

## REVIEW

## Hypothesis: HEG1 and claudin-4 staining will allow a diagnosis of epithelioid and biphasic mesothelioma versus non-small-cell lung carcinoma with only two stains in most cases

Churg A, Naso JR. *Histopathology*. 2023 Feb;82(3):385-392.

中皮腫と癌の転移（進展）を鑑別する際に免疫組織化学は必要不可欠であるが、たいていその鑑別には多数の抗体を使用する必要がある。しかしながら費用や検体量のみならず、しばしば判定に悩むことがある。筆者らはHEG-1（中皮腫マーカー）、claudin-4（汎癌腫マーカー）の2つの抗体のみで中皮腫と非小細胞肺癌とを区分できるか、さらにはほかの癌と区分できるかを既出報告論文をreviewして検討した。

HEG homologue 1 (HEG-1)(clone SKM9-2)の機能についてはいまだあきらかにされていないが、心臓血管の発生に関係するとの報告がある。HEG-1は内皮細胞に特異的に発現している。HEG1免疫

染色(中皮腫vs非小細胞肺癌)の報告をTable 1

に提示する。上皮性あるいは2相性中皮腫

に対する感度はtotalで91%と他の中皮腫抗体

と比べ、特段に数値がよいわけではない

が、それらの抗体は肺癌との交差反応がし

ばしば報告されている。一方ではHEG-1の

特異度は99%以上を示した。しかしながら

**Table 1. HEG1: mesothelioma versus non-small-cell lung carcinoma staining**

Report	Epithelioid and biphasic (membrane staining)	Sarcomatoid (membrane or cytoplasmic staining)	Non-small-cell lung carcinoma (membrane staining)
Tsuji <sup>7,*</sup>	108/112 (96%)	11/16 (69%)	0/98 (0%)
Naso <sup>8,*</sup>	65/69 (94%)	14/32 (44%)	0/167 (0%)
Hiroshima <sup>9,**</sup>	79/89 (89%)	20/25 (80%)	1/75 (1.3%)
Hiroshima <sup>9,*</sup>	84/105 (80%)	2/2 (100%)	ND
Itami <sup>10,**</sup>	34/34 (100%)	ND	ND
This report <sup>**</sup>	23/25 (92%)	ND	0/20
Total	393/434 (91%)	47/75 (63%)	1/360 (0.3%)

ND, not done.

\*Based on TMAs.

\*\*Based on whole sections.

肉腫型中皮腫では感度63%であり、紡錘形腫瘍に対しては注意をする必要がある。また細胞質ではなく細胞膜が染色されているものを陽性とする。肺以外での癌腫でも有用であるが、腹膜漿液性癌（18%、67%とそれぞれの報告）、甲状腺癌（100%）、癌以外の腫瘍（血管肉腫）などでは注意が必要である。各種の癌におけるHEG-1の検討の積み重ねが必要である。

Claudin-4は細胞間タイトジャンクションの構成と機能に関する蛋白ファミリーの1種でほとんどの上皮細胞で発現し、中皮細胞では発現しない。Claudin-4免疫染色の報告をTable 2に提示する。

Table 2. Claudin-4: mesothelioma versus carcinoma staining

Report	Epithelioid and biphasic mesothelioma (membrane staining)	Sarcomatoid mesothelioma (membrane or cytoplasmic staining)	NSCLC (adeno, squamous, adenosquamous, large cell)	All carcinomas tested (serous carcinomas)
Facchetti <sup>3</sup>	0/71	0/9	63/63 (100%)	302/336 (90%) (10/10 serous)
Ordonez <sup>4</sup>	0/50	0/10	44/45 (98%)	169/185 (91%) (44/45 serous)
Kawai <sup>14</sup>	1/27 (6%) peritoneal tumours			11/11 (100%) all serous
Ohta <sup>15</sup>	0/18		44/44 (100%)	59/59 (100%) (Serous 15/15)
Ordonez <sup>11</sup>	0/40		ND	44/45 (98%) all serous
Naso <sup>13</sup>	0/68	0/31	103/126 (82%)	103/126 (82%)
Devins <sup>16</sup>	0/17 peritoneal tumours	0/1	ND	49/49 (100%) all serous
Kai <sup>17</sup>	2/70 (2.8%)		68/70 (97%)	68/70 (97%)
Mawas <sup>18</sup>	0/65		112/116 (97%)	112/116 (97%)
Kushitani <sup>19</sup>	2/36 (5.5%)		35/38 (92%)	35/38 (92%)
Total	5/463 (0.1%) (4 pleural, 1 peritoneal)	0/51	469/502 (93%)	953/1035 (92%) (Serous 173/174, 99%)

非小細胞肺癌に対する感度はtotalで93.4%、特異度は98.4%であった。非小細胞肺癌以外の癌では感度90.8%、特異度98.9%であった。肝細胞癌の一部と副腎皮質癌は陰性となるが、HEG-1陰性であるためそれほど問題では無いが、先にも述べたように漿液性癌はHEG-1陽性となることがあるが、claudin-4がほぼ陽性となるため、潜在的な問題点が残される。

表 2 | 上皮型中皮腫を肺腺癌や肺扁平上皮癌から鑑別する際の各種抗体の感度、特異度、正確度 (文献 7~11 より作成)

抗体	肺腺癌からの鑑別				肺扁平上皮癌からの鑑別			
	感度 (%)	特異度 (%)	正確度 (%)	P 値	感度 (%)	特異度 (%)	正確度 (%)	P 値
MUC4 (-)	100	83.3	92	<0.0001	100	89.3	95	<0.0001
Calretinin (+)	71.7	98.5	85.6	<0.0001	98.5	50	76	<0.0001
D2-40 (+)	88.3	96.9	92.8	<0.0001	97	39.3	70.2	<0.0001
WT1 (+)	100	86.2	92.8	<0.0001	86.2	96.4	91	<0.0001
CK 5/6 (+)	69.2	78.3	73.6	<0.0001	69.2	1.8	38	<0.0001
CEA (-)	100	96.7	98.4	<0.0001	100	100	100	<0.0001
Claudin-4 (-)	100	95	97.6	<0.0001	100	98.2	99.2	<0.0001
MOC31 (-)	87.7	91.7	89.6	<0.0001	87.7	91.1	89.3	<0.0001
TTF-1 (-)	100	90	95.2	0.02	100	8.9	57.9	<0.0001
Napsin A (-)	100	80	90.4	0.21	100	3.6	55.4	<0.0001
p63 (-)	76.9	53.3	65.6	<0.0001	76.9	100	88.5	0.008
p40 (-)	95.4	10	54.4	<0.0001	95.4	98.2	96.7	0.31
HEG-1 (+)	94.2	95.9	96.5	<0.0001	94.2	73.3	84.5	<0.0001
membranous HEG1 (+)	93	100	95.6	<0.0001	93	100	95	<0.0001
SOX6 (+)	98.1	92.6	95.1	<0.0001	-	-	-	-
MUC21 (-)	97.1	95.7	96.4	<0.0001	-	-	-	-

今回のreview検討においてHEG-1とclaudin-4の感度、特異度は良好であるが特に特異度 (99.7%

Table 3. Suggested scheme for interpretation of cases stained for HEG1 and claudin-4

HEG1	Claudin-4	Interpretation
Positive	Negative	Mesothelioma
Negative	Positive	Carcinoma
Positive	Positive	Carcinoma, serous most common
Negative	Negative	Non-informative. Run other markers

and 98.9%) が優れていると考え、

次のような簡略なパネルを提言す

る (table 3)。もちろん、今後の症

例の積み重ね、今ある抗体の多く

が交差反応を生じ判断に迷うこと

があること、最終的に腹膜中皮腫

と診断された141例中40例が婦人科系癌とされていたことなども踏まえる必要があるが、この高い

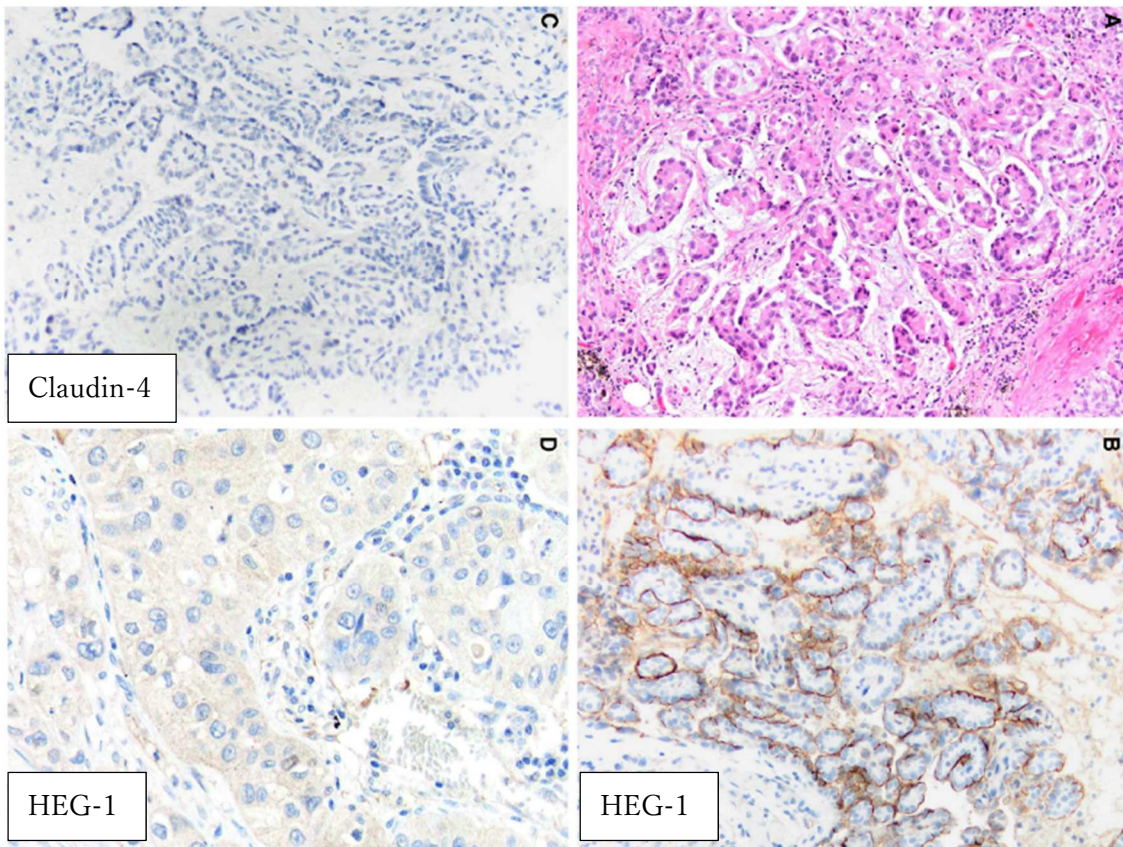
特異度をもつ2つの抗体での検討は一石を投じるのではないかと筆者は述べている。

### Take Home Message

- ・中皮腫の診断の簡略化に有効かもしれない。

(査読者 柳川直樹)

中皮腫



肺腺癌

