

INVITED REVIEW ARTICLE

胸部腫瘍 WHO 分類第 5 版における改定点

谷田部恭¹

Updates in the 5th Edition of the WHO Classification of Thoracic Tumors

Yasushi Yatabe¹

¹Department of Diagnostic Pathology, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — In April 2021, after a five-year interval, the WHO revised the classification system for thoracic tumors. Although there were no major changes in this revision, the information has been updated in detail, and several new diseases have been introduced. In addition, the new format of “Essential and desirable diagnostic criteria” is used throughout the text, which is designed to facilitate the diagnosis and understanding of diseases. This review summarizes the changes made in the 5th edition of the WHO classification of thoracic tumors.

(JJLC. 2022;62:2-9)

KEY WORDS — Lung cancer, Thymic tumors, Mesothelial tumors, WHO classification

Corresponding author: Yasushi Yatabe.

要旨 — 2021年4月WHO胸部腫瘍分類第5版が発表された。ほぼ5年ぶりにWHOによる胸部腫瘍分類の改定がなされたことになる。今回の改定で大きな変革はなかったが、細部での情報が更新されているほか、新しく取り入れられた疾患もある。また書式としても、新たに

加えられた項目である“Essential and desirable diagnostic criteria”としてまとめられており、診断や疾患の理解に配慮した内容となっている。本稿では新しく取り入れられた疾患に焦点を当て、変更点を概説したい。

索引用語 — 肺癌, 胸腺腫瘍, 中皮腫瘍, WHO分類

はじめに

2021年4月、ほぼ5年ぶりにWHOによる胸部腫瘍分類の改定がなされた。今回の改定で大きな変革はなかったが、細部での情報が更新されているほか、新しく取り入れられた疾患もある。また書式としても、新たに加えられた項目である“Essential and desirable diagnostic criteria”としてまとめられており、診断や疾患の理解に配慮した内容となっている。その主立った変更点をまとめると、以下の通りである。

全体的な変化：

- 1) 2015年のWHO分類に比べて、分子生物学をより重視している。
- 2) 生検組織の診断名についてより網羅的に記した章を設けている。
- 3) 浸潤の程度(AIS/MIA)とともに、大多数を占める

腺癌を浸潤性非粘液性腺癌としてまとめ、その中に組織学的パターンによるサブカテゴリーを設ける形にした。

4) 浸潤性非粘液性腺癌の組織学的パターンを利用して新たなグレード分類を適用した。

5) 各腫瘍において必須および望ましい診断基準を明確にした。

個別の改定：

6) リンパ上皮癌が扁平上皮癌の一型と再分類された。

7) 肺神経内分泌腫瘍の分類を、他の臓器と調和のとれた対応について記載し、新しい概念も紹介された。

8) 細気管支腺腫/線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍(BA/CMPT)を腺腫サブグループ内の新たな疾患単位として組み入れた。

9) Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumorを他の腫瘍のカテゴリーとして組み入れた。

今回は変更のうち、特に重要となる項目を中心に、新

¹国立がん研究センター中央病院病理診断科。

論文責任者：谷田部恭。

Table 1. Lung Cancer in the WHO 5th Edition, Compared with the 4th Edition

4th Edition	5th Edition
Adenocarcinoma	Papillomas
Lepidic adenocarcinoma	Bronchial papilloma
Acinar adenocarcinoma	Adenomas
Papillary adenocarcinoma	Sclerosing pneumocytoma
Micropapillary adenocarcinoma	Alveolar adenoma
Solid adenocarcinoma	Papillary adenoma
Invasive mucinous adenocarcinoma	Bronchiolar adenoma/ciliated muconodular papillary tumour
Colloid adenocarcinoma	Mucinous cystadenoma
Fetal adenocarcinoma	Mucous gland adenoma
Enteric adenocarcinoma	Precursor glandular lesions
Minimally invasive adenocarcinoma	Atypical adenomatous hyperplasia
Preinvasive lesions	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Atypical adenomatous hyperplasia	Adenocarcinomas
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	Minimally invasive adenocarcinoma
Papillomas	Invasive non-mucinous adenocarcinoma
Squamous cell papilloma	Lepidic adenocarcinoma
Glandular papilloma	Acinar adenocarcinoma
Adenomas	Papillary adenocarcinoma
Sclerosing pneumocytoma	Micropapillary adenocarcinoma
Alveolar adenoma	Solid adenocarcinoma
Papillary adenoma	Invasive mucinous adenocarcinoma
Mucinous cystadenoma	Colloid adenocarcinoma
Mucous gland adenoma	Fetal adenocarcinoma
Squamous cell carcinoma	Enteric-type adenocarcinoma of the thymus
Keratinizing squamous cell carcinoma	Squamous precursor lesions
Non-keratinizing squamous cell carcinoma	Squamous dysplasia and carcinoma <i>in situ</i>
Basaloid squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinomas
Preinvasive lesion	Squamous cell carcinoma
Squamous cell carcinoma <i>in situ</i>	Lymphoepithelial carcinoma
Neuroendocrine tumours	Large cell carcinomas
Small cell carcinoma	Large cell carcinoma
Combined small cell carcinoma	Adenosquamous carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma	Sarcomatoid carcinomas
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	Pleomorphic carcinoma
Carcinoid tumours	Pulmonary blastoma
Typical carcinoid tumour	Carcinosarcoma
Atypical carcinoid tumour	Lung neuroendocrine neoplasms
Preinvasive lesion	Precursor lesion
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
Large cell carcinoma	Neuroendocrine tumours
Adenosquamous carcinoma	Carcinoid/neuroendocrine tumour
Sarcomatoid carcinoma	Neuroendocrine carcinomas
Pleomorphic carcinoma	Small cell carcinoma
Spindle cell carcinoma	Large cell neuroendocrine carcinoma
Giant cell carcinoma	Other epithelial tumours
Carcinosarcoma	Nuclear protein in testis (NUT)-associated NUT carcinoma
Pulmonary blastoma	Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour
Other and unclassified carcinomas	Salivary gland-type tumours
Lymphoepithelioma-like carcinoma	Pleomorphic adenoma
NUT carcinoma	Adenoid cystic carcinoma
Salivary gland-type tumours	
Mucoepidermoid carcinoma	

Table 1. Lung Cancer in the WHO 5th Edition, Compared with the 4th Edition (continued)

4th Edition	5th Edition
Adenoid cystic carcinoma	Epithelial-myoepithelial carcinoma
Epithelial-myoeithelial carcinoma	Mucoepidermoid carcinoma
Pleomorphic adenoma	Hyalinizing clear cell carcinoma
	Myoepithelioma and myoepithelial carcinoma
Mesenchymal tumours specific to the lung	Mesenchymal tumours specific to the lung
Pulmonary hamartoma	Pulmonary hamartoma
Chondroma	Pulmonary chondroma
PEComatous tumours	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis
Clear cell tumour	Pleuropulmonary blastoma
Lymphangioleiomyomatosis	Pulmonary artery intimal sarcoma
PEComa, benign	Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion
Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	PEComatous tumours
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	Lymphangioleiomyomatosis
Inflammatory myofibroblastic tumour	PEComa
Epithelioid haemangioendothelioma	
Pleuropulmonary blastoma	
Synovial sarcoma	
Pulmonary artery intimal sarcoma	
Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 translocation	
Myoepithelial tumours	
Myoepithelioma	
Myoepithelial carcinoma	

Bold tumors indicate a new disease entity.

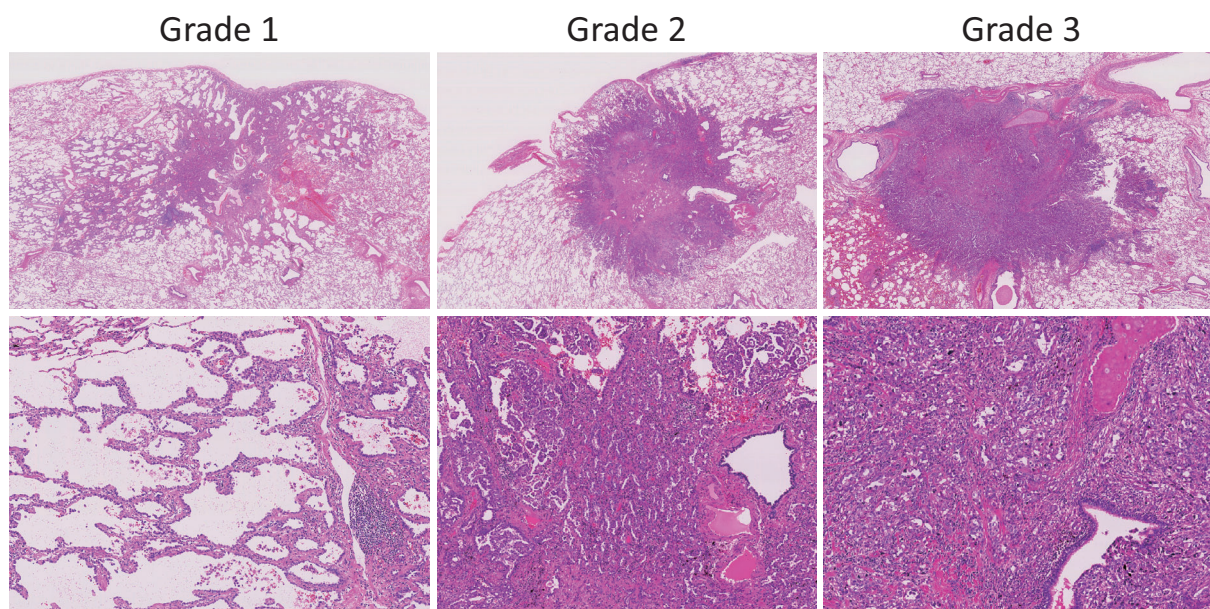


Figure 1. The new grading system for invasive nonmucinous adenocarcinoma of the lung.

たに取り入れられた疾患についても解説を行いたい。

1. 肺癌 (Table 1)

腺癌：分類上の変更点はなかったが，肺腺癌の grading として IASLC 病理委員会による grading system¹ が

採用されている。これまで肺腺癌におけるグレード評価はなされていなかったため，初めての試みともいえる。組織学的増殖パターンをもとにした分類で (Figure 1)，優位型の増殖パターンおよび充実型，微小乳頭型および複雑な腺房型などの高悪性度が 20% 以上含まれている

Table 2. Grading System of Lung Adenocarcinoma (Invasive Non-mucinous)

Grade	Differentiation	Pattern
1	Well-differentiated	Lepidic predominant with no or <20% high-grade patterns
2	Moderately differentiated	Acinar or papillary predominant with no or <20% high-grade patterns
3	Poorly differentiated	Any tumor with ≥20% high-grade patterns (solid, papillary, cribriform, micropapillary, and complex glandular patterns*)

*The complex glandular patterns include cribriform and fused-gland patterns as well as infiltrating single-cell or small nest patterns with stromal fibrotic reaction.

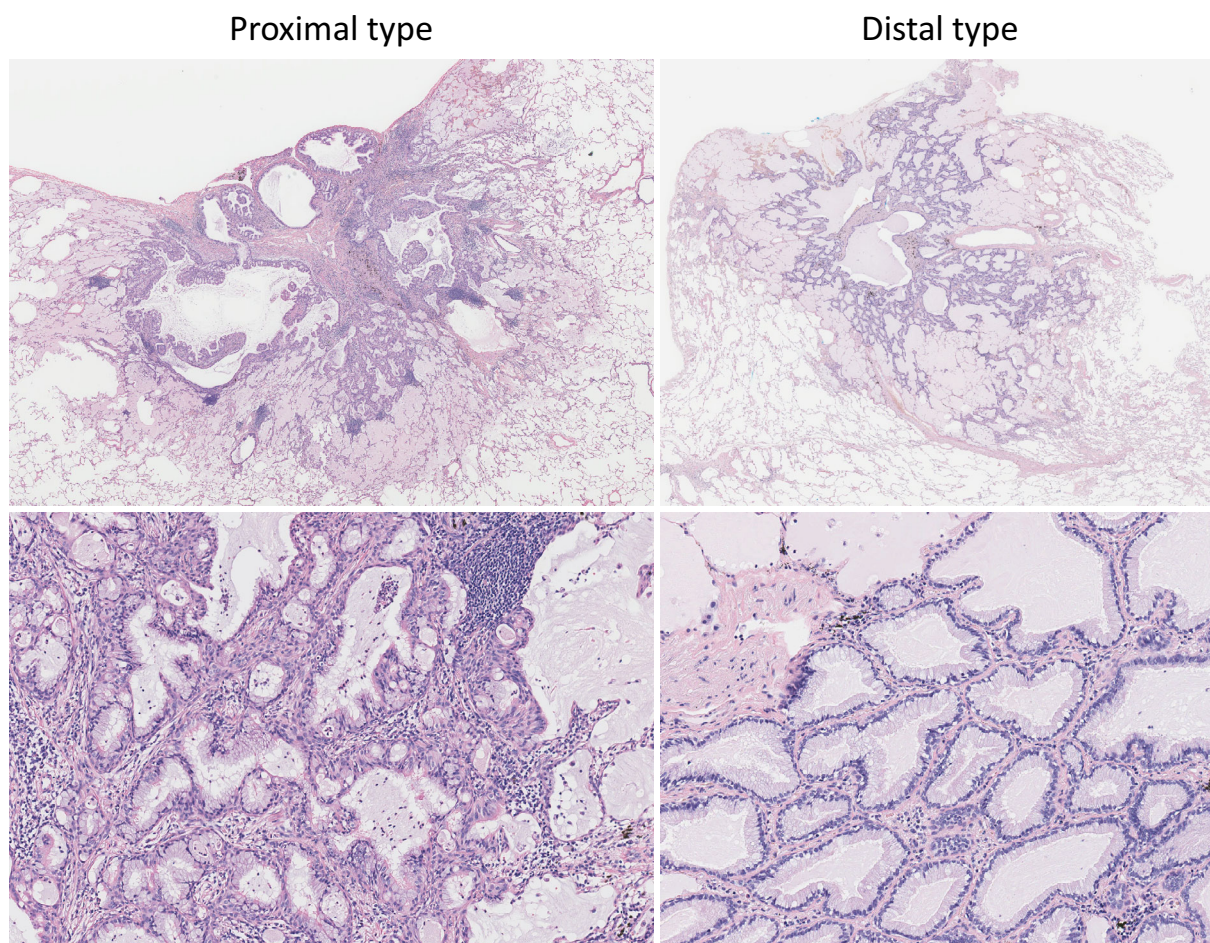


Figure 2. Typical morphological features of bronchiolar/CMTF (left, proximal type; right, distal type).

かによって決められている (Table 2).

扁平上皮癌：角化型，非角化型，類基底細胞型の分類に変更はない。これまでリンパ上皮癌はその他の癌に分類されていたが，第5版より扁平上皮癌の亜型として分類されることになった。

その他：大細胞癌，腺扁平上皮癌，肉腫様癌に大きな変更はなく，唾液腺型腫瘍では唾液腺腫瘍分類の変更に沿った改定が行われた。また，筋上皮系腫瘍は唾液腺型腫瘍の一型として扱われるようになった。PEComa系腫瘍はびまん性と限局性病変とに二分された。

神経内分泌腫瘍：独立した新しい章として扱われることになり，神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor, NET)，神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) とに大別され，NET G1=定型カルチノイド腫瘍，NET G2=異型カルチノイド腫瘍，NEC=大細胞神経内分泌癌および小細胞癌との明記がなされたことで，他臓器におけるNET，NECの分類と対比しやすくなっている。しかしながら疾患名についてはカルチノイド腫瘍 (定型，異型)，小細胞癌，大細胞神経内分泌癌であり，これまでの内容と変わらない。新たに加わった概念として，

Table 3. Mesothelial Tumors in the WHO 5th Edition, Compared with the 4th Edition

4th Edition	5th Edition
Mesothelial tumours	Mesothelial tumours
Diffuse malignant mesothelioma	Benign and preinvasive mesothelial tumours
Epithelioid mesothelioma	Adenomatoid tumour
Sarcomatoid mesothelioma	Well-differentiated papillary mesothelial tumour
Desmoplastic mesothelioma	Pleural mesothelioma <i>in situ</i>
Biphasic mesothelioma	
Localized malignant mesothelioma	Mesothelioma
Epithelioid mesothelioma	Localized pleural mesothelioma
Sarcomatoid mesothelioma	Diffuse pleural mesothelioma
Biphasic mesothelioma	Sarcomatoid mesothelioma
Well-differentiated papillary mesothelioma	Epithelioid mesothelioma
Adenomatoid tumour	Mesothelioma, biphasic
Lymphoproliferative disorders	Haematolymphoid tumours
Primary effusion lymphoma	Primary effusion lymphoma of the pleura
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation of the pleura

Bold tumors indicate a new disease entity.

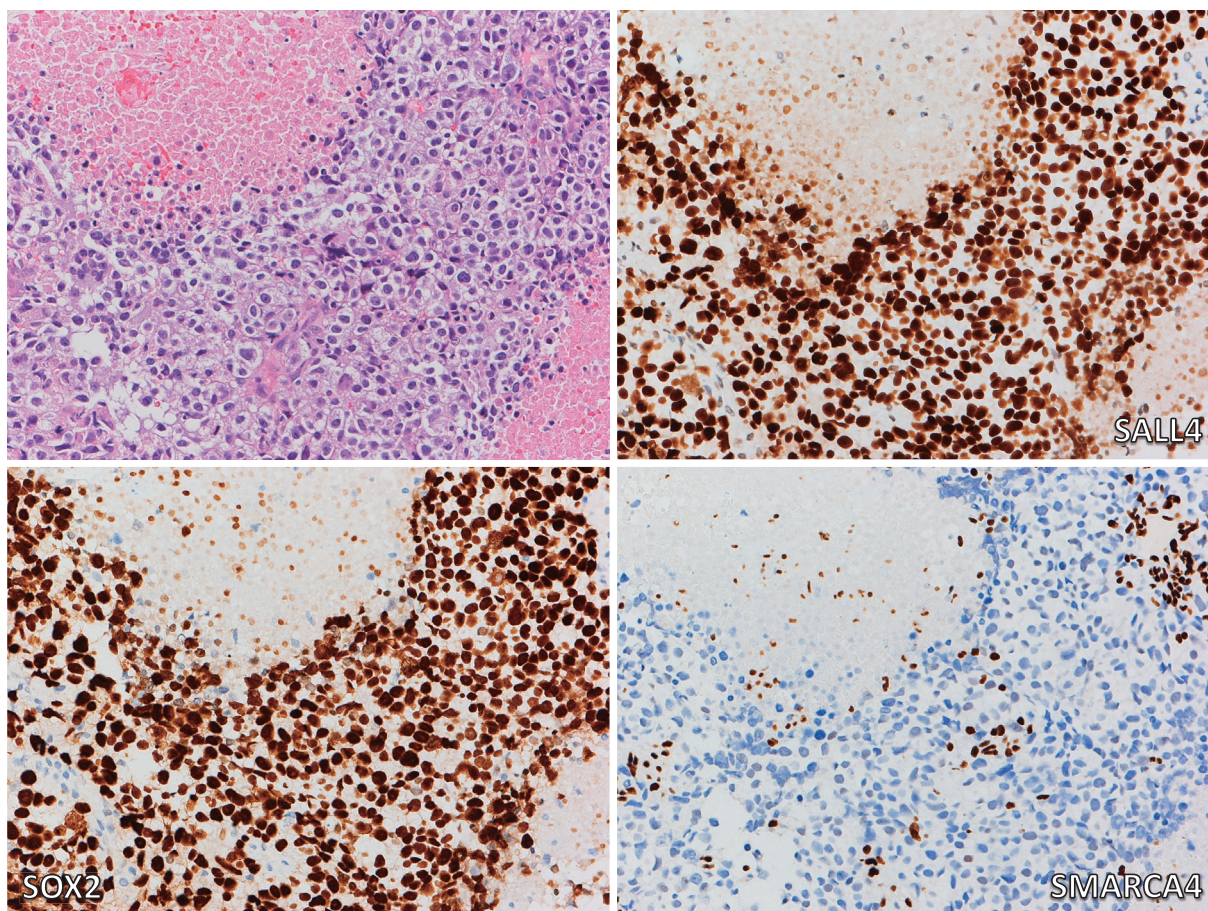


Figure 3. Representative morphological and immunohistochemical features of thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor.

Table 4. Thymic Tumors in the WHO 5th Edition, Compared with the 4th Edition

4th Edition	5th Edition
Thymoma	Thymoma
Type A thymoma (including atypical subtype)	Type A thymoma (including atypical subtype)
Type AB thymoma	Type AB thymoma
Type B1 thymoma	Type B1 thymoma
Type B2 thymoma	Type B2 thymoma
Type B3 thymoma	Type B3 thymoma
Micronodular thymoma with lymphoid stroma	Micronodular thymoma with lymphoid stroma
Metaplastic thymoma	Metaplastic thymoma
Other rare thymoma	Lipofibroadenoma
Microscopic thymoma	
Sclerosing thymoma	
Lipofibroadenoma	
Thymic carcinoma	Thymic carcinoma
Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma
Basaloid carcinoma	Basaloid carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma	Lymphoepithelial carcinoma
Lymphoepithelioma-like carcinoma	Nuclear protein in testis (NUT)-associated carcinoma of the thorax
Clear cell carcinoma	Clear cell carcinoma
Sarcomatoid carcinoma	Low-grade papillary adenocarcinoma
Adenocarcinomas	Mucoepidermoid carcinoma
Papillary carcinoma	Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features
Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features	Enteric-type adenocarcinoma
Mucinous adenocarcinoma	Adenocarcinoma NOS
Adenocarcinoma, NOS	Adenosquamous carcinoma
NUT carcinoma	Sarcomatoid carcinoma
Undifferentiated carcinoma	Undifferentiated carcinoma
Other rare thymic carcinomas	Thymic carcinoma NOS
Adenosquamous carcinoma	Thymic neuroendocrine neoplasms
Hepatoid carcinoma	Neuroendocrine tumours
Thymic carcinoma, NOS	Carcinoid/neuroendocrine tumour
Thymic neuroendocrine tumours	Neuroendocrine carcinomas
Carcinoid tumours	Small cell carcinoma
Typical carcinoid	Large cell neuroendocrine carcinoma
Atypical carcinoid	
Large cell neuroendocrine carcinoma	
Small cell carcinoma	
Combined thymic carcinomas	

Bold tumors indicate a new disease entity.

核分裂像・Ki-67 増殖率の上昇を伴ったカルチノイド腫瘍 (carcinoid tumor with elevated mitotic counts and/or Ki-67 proliferation rates) が NET G3 に相当することを紹介している。WHO 第 4 版が 2015 年に発表されて以降、組織学的にはカルチノイド腫瘍としかいいようがないが、核分裂像・Ki-67 標識率が上昇している症例が報告され、^{2,3} この扱いについて言及したものである。この概念は紹介のみにとどまり、新たな疾患分類にはならなかったことに留意されたい。

新しい疾患：

1) Bronchiolar adenoma/CMPT：腺腫の一型として

新たに加えられた。これまで乳頭腫は比較的太い気管支に発生するとされてきたが、末梢肺野にも類似病変が見い出され、一部はすでに CMPT として報告されていた。この末梢病変を細気管支腺腫ととらえ、CMPT と合わせて bronchiolar adenoma/CMPT としてまとめられた (Figure 2)。⁴ 肺胞内への粘液産生とともに、p63/p40 陽性を示す基底細胞との二相性増殖が特徴である。

2) 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍：SWI/SNF ファミリーに属するクロマチンリモデリング複合体の 1 つである SMARCA4 の欠損によって特徴づけられる腫瘍で、肉腫としての報告に始まっている。⁵ 同様の腫瘍は子

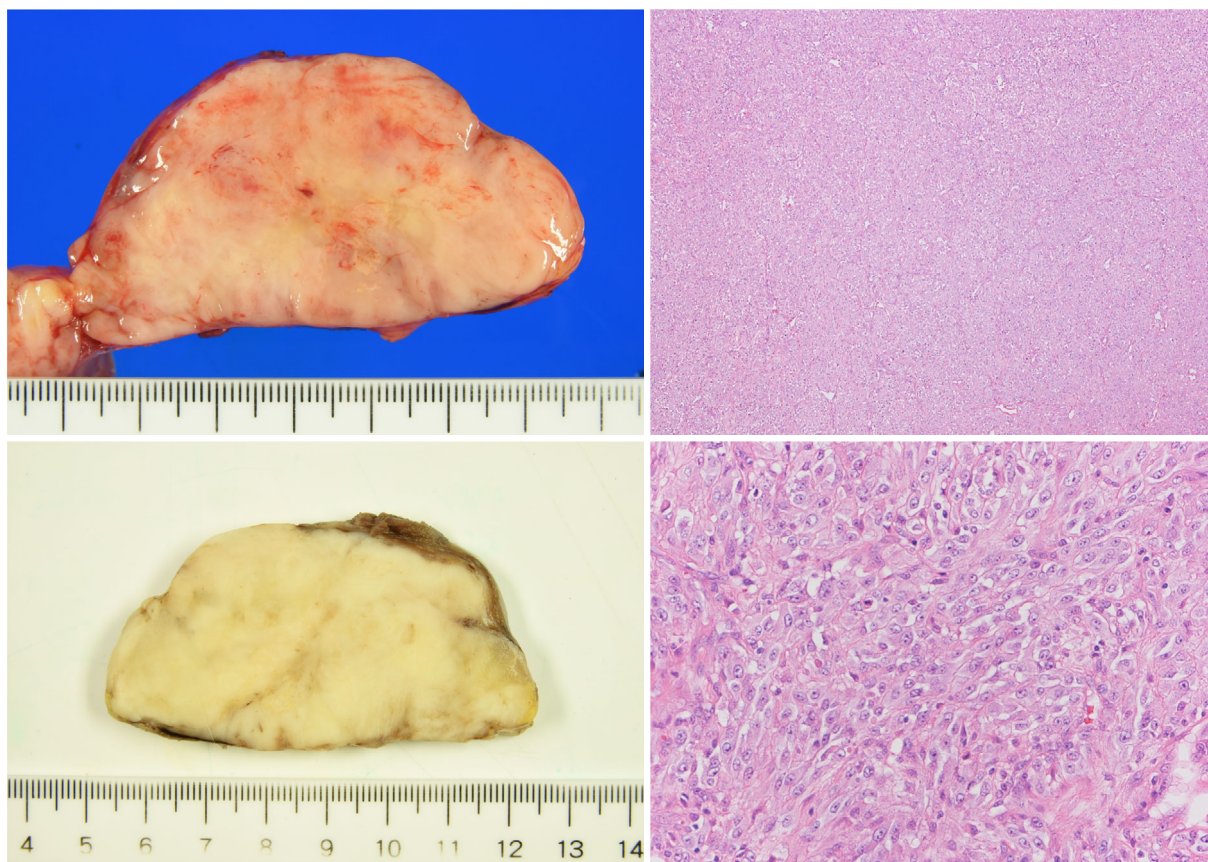


Figure 4. A mesothelioma, showing intermediate features of epithelioid and sarcomatoid mesothelioma.

宮内膜癌や頭頸部癌でも報告があり，上皮性腫瘍を起源とする説が有力であるが，SMARCA4欠損非小細胞癌との異同についても議論のあるところである．組織学的には高悪性度未分化充実性腫瘍の形態をとることが多く，SALL4, CD34, SOX2などの特徴的なマーカー発現を見る.^{6,7}

2. 中皮性腫瘍 (Table 3)

中皮由来腫瘍として，1) 良性・前浸潤性腫瘍と，2) 中皮腫のカテゴリーが作成された。

1) 良性・前浸潤性腫瘍として，アデノマトイド腫瘍，高分化乳頭状中皮腫瘍，pleural mesothelioma *in situ* (非浸潤性中皮腫) が含まれることになった．高分化乳頭状中皮腫瘍はこれまで高分化乳頭状中皮腫とされていた腫瘍であるが，病態が全く異なることから良性・前浸潤性腫瘍に分類されることになった．前浸潤性中皮腫 (mesothelioma *in situ*) は明瞭な定義 (Table 2) とともに紹介された新しい概念である。⁸

2) 中皮腫：このカテゴリーにより，mesotheliomaは悪性中皮腫のことを指すようになり，あえて悪性をつける必要がなくなった．比較的頻度の高い上皮型中皮腫で

はグレード評価が提唱されるとともに，組織所見として増殖パターン，細胞学的特徴，間質所見とを記載するように勧められている。⁹ このほか，これまで上皮型に入れられていた移行型中皮腫 (Figure 3) は予後の点で肉腫型に分類されるようになった．しかしながら，上皮型，二相型，肉腫型からなるびまん性中皮腫および限局性中皮腫からなる点は変わらない。

3. 胸腺腫瘍 (Table 4)

胸腺腫瘍の枠組みに大きな変更はないが，microscopic thymoma, sclerosing thymoma が腫瘍性疾患としての根拠や部分像としての所見であると見直された結果，削除された．また，papillary carcinoma が low-grade papillary adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma が enteric-type adenocarcinoma へと名称変更された．このほか，micronodular thymoma with lymphoid stroma の悪性腫瘍である micronodular thymic carcinoma with lymphoid stroma が扁平上皮癌の一亜型として組み入れられた (Figure 4)．最も大きな違いは，構成成分の表記方法である．たとえば，type B2 と type B3 が混在する胸腺腫が存在するが，その優勢度を診断に組み入れ，胸腺腫

(type B2, 80% ; type B3, 20%) などの報告をするように記載している。これは異なった組織型にも適応され、thymic squamous cell carcinoma with type B3 thymoma などの表記をするようになった。

おわりに

今回の改定に際し、日本肺癌学会においても癌取扱い規約の「4. 病理」の項目を第5版に合わせるため、改訂版の解説を肺癌学会ホームページ上でお知らせしている。それぞれの疾患についての詳細については、参照いただくと幸いである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020;15:1599-1610.
2. Marchiò C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso P, Pelosi G, et al. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Arch.* 2017;471:713-720.
3. Quinn AM, Chaturvedi A, Nonaka D. High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology: A Study of 12 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41:263-270.
4. Chang JC, Montecalvo J, Borsu L, Lu S, Larsen BT, Wallace WD, et al. Bronchiolar Adenoma: Expansion of the Concept of Ciliated Muconodular Papillary Tumors With Proposal for Revised Terminology Based on Morphologic, Immunophenotypic, and Genomic Analysis of 25 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:1010-1026.
5. Le Loarer F, Watson S, Pierron G, de Montpreville VT, Ballet S, Firmin N, et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nat Genet.* 2015;47:1200-1205.
6. Rekhtman N, Montecalvo J, Chang JC, Alex D, Ptashkin RN, Ai N, et al. SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomatoid Tumors Represent Primarily Smoking-Related Undifferentiated Carcinomas Rather Than Primary Thoracic Sarcomas. *J Thorac Oncol.* 2020;15:231-247.
7. Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, Kodaira M, Motoi T, Motoi N, et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod Pathol.* 2017;30:797-809.
8. Churg A, Galateau-Salle F, Roden AC, Attanoos R, von der Thusen JH, Tsao MS, et al. Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical outcome. *Mod Pathol.* 2020;33:297-302.
9. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol.* 2020;15:29-49.