH YK. Analyzed the data: KH YK. Contributed reagents/materials/analysis tools: KH YK. Wrote the paper: KH YK NL NT RMG HK TH KD TK M. Tabata M. Tanimoto KK.

## References

1. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311:899–909, 1995 PMID: [7580546](#)
2. Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:3852–3859, 2004 PMID: [15326195](#)
3. 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* 2:96, 2007 PMID: [17410021](#)
4. Fujiwara Y, Matsuo K, Suzuki T, Kiura K, Tabata M, 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* 109:939–948, 2007 PMID: [17285602](#)
5. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18:2095–2103, 2000 PMID: [10811675](#)
6. United States, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Bethesda, MD: FDA; 2011. [Available online at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM259421.pdf>; accessed Aug 3, 2014]
7. Laporte S, Squifflet P, Baroux N, Fossella F, Georgoulas V, Pujol JL, et al. Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open* 3: e001802. 2013 doi: [10.1136/bmjopen-2012-001802](#) PMID: [23485717](#)
8. Hotta K1, Suzuki E, Di Maio M, Chiodini P, Fujiwara Y, Takigawa N, et al: Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 79: 20–26, 2013 doi: [10.1016/j.lungcan.2012.10.007](#) PMID: [23164554](#)
9. Hotta K1, Kiura K, Fujiwara Y, Takigawa N, Hisamoto A, Ichihara E, et al: Role of Survival Post-progression in Phase III Trials of Systemic Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systemic Review. *Plos One* 6:e26646, 2011 doi: [10.1371/journal.pone.0026646](#) PMID: [22114662](#)
10. Hotta K: Defining the gold standard: PFS v OS. Educational book in 15th World Conference on Lung Cancer. 2013: 219–222. [Available online at: <http://www.2013worldlungcancer.org/documents/WCLC2013-EducationalBook-2013.12.10.pdf>; accessed August 3, 2014]
11. American Society of Clinical Oncology. Clinically Meaningful Outcomes. [Available online at: <http://www.asco.org/practice-research/clinically-meaningful-outcomes>; accessed August 3, 2014].
12. Hotta K1, Fujiwara Y, Matsuo K, Kiura K, Takigawa N, Tabata M, et al: Time to Progression as a Surrogate Marker for Overall Survival in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 4:311–317, 2009 doi: [10.1097/JTO.0b013e3181989bd2](#) PMID: [19190515](#)
13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380–2388, 2010 doi: [10.1056/NEJMoa0909530](#) PMID: [20573926](#)
14. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:239–246, 2012 doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](#) PMID: [22285168](#)

15. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12:735–742, 2011 doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X) PMID: [21783417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21783417/)
16. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Seto T, et al: Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase trial comparing gefitinib with cisplatin plus docetaxel as the first treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 30: suppl. abstr. 7521, 2012
17. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368:2385–2394, 2013 doi: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886) PMID: [23724913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724913/)
18. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al: Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 24:54–59, 2013 doi: [10.1093/annonc/mds214](https://doi.org/10.1093/annonc/mds214) PMID: [22967997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22967997/)
19. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167–77, 2014. doi: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440) PMID: [25470694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470694/)
20. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:213–222, 2014 doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1) PMID: [24439929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439929/)
21. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31:3327–3334, 2013 doi: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806) PMID: [23816960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816960/)
22. Yamanaka T, Okamoto T, Ichinose Y, Oda S, Maehara Y. Methodological aspects of current problems in target-based anticancer drug development. *Int J Clin Oncol* 11:167–175, 2006 PMID: [16850122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16850122/)
23. Fujiwara Y, Hotta K, Di Maio M, et al: Time trend in treatment-related deaths of patients with advanced non-small-cell lung cancer enrolled into phase III trials of systemic treatment. *Ann Oncol* 22:376–382, 2011 doi: [10.1093/annonc/mdq360](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq360) PMID: [20699278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20699278/)
24. Hotta K1, Kiura K, Fujiwara Y, Takigawa N, Oze I, Ochi N, et al. Association between incremental gains in the overall response rate and survival improvement in phase III trials of first-line chemotherapy for extensive disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 20:829–834, 2009 doi: [10.1093/annonc/mdp020](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp020) PMID: [19221150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19221150/)
25. Chu T-M, Weir B, Wolfinger R. A systematic statistical linear modeling approach to oligonucleotide array experiments. *Math Biosci* 176: 35–51, 2002 PMID: [11867082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867082/)
26. Blumenthal GM, Karuri S, Khozin S, Kazandjian D, Zhang H, Zhang L, et al. Overall response rate (ORR) as a potential surrogate for progression-free survival (PFS): A meta-analysis of metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) trials submitted to the U.S. Food and Drug Administration (FDA). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8012)
27. Piedbois P, Buyse M: Meta-analysis based on abstracted data: A step in the right direction, but only a first step. *J Clin Oncol* 22:3839–3841, 2004 PMID: [15326196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15326196/)
28. Matsuo K, Hotta K, Ueoka H: They also serve who stand and wait: Do individual clinical researchers too? Hope for individual patient data as public domain. *J Clin Oncol* 23: 1334–1335, 2005 PMID: [15718348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15718348/)

労災疾病臨床研究事業費補助金

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

平成 27～29 年度 総括研究年度終了報告書

平成 30 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