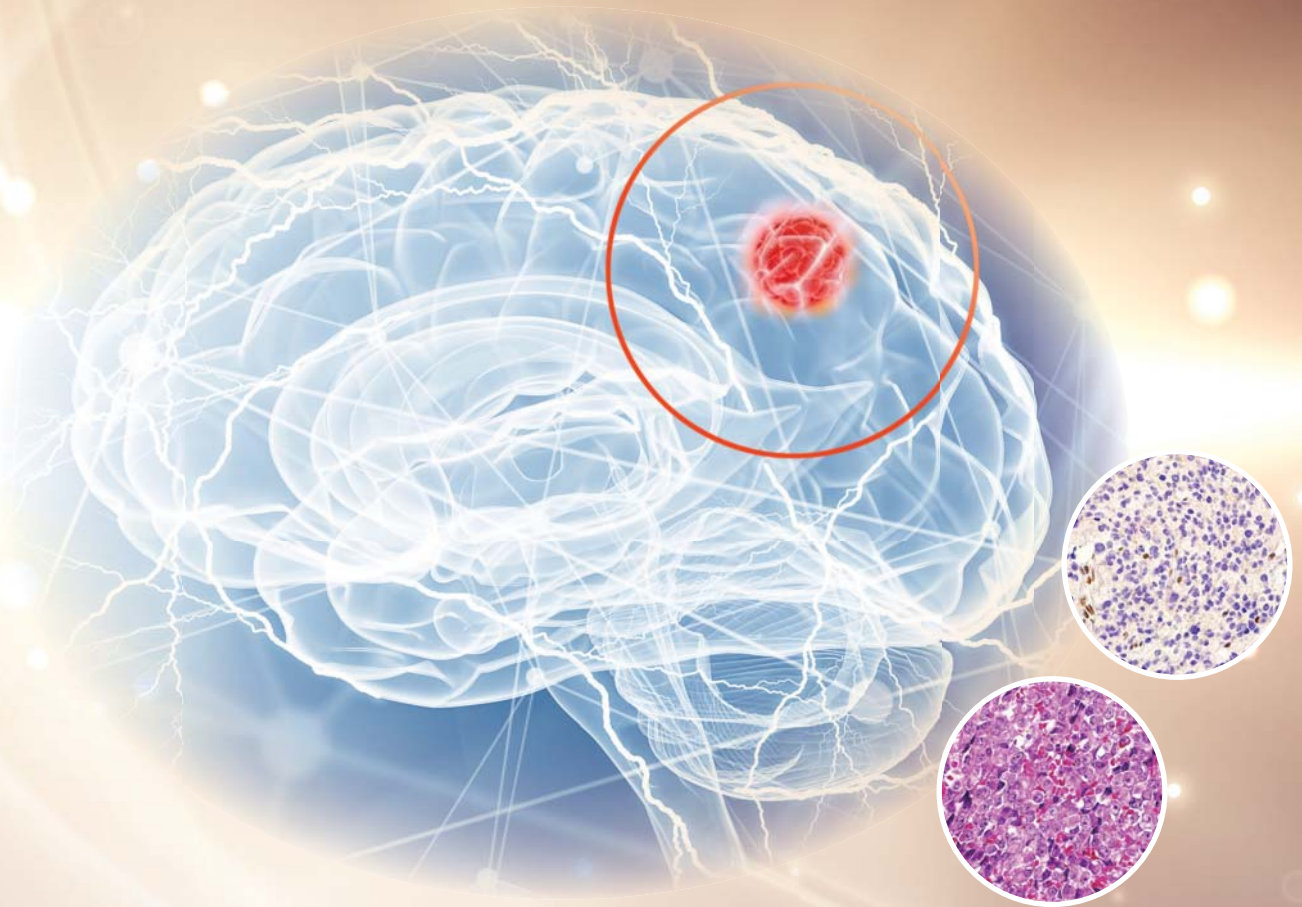


แนวทางการตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ และอณูพันธุศาสตร์โรคเนื้องอกระบบประสาท Guideline for Immunohistochemistry and Molecular Tests in CNS Tumors



โดย



สถาบันประสาทวิทยา
Neurological Institute of Thailand



กรมการแพทย์
DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES



**แนวทางการตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้
และอณูพันธุศาสตร์โรคเนื้องอกระบบประสาท**
**Guideline for Immunohistochemistry
and Molecular Tests in CNS Tumors**



สถาบันประสาทวิทยา
Neurological Institute of Thailand



กรมการแพทย์
DEPARTMENT OF MEDICAL SERVICES



โดย สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการตรวจภูมิโมโนฮิสโตเคมีสตรีย และอนุพันธุศาสตร์โรคเนื้องอกระบบประสาท

Guideline for Immunohistochemistry and Molecular Tests in CNS Tumors

“แนวทางการให้การวินิจฉัยนี้เป็นเครื่องมือเพื่อส่งเสริมคุณภาพในการให้บริการทางสาธารณสุขที่เหมาะสมกับทรัพยากรและเงื่อนไขในสังคม โดยหวังผลให้มีการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาโรคเนื้องอกสมองอย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่ากับบริบทแวดล้อมในประเทศไทย ข้อเสนอแนะและความเห็นต่างๆ ในเวชปฏิบัตินี้ ไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อแนะนำได้ในกรณี ที่สถานการณ์แตกต่างออกไปหรือมีเหตุผลอันสมควร อย่างไรก็ตาม การใช้การตรวจย้อมพิเศษทางภูมิโมโนฮิสโตเคมีสตรีย มีประโยชน์ในแง่เป็นเครื่องมือเสริมในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค ไม่แนะนำให้ใช้เพื่อทดแทนการตรวจย้อมด้วยสี Hematoxylin & Eosin ซึ่งเป็นวิธีหลักในการให้การวินิจฉัยในทางพยาธิวิทยา”

ISBN 978-616-11-5430-1

พิมพ์ครั้งที่ 1 เมษายน 2568

จำนวนที่พิมพ์ 1,500 เล่ม

จัดทำโดย สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
เลขที่ 312 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
<http://www.nit.go.th>

บรรณาธิการ นายแพทย์ศมสุข ธรรมฉันทะ

พิมพ์ที่ บริษัท ธนาเพรส จำกัด
9 ซอยลาดพร้าว 64 แขวงวังทองหลาง เขตวังทองหลาง กรุงเทพฯ 10310
โทร. 0-2530-4114 โทรสาร 0-2108-8951
E-mail: tanapress@gmail.com

คำนิยาม

โรคเนื้องอกสมอง เป็นกลุ่มโรคที่ก่อให้เกิดความพิการและสูญเสียปีสุขภาวะ (Disability Adjusted Life Years : DALYs) อันดับต้นๆ โดยในปัจจุบัน ความรู้ทางด้านเนื้องอกสมอง มีการพัฒนาไปเป็นอย่างมาก ทั้งในด้านการวินิจฉัยโรค ซึ่งมีการจำแนกชนิดเนื้องอกที่หลากหลายเพิ่มขึ้น ตามการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม (gene mutation) รวมถึง ยังมีการพัฒนาเป็นอย่างมาก ในด้านการรักษาโรค เช่น การรักษาแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy) ซึ่งการตรวจทางพยาธิวิทยา สามารถทำให้แพทย์ผู้รักษาสสามารถดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม ส่งผลให้ลดความทุกข์ทรมานในผู้ป่วย และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

การศึกษาและจำแนกโรคทางพยาธิวิทยา การตรวจที่มีความสำคัญอย่างหนึ่งคือ การตรวจย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ (Immunohistochemistry) ซึ่งการตรวจนี้มีใช้อย่างแพร่หลายและสามารถตรวจได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไปในประเทศไทย ซึ่งการใช้เทคนิคนี้ทำให้สามารถจำแนกประเภทของเนื้องอกได้เป็นส่วนใหญ่เกือบทั้งหมด อย่างไรก็ตามยังไม่มีแนวทางการวินิจฉัยที่ชัดเจนที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย ทางสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ ซึ่งเป็นสถาบันที่มีบทบาทสำคัญในการศึกษา และวิจัยโรคเนื้องอกสมองจึงได้ดำเนินการจัดทำแนวทางการตรวจ Immunohistochemistry ในโรคกลุ่มเนื้องอกสมอง และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางฉบับนี้จะเกิดประโยชน์สำหรับพยาธิแพทย์ทั่วไปรวมถึงแพทย์ในสาขาต่างๆ ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย

คู่มือแนวทางการตรวจวินิจฉัยเนื้องอกสมองโดยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ ข้าพเจ้าเห็นว่าจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งแก่พยาธิแพทย์ จึงขอชื่นชมคณะทำงานรวมถึงผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ทำงานอย่างไม่หยุดยั้งในการพัฒนาเทคโนโลยีการย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ และการศึกษาวิจัยโรคเนื้องอกสมอง เพื่อสร้างความเข้าใจในการวินิจฉัยเนื้องอกสมองอันจะเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย



(นายแพทย์ทรงคุณ วิญญูวรรณ)

ที่ปรึกษาสถาบันพยาธิวิทยา กรมการแพทย์

สารบัญ

	หน้า
คำนิยม	3
สารบัญ	4
บทนำการใช้ guideline	7
บทที่ 1 เนื้องอกชนิด Diffuse gliomas, adult type	8
บทที่ 2 เนื้องอกชนิด Diffuse gliomas, pediatric type	12
บทที่ 3 เนื้องอกชนิด Circumscribed gliomas	17
บทที่ 4 เนื้องอกชนิด Mixed glioneuronal tumors	18
บทที่ 5 เนื้องอกชนิด Ependymal tumors	19
บทที่ 6 เนื้องอกชนิด Choroid plexus tumors	23
บทที่ 7 เนื้องอกชนิด Embryonal tumors	24
บทที่ 8 เนื้องอกชนิด Pineal tumors (non-germ cell tumors)	30
บทที่ 9 เนื้องอกชนิด Cranial and paraspinal nerve tumors	32
บทที่ 10 เนื้องอกชนิด Meningiomas	36
บทที่ 11 เนื้องอกชนิด Primary melanocytic tumors	40
บทที่ 12 เนื้องอกชนิด Hematolymphoid tumors	42
บทที่ 13 เนื้องอกชนิด Germ cell tumors	46
บทที่ 14 เนื้องอกชนิด Sellar tumors	49
บทที่ 15 เนื้องอกชนิด Metastatic neoplasms	54
บทที่ 16 เนื้องอกชนิด Skull base tumors	57
ภาคผนวก	61
อักษรย่อ	64

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Diffuse gliomas, adult type	10
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Pediatric LGG	13
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Pediatric HGG	15
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Ependymomas	21
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Embryonal tumors	27
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Cranial and paraspinal nerve tumors	34
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Primary melanocytic tumors	41

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางแสดงลักษณะสำคัญที่ควรมีการตรวจยืนยัน IDH เพิ่มเติม	9
ตารางแสดงการวินิจฉัยเนื้องอก Astrocytoma, Grade 4 และ GBM โดยลักษณะ Molecular features	10
ตารางแสดงชนิดของเนื้องอกกลุ่ม Circumscribed gliomas และ ความผิดปกติทางพันธุกรรม	17
ตารางแสดงเนื้องอกในกลุ่ม Ependymal tumors	19
ตารางแสดงลักษณะของ Ependymomas ตามชนิดตำแหน่ง ชนิดย่อย และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา	20
ตารางแสดงลักษณะของ Choroid plexus tumors ตามความรุนแรงและ mitosis	23
ตารางการแบ่ง Medulloblastomas ตามลักษณะทางฮิสโตโลยี (Histology) และลักษณะทางพันธุกรรม (Molecular)	24
ตารางแสดงชนิดย่อยของ Medulloblastomas และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา	24
ตารางแสดงการวินิจฉัยเนื้องอกและมะเร็งสมอง PPT	30
ตารางแสดงการแบ่งกลุ่มความรุนแรงของเนื้องอกในกลุ่ม Cranial and paraspinal nerve tumors	32
ตารางแสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกในกลุ่ม NF1-associated tumors	33
ตารางแสดงเนื้องอก Meningiomas ตามระดับความรุนแรง ตั้งแต่ 1 ถึง 3	36
ตารางแสดงการวินิจฉัยเนื้องอก Meningiomas ตามระดับความรุนแรง	38
ตารางแสดงการแบ่งกลุ่มเนื้องอก Primary melanocytic tumors	40
ตารางการแบ่งความรุนแรงของเนื้องอก Circumscribed melanocytic tumors โดยใช้ mitosis	40
ตารางแสดงชนิดของ Primary CNS lymphoma (PCNSL)	42
ตารางแสดงชนิดของ Histiocytic tumors และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา	44
ตารางแสดงชนิดของ Germ cell tumors และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา	46
ตารางแสดงการพัฒนาการเปลี่ยนแปลงชื่อของ Anterior pituitary tumors	49
ตารางแสดงชนิดของ PitNETs ตาม 2022 WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumors	51
ตารางแสดงชนิดของ Primary tumors และความสัมพันธ์กับการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา	55
ตารางแสดงชนิดของ Skull base tumors	57
ตารางแสดงชนิดของ Sinonasal poorly differentiated/undifferentiated carcinomas และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา	58
ตารางแสดงชนิด Chordomas และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา	58
ตารางแสดง Hyams grading system สำหรับ Olfactory neuroblastoma	60

บทนำการใช้ guideline

เนื้องอกในที่นี้ ให้ความหมายรวมถึงเนื้องอกและมะเร็งสมองทั้งชนิดปฐมภูมิ (Primary) ซึ่งเกิดจากสมองและไขสันหลัง และทุติยภูมิ (Secondary) ซึ่งเกิดจากการกระจายของมะเร็งมาจากอวัยวะอื่น (Metastasis) โดยเนื้องอกในที่นี้ให้ความหมายถึงชนิดของก้อนเนื้อที่ไม่มีการกระจาย (Benign) ขณะที่มะเร็งจะสื่อถึงก้อนเนื้อที่มีการกระจายไปยังอวัยวะข้างเคียง (Malignant)

การจัดลำดับเนื้อหา เพื่อให้ง่ายต่อการทำความเข้าใจ ทางผู้จัดทำจะเรียงตามลำดับขององค์การอนามัยโลก ว่าด้วยเรื่องชนิดของเนื้องอกและมะเร็งสมองของระบบประสาทส่วนกลาง ฉบับที่ 5 (WHO classification of CNS tumors, 5th edition) ซึ่งเป็นฉบับล่าสุด โดยในคู่มือเล่มนี้จะขอเรียกว่า WHO

เนื้องอกและมะเร็งของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Mesenchymal tumors, Sarcoma) ชนิดที่ไม่ได้เกิดจากเยื่อหุ้มสมอง (Non-meningothelial types) ขอละไว้ในที่นี้ เนื่องจากอยู่ในส่วนของระบบกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (WHO classification of Bone and Soft tissue tumors)

สำหรับคำศัพท์อื่นๆ ที่เป็นชื่อเฉพาะหรือเป็นศัพท์ทางเทคนิคจะใช้เป็นภาษาอังกฤษ สำหรับคำแปลภาษาไทย จะมีกำกับไว้ในวงเล็บหลังคำนั้นๆ รวมถึงอยู่ในส่วนของภาคผนวกด้านหลัง นอกจากนี้ เรื่องการใช้แผนภูมิ จะใช้เครื่องหมาย + ซึ่งหมายถึงการตรวจพบ เครื่องหมาย - หมายถึงการตรวจไม่พบ ขณะที่การตรวจทางพันธุกรรม (Molecular) เครื่องหมาย + หมายถึงพบการกลายพันธุ์ เครื่องหมาย - หมายถึงไม่พบการกลายพันธุ์

น้ำหนักคำแนะนำ (Level of recommendation)

-  หมายถึง “**แนะนำ**” เนื่องจากการตรวจดังกล่าวมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยในการวินิจฉัยแยกโรค และคุ้มค่า
-  หมายถึง “**ตามดุลยพินิจ**” เนื่องจากการตรวจดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย
-  หมายถึง “**ไม่คัดค้าน**” เนื่องจากมาตรการดังกล่าวเป็นการตรวจเพิ่มเติมซึ่งสามารถทำได้หากอยู่ในบริเวณที่เข้าถึงการตรวจ อาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจคุ้มค่าหรือไม่คุ้มค่าก็ได้

บทที่ 1

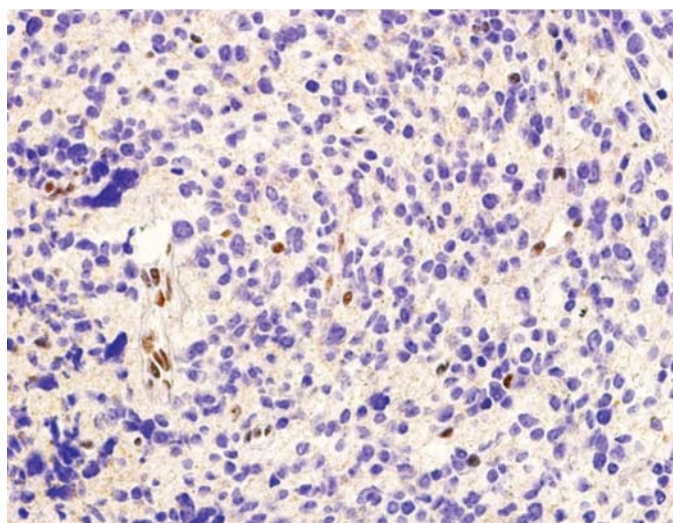
เนื้องอกชนิด Diffuse gliomas, adult type

ปัจจุบัน WHO ได้จัดกลุ่มเนื้องอกสมองไกลิโอมาในผู้ใหญ่ชนิดลุกลาม จำแนกได้ 3 ชนิด [1] คือ

1. Astrocytoma, IDH-mutant (WHO grade 2, 3, 4)
2. Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted (WHO grade 2, 3)
3. Glioblastoma (GBM), IDH-wildtype (WHO grade 4)

การวินิจฉัยเนื้องอกในกลุ่มนี้ จำเป็นต้องมีการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน Isocitrate dehydrogenase (IDH) โดยสามารถพบความผิดปกติได้ทั้งใน Astrocytoma และ Oligodendroglioma จากนั้นจึงตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ 1p/19q-codeletion เพื่อหาการขาดหายไปของยีน(gene) ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของ Oligodendroglioma ขณะที่ Astrocytoma จะพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน ATRX (α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked)

การตรวจหาความผิดปกติของ IDH และ ATRX ในประเทศไทยสามารถตรวจได้โดยการย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา (Immunohistochemistry, IHC) การแปลผลบวกของ IDH มักไม่พบปัญหา ขณะที่การแปลผล ATRX ควรใช้ความระมัดระวัง กล่าวคือ ในเซลล์ที่ไม่ใช่เนื้องอก จะมีการติดสีในนิวเคลียส (nucleus) ขณะที่เซลล์เนื้องอกที่มีการกลายพันธุ์ (mutation) จะไม่ติดสีในนิวเคลียส ปัญหาที่พบคือการติดสีที่ไม่สม่ำเสมอ ทำให้เกิดความไม่แน่ใจว่าติดสีจริงหรือไม่ มีข้อแนะนำคือ ให้เปรียบเทียบกับเซลล์ของเซลล์สมอง (neuron) หรือเซลล์หลอดเลือด (endothelial cell) ในชิ้นเนื้อนั้นเสมอ (internal positive control) และไม่แนะนำให้แปลผลในบริเวณตำแหน่งที่มีเนื้อตายหรือบริเวณขอบนอกของชิ้นเนื้อ [2, 3]



ภาพ ATRX ในเนื้องอก Astrocytoma สังเกตการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์หลอดเลือด
ขณะที่ไม่พบการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์เนื้องอก

หากตรวจพบว่าเนื้องอกให้ผลบวกกับ IDH1 R132H (IDH-mutant) และให้ผลลบต่อ ATRX สามารถให้การวินิจฉัย Astrocytoma ได้ทันที แต่หาก ATRX ให้ผลบวก ต้องทำการตรวจหาว่ามี 1p/19q co-deletion หรือไม่เพื่อแยกโรคออกจาก Oligodendroglioma

เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีน IDH สามารถเกิดได้ทั้ง IDH1 และ IDH2 แอนติบอดี (antibody) ในการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ใช้ในทางพาณิชย์ทั่วไปคือ IDH1 R132H เนื่องจากเป็นการกลายพันธุ์ที่พบเป็นส่วนใหญ่ (88%) [4] ของเนื้องอกสมองไกลิโอมา ดังนั้นผลลบของ IDH1 R132H ทางอิมมูโนวิทยายังไม่สามารถสรุปได้ว่าเนื้องอกนั้นๆ ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH จำเป็นต้องตรวจการกลายพันธุ์ของยีน IDH1 และ IDH2 โดยวิธีทางอณูพันธุศาสตร์เพิ่มเติม เนื่องจากมะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ IDH มีการพยากรณ์โรค (prognosis) ที่ดีกว่ามะเร็งที่ไม่มีการกลายพันธุ์ (IDH-wildtype) อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางแสดงลักษณะสำคัญที่ควรมีการตรวจยีน IDH เพิ่มเติม [5]

อายุ	น้อยกว่า 55 ปี
การโตของก้อน	ก้อนโตช้า
ประวัติเนื้องอกสมอง	มีประวัติ low-grade glioma มาก่อน
ประวัติครอบครัว	มีโรคทางพันธุกรรมที่มีโอกาสเกิดมะเร็งได้หลายตำแหน่ง เช่น Li-Fraumeni syndrome
การตรวจทางรังสีวิทยา	ก้อนมีลักษณะ non-enhancement
การตรวจทางพยาธิวิทยา	เนื้องอกมีลักษณะ low-grade หรือ oligodendroglioma features (fried-egg appearance, chicken-wire capillaries, calcification) [6]
การตรวจทางอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ (IHC)	ATRX ให้ผลลบ (negative) หรือ p53 ให้ผลบวก (positive)

เนื่องจากการตรวจ 1p/19q co-deletion ยังมีราคาค่อนข้างสูงในประเทศไทย (8,000-12,700 บาท) การตรวจทดสอบนี้ใน diffuse glioma ทุกรายคงเกินความจำเป็น เนื่องจากเนื้องอกส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้คือ GBM ขณะที่การตรวจ TERT promoter mutation มีราคาเพียง 4,000 บาท [4] ดังนั้นหากมองถึงเรื่องการบริหารการเงินของสถาบันหรือโรงพยาบาล การตรวจ 1p/19q co-deletion ในกลุ่ม diffuse glioma จึงควรสงวนไว้สำหรับเนื้องอกที่มีลักษณะดังนี้

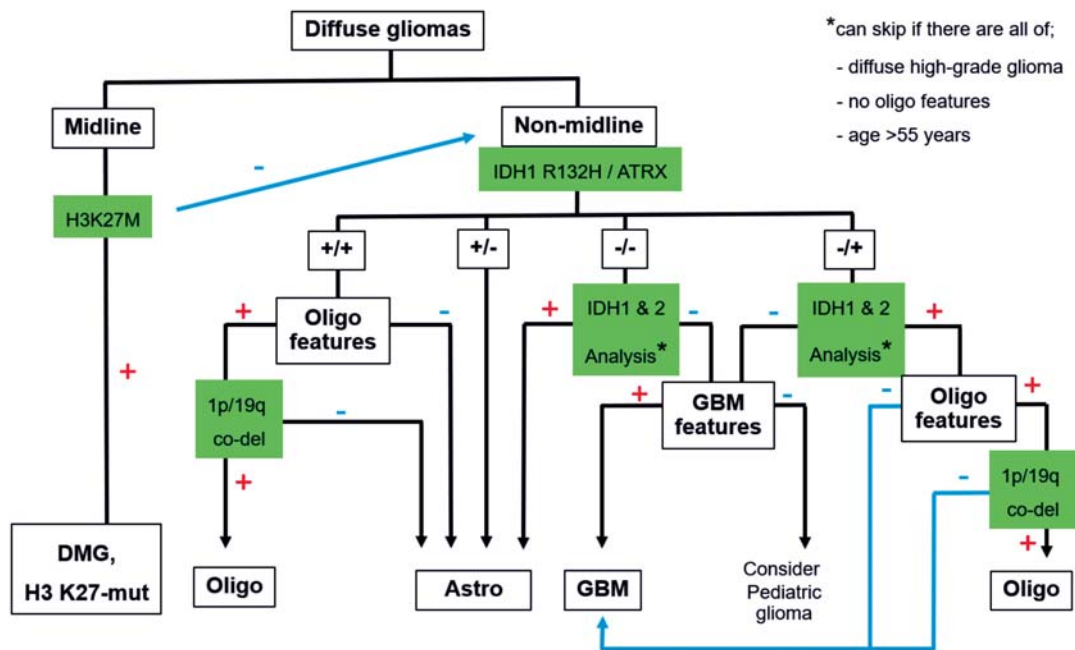
- ก้อนที่ frontal lobe
- พบ oligodendroglioma features
- พบ H3K27me3 loss

สำหรับ GBM ลักษณะทางพยาธิวิทยา (GBM features) คือพบ necrosis และ microvascular proliferation ในปัจจุบันมีการวินิจฉัย GBM โดยลักษณะทางพันธุกรรม ดังตารางด้านล่าง

Molecular diagnosis [7, 8]	Astrocytoma Grade 4	GBM
<i>CDKN2A/B</i> HD	+	-
EGFR amplification	-	+
7+/10-	-	+
TERT promoter mutation	-	+

ตารางแสดงการวินิจฉัยเนื้องอก Astrocytoma, Grade 4 และ GBM โดยลักษณะ Molecular features (หมายเหตุ HD = homozygous deletion, 7+/10- = chromosome 7 gain and chromosome 10 loss)

อย่างไรก็ตาม ต้องคำนึงว่าในผู้ใหญ่อายุน้อย อาจพบเนื้องอกที่คาบเกี่ยวกับเนื้องอกสมองที่เกิดในเด็กและวัยรุ่นได้ (Diffuse gliomas, pediatric type) เช่น มะเร็งสมองชนิดที่เกิดในแกนกลางของสมองและระบบประสาท (Diffuse midline glioma, H3 K27-altered) (รายละเอียดในบทที่ 2) ดังนั้นจึงต้องใช้ประวัติตำแหน่งของก้อนเนื้องอกร่วมกับลักษณะทางพยาธิวิทยา ควบคู่กับการตรวจ IHC ดังสรุปในแผนภูมิด้านล่าง



แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Diffuse gliomas, adult type

(หมายเหตุ: Astro = Astrocytoma, Oligo = Oligodendroglioma, DMG = Diffuse midline glioma, co-del = co- deletion)

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Wood MD, Halfpenny AM, Moore SR. Diagnostic Pathology. 2019;14:29
3. Tanboon J, Erik AW, Louis DN. J Neuropathol Exp Neurol. 2016;75(1);4-18.
4. Santisukwongchote S, Teerapakpinyo C, Chankate P, et al. Simplified approach for pathological diagnosis of diffuse gliomas in adult patients. Pathol Res Pract. 2021;223:153483.
5. Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major Features of the 2021 WHO Classification of CNS Tumors. Neurotherapeutics. 2022;19:1691–1704.
6. Aldape K, Burger PC, Perry A. Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:242–251.
7. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. Acta Neuropathol. 2018;136(5):805–810.
8. Tesileanu CMS, Dirven L, Wijnenga MMJ, et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. Neuro Oncol. 2020;22(4):515–523.

บทที่ 2

เนื้องอกชนิด Diffuse gliomas, pediatric type

เนื้องอกสมองไกลิโอมาในเด็กชนิดลุกลาม แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลักตาม WHO [1] คือ ระดับที่มีความรุนแรงต่ำ (Low-grade glioma; LGG) และระดับที่มีความรุนแรงสูง (High-grade glioma; HGG)

ทั้งนี้ นิยามของ ความรุนแรง (grade) ของเนื้องอกไกลิโอมาแบ่งได้เป็น

- LGG = เนื้องอกที่ WHO จัดเป็น grade 1 และ 2
- HGG = เนื้องอกที่ WHO จัดเป็น grade 3 และ 4

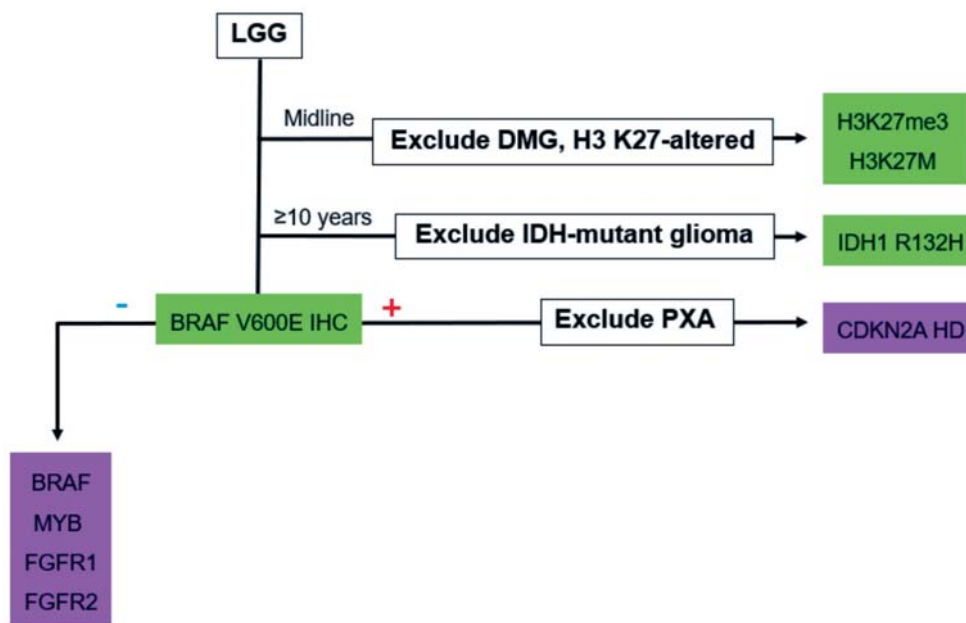
เนื้องอกไกลิโอมาระดับความรุนแรงต่ำ (LGG) มีดังนี้

1. Diffuse glioma, MYB or MYBL1-altered
2. Angiocentric glioma
3. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY)
4. Diffuse LGG, MAPK pathway-altered

เนื้องอกในกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่ดี บางชนิด เช่น Angiocentric glioma และ PLNTY มีลักษณะพิเศษทางคลินิก กล่าวคือ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการลมชัก ก่อนมักอยู่บริเวณกลีบสมองเทมโพรล (Temporal lobe) หรืออาจพบหินปูน (Calcification) ได้บ่อยจากการตรวจทางรังสีวิทยา ทำให้ในอดีตเคยถูกเรียกว่า “Long-term epilepsy associated tumors (LEAT)” นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของยีน BRAF ได้บ่อย เช่น BRAF fusion หรือ point mutation ที่ตำแหน่ง V600E [2] การตรวจเบื้องต้นทางพยาธิวิทยาโดยใช้แอนติบอดี BRAF V600E ในโรคเนื้องอกสมองกลุ่มนี้จึงมีประโยชน์มาก

ข้อควรระวังคือ เนื่องจากเนื้องอกกลุ่มนี้มีลักษณะทางพยาธิวิทยาได้หลากหลาย เมื่อตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ เช่น การพบลักษณะเซลล์รูปไข่ดาว (fried-egg) ทำให้อาจนึกถึง oligodendroglioma อย่างไรก็ตาม เมื่อตรวจหา ยีน IDH ในกลุ่มนี้มักจะไม่มีพบ เนื่องจากเนื้องอกลักษณะนี้สามารถพบได้ใน PLNTY ซึ่งมีความผิดปกติของยีน *BRAF* หรือ *FGFR2/3* [3] นอกจากนี้การตรวจด้วยการย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยาอาจช่วยเพียงสนับสนุนการวินิจฉัย แต่การแยกโรคในกลุ่มนี้ยังต้องอาศัยการตรวจที่ซับซ้อนกว่า กล่าวคือการตรวจทางพันธุกรรมร่วมด้วย

นอกจากนี้ สิ่งที่ควรระวังในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยคือ สามารถพบ IDH mutation ได้ โดยมีรายงานพบการกลายพันธุ์ของ IDH1 ในกลุ่มคนไข้อายุน้อยที่ 14 ปี [4] เช่นเดียวกับ Diffuse midline glioma (DMG), H3 K27-altered สามารถให้ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ดูไม่รุนแรง (low grade) ได้เช่นกัน จึงควรต้องแยกโรคเนื้องอก 2 ชนิดนี้จาก Pediatric LGG, diffuse type ไว้ด้วยเสมอ



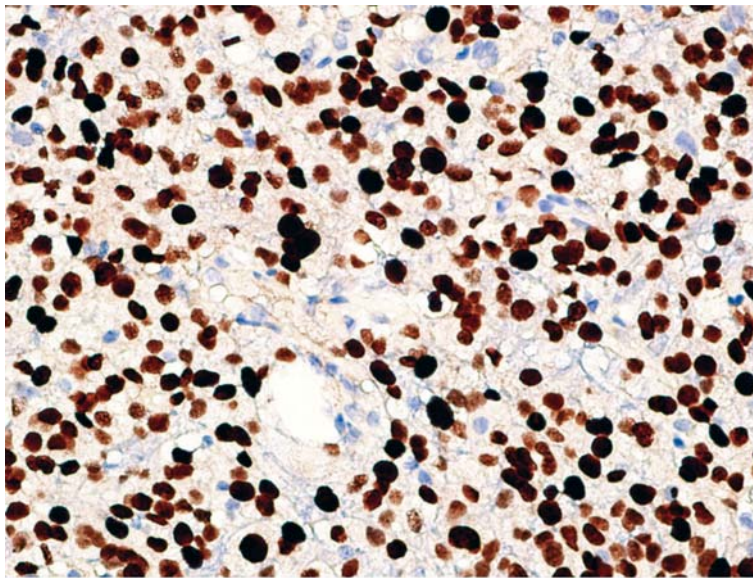
แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Pediatric LGG

เนื้องอกไกลโอมาระดับความรุนแรงสูง (HGG) มีดังนี้

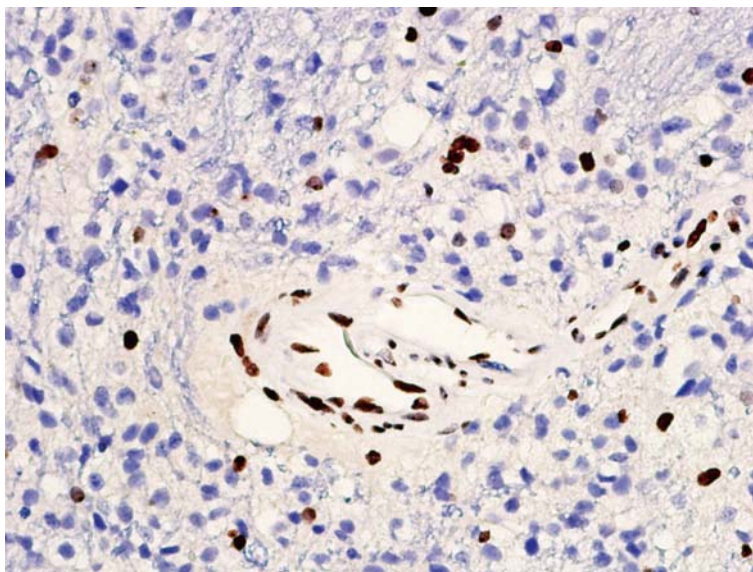
1. Diffuse midline glioma (DMG), H3 K27-altered
2. Diffuse hemispheric glioma (DHG), H3.3 G34-mutant
3. Diffuse pediatric-type HGG, H3 wildtype & IDH wildtype
4. Infant-type hemispheric glioma

ในอดีตรังสมองซึ่งเกิดขึ้นที่บริเวณพอนส์ (Pons) และมีลักษณะลุกลาม (Infiltrative) ถูกเรียกว่า “Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)” ปัจจุบันพบว่า DIPG เป็นส่วนหนึ่งของ DMG ซึ่งมีการการกลายพันธุ์ของ Histone H3 และยังสามารถพบที่บริเวณอื่นในแนวแกนกลาง (Midline) ได้แก่ ทาลามัส (Thalamus) ก้านสมอง (Brainstem) ไขสันหลัง (Spinal cord) การตรวจย้อมสีพิเศษทำได้โดยตรวจ H3K27M ซึ่งให้ผลบวกโดยเมื่อมีการกลายพันธุ์ของ Histone H3 ที่โคดอน (Codon) ที่ 27 ผลที่เกิดขึ้นคือกระบวนการ Trimethylation (me3) จะไม่เกิด ทำให้ได้ผลลบเมื่อตรวจด้วย H3K27me3 อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันพบว่ามีกลไกอื่นอีกด้วยที่ทำให้เกิดการหายไปของกระบวนการ Trimethylation (me3) โดยที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของ H3 K27M ดังนั้นชื่อเดิมของ “DMG, H3 K27M-mutant” ใน WHO 2016 จึงได้เปลี่ยนเป็นชื่อใหม่ใน WHO 2021 นั่นคือ “DMG, H3 K27-altered” [1, 5, 6] ซึ่งประกอบด้วย

1. DMG, H3 K27M-mutant
2. DMG, EGFR-mutant
3. DMG, H3-wildtype with EZHIP over-expression



ภาพH3K27M แสดงการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์เนื้องอกไกลิโอมาชนิด DMG, H3 K27-altered โดยที่นิวเคลียสของเซลล์หลอดเลือดจะไม่ติดสี

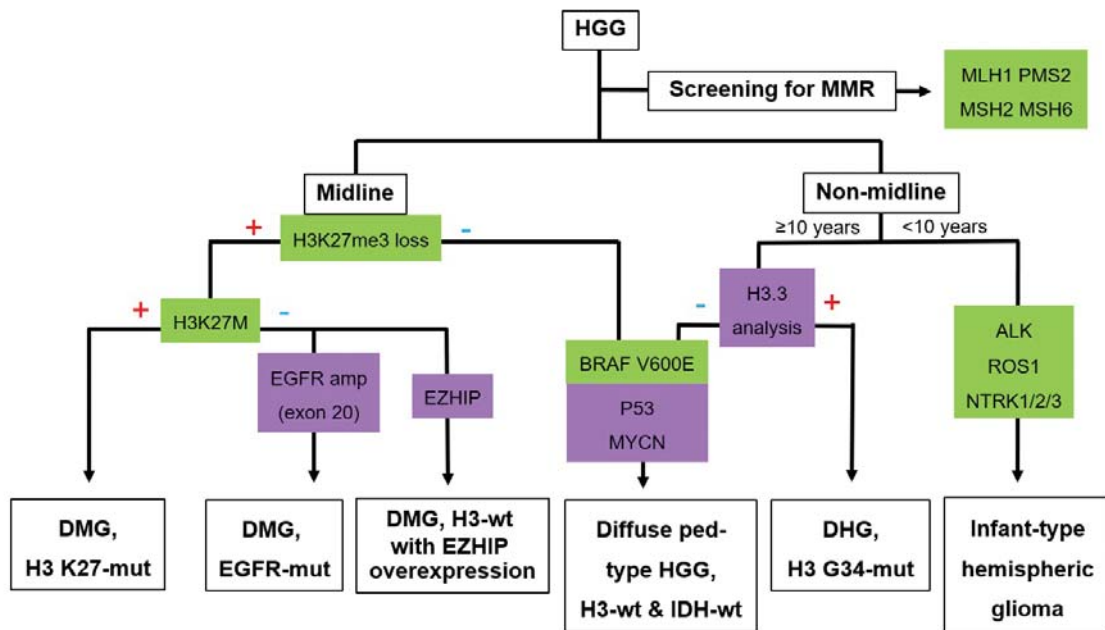


ภาพ H3K27me3 ของเซลล์เนื้องอกไกลิโอมาชนิด DMG, H3 K27-altered สังเกตการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์หลอดเลือด ขณะที่ไม่พบการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์เนื้องอก

ข้อสำคัญคือ การตรวจพบความผิดปกติของ H3K27M เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถระบุว่าเป็นเนื้องอกได้ เนื่องจากมีเนื้องอกชนิดอื่นที่สามารถพบความผิดปกตินี้ นั่นคือ pilocytic astrocytoma และ ependymoma [7, 8] ดังนั้นต้องพบลักษณะการแทรกซึม (diffuse infiltration) ของเนื้องอกด้วย ซึ่งเป็นลักษณะของ DMG

Diffuse hemispheric glioma (DHG), H3.3 G34-mutant เป็นเนื้องอกที่พบในวัยเด็ก ซึ่งโตกว่า ผู้ป่วย DMG เนื้องอกนี้มีพยากรณ์โรคดีกว่า DMG เล็กน้อย [5] ลักษณะสำคัญคือพบ ATRX loss, Olig-2 loss และ p53+ [9]

Diffuse pediatric-type HGG, H3 wildtype & IDH wildtype และ Infant-type hemispheric Glioma เป็นเนื้องอกที่ต้องใช้การตรวจทาง molecular ทั้งคู่ เกิดในวัยเด็กและทารก ตามลำดับ [10, 11]



แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Pediatric HGG

(หมายเหตุ MMR = Mismatch repair, ped = pediatric, mut = mutant, wt = wildtype)

เอกสารอ้างอิง

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary, *Neuro Oncol.* 2021;23:1231–1251.
2. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8:30.
3. Huse JT, Snuderl M, Jones DT, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol.* 2017;133(3):417-429.
4. Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, et al. IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: a report from the Children's Oncology Group. *Childs Nerv Syst* 2011;27(1): 87-94.
5. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot Mutations in H3F3A and IDH1 Define Distinct Epigenetic and Biological Subgroups of Glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012;22: 425–437.
6. Castel D, Kergrohen T, Tauziède-Espariat A, et al. Histone H3 Wild-Type DIPG/DMG Overexpressing EZHIP Extend the Spectrum Diffuse Midline Gliomas with PRC2 Inhibition beyond H3-K27M Mutation. *Acta Neuropathol.* 2020;139:1109–1113.
7. Castro LNG, Wesseling P. The cIMPACT-NOW updates and their significance to current neuro-oncology practice. *Neuro-Oncology Practice.* 2020;1–7.
8. Louis DN, Giannini C, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol.* 2018;135:639–642.
9. Gianno F, Antonelli M, Dio TD, et al Correlation between immunohistochemistry and sequencing in H3G34-Mutant gliomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2021;45:200–204.
10. Korshunov A, Schrimpf D, Ryzhova M, et al. H3-/IDH-Wild Type Pediatric Glioblastoma Is Comprised of Molecularly and Prognostically Distinct Subtypes with Associated Oncogenic Drivers. *Acta Neuropathol.* 2017;134:507–516.
11. Clarke M, Mackay A, Ismer B, et al. Infant High-Grade Gliomas Comprise Multiple Subgroups Characterized by Novel Targetable Gene Fusions and Favorable Outcomes. *Cancer Discov.* 2020;10:942–963.

บทที่ 3

เนื้องอกชนิด Circumscribed gliomas

คำจำกัดความของ ไม่ลุกลาม (circumscribed, non-diffuse) คือ ไม่พบการแทรกแซงเข้าไปในเนื้อสมองอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ควรระวังว่าการพบการลุกลามเข้าไปในบริเวณข้างเคียงเพียงเล็กน้อย เมื่อส่องด้วยกล้องจุลทรรศน์ สามารถพบได้ในเนื้องอกที่มีขอบเขตชัด โดยไม่ถือว่าเป็นการลุกลาม

ชนิด [1-3]	Molecular alteration
Pilocytic astrocytoma (PA)	<i>KIAA1549::BRAF</i> , <i>BRAF V600E</i> , <i>NF1</i>
High-grade astrocytoma with piloid features (HGAP)	<i>BRAF V600E</i> , <i>NF1</i> , <i>ATRX</i> , <i>CDKN2A/B</i>
Pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA)	<i>BRAF V600E</i> , <i>CDKN2A/B</i>
Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>
Chordoid glioma	<i>PRKCA</i>
Astroblastoma, <i>MN1</i> -altered	<i>MN1</i>

ตารางแสดงการชนิดของเนื้องอกกลุ่ม Circumscribed gliomas และ ความผิดปกติทางพันธุกรรม

เนื้องอกส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้ สามารถให้การวินิจฉัยโดยใช้การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ได้ เว้นแต่บางครั้ง ชิ้นเนื้อที่ได้อาจมีขนาดเล็กมาก หรือ ในรายที่ก้อนเนื้องอกมีลักษณะรูปร่างที่ไม่เหมือนกันทั่วทั้งก้อน (Biphasic) เช่น เนื้องอก PA หากชิ้นเนื้อที่ได้มาเป็นเพียงบางส่วนของก้อน ทำให้วินิจฉัยได้ลำบาก การตรวจด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีจึงอาจจำเป็นในกรณีเช่นนี้

สังเกตว่ามีเพียงเนื้องอกชนิดใหม่ ซึ่งถูกบรรจุใน WHO 2021 คือ HGAP และ Astroblastoma, *MN1*-altered เนื้องอกทั้งสองชนิดนี้ ต้องใช้วิธีการตรวจทาง molecular ในการวินิจฉัย กล่าวคือ HGAP เป็นเนื้องอกที่ค้นพบจากการตรวจด้วยวิธีเมทิลเลชัน (Methylation diagnosis) ซึ่งการตรวจนี้ยังไม่มีในประเทศไทยในขณะนี้ ขณะที่ Astroblastoma, *MN1*-altered สามารถวินิจฉัยได้โดยการตรวจวิธี Next generation sequencing (NGS) อย่างไรก็ตามยังไม่มีบริการตรวจนี้ในประเทศไทยในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Tihan T, Giannini C, Pfister S, Rodriguez FJ, et al. Pilocytic astrocytoma. WHO classification of tumours series, vol 6. International Agency for Research on Cancer. 2021:Lyon (France)
3. Giannini C, Louis DN, Figarella-Branger D, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours, vol 6. International Agency for Research on Cancer. 2021:Lyon (France)

บทที่ 4

เนื้องอกชนิด Mixed glioneuronal tumors

เนื้องอกในกลุ่มนี้มีลักษณะผสมระหว่าง neurons และ glial cells ส่วนใหญ่พบในเด็กและวัยรุ่น การพยากรณ์โรคค่อนข้างดี หลายชนิดมีลักษณะทางพยาธิวิทยาและพันธุกรรมคาบเกี่ยวกับเนื้องอก Pediatric LGG, diffuse type (ดูรายละเอียดบทที่ 2) แบ่งได้หลายชนิดดังนี้ [1, 2]

1. Ganglioglioma
2. Gangliocytoma
3. Desmoplastic infantile astrocytoma (DIA) / Desmoplastic infantile ganglioglioma (DIG)
4. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT)
5. Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters (DGONC)
6. Papillary glioneuronal tumor (PGNT)
7. Rosette-forming glioneuronal tumor (RGNT)
8. Myxoid glioneuronal tumor
9. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT)
10. Multinodular and vacuolating neuronal tumor (MVNT)
11. Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
12. Central neurocytoma
13. Extraventricular neurocytoma
14. Cerebellar liponeurocytoma

สังเกตว่า มีเพียง DGONC ซึ่งได้รับการบรรจุใหม่ใน WHO 2021 เพียงชนิดเดียวในกลุ่มนี้ที่จำเป็นต้องวินิจฉัยด้วยวิธีเมทิลเลชัน (Methylation) ในส่วนของการตรวจย้อมพิเศษของเนื้องอกในกลุ่มนี้ทั้งหมด สามารถดูได้ในภาคผนวก

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. Acta Neuropathol. 2016;131:1246.

บทที่ 5

เนื้องอกชนิด Ependymal tumors

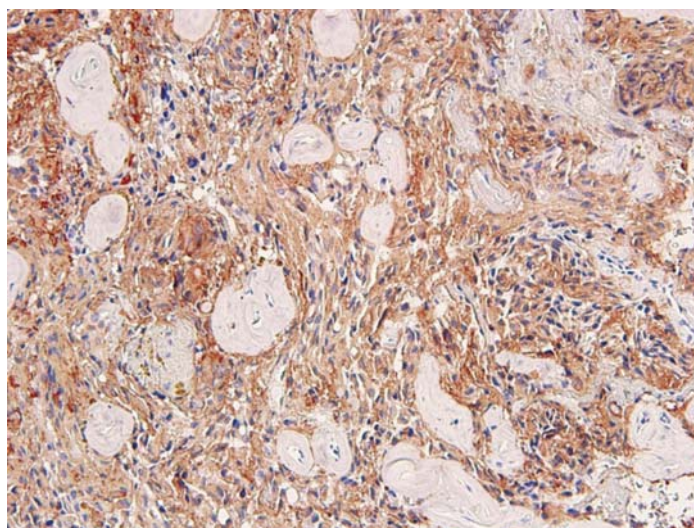
เนื้องอกในกลุ่มนี้เกิดจากเซลล์อีเพนไดมา (Ependyma) ซึ่งบุอยู่รอบโพรงสมอง (Ventricle) ลักษณะที่สำคัญของเนื้องอกกลุ่มนี้คือมีให้ผลบวกกับ GFAP, S-100[1] และการตรวจด้วย EMA หรือ D2-40 สามารถพบลักษณะการติดสีเป็นจุดก่อนกลม (Paranuclear dot-like stain) ได้ในอัตราที่แตกต่างกัน [2, 3] ขณะที่มักพบการตรวจด้วย Olig-2 และ SOX-10 ได้ผลลบ [4, 5]

ชนิด	Grade
Subependymoma	grade 1
Myxopapillary ependymoma	grade 2
Ependymoma	grade 2, 3

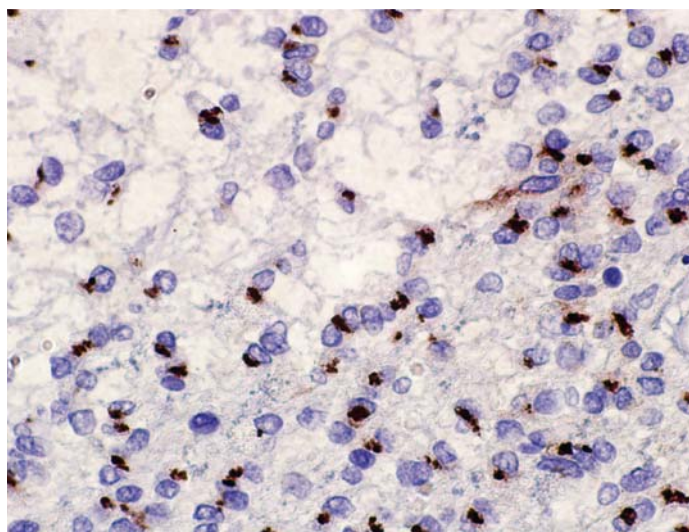
ตารางแสดงเนื้องอกในกลุ่ม Ependymal tumors

เนื้องอกที่พบบ่อยในกลุ่มนี้คือ Ependymoma ซึ่งมีระดับความรุนแรงอยู่ที่ 2 และ 3 การแบ่งระดับความรุนแรงโดยอาศัยการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ใช้ลักษณะดังนี้ [6]

1. มีความหนาแน่นของเซลล์สูง (Hypercellularity)
2. มีการแบ่งตัวตั้งแต่ 4 ใน 10 กำลังขยายสูง ($\geq 4/10$ HPF)
3. มีเนื้อตาย (Necrosis)
4. มีกระจุกหลอดเลือดขนาดเล็กจำนวนมาก (Microvascular proliferation)



ภาพ GFAP แสดงการติดสีในไซโตพลาสซึมของเซลล์เนื้องอก Ependymoma



ภาพ CAM5.2 แสดงจุดกลม (dot-like stain) ในเซลล์เนื้องอก Ependymoma

ในอดีตการพบลักษณะดังกล่าวข้างต้น 2 ใน 4 ข้อ สามารถอนุมานได้ว่าเนื้องอกมีความรุนแรงเกรด 3 อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบว่า ลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาไม่ได้มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย โดยอัตราการอยู่รอดจะมีความสัมพันธ์กับตำแหน่งของก้อนอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าเนื้องอกในแต่ละตำแหน่งจะมีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันออกไป ดังนั้น WHO 2021 จึงได้แยก Ependymoma ตามตำแหน่งของก้อนในร่างกายได้ดังนี้ [7]

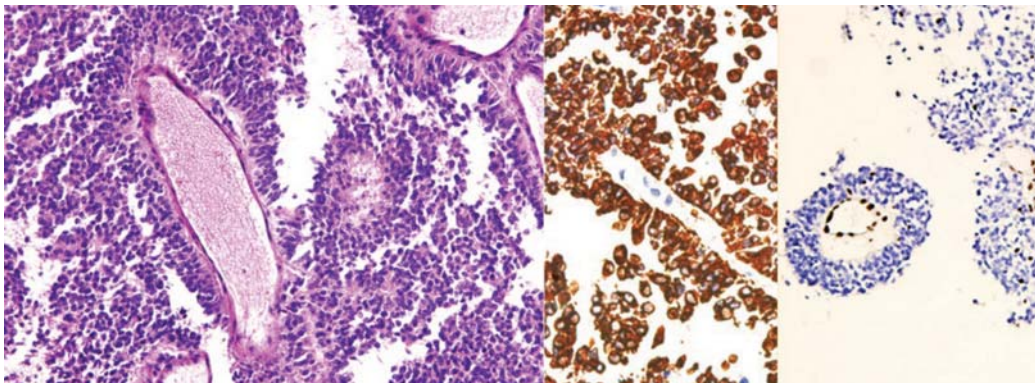
ตำแหน่ง	ชนิดย่อย	การตรวจพิเศษ
Supratentorial (ST)	ZFTA-fusion positive YAP1-fusion positive	ZFTA-fusion YAP1-fusion
Posterior fossa (PF)	Group PFA Group PFB	H3K27me3 [8, 9]
Spinal (SP)	MYCN	MYCN FISH

ตารางแสดงลักษณะของ Ependymomas ตามชนิดตำแหน่ง ชนิดย่อย และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา

หมายเหตุ: ZFTA - Zinc finger translocation associated, YAP-1 - Yes associated protein-1,
MYCN - Myelocytomatosis viral oncogene homolog, neuroblastoma derived

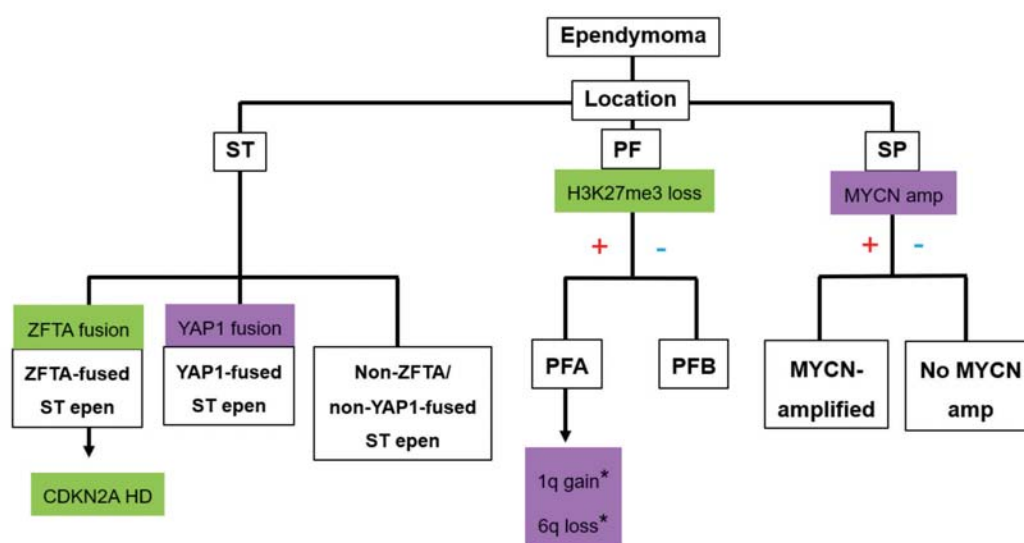
สำหรับเนื้องอกที่เกิดในกะโหลกศีรษะ (Intracranial) มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย และพบชนิด PF ependymoma ได้บ่อยกว่า ST ependymoma (65% ต่อ 25%) [10] จากการศึกษาโดย Lim KY พบว่า ST ependymoma ชนิด ZFTA-fusion ทั้งหมด 16 ราย พบว่าเป็นเกรด 3 ทั้งหมด [11] และการตรวจพบ CDKN homozygous deletion จะบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่แย่ในกลุ่มนี้ [1] ส่วนชนิด YAP1-fusion พบได้น้อยกว่า และยังไม่มีการตรวจชนิดนี้ในประเทศไทยในปัจจุบัน

PF ependymoma ชนิด PFA พบบ่อยในเด็ก ขณะที่ PFB พบในผู้ใหญ่ ชนิดแรกมีความรุนแรงสูงกว่า และมีการแสดงออกของ EZHIP ได้สูง (overexpression) สามารถวินิจฉัย PFA ได้ไม่ยากโดยใช้ H3K27me3 ซึ่งพบว่าไม่ติดสี (loss) [12, 13]



ภาพ PFA Ependymoma แสดง pseudopapillary rosette (ซ้าย) GFAP (กลาง) และ H3K27me3 (ขวา)

SP ependymoma พบได้ตั้งแต่วัยเด็กจนถึงผู้ใหญ่ ชนิดที่มี MYCN amplification เป็นชนิดใหม่ใน WHO 2021 ชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี [14]



* Very poor outcome, need Craniospinal irradiation (CSI)

แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Ependymomas

เอกสารอ้างอิง

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803–820.
2. Rushing EJ, Cooper PB, Quezado M, et al. Subependymoma revisited: clinicopathological evaluation of 83 cases. *J Neurooncol.* 2007;85(3):297–305.
3. Homma T, Mizuno R, Miyama Y, et al. Intracytoplasmic dot-like inclusions as cytopathologically useful findings of ependymoma: Case report of adolescent supratentorial anaplastic ependymoma with clear cell morphology. *Clin Case Rep.* 2020 Nov 16;9(1):380–385.
4. Svajdler M, Rychly B, Mezencev R et al. SOX10 and Olig2 as negative markers for the diagnosis of ependymomas: an immunohistochemical study of 98 glial tumors. *Histopathol.* 2016; 31:95–102.
5. Aboubakr O, Métais A, Maillard J, et al. Utility of combining OLIG2 and SOX10 IHC expression in CNS tumours: promising biomarkers for subtyping paediatric- and adult-type gliomas. *Histopathology*, 2024;84:893–899.
6. Ho DM, Hsu CY, Wong TT, et al. A clinicopathologic study of 81 patients with ependymomas and proposal of diagnostic criteria for anaplastic ependymoma. *J Neurooncol.* 2001;54(1):77–85.
7. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020 Sep;30(5):863–866.
8. Bayliss J, Mukherjee P, Lu C, et al. Lowered H3K27me3 and DNA hypomethylation define poorly prognostic pediatric posterior fossa ependymomas. *Sci Transl Med.* 2016;8(366):366ra161.
9. Panwalkar P, Clark J, Ramaswamy V, et al. Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group-A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome. *Acta Neuropathol.* 2017;134(5):705–714
10. Thorbinson C, Kilday J. Childhood Malignant Brain Tumors: Balancing the Bench and Bedside. *Cancers.* 2021;13:6099.
11. Lim KY, Lee KH, Shim Y, et al. Molecular subtyping of ependymoma and prognostic impact of Ki-67. *Brain Tumor Pathol.* 2022;39:1–13.
12. Jain SU, Rashoff AQ, Krabbenhoft SD, et al. H3 K27M and EZHIP impede H3K27-methylation spreading by inhibiting allosterically stimulated PRC2. *Mol Cell.* 2020;80:726–735.
13. Mack SC, Witt H, Piro RM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature.* 2014;506:445–450
14. Raffeld M, Abdullaev Z, Pack SD, et al. High level MYCN amplification and distinct methylation signature define an aggressive subtype of spinal cord ependymoma. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8:101.

บทที่ 6

เนื้องอกชนิด Choroid plexus tumors

เนื้องอกกลุ่มนี้เกิดในโพรงสมอง (ventricle) เมื่อตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบลักษณะเป็นกิ่งก้าน (papillary pattern) และให้ผลบวกต่อการย้อมพิเศษ เช่น AE1/AE3, S-100, E-cadherin [1] ปัญหาที่มักพบคือ มีเนื้องอกหลายชนิดที่มีลักษณะคล้ายกับเนื้องอกในกลุ่มนี้ ดังนั้นอาจจำเป็นต้องใช้การย้อมทางอิมมูโนวิทยาหลายชนิด เพื่อช่วยในการแยกโรค (ดูภาคผนวก)

สามารถแบ่งตามความรุนแรงได้เป็น 3 ชนิด ดังตาราง [1, 2]

ชนิด	Grade	Mitosis (/10 HPF)
Choroid plexus papilloma	1	<2
Atypical choroid plexus papilloma	2	2-5
Choroid plexus carcinoma	3	>5

ตารางแสดงลักษณะของ Choroid plexus tumors ตามความรุนแรงและ mitosis

เอกสารอ้างอิง

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary, Neuro Oncol. 2021;23:189–197.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. International Agency for Research on Cancer; 2021.

บทที่ 7

เนื้องอกชนิด Embryonal tumors

เนื้องอกในกลุ่มนี้มักพบในเด็กเล็ก ก้อนโตเร็ว พบกระจายในน้ำไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid; CSF) ได้บ่อย ทุกชนิดมีความรุนแรงอยู่ในระดับ 4 สามารถแบ่งคร่าวๆ ได้เป็น Medulloblastoma และกลุ่มของ Non-medulloblastoma โดย medulloblastoma พบได้บ่อยถึง 60% ของ embryonal tumors ทั้งหมด ส่วนใหญ่พบในเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี และพบบ่อยในเพศชาย [1-3] โดยตำแหน่งของ medulloblastoma ให้ถือว่าต้องเกิดใน cerebellum เท่านั้น นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งชนิดย่อยของ medulloblastoma [4] ได้ดังตาราง

Histologically defined	Molecularly defined
● Classic ● Desmoplastic nodular (DN) ● Medulloblastoma with extensive nodularity (MBEN) ● Large cell/anaplastic (LC/A)	● WNT-activated ● SHH-activated & TP53-wildtype ● SHH-activated & TP53-mutant ● non-WNT/non-SHH

ตารางการแบ่ง Medulloblastomas ตามลักษณะทางฮิสโตโลยี (Histology) และลักษณะทางพันธุกรรม (Molecular)

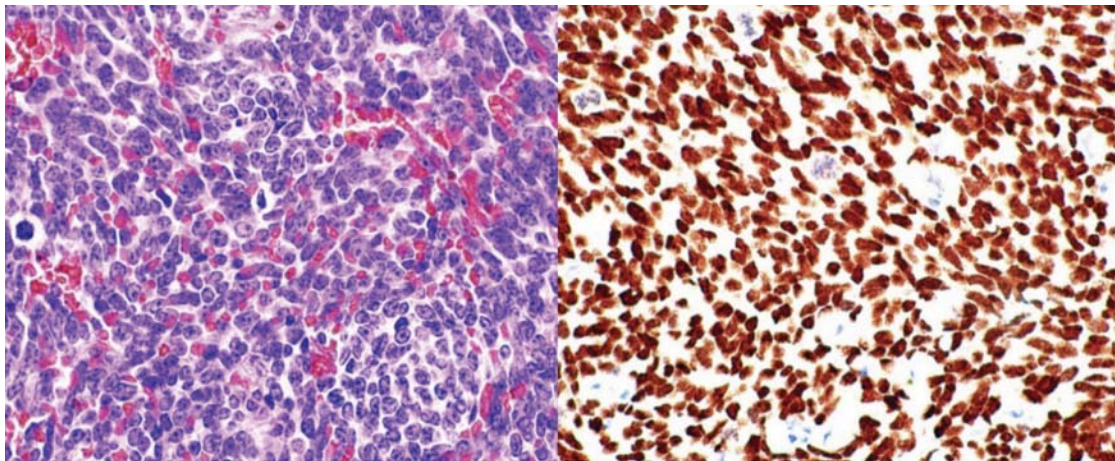
การรายงานผลแนะนำให้รายงานผลควบคู่กันทั้ง Histology และ Molecular สำหรับอย่างหลังมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคมากกว่าเนื่องจากมีการรักษาชนิดใหม่ (Targeted therapy) เพิ่มขึ้นอย่างมากในปัจจุบัน [5] การแยกชนิดโดย molecular สามารถใช้การตรวจย้อมพิเศษได้ดังนี้ [6-9]

ชนิด	B-catenin	GAB-1	YAP-1	NGFR(p75)	OTX-2	Predictive markers
WNT	+	-	+	-	+	-
SHH	-	+	+	+	-	MYCN, p53
Non-WNT/non-SHH	-	-	-	-	+	MYC

ตารางแสดงชนิดย่อยของ Medulloblastomas และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา

หมายเหตุ: B-catenin ติดสี nucleus, GAB-1 ติดสี cytoplasm, YAP-1 ติดสีทั้ง nucleus และ cytoplasm, NGFR(p75) ติดสี cytoplasm, OTX-2 ติดสี nucleus

สำหรับ medulloblastoma ชนิด SHH สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มย่อย คือ TP53-mutant และ TP53-wildtype ซึ่งชนิดแรกจะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า [10-12] ดังที่พบได้ใน Li-Fraumeni syndrome ทั้งสองชนิดดังกล่าวสามารถแยกจากกันได้โดยการตรวจ p53 นอกจากนี้การพบ MYC amplification ในกลุ่ม Non-WNT/non-SHH [13] สัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่รุนแรงเช่นกัน หากสามารถทำได้พยาธิแพทย์จึงควรส่งตรวจร่วมด้วย

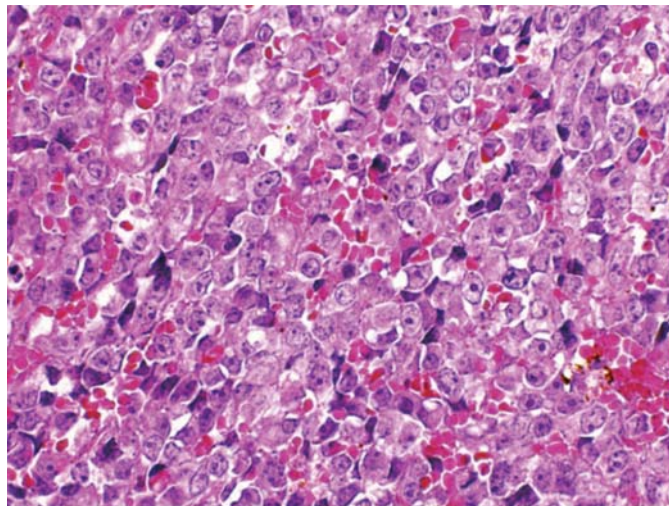


ภาพแสดง non-WNT/non-SHH medulloblastoma
แสดง small round blue cells (ซ้าย) และ OTX-2 (ขวา)

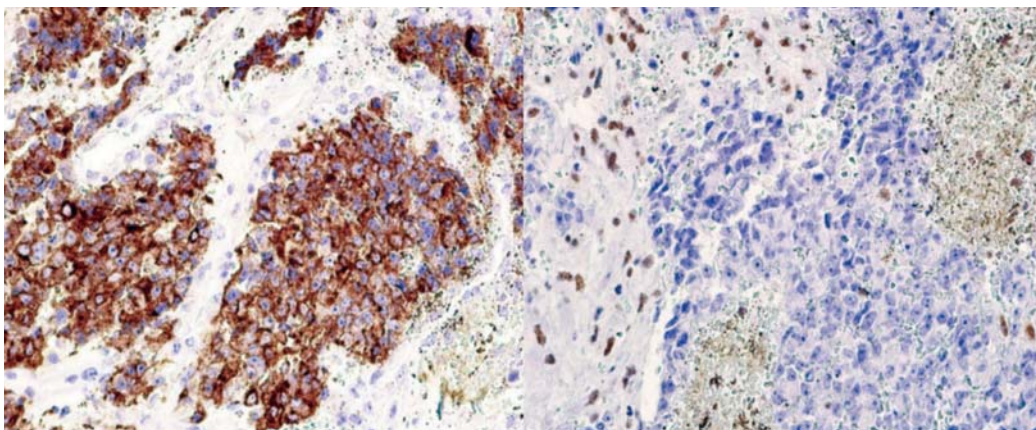
สำหรับในกลุ่ม Non-medulloblastoma พบได้น้อยกว่า Medulloblastoma ประกอบด้วย

- Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT)
- Cribriform neuroepithelial tumor (CriNet)
- Embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR)
- CNS neuroblastoma, FOXR2-activated
- CNS tumor with BCOR internal tandem duplication (ITD)
- CNS embryonal tumor NEC/NOS

AT/RT เป็นเนื้องอกชนิดที่มีความรุนแรงสูงมาก พบได้บ่อยในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ขวบ สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งในตำแหน่ง supratentorial และ infratentorial รวมถึงส่วนน้อยมากอาจพบในไขสันหลัง [14] ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบเซลล์ได้หลายแบบ โดยลักษณะสำคัญคือการพบ rhabdoid cells อย่างไรก็ตามเซลล์นี้พบได้เป็นส่วนน้อย และสามารถพบ small round blue cells ได้ ทำให้ในอดีตมีส่วนหนึ่งถูกวินิจฉัยเป็น medulloblastoma [15, 16] นอกจาก AT/RT จะมีสาเหตุจากความผิดปกติของ INI-1(SMARCB-1) ได้แล้วยังพบว่ามีส่วนน้อยของเนื้องอกนี้ (<5%) พบความผิดปกติของ BRG-1(SMARCA-4) ดังนั้นการตรวจ INI-1 และ BRG-1 จึงยังคงสำคัญเสมอ [17-19] AT/RT แบ่งตามกลุ่มย่อยได้ 3 ชนิดคือ 1) AT/RT-TYR, 2) AT/RT-SHH และ 3) AT/RT-MYC [20] ชนิดแรกพบในเด็กทารกน้อยกว่า 1 ขวบ และพบบ่อยในตำแหน่ง infratentorial ขณะที่ชนิดที่ 3 สามารถพบได้ในเด็กโตและผู้ใหญ่ มักพบในเพศหญิงโดยเฉพาะตำแหน่ง sellar region [21]



ภาพ AT/RT แสดง rhabdoid cells ซึ่งมี nucleus ขนาดใหญ่ มี nucleoli เด่น ไซโตพลาสซึมมีลักษณะเป็นก้อนกลม เบียดดัน nucleus ไปข้างหนึ่ง



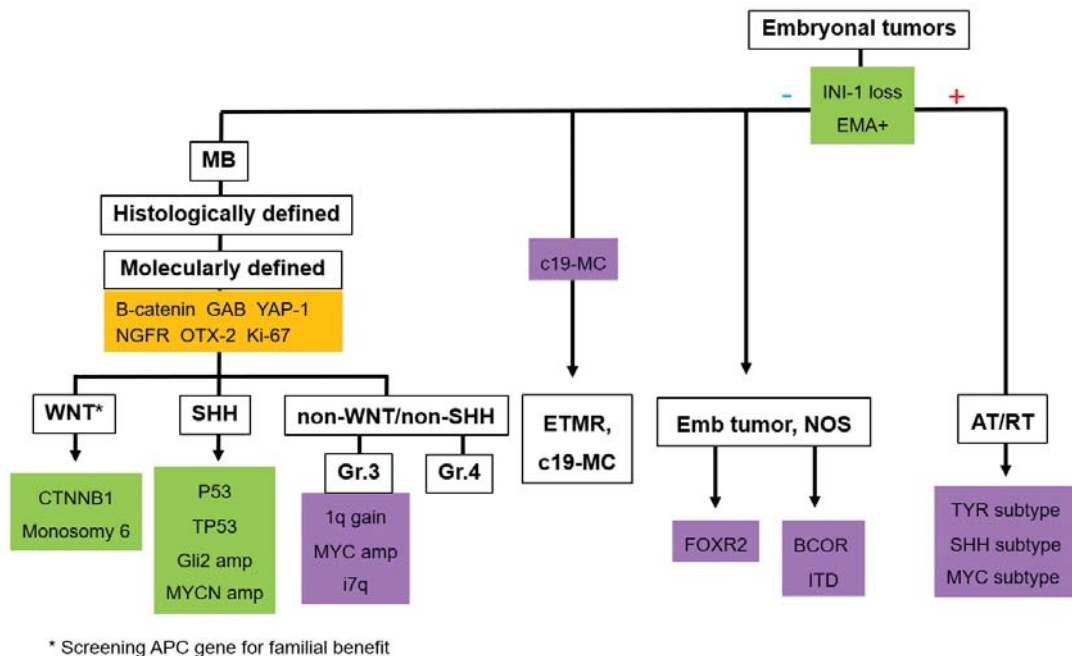
ภาพแสดง AT/RT ซึ่งให้ผลบวกต่อ EMA (ซ้าย) และ INI-1 loss (ขวา)

CriNet เป็นเนื้องอกที่ตรวจพบ INI-1 loss ได้เหมือนกับ AT/RT และมีลักษณะทางพันธุกรรมที่ใกล้เคียงมากกับ AT/RT-TYR แต่มีข้อแตกต่างคือก้อนพบบริเวณโพรงสมอง (ventricle) ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบเซลล์ที่เรียงตัวกันเป็นแถวสานกันไปมาคล้ายตะแกรง (Cribriform pattern) และมีพยากรณ์โรคที่ต่ำกว่า AT/RT มาก [22, 23]

ETMR เป็นชื่อเรียกกลุ่มเนื้องอกซึ่งในอดีตประกอบไปด้วยเนื้องอก 3 ชนิด Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma และ medulloepithelioma ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาประกอบด้วยเซลล์ที่เรียงตัวกันเป็นวงหลายชั้น (Multilayered rosettes) กระจายอยู่ใน Neuropil background เนื้องอกทุกชนิดในกลุ่มนี้ให้ผลบวกต่อการย้อมพิเศษ LIN28A [24] อย่างไรก็ตามยังไม่มี การนำเข้าแอนติบอดีนี้ในประเทศไทย

CNS neuroblastoma, FOXR2-activated ในอดีตถูกจัดเป็นกลุ่ม Peripheral neuroectodermal tumor (Central PNET) โดยในปัจจุบันจำเป็นต้องใช้การตรวจทาง molecular เพื่อวินิจฉัย ลักษณะสำคัญที่พบทางพยาธิวิทยา คือ เซลล์เนื้องอกมีรูปร่างกลม อาจมีการพัฒนาไปเป็นเซลล์ประสาท (Neuronal differentiation) และมีการสร้าง neuropil stroma การย้อมพิเศษมักให้ผลบวกต่อ Olig-2, TTF-1 และมักให้ผลลบต่อ GFAP

CNS tumor with BCOR internal tandem duplication (ITD) เนื้องอกนี้เดิมเรียก “CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR ITD” ต้องใช้การตรวจทาง molecular ในการวินิจฉัยเช่นเดียวกับ CNS neuroblastoma, FOXR2-activated เซลล์เนื้องอกชนิดนี้มีรูปร่างได้หลากหลาย ตั้งแต่เรียวยาว (spindle) รูปร่างกลม(round) จนถึงรูปร่างนากลัว (pleomorphic) ที่น่าสนใจคือเนื้องอกมักมี solid growth และอาจพบ perivascular pseudorosette คล้ายกับ ependymoma ได้ การย้อมพิเศษพบผลบวกต่อ CD56, BCOR อย่างไรก็ตาม BCOR IHC ไม่มีความจำเพาะเจาะจง เนื่องจากตรวจพบใน sarcoma ชนิดอื่นได้ เช่น solitary fibrous tumor, clear cell sarcoma of kidney [25, 26]



แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Embryonal tumors

(หมายเหตุ C19MC = Chromosome 19 microRNA cluster, i = isochromosome)

เอกสารอ้างอิง

1. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, et al. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol* 1999;1: 232-250.
2. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol* 2016; 31: 1341-1353.
3. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123:465-72.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
5. Duke ES, Packer RJ. Update on pediatric brain tumors: the molecular era and neuro-immunologic beginnings. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; 20: 30.
6. Ellison DW, Dalton J, Kocak M. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol.* 2011;121:381-396.
7. Pietsch T, Haberler C. Update on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma—a practical diagnostic guideline. *Clin Neuropathol.* 2016;35:344-352.
8. Shuangshoti S, Tadadontip P, Techavichit P, et al. Simplified Molecular Subtyping of Medulloblastoma for Reduced Cost and Improved Turnaround Time. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2020;28(7):538-543.
9. Tauziède-Espariat A, Huybrechts S, Indersie E, et al. Diagnostic Accuracy of a Reduced Immunohistochemical Panel in Medulloblastoma Molecular Subtyping, Correlated to DNA-methylation Analysis. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(4):558-566.
10. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2927-2935.
11. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016;131:821-831.
12. Mynarek M, von Hoff K, Pietsch T, et al. Nonmetastatic Medulloblastoma of Early Childhood: Results From the Prospective Clinical Trial HIT-2000 and An Extended Validation Cohort. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2028-2040.
13. Goschzik T, Schwalbe EC, Hicks D, et al. Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOP PNET 4 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1602–1616.
14. Li BK, Al-Karmi S, Huang A, et al. Pediatric embryonal brain tumors in the molecular era. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:293-303.
15. Bambakidis NC, Robinson S, Cohen M, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system: clinical, radiographic and pathologic features. *Pediatr Neurosurg* 2002;37:64-70.

16. Grob ST, Levy JMM. Improving Diagnostic and Therapeutic Outcomes in Pediatric Brain Tumors. *Mol Diagn Ther* 2018;22:25-39.
17. Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):279-284.
18. Bookhout C, Bouldin TW, Ellison DW. Atypical teratoid/rhabdoid tumor with retained INI1 (SMARCB1) expression and loss of BRG1 (SMARCA4). *Neuropathology* 2018, 38, 305–308.
19. Haberler C, Laggner U, Slavc I, et al. Immunohistochemical analysis of INI1 protein in malignant pediatric CNS tumors: Lack of INI1 in atypical teratoid/rhabdoid tumors and in a fraction of primitive neuroectodermal tumors without rhabdoid phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(11): 1462-1468.
20. Johann PD, Erkek S, Zapatka M, et al. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell* 2016;29:379-393.
21. Johann PD, Bens S, Oyen F, et al. Sellar Region Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRT) in Adults Display DNA Methylation Profiles of the ATRT-MYC Subgroup. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(4):506-511.
22. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary, *Neuro Oncol*. 2021;23:2226-227.
23. Johann PD, Hovestadt V, Thomas C, et al. Cribriform neuroepithelial tumor: molecular characterization of a SMARCB1-deficient non-rhabdoid tumor with favorable long-term outcome. *Brain Pathol*. 2017;27(4):411-418.
24. Rao S, Rajeswarie RT, Chickabasaviah Yasha T, et al. LIN28A, a sensitive immunohistochemical marker for Embryonal Tumor with Multilayered Rosettes (ETMR), is also positive in a subset of Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor (AT/RT). *Childs Nerv Syst*. 2017;33(11):1953-1959.
25. Kao YC, Sung YS, Zhang, et al. BCOR Overexpression is a Highly Sensitive Marker in Round Cell Sarcomas with BCOR Genetic Abnormalities. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(12):1670-1678.
26. Wong, MK, et al. Clear cell sarcomas of kidney are characterized by BCOR gene abnormalities including exon 15 internal tandem duplications and BCOR-CCNB3 gene fusion. *Histopathology*. 2018;72(2):320–329.

บทที่ 8

เนื้องอกชนิด Pineal tumors (non-germ cell tumors)

เนื้องอกปฐมภูมิของต่อมไพเนียลเกิดขึ้นน้อยมาก ก่อนที่จะคิดถึงเนื้องอกในกลุ่มนี้ จึงควรต้องแยกเนื้องอก germ cell tumor ออก (รายละเอียดบทที่ 13)

เนื้องอกปฐมภูมิของต่อมไพเนียล ประกอบด้วย

1. Pineocytoma
2. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID)
3. Pineoblastoma
4. Papillary tumor of the pineal region (PTPR)
5. Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region (DMT), SMARCB1-mutant

เนื้องอกข้อ 1-3 เรียกรวมได้ว่า Pineal parenchymal tumor (PPT) แต่ละชนิดแตกต่างกันที่ความรุนแรง ดังสรุปไว้ในตารางด้านล่าง

ชนิด	Grade	Neurofilament	Mitosis (/10 HPF)
Pineocytoma	1	พบมาก	0
PPTID, low grade	2	พบปานกลาง	<6
PPTID, high grade	3	พบปานกลาง	≥6
Pineoblastoma	4	พบน้อย	ไม่แน่นอน

ตารางแสดงการวินิจฉัยเนื้องอกและมะเร็งสมอง PPT [1, 2]

ข้อสังเกต กลุ่ม PPT ที่มีความรุนแรงที่สุด คือ Pineoblastoma จะมีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ Small round blue cell tumor ซึ่งมีได้หลายชนิดในร่างกาย ที่สำคัญในระบบประสาท คือ AT/RT (ดูบทที่ 7) ดังนั้นการพบ small round blue cells ในต่อมไพเนียล จึงแนะนำให้ตรวจ INI-1 ร่วมด้วยเสมอ

PTPR เป็นเนื้องอกซึ่งลักษณะเป็นกิ่งก้าน (papillary pattern) ซึ่งต้องแยกออกจากเนื้องอกหลายชนิดที่สำคัญคือ Metastatic carcinoma, Ependymoma, Choroid plexus tumor เป็นต้น จำเป็นต้องใช้การตรวจพิเศษ IHC หลายชนิด โดย PTPR ให้ผลบวกต่อ CK18 (81.1%) และ CD56(100%) [3, 4]

Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region (DMT), SMARCB1-mutant เป็นเนื้องอกชนิดใหม่ ที่ถูกนำมาบรรจุใน WHO 2021 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญคือการพบ desmoplastic หรือ myxoid background ร่วมกับตรวจพบ INI-1 loss [5] ข้อควรระวังคือต้องแยกโรคกับ AT/RT ซึ่งพบ INI-1 loss ได้เช่นกัน แต่เนื้องอก DMT มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น low-grade และมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าเนื้องอก AT/RT มาก [6, 7]

เอกสารอ้างอิง

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97–109.
2. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Surgical neuropathology update: a review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:993–1007.
3. Heim S, Sill M, Jones DT, et al. Papillary Tumor of the Pineal Region: A Distinct Molecular Entity. *Brain Pathol.* 2016;26(2):199–205.
4. Lancia A, Becherini C, Detti B, et al. Radiotherapy for papillary tumor of the pineal region: A systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;190:105646.
5. Matsumura N, Goda N, Yashige K, et al. Desmoplastic myxoid tumor, SMARCB1-mutant: a new variant of SMARCB1-deficient tumor of the central nervous system preferentially arising in the pineal region. *Virchows Arch.* 2021;479(4):835–839.
6. Thomas C, Wefers A, Bens S, et al. Desmoplastic myxoid tumor, SMARCB1-mutant: clinical, histopathological and molecular characterization of a pineal region tumor encountered in adolescents and adults. *Acta Neuropathol.* 2020;139:277–286.
7. Monteiro J, Santiago B, Manilha R, et al. Adult atypical teratoid/rhabdoid tumor in the pineal region: case report and literature review. *World Neurosurg.* 2020;134:428–433.

บทที่ 9

เนื้องอกชนิด Cranial and paraspinal nerve tumors

เนื้องอกในกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรมบางชนิด เช่น Neurofibromatosis type 1 (NF1), Neurofibromatosis type 2 (NF2) และ Schwannomatosis อาจแบ่งเนื้องอกกลุ่มนี้คร่าวๆ ได้ดังนี้

Benign (WHO grade 1)	Borderline (Grading N/A)	Malignant (WHO grade 4)
● Schwannoma ● Neurofibroma ● Perineurioma ● Hybrid nerve sheath tumors ● Cauda equina neuroendocrine tumor (Cauda equina NET)	● Atypical neurofibromatous neoplasms of uncertain biological potential (ANNUBP)	● Malignant melanotic nerve sheath tumor (MMNST) ● Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)

ตารางแสดงการแบ่งกลุ่มความรุนแรงของเนื้องอกในกลุ่ม Cranial and paraspinal nerve tumors [1, 2] (N/A = Not available, NET = Neuroendocrine tumor)

Hybrid nerve sheath tumors เป็นเนื้องอกชนิดผสมกันของ benign nerve sheath tumors โดยชนิด schwannoma ผสมกับ perineurioma พบได้มากที่สุด และมักเกิดขึ้นเอง (Sporadic) ขณะที่ชนิด schwannoma ผสมกับ neurofibroma มักพบในโรค NF1, NF2 และ schwannomatosis [3] การวินิจฉัยเนื้องอกชนิดผสมนี้ทำได้โดยใช้การตรวจย้อมพิเศษ CD34 พบในส่วนหนึ่งของเนื้องอก neurofibroma การย้อมพิเศษ S-100 และ SOX-10 พบใน schwannoma ขณะที่ EMA พบใน perineurioma



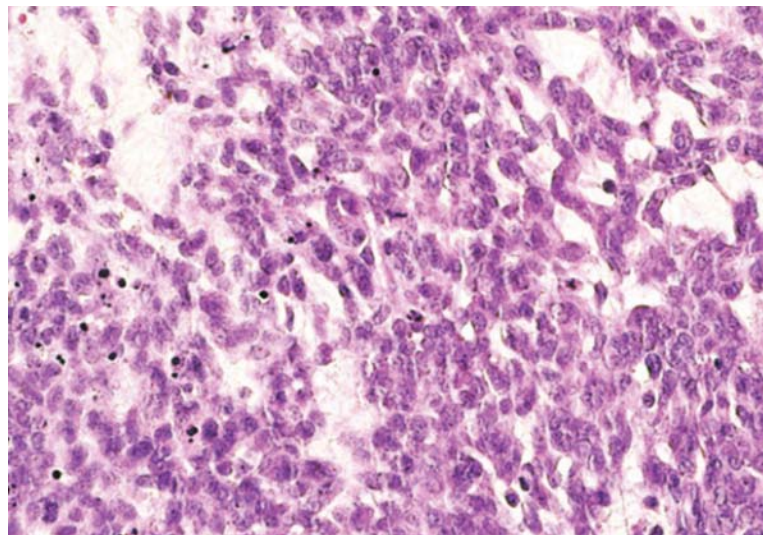
ภาพแสดงกลไกการพัฒนาของเนื้องอกในกลุ่ม NF1-associated tumors

ANNUBP ใช้การแบ่งเกรดของ neurofibroma คือ ใช้ 2 ใน 4 ของ cellular atypia, loss of the typical neurofibroma architecture, hypercellularity, increased mitosis (<3/10 HPF) โดยข้อควรระวังคือเนื้องอกชนิดนี้ใช้สำหรับผู้ป่วย NF1 เท่านั้น [1]

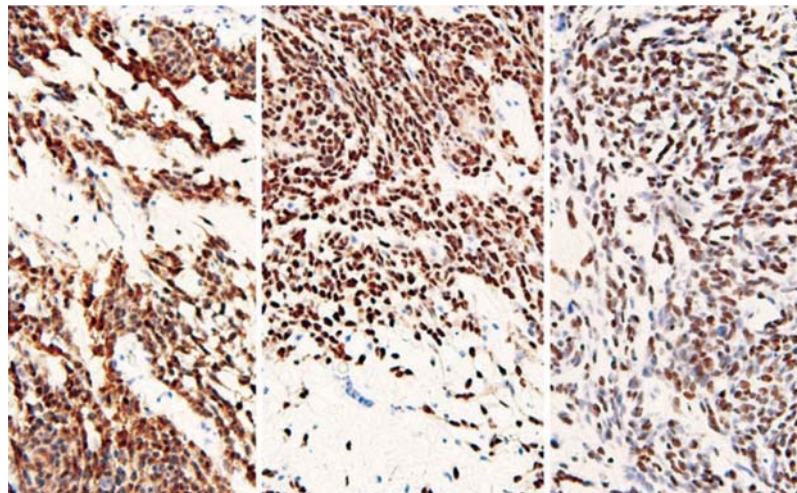
MMNST เป็นเนื้องอกที่ถูกบรรจุใหม่ใน WHO 2021 ชื่อเดิมคือ “Melanotic schwannoma” ซึ่งมักพบในตำแหน่ง spinal nerve roots และ autonomic ganglia เนื้องอกนี้สัมพันธ์กับโรคพันธุกรรม Carney complex [4, 5] เนื่องจากมีรายงานการกลับเป็นซ้ำ (Recurrence) และการกระจายไปตำแหน่งอื่น (Metastasis) ได้บ่อย ชื่อเดิมจึงได้ถูกยกเลิกไป [6]

ชนิด[7]	Atypia	Hypercellularity	Mitosis (/10 HPF)	Necrosis	H3K27me3 loss	INI-1 loss
Neurofibroma ● Plexiform ● Ancient ● Cellular	ไม่พบ พบ ไม่พบ	ไม่พบ ไม่พบ พบ	น้อย	-	ไม่พบ	ไม่พบ
ANNUBP(in NF1)	พบ	พบ	<3	-	ไม่พบ	ไม่พบ
MPNST ● Conventional - Low grade - High grade ● Epithelioid ● Perineurial	พบ	พบ	3 - 9 ≥10	ไม่พบ พบ	พบได้ (50-80%) ไม่พบ	ไม่พบ พบได้ (40-67%) [8, 9] ไม่พบ

ตารางแสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกในกลุ่ม NF1-associated tumors

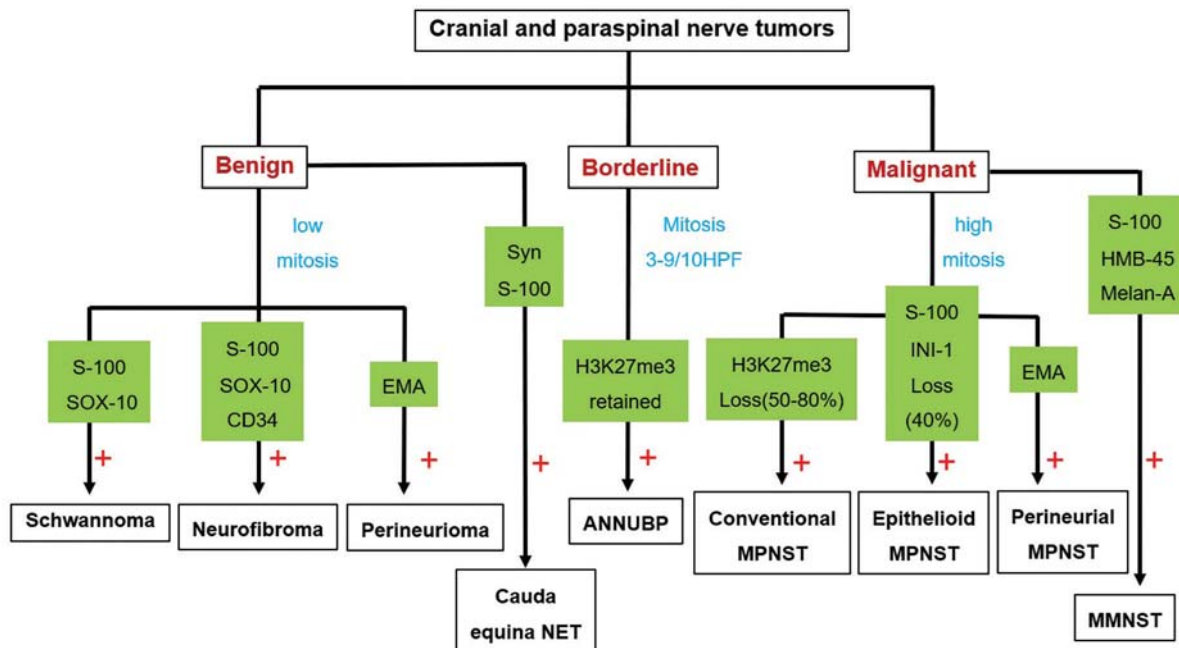


ภาพ Epithelioid MPNST เซลล์เนื้องอกอยู่กันหนาแน่น รูปร่างใหญ่ มีการแบ่งตัวสูง



ภาพ Epithelioid MPNST ซึ่งเนื้องอกนี้ให้ผลบวก ติดสีเข้มต่อ S-100 (ซ้าย) SOX-10 (กลาง) และไม่พบ H3K27me3 loss (ขวา) ดังเช่นใน classic MPNST

Cauda equina NET หรือชื่อเดิมคือ “Paraganglioma of the cauda equina” ลักษณะที่สำคัญคือการเกาะกลุ่มของเซลล์เนื้องอก (Zellballen pattern) เหมือนกับ paraganglioma ที่พบในบริเวณ jugular foramen แต่มีข้อแตกต่างคือ paraganglioma บริเวณ cauda equina นี้ให้ผลลบต่อการตรวจ GATA-3 [10] และไม่พบความสัมพันธ์กับ Hereditary paraganglioma syndrome ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องตรวจหา SDHB mutation [11]



แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Cranial and paraspinal nerve tumors

เอกสารอ้างอิง

1. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017;67:1-10.
2. Belakhova SM, Rodriguez FR. Neuropathology review series: Diagnostic Pathology of Tumors of Peripheral Nerve. *Neurosurgery.* 2021;88:443-456.
3. Harder A, Wesemann M, Hagel C, et al. Hybrid neurofibroma/schwannoma is overrepresented among schwannomatosis and neurofibromatosis patients. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(5):702-709.
4. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(3):206-222.
5. Vallat-Decouvelaere AV, Wassef M, Lot G, et al. Spinal melanotic schwannoma: a tumour with poor prognosis. *Histopathology.* 1999;35(6):558-566.
6. Torres-Mora J, Dry S, Li X, et al. Malignant melanotic schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases, with a proposal for the reclassification of “melanotic schwannoma”. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(1):94-105.
7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary, *Neuro Oncol.* 2021;23:277.
8. Schaefer IM, Dong F, Garcia EP, et al. Recurrent SMARCB1 Inactivation in Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(6):835-843.
9. Luzar B, Shanesmith R, Ramakrishnan R, et al. Cutaneous epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumour: a clinicopathological analysis of 11 cases. *Histopathology.* 2016;68(2):286-296.
10. Asa SL, Mete O, Schüller U, Ramani B, Mirchia K, Perry A. Cauda Equina Neuroendocrine Tumors: Distinct Epithelial Neuroendocrine Neoplasms of Spinal Origin. *Am J Surg Pathol.* 2023;47(4):469-475.
11. Morton WE. Leukemias and occupation in Sweden. *Am J Ind Med.* 1989;15(5):607-608.

บทที่ 10

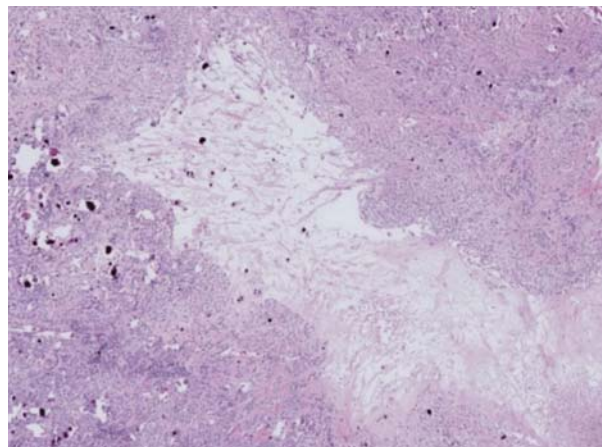
เนื้องอกชนิด Meningiomas

เนื้องอกชนิดนี้นับเป็นเนื้องอกปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุด จึงควรทำความเข้าใจกับชนิดต่างๆ ของเนื้องอกไว้ส่วนใหญ่แล้วสามารถให้การวินิจฉัยด้วยกล้องจุลทรรศน์ได้โดยไม่ต้องย้อมพิเศษเพิ่มเติม การใช้การตรวจย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา ใช้เพื่อช่วยในการแยกโรคหรือตรวจหาความรุนแรงของเนื้องอก

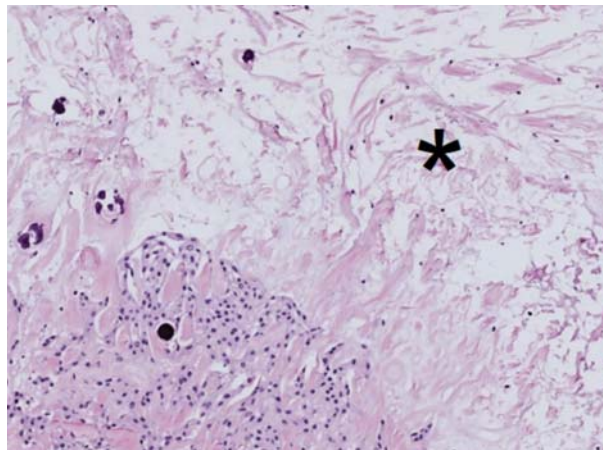
Grade 1	Grade 2	Grade 3
Meningothelial	Atypical	Anaplastic (malignant)
Fibrous/fibroblastic	Clear cell	Papillary
Transitional	Chordoid	Rhabdoid
Psammomatous		
Angiomatous		
Microcystic		
Secretory		
Lymphoplasmacyte-rich		
Metaplastic		

ตารางแสดงเนื้องอก Meningioma ตามระดับความรุนแรง ตั้งแต่ 1 ถึง 3

มีข้อควรระวัง สำหรับ Atypical meningioma ซึ่งการพบเนื้อตาย (Necrosis) เป็นลักษณะ 1 ใน 5 ข้อของ atypical meningioma อย่างไรก็ตาม การพบเนื้อตายต้องเกิดขึ้นเอง (Spontaneous) บ่อยครั้งที่เนื้องอกอาจมีการสลาย (cystic degeneration) หรืออาจเกิดการขาดเลือด (infarct) จากสารห้ามเลือด (Hemostatic embolic agents) ที่สลายแพทย์ฉีดทางเส้นเลือดผู้ป่วย[1] เพื่อช่วยลดการเสียเลือดในระหว่างการผ่าตัด ซึ่งมีพยาธิสภาพคล้ายกับเนื้อตาย[2, 3] ดังนั้นการได้ประวัติจากการผ่าตัดร่วมด้วยจะช่วยเป็นอย่างมากในการแยกโรค

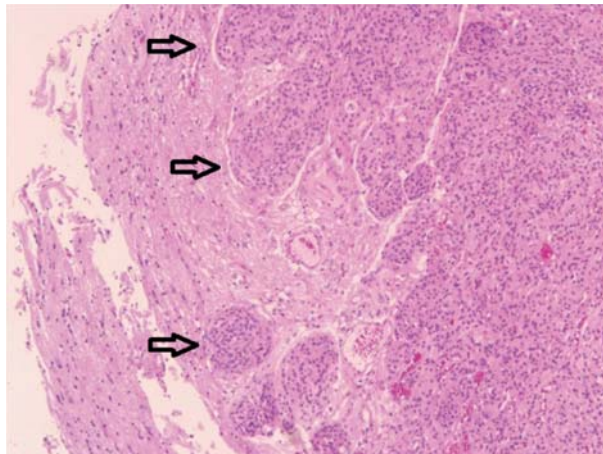


ภาพแสดงการสลาย (cystic degeneration) ของ meningioma สังเกตตำแหน่งซึ่งมักจะอยู่บริเวณส่วนกลางของก้อน มีรูปร่างเป็นแฉก



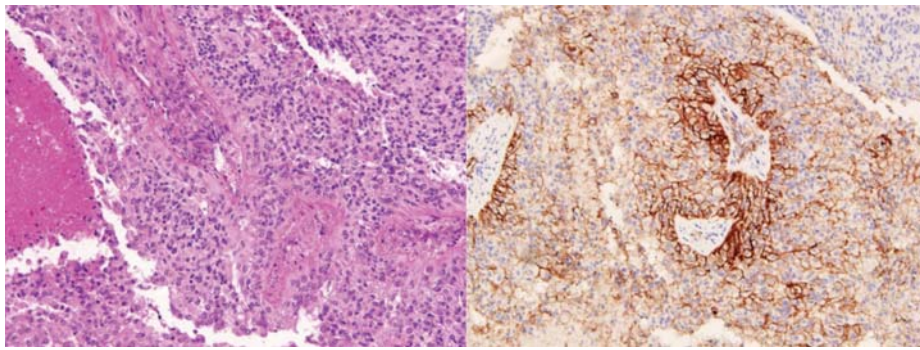
ภาพขยายจากรูปบนแสดง cystic degeneration(*) ของ meningioma
 สังกะเซลล์เนื้องอกด้านซ้าย กับส่วนที่มีการสลายทางด้านขวาที่ถูกแทนที่ด้วย fibrous tissue ไม่ใช่เนื้อตาย

อีกลักษณะที่พบได้ใน High-grade meningioma คือ brain invasion ซึ่งพบส่วนของก้อนเนื้องอกอย่างน้อย 3 ด้าน ยื่นเข้าไปในเนื้อสมอง [4] กรณีไม่แน่ใจ สามารถใช้ GFAP ช่วยให้เห็นการลุกล้ำของเนื้อสมองได้ชัดเจนขึ้น อย่างไรก็ตามการวินิจฉัย high-grade meningioma ไม่ควรใช้ brain invasion เพียงอย่างเดียว ควรดูลักษณะอื่น เช่น การแบ่งตัวที่เพิ่มขึ้น (increased mitosis) หรือลักษณะที่ไม่ปกติ (atypical features) ร่วมด้วยเสมอ



ภาพการลุกลามของเนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง เห็นลักษณะการยื่นเข้าไปในเนื้อสมอง
 (tongue-like protrusion) (ลูกศร)

ข้อแนะนำเพิ่มเติมสำหรับ meningioma ที่ลักษณะทาง histology ไม่ชัดเจนพอที่จะสามารถแยก WHO grade 1 และ grade 2 ได้ หรือมีข้อสงสัยว่าจะมีโอกาสที่จะพยากรณ์โรคไม่ดี อาจพิจารณาใช้ IHC เพิ่มเติม ได้แก่ PR, Ki-67, H3K27me3 ซึ่งมีรายงานว่าสามารถช่วยในการพยากรณ์โรค (prognosis) และบ่งบอกโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ [5-8]



ภาพ high-grade meningioma พบเซลล์อยู่กันหนาแน่น มีหย่อมเนื้อตาย (ซ้าย)
การติด SSTR-2a แบบ membranous staining (ขวา)

การตรวจ IHC สำหรับ meningioma อาจมีความจำเป็นน้อย เนื่องจากส่วนใหญ่สามารถให้การวินิจฉัยจาก histology ได้ อย่างไรก็ตาม อาจแนะนำให้ตรวจ IHC ในกรณีที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็น meningioma จาก histology ได้อย่างชัดเจน หรือมีความสงสัยในการวินิจฉัยแยกโรค เช่น fibrous meningioma บางรายที่ต้องวินิจฉัยแยกจาก solitary fibrous tumors ด้วยการส่งตรวจ STAT-6 หรือกรณี chordoid meningioma ที่อาจต้องแยกกับ myxoid chondrosarcoma, chordoma, chordoid glioma หรือในการตรวจ BAP-1 เพื่อช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย rhabdoid meningioma เป็นต้น [9]

Grade 1	Grade 2	Grade 3
● 9 histological subtypes	● 2 specific subtypes (clear cell, chordoid) ● Mitosis: 4-19/10 HPF ● Unequivocal brain invasion ● At least 3 of the following; ○ Increased cellularity ○ Small cells with high N/C ratio ○ Prominent nucleoli ○ Sheetting ○ Spontaneous necrosis	● Frank anaplasia (sarcoma, carcinoma, melanoma-like area) ● Mitosis: $\geq 20/10$ HPF ● <i>TERT</i> promoter mutation ● <i>CDKN2A</i> homozygous deletion

ตารางแสดงการวินิจฉัยเนื้องอก Meningioma ตามระดับความรุนแรง

การใช้ molecular diagnosis ในการวินิจฉัย meningioma ได้แก่ *TERT* promoter mutation และ *CDKN2A* homozygous deletion โดยหากตรวจพบจะให้การวินิจฉัยเป็น meningioma grade 3 ได้ทันทีตาม WHO 2021 [10-12] อย่างไรก็ตามการส่งตรวจทุกรายอาจเกินความจำเป็น เช่น anaplastic meningioma ซึ่งเป็น grade 3 นั้นสามารถวินิจฉัยโดย histology ได้ จึงแนะนำการส่งตรวจทาง molecular สำหรับ meningioma grade 2 หรือในรายที่มีอาการรุนแรง (Clinically aggressive) เช่น ก้อนโตเร็วหรือมีการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัด เนื่องจากมีโอกาสพบความผิดปกติทางพันธุกรรมในกลุ่มนี้ได้ [13]

เอกสารอ้างอิง

1. Penfield W. Tumors of the sheaths of the nervous system. Arch Neurol Psychiatry. 1932;27: 1298–1309.
2. Go KO, Lee K, Heo W, et al. Cystic Meningiomas: Correlation between Radiologic and Histopathologic Features. Brain Tumor Res Treat. 2018;6(1):13-21.
3. Lahkim M, Andour H, Laamrani FZ, et al. Cystic meningioma: A case report with a literature review, Radiology Case Reports. 2021;16:10.
4. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas. Future Oncol. 2018;14(21):2161-2177.
5. Aung TM, Ngamjarus C, Proungvitaya T, et al. Biomarkers for prognosis of meningioma patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024;19(5):e0303337.
6. Behling F, Paßlack P, Fodi CK, et al. Loss of H3K27me3 in meningiomas: an independent marker for CNS WHO grade 2?. Neurooncol Adv. 2023;5(1):vdad112.
7. Nassiri F, Wang JZ, Singh O, et al. International Consortium on Meningiomas: Loss of H3K27me3 in meningiomas. Neuro Oncol. 202;23(8):1282-1291.
8. Katz LM, Hielscher T, Liechty B, et al. Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence. Acta Neuropathol. 2018;135:955-963.
9. Shankar GM, Santagata S. BAP1 mutations in high-grade meningioma: implications for patient care. Neuro Oncol. 2017;19(11):1447-1456.
10. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231–1251.
11. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma. J Natl Cancer Inst. 2015;108:djv377
12. Sievers P, Hielscher T, Schrimpf D, et al. CDKN2A/B homozygous deletion is associated with early recurrence in meningiomas. Acta neuropathologica. 2020;140:409-413.
13. Tang V, Lu R, Mirchia K, et al. Loss of p16 expression is a sensitive marker of CDKN2A homozygous deletion in malignant meningiomas. Acta Neuropathol. 2023;145:497–500.

บทที่ 11

เนื้องอกชนิด Primary melanocytic tumors

เนื้องอกในกลุ่มนี้พบได้ไม่บ่อย และพบในตำแหน่งเยื่อหุ้มสมอง leptomeninges เช่น temporal lobe, cerebellum, pons, medulla, spinal cord [1] เกิดจากเซลล์ที่มีการเคลื่อนตัวมาจาก neural crest ในช่วงที่เป็น embryo มีลักษณะทางพยาธิวิทยาของเซลล์เช่นเดียวกับ Melanocyte ที่ผิวหนัง จึงไม่สามารถใช้ลักษณะของเซลล์รวมถึงการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยาในการแยกกับมะเร็งที่กระจายมาจากผิวหนัง (Metastasis, Secondary) ได้ [2-6] จำเป็นต้องใช้อาการทางคลินิกหรือการตรวจทางพันธุกรรมเพิ่มเติม สามารถแบ่งชนิดของเนื้องอกในกลุ่มนี้ตามลักษณะของก้อนและการลุกลามระบบประสาทได้ดังตาราง

	Circumscribed type	Diffuse type	Pathological features
Low-grade	Meningeal melanocytoma	Meningeal melanocytosis	ไม่พบ CNS invasion ไม่พบ Atypia ไม่พบ Mitosis ไม่พบ Necrosis
High-grade	Meningeal melanoma	Meningeal melanomatosis	พบ CNS invasion พบ Atypia พบ Mitosis พบ Necrosis

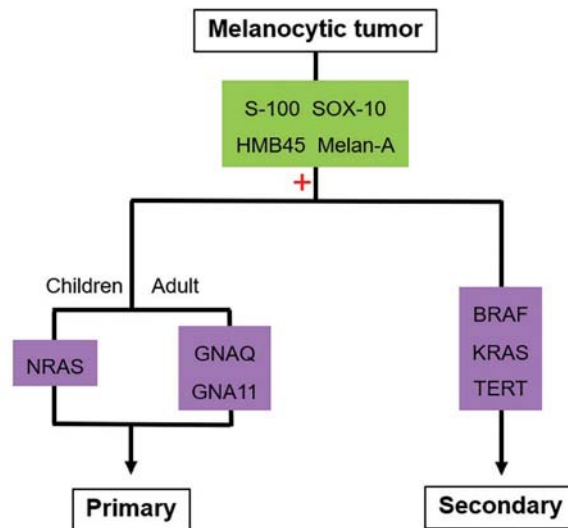
ตารางแสดงการแบ่งกลุ่มเนื้องอก Primary melanocytic tumors

Circumscribed type พบบ่อยบริเวณ spinal canal และก้อนมีลักษณะติดกับเยื่อหุ้มสมอง (Dural-based) มีความพยายามในการให้ระดับความรุนแรง โดยใช้การแบ่งตัวของเซลล์ เช่น Meningeal melanocytoma ที่มีการแบ่งตัวสูง (Increased mitosis) ดังแสดงในตารางด้านล่าง อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่าง mitosis กับอัตราการอยู่รอดยังมีรายงานน้อยมาก เนื่องจากอุบัติการณ์ที่พบน้อยของเนื้องอกชนิดนี้ [7]

	Meningeal melanocytoma	Melanocytic neoplasm, intermediate grade	Meningeal melanoma
Mitosis (/10 HPF)	0	1-3	>3

ตารางการแบ่งความรุนแรงของเนื้องอก Circumscribed melanocytic tumors โดยใช้ mitosis

เนื้องอกในกลุ่มนี้แม้ไม่มีอาการในช่วงแรก แต่เมื่อระยะเวลาผ่านไป มักมีการกระจายและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการฉายแสง (Radioresistant) [8] และมีข้อควรระวังในการวินิจฉัยเนื้องอกกลุ่ม melanocytic tumors กล่าวคือผลบวกของ IHC ที่กล่าวมาสามารถพบได้ใน Malignant melanotic nerve sheath tumor (MMNST) ได้เช่นกัน



แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัย Primary melanocytic tumors

เอกสารอ้างอิง

1. Kadonaga JN, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 1991;24(5 Pt 1):747-755.
2. Cornejo KM, Hutchinson L, Cosar EF, et al. Is it primary or metastatic. Pathol Int. 2013;63:559-564.
3. Küsters-Vandeveldel HV, Klaasen A, Küsters B, et al. Activating mutations of the GNAQ gene: a frequent event in primary melanocytic neoplasms of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2010;119(3):317-323.
4. Murali R, Wiesner T, Rosenblum MK, et al. GNAQ and GNA11 mutations in melanocytomas of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2012;123(3):457-459.
5. Neuhold JC, Friesenhahn J, Gerdes N, et al. Case Reports of Fatal or Metastasizing Melanoma in Children and Adolescents: A Systematic Analysis of the Literature. Pediatr Dermatol. 2015;32:13-22.
6. Kinsler VA, O'Hare P, Jacques T, et al. MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. Br J Cancer. 2017;116(8):990-993.
7. Brat DJ, Giannini C, Scheithauer BW, et al. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous systems. Am J Surg Pathol. 1999;23(7):745-754.
8. Huang HY, Park N, Erlandson RA et al. Immunohistochemical and ultrastructural comparative study of external lamina structure in 31 cases of cellular, classical, and melanotic schwannomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2004 Mar;12(1):50-58.

บทที่ 12

เนื้องอกชนิด Hematolymphoid tumors

ในที่นี้จะขอแบ่งเนื้องอกกลุ่มนี้ออกตามลักษณะของการติด Cluster of differentiation (CD) บนผิวเซลล์ ดังนี้

1. Lymphomas
2. Plasma cell neoplasms
3. Histiocytic tumors

1. Lymphomas ที่เกิดขึ้นในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งจัดเป็นชนิดปฐมภูมิ (Primary) มีลักษณะทางพยาธิวิทยาซึ่งไม่สามารถแยกจากกันได้โดยจาก lymphoma ที่กระจายมาจากที่อื่น (Secondary) จำเป็นต้องใช้อาการทางคลินิกช่วยในการแยกภาวะทั้งสอง ดังนั้นในที่นี้จึงขอลำถึงเฉพาะชนิด Primary เท่านั้น และแทบทั้งหมด (98%) เป็น Non-Hodgkin lymphoma ชนิด Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [1]

ชนิดที่พบบ่อย	ชนิดที่พบน้อย
● Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS (DLBCL-CNS)	● Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) ● Lymphomatoid granulomatosis (LYG) ● MALT lymphoma of the dura ● Other low-grade B-cell lymphomas of the CNS ● Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) ● T-cell and NK/T-cell lymphomas ● Plasmablastic lymphoma

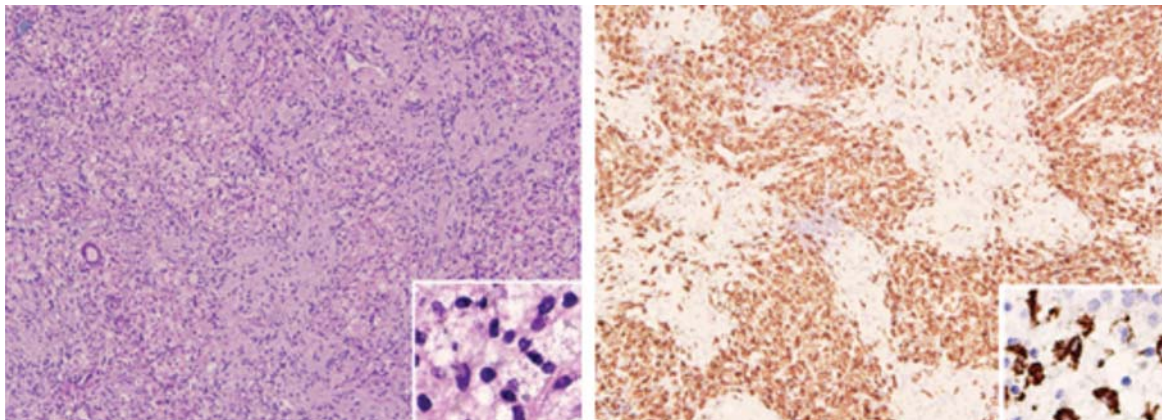
ตารางแสดงชนิดของ Primary CNS lymphoma (PCNSL)

DLBCL พบได้ประมาณ 2% ของเนื้องอกปฐมภูมิทั้งหมดในสมอง [2] และพบบ่อยในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี [3] สามารถแบ่งชนิดตามระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยออกได้เป็นกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (Immunocompetent) และกลุ่มภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunodeficient) ซึ่งอาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อ HIV หรือ ภายหลังจากการรักษาการปลูกถ่ายอวัยวะและได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (post-transplantation) Lymphoma ในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องนี้ มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) และสามารถตรวจทางพยาธิวิทยาได้โดยการตรวจ EBER IHC [4, 5]

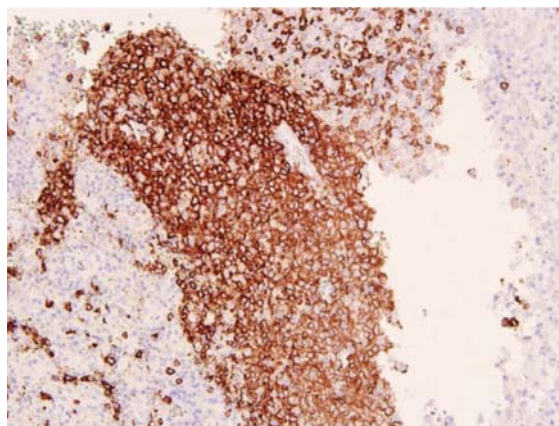
Lymphoma ชนิด DLBCL สามารถวินิจฉัยโดยลักษณะการกระจายของเนื้องอก (diffuse/angiocentric pattern) ร่วมกับการตรวจพบ B-cell markers เช่น CD19, CD20, CD79a ซึ่งเป็น marker ของ B-lymphocyte โดยตรวจไม่พบ plasma cell markers (CD38, CD138) ส่วนใหญ่ (>90%) ให้ผลบวกต่อ MUM-1 ซึ่งเป็นลักษณะของ post-germinal center phase [6]

สิ่งที่ควรระวังในการวินิจฉัย Lymphoma คือ บ่อยครั้งแพทย์ผู้ทำการรักษาอาจให้ steroids เพื่อหวังผลลดขนาดของก้อนก่อนการผ่าตัด โดยหากเป็น lymphomas ก้อนจะยุบลงอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง หากทำการผ่าตัดส่งตรวจชิ้นเนื้อหลังจากให้ยา steroid อาจไม่พบเซลล์เนื้องอกหลงเหลืออยู่ทำให้ยากต่อการวินิจฉัยโดยพยาธิแพทย์ และไม่สามารถให้การวินิจฉัย lymphoma ได้อย่างไรก็ตามเมื่อหยุดให้ยา ก้อนจะกลับโตขึ้นใหม่ภายใน 24-48 ชั่วโมง เรียกภาวะนี้ว่า “Vanishing lymphoma” [7, 8] ดังนั้นประวัติการได้รับการรักษาด้วย steroids จึงมีความสำคัญมากต่อพยาธิแพทย์ในการวินิจฉัย ภาวะนี้สามารถป้องกันได้โดยแนะนำให้ประสาทศัลยแพทย์ทำการ biopsy ชิ้นเนื้อก่อนผู้ป่วยได้รับ steroids อย่างไรก็ดีตามแนะนำให้ทำการผ่าตัดชิ้นเนื้อก่อนการให้ steroids ในรายที่ผู้ป่วยมีอาการคงที่ (stable) เท่านั้น

ผลของ steroids ต่อเซลล์ lymphoma จะทำให้เกิดเซลล์ตายแบบ apoptosis ซึ่งบ่อยครั้งจะไม่พบเซลล์เนื้องอกหลงเหลืออยู่เลย ซึ่งมีผู้แนะนำให้ตัดเนื้อให้ลึกมากที่สุด (Deeper cut section) และย้อมสีพิเศษอาจพบเซลล์เนื้องอกอยู่ได้ [9] ในระยะต่อมาหลังจากเซลล์ตาย จะเห็นเม็ดเลือดขาว macrophages เข้ามาเก็บกิน และมีพยาธิสภาพคล้ายกับ demyelinating disease ได้



ภาพ vanishing lymphoma หลังจากได้รับ steroids พบ foamy macrophages มากมาย ไม่พบเซลล์ lymphoma หลงเหลือ จึงคล้าย demyelinating disease (ซ้าย) CD68 (ขวา)



ภาพ vanishing lymphoma หลังจากหยุดยา steroid 1 สัปดาห์ พบเซลล์ lymphoma ซึ่งให้ผลบวกต่อ CD20 กระจุกตัวอยู่รอบหลอดเลือด

IVLBCL เป็น lymphoma ชนิด B-lymphocyte เช่นกัน แต่เนื่องจากมีความผิดปกติ adhesion molecule ที่ผิวของเซลล์ทำให้ติดแน่นกับผนังหลอดเลือด ไม่สามารถหลุดลอดออกจากหลอดเลือดได้ (Intravascular pattern)[10] ชนิดนี้มีความรุนแรงสูงมาก สามารถแบ่งตามอาการทางคลินิกได้เป็น 2 แบบ คือ กลุ่มที่พบในคนตะวันตก (Western form) และกลุ่มที่พบในคนเอเชีย (Asian form) กลุ่มแรกมักมีอาการแสดงทางผิวหนังและระบบประสาท ขณะที่กลุ่มหลังมักพบตับม้ามโต และมีความผิดปกติทางโลหิตวิทยา (pancytopenia) เซลล์เนื้องอกสามารถหลุดลอดเลือดได้ทุกอวัยวะ เช่น สมอง ผิวหนัง ตับ ไตปอด เป็นต้น [11] จึงมีการวินิจฉัยที่สามารถทำได้โดยง่ายและมีความเสี่ยงน้อย (less invasive) คือ การตัดตรวจผิวหนังแบบสุ่ม (Random skin biopsy, RSB) ซึ่งนิยม 3 ตำแหน่ง ได้แก่ ต้นแขน (upper arm) หน้าท้อง (abdomen) และต้นขา (thigh) มีความไวในการตรวจพบที่ 20-30% [12, 13]

LYG พบได้บ่อยในปอด แต่สามารถเกิดขึ้นในระบบประสาทได้เช่นกัน ลักษณะที่สำคัญคือเซลล์เนื้องอกจะมีการติดแน่นและทำลายหลอดเลือด (angiodestructive pattern) สัมพันธ์กับไวรัส EBV

2. Plasma cell neoplasms สามารถแบ่งได้เป็นชนิดเฉพาะที่ เรียกชื่อว่า Plasmacytoma กับชนิดที่มีอาการทั้งระบบ (systemic disease) เรียกชื่อว่า Multiple myeloma การแยกทั้ง 2 ชนิดต้องใช้ลักษณะทางคลินิกมาประกอบ สามารถตรวจได้โดยเนื้องอกจะให้ผลบวกต่อ CD38, CD138 และให้ผลลบต่อ CD3, CD20, CD45 ในส่วน light chain จะพบ Kappa หรือ Lambda อย่างใดอย่างหนึ่ง [14]

3. Histiocytic tumors เป็นเนื้องอกที่เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาว macrophage ที่ผิดปกติ มีอาการทางคลินิกที่ขึ้นกับความรุนแรงของอวัยวะหรือระบบร่างกายที่เกี่ยวข้อง แม้ว่าจะมีลักษณะที่แตกต่างกันทางพยาธิวิทยา แต่มีลักษณะเด่นร่วมกันของเนื้องอกในกลุ่มนี้ทั้งหมด คือ มักพบเซลล์ Eosinophils ได้เยอะในเนื้องอก สามารถแบ่งได้ดังนี้

- Langerhans cell histiocytosis (LCH)
- Rosai-Dorfman disease (RDD)
- Juvenile xanthogranuloma (JXG)
- Erdheim-Chester disease (ECD)
- Histiocytic sarcoma

ชนิด	CD68 CD163	S-100	CD1a Langerin BRAF V600E
LCH/ECD	+	+	+
RDD	+	+	-
JXG	+	-	-

ตารางแสดงชนิดของ Histiocytic tumors และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. Kluin PM, Deckert M, Ferry A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed. Lyon: International Agency for Research in Cancer, 2008:240-241.
2. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol. 2013 May;15(5):646-647.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. Neuro Oncol. 2018.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. 2017.
5. Knowles DM. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. Mod Pathol. 1999;12(2):200-217.
6. Deckert M, Engert A, Brück W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. Leukemia. 2011;25(12):1797-1807.
7. Porter AB, Giannini C, Kaufmann T, et al. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: a pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. Ann Neurol. 2008;63(5):662-667.
8. Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ. Is a “vanishing tumor” always a lymphoma?. Neurology. 2002;59(5):762-764.
9. Giannini C, Dogan A, Salomão DR. CNS Lymphoma: A Practical Diagnostic Approach. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2014;73(6):478-494.
10. Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, et al. Lack of CD 29 (beta1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. Hum Pathol. 2000;31(2):220-226.
11. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the ‘cutaneous variant’. Br J Haematol. 2004;127(2):173-183.
12. Higashi Y, Kawai K, Yonekura K, et al. Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. Dermatology. 2012;224:46-50.
13. Sitthinamsuwan P, Chinthammitr Y, Pattanaprichakul P, Sukpanichnant S. Random skin biopsy in the diagnosis of intravascular lymphoma. J Cutan Pathol. 2017;44(9):729-733.
14. Grogan TM, Van Camp B, Kyle RA, et al. Pathology & Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press: Lyon, 2001: 142-56.

บทที่ 13

เนื้องอกชนิด Germ cell tumors

เนื้องอกกลุ่มนี้เจริญมาจาก germ cells ในระยะ embryo ซึ่งมีรูปร่างเซลล์ ลักษณะทางอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ และความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่นเดียวกับ germ cell tumors ที่พบในวัยอื่น [1, 2] เนื้องอกในกลุ่มนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะประเทศในแถบเอเชียตะวันออก รวมถึงประเทศไทย พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตรา 3:1 [3, 4] เนื้องอก 80-90% มักพบในบริเวณแกนกลาง (midline) เช่น pineal region, sellar/supra-sellar area [5, 6]

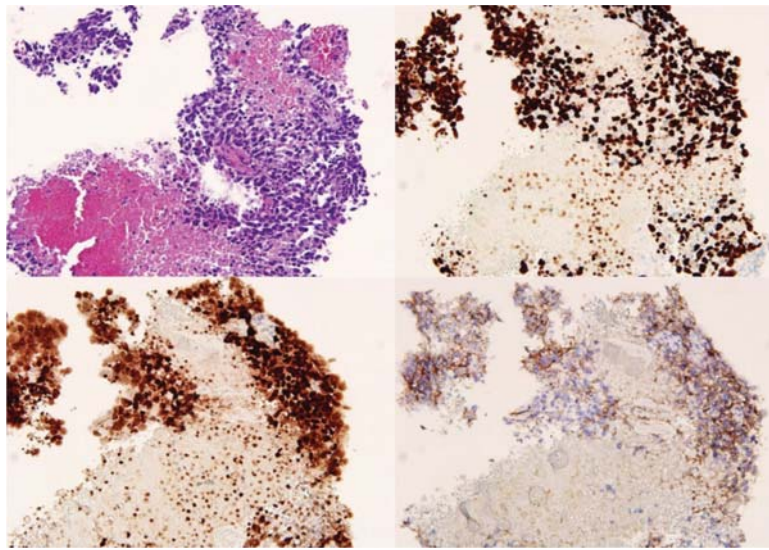
สำหรับชื่อเรียกเนื้องอก (terminology) เนื้องอก Germinoma ใช้สำหรับเรียกเนื้องอกที่เกิดจาก germ cells ที่เกิดในระบบประสาท หากเกิดใน testis และ ovary จะเรียก Seminoma และ Dysgerminoma ตามลำดับ อย่างไรก็ตามต้องแยกเนื้องอก germ cells ที่กระจายมาจากที่อื่น (metastasis) ด้วย ในส่วนของ teratoma ที่มีการเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (malignant transformation) ให้ใช้ชื่อว่า “Teratoma with somatic-type malignancy” ตาม WHO ฉบับปัจจุบัน

ชนิด	PLAP	SALL-4	OCT-4	CD117	CD30	AFP	B-HCG	AE1/AE3
Germinoma	+	+	+	+	-	-	-/+	-/+
Emb CA	+	+	+	-	+	-	-	+
YST	+/-	+	-	-	-	+	-	+
Choriocarcinoma	+/-	+	-	-	-	-	+	+
Teratoma (mature and immature)	-	+	-	-	-	+/-	-	+

ตารางแสดงชนิดของ Germ cell tumors และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา

(หมายเหตุ Emb CA = Embryonal carcinoma, YST = Yolk sac tumor)

เนื้องอกในกลุ่มนี้มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ค่อนข้างแตกต่างกันชัดเจน การตรวจพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้ อาจใช้ในกรณีที่ต้องการตรวจหาเนื้องอกชนิด Mixed germ cell tumor หรือ Teratoma with somatic-type malignancy



ภาพ germinoma พบเซลล์ขนาดใหญ่และมีหย่อมเนื้อตาย (ซ้ายบน)
SALL-4 (ขวาบน) OCT-4 (ซ้ายล่าง) CD117 (ขวาล่าง)

Mixed germ cell tumor หมายถึง เนื้องอกชนิดผสม ของ germ cell tumor ตั้งแต่ 2 ชนิด (ดังตารางข้างต้น) ดังนั้นกรณีที่ชิ้นเนื้อที่ได้รับมาเป็นการผ่าตัดบางส่วนของก้อนเนื้อ (partial resection) ควรแนะนำให้แพทย์เจ้าของไข้ดู ลักษณะทางคลินิก ภาพถ่ายรังสี การตรวจ serum/CSF tumor markers ในกลุ่ม germ cell tumors ร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้ใบรายงานผล (pathological report) ควรระบุชนิดและสัดส่วน (percentage) ของเนื้องอกแต่ละชนิดด้วย เนื่องจากแต่ละชนิดมีความไวในการตอบสนองต่อการรักษาไม่เท่ากัน

สำหรับ Teratoma with somatic-type malignancy หมายถึงเนื้องอก teratoma ทั้งชนิด mature หรือ immature ซึ่งมีการพัฒนาของเนื้องอกกลายเป็นส่วนที่คล้ายกับ sarcoma หรือ carcinoma ดังเช่นที่พบในอวัยวะอื่นๆ โดยการตรวจด้วยตาเปล่า (gross examination) มักพบหย่อมเนื้อตาย ในส่วนของเนื้องอกที่พบบ่อยที่เกิดจาก teratoma ชนิดนี้คือ “Rhabdomyosarcoma” และ “Undifferentiated sarcoma” [7, 8]

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Schulte SL, Waha A, Steiger B, et al. CNS germinomas are characterized by global demethylation, chromosomal instability and mutational activation of the Kit-, Ras/Raf/Erk-and Akt-pathways. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):55026-55042.
3. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist*. 2008;13:690-699.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*. 2013;15:ii1-56.
5. Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, et al. Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. *Neuro Oncol*. 2019;21(12):1565-1577
6. Takami H, Perry A, Graffeo CS, et al. Comparison on epidemiology, tumor location, histology, and prognosis of intracranial germ cell tumors between Mayo Clinic and Japanese consortium cohorts. *J Neurosurg*. 2020;134(2):446-456.
7. Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, et al. Intracranial germ cell tumors: pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1985;44(1):32-46.
8. Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg*. 1997;86(3):446-455.

บทที่ 14

เนื้องอกชนิด Sellar tumors

Sellar region เป็นบริเวณที่มีเนื้องอกได้หลายชนิด ในที่นี้จะขอแบ่งตาม cell of origin ดังนี้

1. Pituitary origin
 - จาก Anterior pituitary gland คือ Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs)
 - จาก Posterior pituitary gland คือ TTF-1 positive tumors
2. Non- Pituitary origin คือ Craniopharyngioma

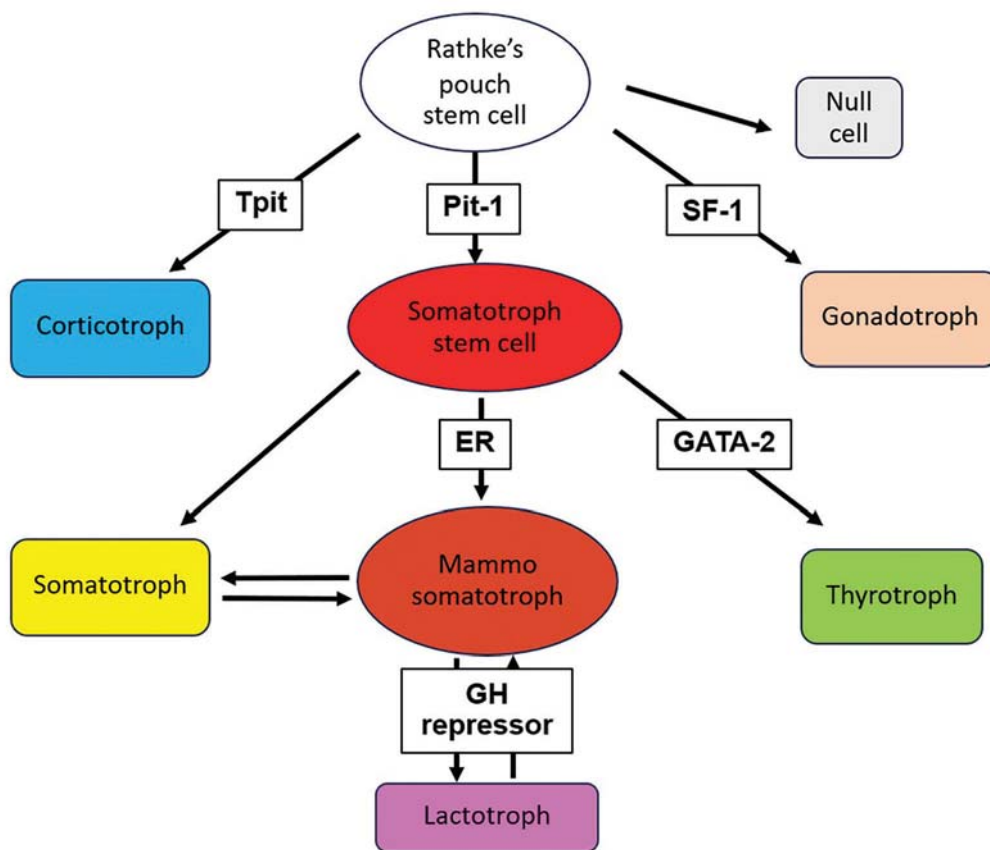
PitNETs หรือเดิมเรียกว่า pituitary adenoma ซึ่งคำว่า adenoma อาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นเนื้องอกที่ไม่ร้ายแรง อย่างไรก็ตามเนื้องอกชนิดนี้สามารถลุกลามหรือแพร่กระจายไปที่อื่นได้ และไม่สามารถทำนายความรุนแรงได้จากลักษณะทางพยาธิวิทยา จึงมีคำแนะนำให้ใช้คำว่า neuroendocrine tumors (NET) แทนคำว่า adenoma ดังตารางด้านล่าง [1]

WHO version	Benign morphology (ICD-O)	Malignant morphology (ICD-O)
Endocrine WHO 2017	Adenoma (8272/0)	Carcinoma (8272/3)
CNS WHO 2021	Adenoma/PitNET (8272/3)	Carcinoma (8272/3)
Endocrine WHO 2022	PitNET (8272/3)	Metastatic PitNET (8272/3)

ตารางแสดงการพัฒนารูปแบบการเปลี่ยนแปลงชื่อของ Anterior pituitary tumors

(หมายเหตุ: ICD-O code for tumor behavior หมายความว่าดังนี้; /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; /3 for malignant tumours, primary site)

จาก WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine tumors ฉบับล่าสุด (5th edition, 2022) การวินิจฉัย PitNETs นั้นจะขึ้นกับลักษณะของเซลล์ชนิดนั้นๆ (specific lineages) ซึ่งมีการใช้ การตรวจย้อมสีพิเศษ คือ **pituitary hormones** และ **transcription factors** เป็นหลัก หากตรวจไม่พบการติดสีทั้ง hormone และ transcription factors จึงเรียกเนื้องอกชนิดนี้ว่า “Null cell tumor”

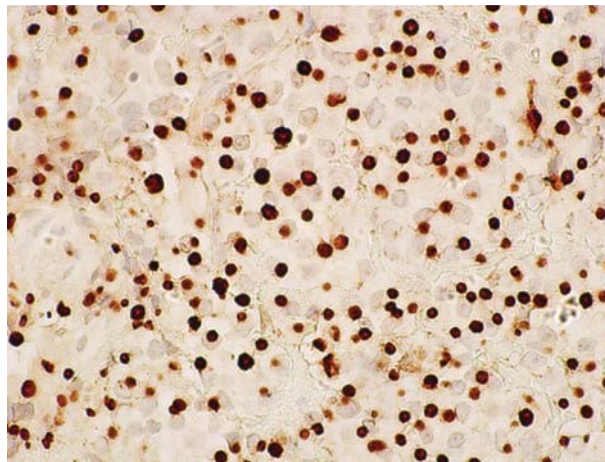


ภาพแสดงการพัฒนาของ Rathke's pouch stem cell เป็นเซลล์แต่ละชนิดโดยอิทธิพลของ transcription factors

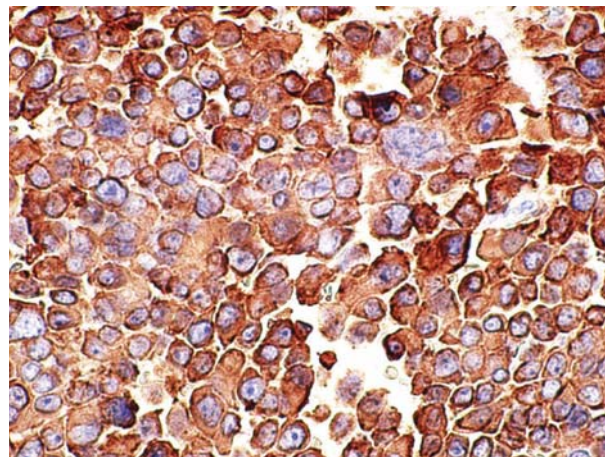
PitNET Types	Subtypes (Variant)	Transcription factor	Hormone	CAM5.2
Pit1-lineage PitNETs				
● Somatotroph tumor	Densely granulated	Pit1	GH, α -subunit	Perinuclear
	Sparsely granulated	Pit1	GH	Fibrous bodies (>70%)
● Lactotroph tumor	Sparsely granulated	Pit1	PRL (dot-like)	Weak
	Densely granulated	Pit1	PRL (diffuse)	Weak
● Mammosomatotroph tumor		Pit1, ER	GH, PRL (same cells)	Perinuclear

PitNET Types	Subtypes (Variant)	Transcription factor	Hormone	CAM5.2
● Mixed somatotroph and lactotroph tumor		Pit1, ER	GH, PRL (different cells)	Tumor subtype characters
● Acidophil stem cell tumor		Pit1, ER	PRL > GH	Fibrous bodies (scattered)
● Thyrotroph tumor		Pit1, GATA-3	TSH, α -subunit	Weak
● Mature plurihormonal Pit1-lineage tumor		Pit1, ER, GATA-3	GH > PRL, TSH	Perinuclear
● Immature Pit1-lineage tumor		Pit1, ER, GATA-3	GH ~ PRL~TSH	Variable
TPit-lineage PitNETs				
● Corticotroph tumor	Densely granulated	TPit	ACTH	Diffuse
	Sparsely granulated	TPit	ACTH	Variable
	Crook cell	TPit	ACTH	Perinuclear ring (>50%)
SF1-lineage PitNETs				
● Gonadotroph tumor		SF1, ER, GATA-3	FSH, LH, α -subunit	Variable
PitNETs with no distinct cell lineage				
● Plurihormonal tumor		Multiple	Multiple	Variable
● Null cell tumor		None	None	Variable

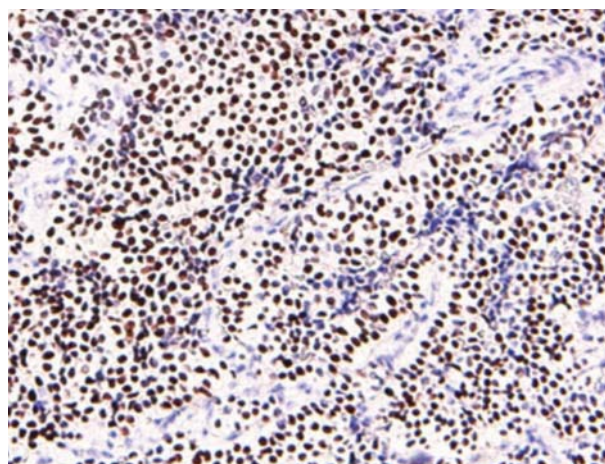
ตารางแสดงชนิดของ PitNETs ตาม 2022 WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine tumors [2, 3]



ภาพ CAM5.2 แสดงจุดกลม (fibrous body)
ในเซลล์เนื้องอก Sparsely granulated somatotroph tumor



ภาพ CAM5.2 แสดงวงแหวนรอบนิวเคลียส (perinuclear ring) ในเซลล์เนื้องอกชนิด Crooke cell tumor



ภาพ SF-1 แสดงการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์เนื้องอก gonadotroph tumor

TTF-1 positive tumors เดิมมีชื่อเรียกหลายชื่อ เช่น Choristoma, Infundibuloma เป็นต้น [4] เนื่องจากกลุ่มนี้ทั้งหมดเกิดจากเซลล์ Pituicyte ใน posterior pituitary gland ซึ่งเจริญมาจาก ventral neuroectoderm จึงให้ผลบวกต่อ TTF-1 และไม่พบการสร้าง pituitary hormone รวมถึงการตรวจพบ transcription factors อย่างที่พบใน PitNETs นอกจากนี้เนื่องจากของ pituicyte นั้น มีความหลากหลาย ของรูปร่างเซลล์ (morphological variation) ได้มากขึ้นกับชนิดย่อย (subtype) ของเซลล์ [5-7] ดังนี้

- Dark pituicyte → Pituicytoma
- Granular pituicyte → Granular cell tumor of the sellar region
- Oncocytic pituicyte → Spindle cell oncocytoma

Craniopharyngiomas แต่เดิมแยกเป็น 2 ชนิดย่อย คือ Adamantinomatous และ Papillary subtypes อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันค้นพบว่าเนื่องจากทั้ง 2 ชนิดย่อยนี้แม้จะเกิดในตำแหน่ง sellar region และเนื่องจากประกอบด้วยเซลล์ชนิด squamous เหมือนกัน แต่มีความแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิงในด้านระบาดวิทยา ลักษณะทางรังสีวิทยา และความผิดปกติทางพันธุกรรม (genetic) ดังนั้นจึงได้แยกเนื้องอก 2 ชนิดย่อยนี้ออกเป็นเนื้องอกคนละชนิด (different entity) [8] โดย Adamantinomatous craniopharyngioma (ACP) ให้ผลบวกต่อ B-catenin ขณะที่ Papillary craniopharyngioma (PCP) ให้ผลบวกต่อ BRAF V600E [9, 10]

เอกสารอ้างอิง

1. Villa C, Baussart B, Assié G, et al. The World Health Organization classifications of pituitary neuroendocrine tumours: a clinico-pathological appraisal. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(8):e230021.
2. Sylvia SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33:6–26.
3. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon(France): International Agency for Research on Cancer; forthcoming. (WHO classification of tumors series, 5th ed.)
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. International Agency for Research on Cancer; 2021.
5. Takei Y, Seyama S, Pearl GS, et al. Ultrastructural study of the human neurohypophysis. II. Cellular elements of neural parenchyma, the pituicytes. *Cell Tissue Res*. 1980;205:273–287.
6. Lee EB, Tihan T, Scheithauer BW, et al. Thyroid transcription factor 1 expression in sellar tumors: a histogenetic marker?. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(5):482-488.
7. Mete O, Lopes MB, Asa SL. Spindle cell oncocytomas and granular cell tumors of the pituitary are variants of pituicytoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1694-1699.
8. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):75.
9. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. 2014;46(2):161-165.
10. Hara T, Akutsu H, Takano S, et al. Clinical and biological significance of adamantinomatous craniopharyngioma with CTNNB1 mutation. *J Neurosurg*. 2018;131(1):217-226.

บทที่ 15

เนื้องอกชนิด Metastatic neoplasms

Brain metastasis จัดเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดของระบบประสาท โดย ปอด และเต้านม เป็นแหล่งของมะเร็งปฐมภูมิที่พบการแพร่กระจายไปยังสมองได้ถึง 50 และ 15 % ตามลำดับ ตามมาด้วยมะเร็งของผิวหนัง (Melanoma), ไต, และระบบทางเดินอาหารในสัดส่วนที่ลดหลั่นลงมา [1-4] มะเร็งชนิดนี้พบบ่อยที่สุดที่ cerebrum (80%) โดยพบที่สมองน้อย (Cerebellum) และก้านสมอง (Brainstem) ที่ 15% และ 5% ตามลำดับ [5] โดยมะเร็งส่วนใหญ่จะกระจายมายังสมองทางกระแสเลือด (hematogenous spreading) ดังนั้นบริเวณที่มักตรวจพบมะเร็งที่กระจายมาสมอง ได้แก่ บริเวณ grey-white junction ซึ่งหลอดเลือดจะมีขนาดตีบแคบลง ก้อนมะเร็งจะมีขอบเขตแยกจากเนื้อสมองชัดเจน (Sharp demarcation) ก้อนมะเร็งที่กระจายมา สามารถพบทั้งแบบก้อนเดี่ยว (Solitary) หรือหลายก้อน (Multiple) ก็ได้ โดยมีรายงานถึงมะเร็งที่กระจายเป็นก้อนเดี่ยว เช่น มะเร็งจากไต (Renal cell carcinoma; RCC) และจากเต้านม ส่วนมะเร็งที่มักพบกระจายได้หลายก้อนในสมอง ได้แก่ มะเร็งของปอด และ melanoma [6] สำหรับมะเร็งที่มักมีหย่อมเลือดออก (hemorrhagic) ได้แก่ clear cell RCC, melanoma และ choriocarcinoma [7, 8]

มะเร็งบางชนิด สามารถกระจายมายังสมองโดยมีลักษณะเป็นจุดเล็กๆ (Miliary brain metastasis) ซึ่งพบบ่อยในมะเร็งปอด ภาพทางรังสีอาจแยกจากกันกับโรคติดเชื้อเช่น วัณโรค (Tuberculosis) ได้ยาก เช่นเดียวกันกับมะเร็งที่กระจายไปยังเยื่อหุ้มสมอง (Meningeal carcinomatosis, Carcinomatous meningitis) [9, 10]

มะเร็ง Sarcoma ส่วนใหญ่มักจะเห็นก้อนโตชัดเจนที่ตำแหน่งนั้นๆ ก่อนที่จะกระจายไปยังที่อื่น อย่างไรก็ตาม แม้ว่า sarcoma ที่แพร่กระจายมายังสมองจะพบได้น้อยมาก แต่ชนิดที่สำคัญในกลุ่มนี้คือ Alveolar soft part sarcoma (ASPS) [11]

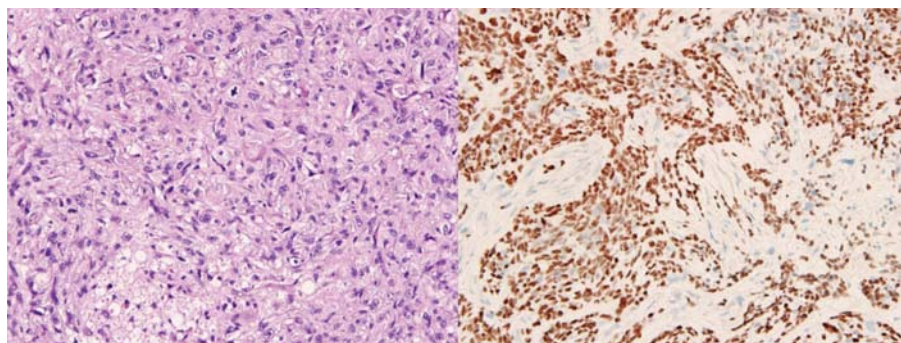
ข้อควรระวังคือ ควรต้องแยกโรคกับเนื้องอกปฐมภูมิที่พบได้ เช่น choroid plexus tumors, germ cell tumors, epithelioid GBM, adult medulloblastoma

สำหรับการใช้ CK7 และ CK20 เพื่อบ่งชี้วัฏวะต้นกำเนิดของมะเร็งชนิด adenocarcinoma อาจไม่ได้ช่วยในการบอต้นกำเนิดของมะเร็งมากนัก เนื่องจากมะเร็งส่วนใหญ่ที่กระจายมาที่สมองมักมาจากมะเร็งปอดหรือเต้านม ขณะที่มะเร็งที่ไม่ทราบต้นกำเนิดก็มีผลการตรวจย้อมพิเศษลักษณะเดียวกัน คือ CK7+ และ CK20- ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจ specific markers ตามตารางข้างต้น ร่วมกับแนะนำให้ทำการตรวจหาก้อนเพิ่มเติมเสมอ เช่น เอ็กซเรย์ปอด หรือตรวจเต้านม เป็นต้น

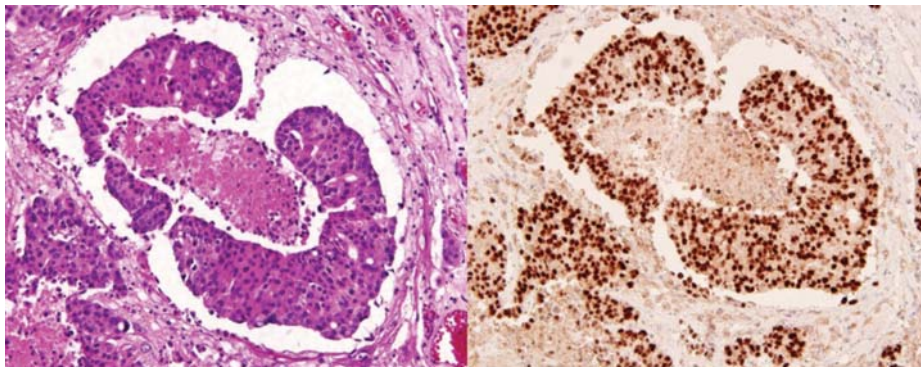
ชนิด	Positive markers
Lung	
- Non-small cell carcinoma	CK7, TTF-1, Napsin-A
- Small cell carcinoma	CK7, TTF-1, CD56
Breast	CK7, GATA-3
Kidney	PAX-8, CD10, RCC
Colon	CK20, CDX-2, SATB-2
Stomach	CK7, CK20, CDX-2
Liver	Hepar-1
Ovary	CK7, WT-1, PAX-8
Prostate gland	AE1/AE3, PSA, NKX3.1
Thyroid gland	TTF-1, Thyroglobulin PAX-8
Urothelium	CK5/6, CK7, CK20
Squamous cell carcinoma	CK5/6, p40, p63
Melanoma	SOX-10, HMB-45, Melan-A
Choriocarcinoma	SALL-4, HCG
ASPS	TFE-3

ตารางแสดงชนิดของ Primary tumors และความสัมพันธ์กับการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา

อย่างไรก็ตาม สิ่งที่สำคัญมากในการช่วยวินิจฉัยของพยาธิแพทย์ คือ ประวัติการรักษาทางคลินิก การตรวจร่างกาย และภาพทางรังสีวิทยา เนื่องจากจะช่วยให้การวินิจฉัยแยกโรคแคบลงอย่างมาก และยังทำให้การตรวจย้อมพิเศษได้ผลมีประสิทธิภาพสูงสุด รวมถึงช่วยประหยัดค่าตรวจย้อมที่ไม่จำเป็น ไม่เป็นการสิ้นเปลืองทรัพยากร ซึ่งจะช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายของประเทศได้



ภาพ Poorly differentiated squamous cell carcinoma พบเซลล์ขนาดใหญ่ มีลักษณะ differentiation ไม่ชัดเจน (ซ้าย) p63 แสดงการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง (ขวา)



ภาพ Metastatic breast carcinoma พบเซลล์ขนาดใหญ่ และมีหย่อมเนื้อตาย comedo-necrosis (ซ้าย)
GATA-3 แสดงการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์มะเร็ง (ขวา)

เอกสารอ้างอิง

1. Nelson JS, von Deimling A, Petersen I, et al. Metastatic tumors of the CNS. In: Kleihues P, Cavenee WK (eds). Pathology & Genetics of Tumors of the Nervous System. World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press: Lyon, 2000: 250-3.
2. Ayabilah AE, Nyantakyi AY, Daniels J. Overview of Brain Metastasis and Treatment Modalities. IntechOpen. 2023
3. Nieder C, Spanne O, Mehta MP, et al. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years?. Cancer. 2011;117(11):2505-2512.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary, Neuro Oncol. 2021;23:418.
5. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer. 1996;78:1781-8.
6. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: A retrospective study of 91 patients. J Neurosurg. 2000;93:9-18.
7. Wronski M, Arbit E, Russo P, et al. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. Urology. 1996;47:187-93.
8. Ogawa M, Kurahashi K, Ebina A, et al. Miliary brain metastasis presenting with dementia: Progression pattern of cancer metastases in the cerebral cortex. Neuropathology. 2007;27:390-5.
9. Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, et al. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: A review. J Neurooncol. 2005;75:85-99.
10. Chou YS, Liu CY, Chen WM, et al. Brain, the last fortress of sarcoma: Similar dismal outcome but discrepancy of timing of brain metastasis in bone and soft tissue sarcoma. J Surg Oncol. 2011;104:765-70.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med. 1990;322:494-500.

บทที่ 16

เนื้องอกชนิด Skull base tumors

ฐานกะโหลกศีรษะ (Skull base) เป็นบริเวณที่ประกอบด้วยเนื้อเยื่อหลายชนิด ตั้งแต่ผิวเยื่อจมูก (Nasal mucosa), เส้นประสาทคู่ที่ 1 (Olfactory nerve), เส้นเลือด, กระดูกอ่อน, กระดูก, ฟันและรากฟัน, เยื่อหุ้มสมองดูรา, ต่อมใต้สมอง เป็นต้น ดังนั้นเนื้องอกทั้งหลายในบริเวณนี้สามารถแยกเป็นกลุ่มได้ดังนี้ [1]

Sinonasal epithelial tumors	Sinonasal mesenchymal tumors	Other sinonasal tumors
Carcinoma ● Keratinizing squamous cell carcinoma (K-SCC) ● Non-keratinizing squamous cell carcinoma (NK-SCC) ● NUT carcinoma (NC) ● SWI/SNF complex-deficient sinonasal carcinoma (SMARCB1 & SMARCA4) ● Sinonasal lymphoepithelial carcinoma (LEC) ● Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC) ● Teratocarcinosarcoma (TCS) ● HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma (HMSC)	● Sinonasal tract angiofibroma ● Sinonasal glomangiopericytoma ● Biphenotypic sinonasal sarcoma ● Chordoma	● Sinonasal ameloblastoma ● Adamantinomatous craniopharyngioma ● Meningioma of the sinonasal tract, ear and temporal bone ● Olfactory neuroblastoma (ONB)
Adenocarcinoma ● Intestinal-type sinonasal adenocarcinoma (ITAC) ● Non-intestinal-type sinonasal adenocarcinoma (Non-ITAC)		

ตารางแสดงชนิดของ Skull base tumors

Sinonasal epithelial tumors

เนื้องอกในกลุ่มนี้ที่วินิจฉัยได้ยากโดยลักษณะทางพยาธิวิทยาคือ เนื้องอกในกลุ่ม sinonasal epithelial tumors ซึ่งมีกำเนิดมาจากเยื่อบุผิวเหมือนกัน การแยกจำเป็นต้องใช้ชุดของการตรวจย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา จำนวนหลายชนิด ดังสรุปในตารางด้านล่าง

ชนิด	CK5/6	p40, p63	NUT	Synapto	EBV (EBER)	HPV (p16)	Molecular
SCC	+	+	-	-	-	-	-
NC	+	+	+	-	-	-	t(15;19)
SWI/SNF CA	-/+	-/+	-	-	-	-	INI-1 loss/ BRG-1 loss
LEC	+	+	-	-	+	-	-
HMSC	-	+	-	-	-	+	-
NEC	-	-	-	+	-	-	-
SNUC	-	-	-	-	-	-	IDH2

ตารางแสดงชนิดของ sinonasal poorly differentiated/undifferentiated carcinomas และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา

(หมายเหตุ: SWI/SNF CA = SWI/SNF complex-deficient sinonasal carcinoma,

NEC = Neuroendocrine carcinoma, Synapto = synaptophysin, t = translocation)

Sinonasal mesenchymal tumors

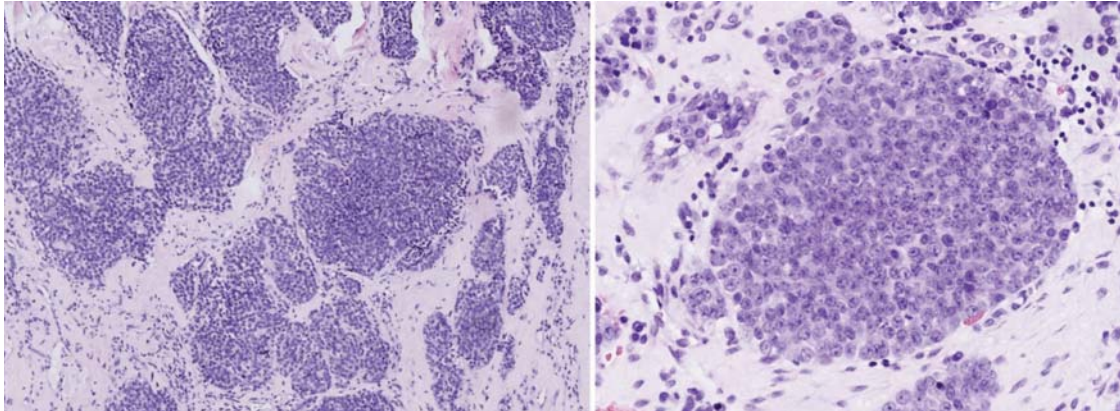
เนื้องอกกลุ่ม Sinonasal mesenchymal tumors ที่ประสาทศัลยแพทย์คุ้นเคยคือ Chordoma ซึ่งแบ่งกลุ่มย่อยตาม WHO Classification of Tumours of Soft tissue and bone tumours ได้ดังนี้ [2-6]

Chordoma	อายุ	ตำแหน่งที่พบบ่อย	AE1/AE3	EMA	S-100	Brachyury	INI-1 loss
Conventional type	ผู้ใหญ่	Sacro-coccygeal region	+	+	+	+	ไม่พบ
Dedifferentiated type	ผู้ใหญ่	Sacro-coccygeal region	-	-	-/+	+/-	ไม่พบ
Poorly differentiated type	เด็ก	Skull base	+	+	+/-	+	พบ

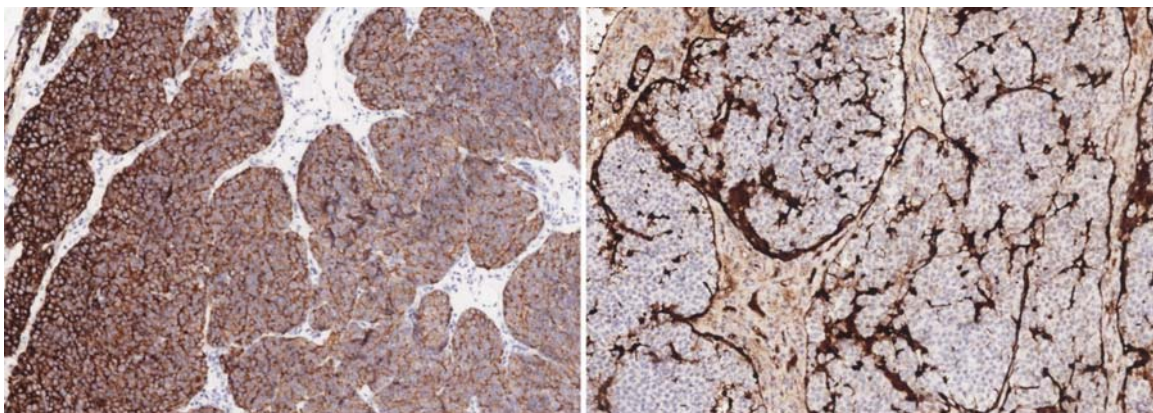
ตารางแสดงชนิด Chordomas และการตรวจพิเศษทางอิมมูโนวิทยา

Other sinonasal tumors

เนื้องอกกลุ่มนี้ที่ควรรู้จักคือ Olfactory neuroblastoma (ONB) ซึ่งมักพบในผู้ใหญ่ โดยเนื้องอกชนิดนี้เกิดจากเซลล์ประสาทที่อยู่ใน cribriform plate ภายในโพรงจมูก ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบเซลล์รูปร่างกลมขนาดใกล้เคียงกัน (uniform) เรียงตัวเป็นกลุ่มก้อน กระจายอยู่ใน neuropil background



ภาพ ONB แสดง lobules ของกลุ่มเซลล์รูปร่างกลมขนาดใกล้เคียงกัน (ซ้าย)
ลักษณะของ nucleus พบ fine chromatin (ขวา)



ภาพ ONB แสดงการติดสี synaptophysin (ซ้าย) การติดสี S-100 ที่ขอบ lobules (ขวา)

การพยากรณ์โรคของเนื้องอก ONB สัมพันธ์กับเกรดทางพยาธิวิทยา (Hyams grading system) ดังตารางด้านล่าง

Histologic features	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Lobular architecture	++	+	+/-	-
Fibrillary background	++	+	+/-	-
Nuclear pleomorphism	-	+	++	+++
Mitosis	-	+	++	+++
Necrosis	-	-	+	++
Rosettes	HM	HM	FW	-

ตารางแสดง Hyams grading system สำหรับ Olfactory neuroblastoma [7]

(หมายเหตุ: HM = Homer Wright rosettes, FW = Flexner-Wintersteiner rosettes)

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and Neck tumours. International Agency for Research on Cancer; 2022.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours (2020), vol 3. WHO Classification of Tumour series, 5 edn. International Agency for Research on Cancer, 2020:Lyon(France)
3. von Witzleben A, Goerttler LT, Lennerz J, et al. In chordoma, metastasis, recurrences, Ki-67 index, and a matrix-poor phenotype are associated with patients' shorter overall survival. Eur Spine J. 2016;25(12):4016-4024.3144
4. Kayani B, Sewell MD, Hanna SA, et al. Prognostic factors in the operative management of dedifferentiated sacral chordomas. Neurosurgery. 2014;75(3):269-275.
5. Hasselblatt M, Thomas C, Hovestadt V, et al. Poorly differentiated chordoma with SMARCB1/INI1 loss: a distinct molecular entity with dismal prognosis. Acta Neuropathol. 2016;132(1):149-151.
6. Shih AR, Cote GM, Chebib I, et al. Clinicopathologic characteristics of poorly differentiated chordoma. Mod Pathol. 2018;31(8):1237-1245.
7. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. Neurosurgery. 1993;32(5):706-715.

ภาคผนวก

ชนิดเนื้องอก	IHC ที่แนะนำ		IHC เพิ่มเติม	Molecular tests
Adult gliomas	GFAP ATRX Olig-2 H3K27M	IDH1 R132H p53 Ki-67 H3K27me3		IDH1 & IDH2 1p/19q TERT CDKN2A MGMT
Pediatric LGG	GFAP ATRX Olig-2 CD34	IDH1 R132H p53 Ki-67 BRAF V600E		
Pediatric HGG	GFAP ATRX Olig-2 H3K27M	IDH1 R132H p53 Ki-67 H3K27me3	H3G34R/V	ALK, ROS1, NTRK Histone 3.1 Histone 3.3
Circumscribed gliomas	GFAP Olig-2 Synapto TTF-1	BRAF V600E p53 Neu-N Ki-67		BRAF fusion
Mixed glio-neuronal tumors	GFAP Olig-2 Synapto CD56 CD34 MAP2	IDH1 R132H Ki-67 Chromo Neu-N BRAF V600E NFP		BRAF fusion
Ependymomas/ Choroid plexus tumors	GFAP Olig-2 CK7 S-100 H3K27me3	EMA AE1/AE3 CK20 Ki-67	SOX-10 D2-40	ZFTA MYCN amplification
Embryonal tumors				
- Medulloblastomas	Synapto CD56 INI-1	Neu-N GFAP Ki-67	B-catenin YAP-1 NGFR	GAB-1 p53 OTX-2
- ATRT	Synapto AE1/AE3 BRG-1	GFAP INI-1		

ชนิดเนื้องอก	IHC ที่แนะนำ		IHC เพิ่มเติม		Molecular tests
- ETMR and others	Synapto EMA Olig-2 INI-1 TTF-1	Neu-N GFAP NFP S-100 Vimentin	B-catenin SATB-2 BCOR		
Pineal tumors					
- Pineal parenchymal tumor (PPT)	Synapto Olig-2 NFP	Chromo Neu-N Ki-67	H3K27M H3K27me3 IDH1 R132H		
- Non-PPT (PTPR, DMT)	GFAP CK18 S-100 E-cadherin CD34	EMA AE1/AE3 Claudin CD56 INI-1	SPDEF		
Cranial and paraspinal nerve tumors	EMA CD34 S-100	SSTR-2a STAT-6 SOX-10	GFAP BAP-1 PR H3K27me3 Ki-67 INI-1 GATA-3		
Meningiomas	EMA CD34 S-100	SSTR-2a STAT-6 SOX-10	GFAP BAP-1 PR H3K27me3 Ki-67	TERT CDKN2A	
Melanocytic tumors	S-100 Melan-A	HMB-45 Ki-67	PRAME		
Hematolymphoid tumors	CD3 Ki-67 CD38 Kappa CD68 CD1a	CD20 EBER CD138 Lambda S-100	CD5 CD23 CD30 CD43 CD45 PAX-5 EMA ALK MUM-1 CD10 BCL-2 BCL-6 C-MYC Cyclin-D1		
Germ cell tumors	SALL-4 OCT-4 CD30 AFP	AE1/AE3 CD117 SOX-2 B-HCG	Glypican-3 D2-40		
Sellar tumors					

ชนิดเนื้องอก	IHC ที่แนะนำ		IHC เพิ่มเติม		Molecular tests
- PitNETs	Synapto CD56 AE1/AE3	Chromo INSM-1 Ki-67	GH ACTH FSH CAM5.2 ER Pit-1 SF-1	PRL TSH LH CK8/18 α -subunit TPit	
- Pituicytoma & others	Synapto EMA S-100 NFP Vimentin	Chromo AE1/AE3 GFAP TTF-1 Ki-67			
- Craniopharyngiomas			B-catenin	BRAF V600E	
Metastatic neoplasms					
- Adeno CA	TTF-1 GATA-3 SATB-2 RCC Hepar-1	Napsin-A CDX-2 PAX-8 CD10 NKX3.1			
- SCC	CK5/6 p63	p40			
- Neuroendocrine	Synapto CD56 AE1/AE3	Chromo INSM-1			
- Melanoma	S-100 HMB-45	SOX-10 Melan-A			
- Sarcoma	TFE-3				
Skull base tumors	AE1/AE3 p40 S-100 NUT INI-1	CK5/6 p63 Synapto p16 SMARC-A4	Brachyury	INI-1	IDH

หมายเหตุ: LGG = Low-grade gliomas, HGG = High-grade glioma, Adeno CA = Adenocarcinoma, B-catenin = Beta-catenin, Chromo = Chromogranin, NFP = Neurofilament protein, Synapto = Synaptophysin

อักษรย่อ

α -subunit	Alpha-subunit of glycoprotein hormone
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
AFP	Alpha fetoprotein
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
AT/RT	Atypical teratoid/rhabdoid tumor
ATRX	Alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked
BAP-1	BRCA1-associated protein 1
BCL-2	B-cell lymphoma 2 protein
BCL-6	B-cell lymphoma 6 protein
BCOR	Bcl-6 core-pressor
BRAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRAF V600E	Substitution of valine (V) with glutamic acid (E) at position 600 of the BRAF gene
BRG-1	Brahma-related gene-1
C19MC	Chromosome 19 microRNA cluster
CD	Cluster of differentiation
CD10	Common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA)
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CriNet	Cribiform neuroepithelial tumor
CTNNB-1	Catenin beta-1
DIPG	Diffuse intrinsic pontine glioma
DMTPR	Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region
DNT	Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
DN	Desmoplastic nodular
EBER	Epstein-Barr virus-encoded RNA
EGFR	Epithelial growth factor receptor
EMA	Epithelial membrane antigen
ER	Estrogen receptor
ETMR	Embryonal tumor with multilayered rosettes
EZH1P	Zest 2 Polycom Inhibited Complex
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FISH	Fluorescent in situ hybridization
FOXR2	Forkhead box r2
FSH	Follicle-stimulating hormone
GBM	Glioblastoma
GFAP	Glial fibrillary acidic protein

GH	Growth hormone
HCG	Human chorionic gonadotrophin
HER-2	Human epidermal growth factor 2
HGG	High-grade glioma
H3	Histone h3
H3G34R/V	Substitution of glycine (G) with arginine (R) or valine (V) at position 34 of the histone H3 gene
H3K27M	Substitution of lysine (K) with methionine (M) at position 27 of the histone H3 gene
H3K27me3	Trimethylated lysine (K) at position 27 of the histone H3 gene
IDH	Isocitrate dehydrogenase
IDH1 R132H	Substitution of arginine (R) with histidine (H) at position 132 of the IDH1 gene
IHC	Immunohistochemistry
INI-1	Integrase interactor 1
INSM-1	Insulinoma-associated protein 1
LC/A	Large cell/anaplastic
LGG	Low-grade glioma
LH	Luteinizing hormone
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MBEN	Medulloblastoma with extensive nodularity
Melan-A	Melanoma Antigen
MET	MET proto-oncogene
MGMT	O-6-methylguanine-DNA- methyltransferase
MN-1	Meningioma 1
MSI	Microsatellite instability
MUM-1	Multiple myeloma 1
MVNT	Multinodular and vacuolating neuronal tumors
MYB	Avian myeloblastosis virus
MYBL1	MYB like 1 proto-oncogene
MYC	Myelocytomatosis viral oncogene homolog
MYCN	Myelocytomatosis viral oncogene homolog, neuroblastoma derived
Neu-N	Neuronal nuclear antigen
NF1	Neurofibromatosis Type 1
NFP	Neurofilament protein
NGFR	Nerve growth factor receptor
NGS	Next generation sequencing
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
NUT	Nuclear protein in testis

Oct-4	Octamer binding transcription factor 4
Olig-2	Oligodendrocyte transcription factor 2
OTX-2	Orthodenticle homolog 2
PAX-8	Paired-box 8
PTPR	Papillary tumor of the pineal region
PCR	Polymerase chain reaction
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor alpha
PD-L1	Programmed death-ligand 1
Pit-1	Pituitary transcription factor-1
PLNTY	Pleomorphic neuroepithelial tumor of the young
PPTID	Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation
PR	Progesterone receptor
PRAME	Preferentially expressed antigen in melanoma
PRL	Prolactin
RELA	V-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A
ROS1	ROS Proto-Oncogene 1
RCC	Renal cell carcinoma
SALL-4	Sal-like protein 4
SEGA	Subependymal giant cell astrocytoma
SF-1	Steroidogenic factor-1
SHH	Sonic hedgehog
SMARCA4	SWI/SNF related matrix associated actin dependent regulator of Chromatin subfamily A member 4
SMARCB1	SWI/SNF related matrix associated actin dependent regulator of Chromatin subfamily B member 1
SOX-2	SRY-related high-mobility-group (HMG) box 2
SOX-10	SRY-related high-mobility-group (HMG) box 10
SSTR-2a	Somatostatin receptor 2a
SWI/SNF	Switch/sucrose-non-fermentable complex
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TP53	Tumor protein 53
TPit	T box transcription factor
TSH	Thyroid-stimulating hormone
TTF-1	Thyroid transcription factor 1
WHO	World Health Organization
WNT	Wingless-related integration site
YAP-1	Yes associated protein-1
ZFTA	Zinc finger translocation associated (previous term “c11orf95”)

รายชื่อคณะกรรมการโครงการจัดทำแนวทางการย้อมชิ้นเนื้อโรคนีื้องอกระบบประสาท

1. นายแพทย์กุลพัฒน์ วีรสาร	สถาบันประสาทวิทยา	ประธานโครงการ
2. นายแพทย์กฤษณพันธ์ บุญยะรัตเวช	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	รองประธานโครงการ
3. นายแพทย์ธีรเดช ศรีกิจวิไลกุล	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
4. นายแพทย์ประเสริฐ เอี่ยมปรีชากุล	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
5. นายแพทย์ธีระ ตั้งวิริยะไพบูลย์	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
6. นายแพทย์วุฒิพงษ์ ฐิธโมไธ	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
7. นายแพทย์พร นริศชาติ	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
8. แพทย์หญิงศรัณญา ยุทธโกวิท	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
9. นายแพทย์เอกพจน์ จิตพันธ์	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
10. แพทย์หญิงวิริสา วงศ์ภาณุวิชญ์	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
11. นายแพทย์ศุภชัย เม็ดไธสง	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
12. นายแพทย์อินทัช สฟโซคชัย	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
13. นายแพทย์ภวิษฐ์ จิรวิศัลย์	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
14. นางจุฑาภรณ์ บุญธง	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
15. นางยุวพร สุวรรณราช	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
16. นางสาวอรอนงค์ บุญโสภณ	สถาบันประสาทวิทยา	คณะกรรมการ
17. นายแพทย์ชนพ ช่างโซติ	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
18. นายแพทย์รุ่งศักดิ์ ศิวานวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
19. รศ.นพ.ปิติ เตชะวิจิตร	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	คณะกรรมการ
20. แพทย์หญิงพรสุข ชื่นสุขน	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	คณะกรรมการ
21. นายแพทย์สิทธิ สารสุเมธี	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	คณะกรรมการ
22. ศ.นพ.สุรเดช หงส์อิง	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	คณะกรรมการ
23. นายแพทย์ศักดิ์ดา วราอัศวปติ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	คณะกรรมการ
24. นายแพทย์ศมสุข ธรรมฉันทะ	สถาบันประสาทวิทยา	เลขานุการและ คณะกรรมการ

รายชื่อผู้เข้าร่วมประชุม/สัมมนาปรับปรุงแนวทางฯ โครงการจัดทำแนวทางการย้อมชิ้นเนื้อโรคเนื้องอกระบบประสาท (ประชาพิจารณ์)

รูปแบบ onsite

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1. นางสาวรุ่งนภา ศรีทองพิน | โรงพยาบาลเกษมราษฎร์ ประชาชื่น |
| 2. นายศรารุณี ชาญยุทธ | โรงพยาบาลสุรินทร์ |

รูปแบบ online

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1. นายแพทย์อานุภาพ พันธุ์คงทรัพย์ | โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช |
| 2. นายแพทย์สกุล สันติสุขวงศ์โชติ | โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ |
| 3. นายแพทย์ศุภพนธ์ ตั้งพงศ์ศิริกุล | โรงพยาบาลตรัง |
| 4. นายแพทย์ทศพล ประภาณุวัฒน์ | โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ |
| 5. นายแพทย์นันทพล ปิยวัฒน์เมธา | โรงพยาบาลศรีนครินทร์ |
| 6. แพทย์หญิงพัชร ไพรินทร์ | โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ |
| 7. นายแพทย์ปณัช อชินธรากร | ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ
สยามบรมราชกุมารี |



**แนวทางการตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีสตรี้
และอณูพันธุศาสตร์โรคเนื้องอกระบบประสาท
Guideline for Immunohistochemistry
and Molecular Tests in CNS Tumors**