

Article

Correlation of Histologic Features with Gene Alterations in Pleural Mesothelioma.

Fanaroff RE, Yang SR, Tan KS, et al. Mod Pathol. 2025 Jan 7;38(5):100706.

はじめに：びまん性胸膜中皮腫は予後不良な疾患である。組織型として、上皮型、肉腫型、二相型にわかれ、肉腫型、二相型は上皮型と比べ予後が悪い。上皮型においては組織構築、細胞異型、WHO grade分類などが予後との相関があるとされている。これらの形態的所見と遺伝子異常の関係についてはよく調べられていない。筆者らは128例の胸膜中皮腫についてNGSを用いた遺伝子パネル検査（MSK-IMPACT）で解析し、形態的所見との関係を検討した。Table 1は128例の背景である。90例（70%）が上皮型、30例（23%）が二相型、8例(6.3%)が肉腫型であった。Figure1はNGSの結果である。Pathogenic/driver alterationと解釈された6つの遺伝子（*BAP1*, *CDKN2A*, *NF2*, *TP53*, *LATS2*, *SETD2*）との関係につき、統計学的に検討された。Table2は同定された各種遺伝子異常の割合を示す。最も多かったのがBAP1であり、次にCDKN2A, NF2と続いた。3つの組織型（上皮型、二相型、肉腫型）との関係においては、NF2の異常は二相型で有意に多く認められた。それ以外ではBAP1、SETD2異常は上皮型、二相型で、一方TP53、LATS2異常は肉腫型で多い傾向であった。Figure2は二相型と肉腫型のHE像である。Table3は上皮型における優位組織構築パターンと遺伝子異常との関係を示している。その前にFigure3に組織構築パターンの代表図を提示する。Table3に戻る。TubulopapillaryとTrabecularは予後良好、MicropapillaryとSolidは予後不良とされているが、CDKN2A、TP53異常はsolidで多く認められた。一方でSETD2異常はTubulopapillary, trabecularの予後良好群で多く認められた。Table4は各種遺伝子異常と、MicropapillaryもしくはSolid成分の有無、細胞異型の有無、高グレード・低グレード間における割合を示したものである。CDKN2A異常はMP or S成分あり、高グ

レードで多く、TP53異常はMP or S成分あり、細胞異型あり、高グレードで多く、一方でSETD2はMP or S成分無し、細胞異型無し、低グレードが多かった。

まとめ：組織学的所見と分子病理所見を統合することによりびまん性胸膜中皮腫の診断・治療へのサポートになるであろう、と筆者らは述べている。

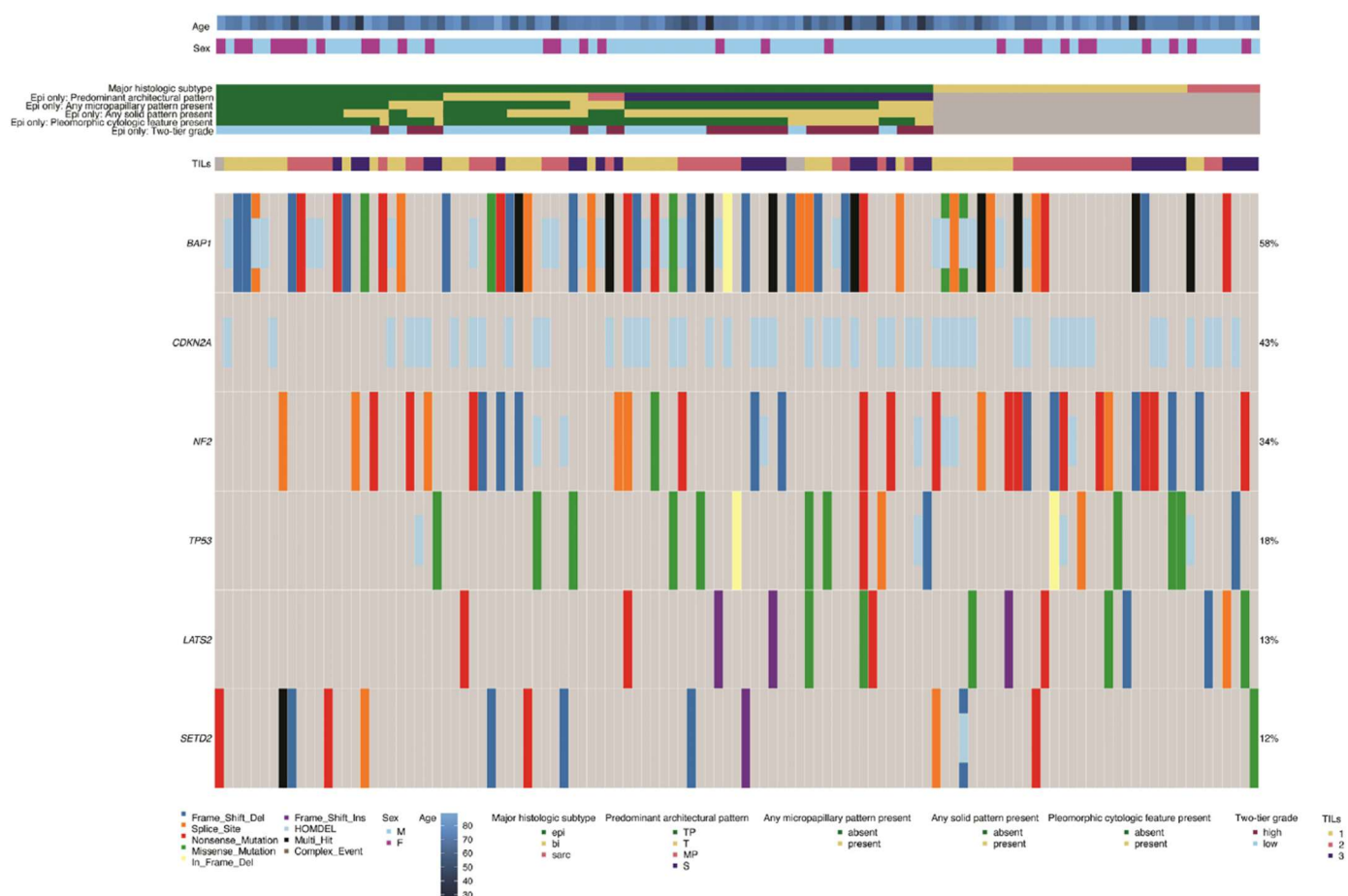
Table 1

Pleural mesothelioma patient demographics, histologic subtypes, and specimen types

Variable	N = 128
Age (y)	71 (65-75) ^a (range: 28-89)
Sex	
Male	96 (75%)
Female	32 (25%)
No. of slides reviewed	Mean 2.8 (range: 1-37)
Specimen type	
Core biopsy	11 (8.6%)
Noncore biopsy	78 (61%)
EPD/EPP ^b	39 (30%)
Major histologic subtype	
Epithelioid	90 (70%)
Biphasic	30 (23%)
Sarcomatoid	8 (6.3%)

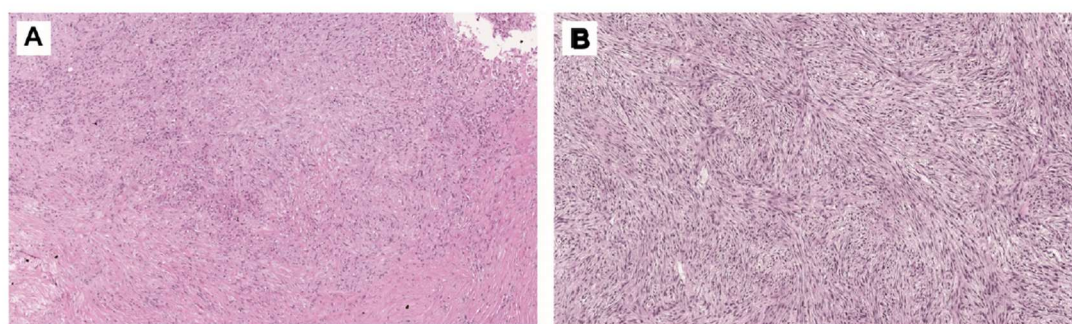
^a Interquartile range: 65-75.

^b Extended pleurectomy and decortication or extrapleural pneumonectomy.

**Table 2**

Gene alterations detected in the major histologic subtypes of pleural mesothelioma in entire cohort

Alteration	Entire cohort, N = 128 n (%)	Epithelioid, N = 90 n (%)	Biphasic, N = 30 n (%)	Sarcomatoid, N = 8 n (%)	P value ^a
BAP1	62 (48)	46 (51)	14 (47)	2 (25)	.4
CDKN2A	49 (38)	31 (34)	14 (47)	4 (50)	.4
NF2	38 (30)	20 (22)	16 (53)	2 (25)	.005 ^b
TP53	21 (16)	13 (14)	6 (20)	2 (25)	.6
SETD2	13 (10)	10 (11)	3 (10)	0 (0)	>.9
LATS2	10 (8)	5 (5.6)	3 (10)	2 (25)	.082

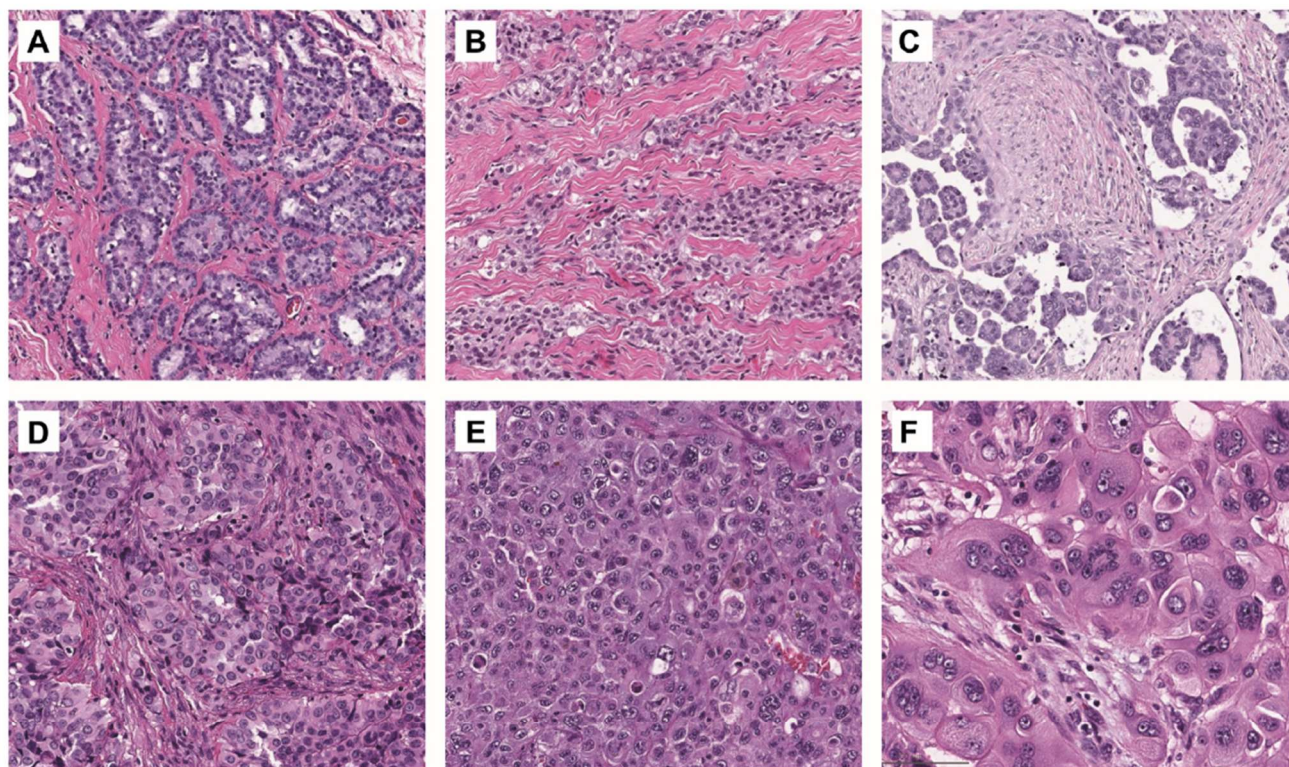
^a Fisher exact test comparing frequency of gene alterations across the 3 major histologic subtypes.^b Significant P value.**Figure 2.**

(A) Biphasic mesothelioma with *NF2*, *TP53*, and *CDKN2A* alterations detected by next-generation sequencing (NGS) (hematoxylin and eosin [H&E] stain, ×100 magnification). (B) Sarcomatoid mesothelioma with *CDKN2A* detected by NGS (H&E stain, ×100 magnification).

Table 3

Prevalence of molecular alterations among predominant architectural patterns in epithelioid pleural mesothelioma

Alteration	Favorable		Unfavorable		P value ^a
	Tubulopapillary, N = 32 n (%)	Trabecular, N = 17 n (%)	Micropapillary, N = 5 n (%)	Solid, N = 36 n (%)	
BAP1	14 (44)	10 (59)	3 (60)	19 (53)	.7
CDKN2A	6 (19)	6 (35)	1 (20)	18 (50)	.044 ^b
NF2	5 (16)	6 (35)	1 (20)	8 (22)	.5
TP53	2 (6.3)	2 (12)	0 (0)	9 (25)	.15
SETD2	5 (16)	3 (18)	0 (0)	2 (5.6)	.4
LATS2	0 (0)	1 (5.9)	0 (0)	4 (11)	.2

^a Fisher exact test comparing the frequency of gene alterations across 4 predominant architectural patterns.^b Significant P value.**Figure 3.**

Histologic features with prognostic significance in epithelioid pleural mesothelioma. (A) Epithelioid mesothelioma with tubulopapillary architectural pattern (favorable) and *BAP1* alteration detected by next-generation sequencing (NGS) (hematoxylin and eosin [stain, $\times 100$ magnification). (B) Epithelioid mesothelioma with trabecular pattern (favorable) and *BAP1* alteration detected by NGS. (H&E stain, $\times 100$ magnification). (C) Epithelioid mesothelioma with micropapillary pattern (unfavorable) and *TP53* alteration detected by NGS. (H&E stain, $\times 100$ magnification). (D) Epithelioid mesothelioma with solid pattern (unfavorable) and *BAP1* and *LATS2* alterations detected by NGS (H&E stain, $\times 100$ magnification). (E) Epithelioid mesothelioma with high nuclear grade (unfavorable) and *TP53* alteration detected by NGS (H&E stain, $\times 200$ magnification). (F) Epithelioid mesothelioma with pleomorphic cytologic features (unfavorable) and *LATS2* alteration detected by NGS (H&E stain, $\times 400$ magnification).

Table 4

Genetic alterations in prognostically unfavorable histologic features of epithelioid pleural mesothelioma

Alteration	Favorable MP or S absent, N = 25 n (%)	Unfavorable MP or S present, N = 65 n (%)	P value ^a	Favorable Pleomorphic absent, N = 74 n (%)	Unfavorable Pleomorphic present, N = 16 n (%)	P value ^a	Favorable Low grade, N = 57 n (%)	Unfavorable High grade, N = 33 n (%)	P value ^a
BAP1	13 (52)	33 (51)	>.9	37 (50)	9 (56)	.7	32 (56)	14 (42)	.2
CDKN2A	5 (20)	26 (40)	.074	26 (35)	5 (31)	.8	16 (28)	15 (45)	.094
NF2	4 (16)	16 (25)	.4	18 (24)	2 (13)	.5	11 (19)	9 (27)	.4
TP53	0 (0)	13 (20)	.016 ^b	7 (9.5)	6 (38)	.01 ^b	4 (7.0)	9 (27)	.013 ^b
SETD2	5 (20)	5 (7.7)	.13	10 (14)	0 (0)	.2	9 (16)	1 (3.0)	.086
LATS2	1 (4.0)	4 (6.2)	>.9	4 (5.4)	1 (6.3)	>.9	2 (3.5)	3 (9.1)	.4

MP, micropapillary; S, solid.

^a Pearson χ^2 test; Fisher exact test.^b Significant P values.