

A Woman with Melena for 2 Weeks

ปรเมศวร์ สมบัติสุข

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 74 ปี อาชีพเกษตรกร ภูมิลำเนา อ.พพบพระ จ.ตาก

CC: ถ่ายดำ 2 สัปดาห์ PTA

PI: 2 สัปดาห์ PTA มีอาการถ่ายอุจจาระเป็นสีดำวันละ 6-7 ครั้ง ปริมาณครั้งละครึ่งถึงหนึ่งกระโถน ไม่มีอาการอาเจียนเป็นเลือด ถ่ายเป็นเลือดสด ปวดท้อง ไข้หรือตัวเหลืองตาเหลือง บัสสาวะเป็นปกติดี ได้ไปตรวจที่โรงพยาบาลชุมชนพบว่าซีดมากจึงได้รับเลือด แต่ยังมีอาการซีดและถ่ายดำอยู่ตลอด แพทย์จึงส่งตัวมารักษาต่อและตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

PH: ไม่เคยมีอาการถ่ายดำมาก่อน ไม่เคยอาเจียนเป็นเลือด

ก่อนการเจ็บป่วยครั้งนี้ไม่เคยได้รับเลือด

มีโรคประจำตัวคือความดันโลหิตสูง รับประทานยาที่โรงพยาบาลชุมชน

Personal History:

รับประทานยาแก้ปวด diclofenac เนื่องจากมีอาการปวดเมื่อยจากการทำงานมานาน 5 วัน ช่วง 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

ไม่ดื่มสุราและไม่สูบบุหรี่

ไม่มีประวัติ IVDU ไม่เคยสักตามตัว

FH: ปฏิเสธประวัติมะเร็งในครอบครัว

PE: V/S: BT 37.3°C, PR 80/min, RR 16/min, BP 120/70 mm Hg

GA: good consciousness, markedly pale, no jaundice



HEENT: markedly pale conjunctivae, no icteric sclerae, thyroid gland not enlarged, lymph node not palpable, no oral ulcer, no lip hyperpigmentation or telangiectasia

Heart: regular rhythm, normal S₁S₂, no murmur

Lungs: normal breath sound

Abdomen: no abdominal distension, no spider nevi, no superficial vein dilatation, active bowel sound, no shifting dullness, no tenderness, no mass, no hepatosplenomegaly

Extremities: no pitting edema, no clubbing of fingers, no palmar erythema

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 6.0 g/dL, Hct 18.6%, MCV 84.3 fL, WBC 5,100/mm³ (Neutrophil 56.8%, Lymphocyte 32.3%, Monocyte 9.4%, Eosinophil 1% Basophil 0.5%), platelets 191,000/mm³

BUN 11 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL

Na 140 mEq/L, K 3.3 mEq/L, Cl 114 mEq/L, CO₂ 25 mEq/L

LFT: TB 0.52 mg/dL, DB 0.19 mg/dL, AST 31 U/L, ALT 16 U/L, AP 56 U/L, Alb 3.5 g/dL, globulin 3.0 g/dL

PT 11.7 sec (9.4-13.2) INR 1.11, aPTT 31.5 sec (25.9-39.8)

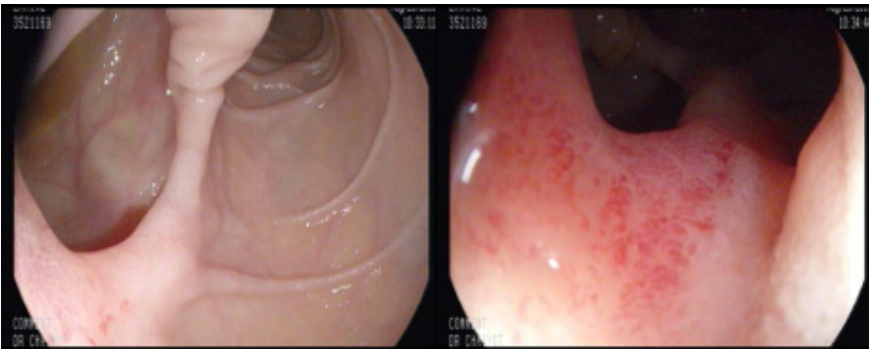
สรุปปัญหา

1. ถ่ายอุจจาระเป็น melena มา 2 สัปดาห์
2. Anemia
3. ประวัติการใช้ NSAIDs

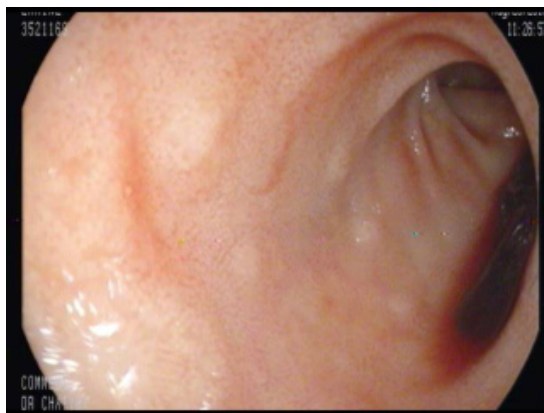
อภิปราย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 74 ปีมาด้วยอาการถ่ายดำมา 2 สัปดาห์ร่วมกับมีประวัติรับประทานยา NSAIDs ตรวจร่างกายไม่พบ chronic liver stigmata พยาธิสภาพน่าจะอยู่ที่ upper GI tract และน่าจะเป็น non variceal upper GI bleeding โดยสาเหตุน่าจะเป็นจาก peptic ulcer disease มากที่สุดจึงได้ทำการตรวจ esophagogastroduodenoscopy (EGD) พบ duodenal diverticulum with healed ulcer (ภาพที่ 1) ซึ่งไม่น่าอธิบายอาการของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามอาการถ่ายดำอาจเกิดได้จากพยาธิสภาพส่วนล่างกว่านั้นมาจนถึงลำไส้ใหญ่ฝังขวาได้ จึงได้ทำการตรวจ colonoscopy เพิ่มเติมต่อไป พบว่ามี colonic diverticulosis ตั้งแต่ sigmoid colon จนถึง ascending colon และใน terminal ileum มี blood stained อยู่ (ภาพที่ 2) ซึ่งเมื่อทำการล้างและดูรอยโรคภายใน colonic diverticulosis แล้วไม่พบลักษณะของ active bleeding ชัดเจน แสดงว่า GI bleeding ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะมีสาเหตุมาจากรอยโรคภายในลำไส้เล็กเองเข้าได้กับ overt obscure GI bleeding (ตารางที่ 1) ซึ่งสาเหตุที่เป็นไปได้ในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่

1. Small bowel neoplasm เช่น GIST, lymphoma, adenocarcinoma
2. NSAID induced small bowel ulcer เนื่องจากมีประวัติรับประทานยา diclofenac



ภาพที่ 1 Duodenal bulb



ภาพที่ 2 Terminal ileum

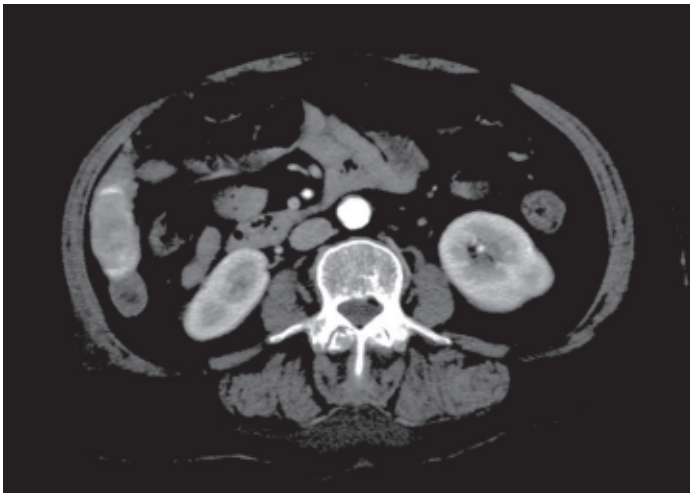
ตารางที่ 1 Etiology of obscure GI bleeding

Upper GI and lower GI bleeding overlooked	Mid GI bleeding
Upper GI lesions	Younger than 40 years of age
Cameron's erosions	Tumors
Fundic varices	Meckel's diverticulum
Peptic ulcer	Dieulafoy's lesion
Angiectasia	Crohn's disease
Dieulafoy's lesion	Celiac disease
Gastric antral vascular ectasia	
Lower GI lesions	Older than 40 years of age
Angiectasia	Angiectasia
Neoplasms	NSAID enteropathy
	Celiac disease
	Uncommon
	Hemobilia
	Hemosuccus pancreaticus
	Aortoenteric fistula

3. Vascular lesion เช่น angiodysplasia, Dieulafoy lesion

เนื่องจากพบ blood stained ที่ terminal ileum จึงได้ทำการตรวจ retrograde enteroscopy ซึ่งสามารถตรวจไปได้ถึงตำแหน่ง 30 ซม.เหนือต่อ IC valve และยังไม่พบรอยโรค แต่เพราะผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดแน่นท้องไม่สามารถทนต่อการส่องกล้องต่อได้ และพบ green bile ไม่มี active bleeding จึงได้หยุดการส่องกล้อง และเลือกทำการตรวจ CT abdomen เพิ่มเติมเนื่องจากสงสัย small bowel tumor (ภาพที่ 3) ซึ่งพบว่ามี a large hypervascular mass ใน small bowel loop (likely jejunum) บริเวณผนังขวาของช่องท้อง วัดได้ขนาด 4 × 2 ซม. ในระนาบตัดขวาง มี active contrast extravasation รอบๆ ก้อน เข้าไปใน bowel lumen ไม่พบว่ามี abnormal dilatation ของ proximal bowel loops ไม่มี ascites ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติ เนื้อตับปกติ จากภาพ CT วินิจฉัยว่าเป็น small bowel GIST

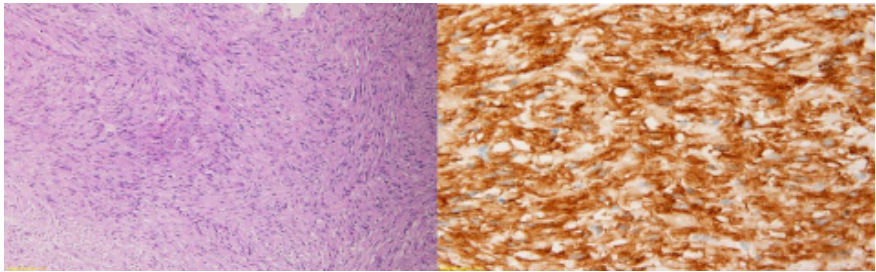
ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดในเวลาต่อมา ผลการผ่าตัดพบ submucosal mass ขนาด 3 ซม. ยื่นออกจากผนังของลำไส้เล็กส่วน jejunum ร่วมกับมี end on artery (ภาพที่ 4) ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาวินิจฉัยเป็น GIST โดยพบตัวเนื้อ



ภาพที่ 3 CT scan of abdomen



ภาพที่ 4 Intraoperative finding



ภาพที่ 5 Follicular of spindle cell in muscularis mucosa, CD117 positive

งอกขนาด $4.7 \times 3 \times 2.7$ ซม. เจริญมาจากชั้น muscularis propria เข้าไปในชั้น submucosa และ serosa ร่วมกับมี mucosal ulceration แต่ไม่มี lymphovascular invasion และมี margin free ลักษณะเซลล์เป็น spindle cell type ย้อมติด CD117 (+) มี mitotic count 3/50 HPF (ภาพที่ 5)

Review

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

GIST เป็น mesenchymal tumor ที่พบได้บ่อยที่สุดในระบบทางเดินอาหาร เกิดมาจาก interstitial of Cajal ซึ่งอยู่รอบๆ myenteric plexus และใน muscularis propria ตลอดทางเดินอาหารและมีการแสดงออกของ KIT protein¹ ซึ่งพบได้ 95% มีอยู่ประมาณ 5% ที่ไม่มีการแสดงออกของ KIT protein เรียกว่า KIT



negative GIST เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA)² ส่วนใหญ่เกิดในคนอายุมากกว่า 40 ปี โดยพบมากที่สุดที่อายุประมาณ 60 ปี พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง³

GIST สามารถพบได้ทุกที่ตลอดทางเดินอาหารโดยพบมากที่สุดที่กระเพาะอาหาร (60%) รองลงมาคือที่ลำไส้เล็ก (30%) พบมากที่บริเวณ jejunum⁴ โดย gastric GIST จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า small bowel GIST

อาการของโรคขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อน ขนาดของก้อน และการกระจายตัวของโรค อาการส่วนใหญ่ที่พบบ่อยมักมาด้วยเรื่องเลือดออกในทางเดินอาหาร อาการอื่นๆ ที่พบได้เช่น อึดแน่นท้อง เลือดออกภายในเยื่อช่องท้อง อาการอ่อนเพลียจากภาวะซีด ในกรณีที่มีการแพร่กระจายของโรคมักไปที่ตับหรือภายในช่องท้อง การแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองพบได้น้อยมาก ส่วนการแพร่กระจายไปที่ปอดและอวัยวะอื่นนอกช่องท้องมักพบในกรณีที่ เป็น advanced disease

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

1. Radiologic imaging

1.1 Contrast enhanced CT abdomen เป็น imaging ที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยและประเมินระยะของโรค สามารถที่จะบอกลักษณะและขอบเขตของก้อนตลอดจนการแพร่กระจายของโรคได้ โดยลักษณะที่ typical จะเป็น well-defined heterogeneous mass with peripheral enhancing border and central low attenuation

1.2 MRI พบว่าคุณภาพในการตรวจด้อยกว่าการตรวจด้วย CT abdomen ในการวินิจฉัย gastric GIST อันเนื่องมาจาก การเคลื่อนไหวของ gastric wall และเนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ ขณะตรวจ แต่อาจจะมีประโยชน์ในการประเมินการแพร่กระจายไปที่ตับเนื่องจากบางครั้งรอยโรคอาจจะมีลักษณะ isodensity ใกล้เคียงกับเนื้อตับปกติได้ทำให้ไม่เห็นรอยโรคจากการตรวจด้วย CT abdomen

1.3 Positron emission tomography scan (PET scan) ช่วยในการแยก active tumor ออกจาก necrotic หรือ inactive scar tissue แยกระหว่าง

malignant กับ benign และ recurrent tumor ได้ การตรวจด้วย PET scan ดีกว่า CT abdomen ในแง่ที่ว่าสามารถพบการเปลี่ยนแปลงของ metabolic activity ภายในก้อนเนื้ออกซึ่งมักจะพบก่อน anatomic change จาก CT scan นอกจากนี้ PET scan ยังช่วยบอกการแพร่กระจายของโรคก่อนการผ่าตัดและช่วยแยกรอยโรคที่ไม่แน่ใจจากการตรวจด้วย CT scan หรือ MRI ได้ รวมทั้งยังสามารถใช้ในการตรวจกรณีที่ผู้ป่วยแพ้สารทึบรังสีได้⁵ อย่างไรก็ตาม PET scan ยังไม่สามารถนำมาใช้ทดแทน CT scan ได้เนื่องจากไม่สามารถตรวจได้ในทุกสถานที่

2. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) เป็นการตรวจรอยโรคในกระเพาะอาหารหรือดูโอดินัม ลักษณะของ GIST มักพบเป็น submucosal mass การทำ biopsy อาจจะเพิ่มความเสียหายต่อ tumor bleeding เนื่องจากเป็น hypervascularized tumor นอกจากนี้การทำ FNA อาจจะเพิ่มความเสียหายต่อ tumor rupture และ tumor seeding ตามรอยเข็ม ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องไปผ่าตัดอยู่แล้วอาจจะไม่จำเป็นต้องตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ ยกเว้นในกรณีที่ เป็น unresectable tumor หรือ มีการวางแผนจะให้ imatinib ก่อนผ่าตัด

3. Endoscopic ultrasound (EUS) การตรวจด้วย EUS จะพบลักษณะ hypoechoic mass ที่เชื่อมต่อกับชั้นที่ 2 (muscularis mucosae) หรือชั้นที่ 4 (muscularis propria) ของผนังทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังช่วยแยกแยะระหว่าง benign กับ malignant โดยใน benign จะมีลักษณะ regular margin homogeneous pattern ขนาดน้อยกว่า 3 ซม. ส่วน malignant จะมีลักษณะ irregular margin ขนาดมากกว่า 4 ซม. พบ echogenic foci และ cystic space อยู่ภายใน

การพยากรณ์โรค

ปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่

1. ตำแหน่งของโรค พบว่า gastric GIST มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า small bowel GIST
2. ขนาดของก้อน
3. Mitotic count per 50 high power field (HPF)



ตารางที่ 2 NIH consensus classification of primary GIST by mitotic index and size⁶

Risk category	Tumor size in greatest dimension	Mitotic count (per 50 HPFs)
Very low	< 2 cm	< 5
Low	2–5 cm	< 5
Intermediate	< 5 cm	6 – 10
	5 –10 cm	< 5
High	> 5 cm	> 5
	> 10 cm	Any mitotic
	Any size	> 10

จากปัจจัยดังกล่าวสามารถแบ่งออกเป็นความเสี่ยงได้ดัง**ตารางที่ 2**


การรักษา

1. Surgical resection

เป็น curative treatment ควรพิจารณาผ่าตัดกรณีผู้ป่วยมีอาการ เป็น gastric GIST ที่มีขนาดมากกว่า 2 ซม. หรือ small bowel GIST ควรให้ free margin อย่างน้อย 2 ซม. โดยที่อาจจะไม่จำเป็นต้องทำ lymph node dissection เนื่องจากโอกาสในการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองพบได้น้อย หลังผ่าตัดถ้าเป็น complete resection ควรพิจารณา surveillance ต่อด้วย CT scan ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 5 ปี ในกลุ่ม low risk ส่วนในกลุ่ม moderate to high risk จะติดตามด้วย CT scan ทุก 3 เดือนเป็นเวลา 3 ปี จากนั้นทุก 6 เดือนเป็นเวลา 5 ปี และปีละครั้ง ตามลำดับ⁷

2. Imatinib

ใช้รักษาในกลุ่ม KIT positive GIST ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ มีการแพร่กระจายของเนื้องอกหรือให้เป็น adjuvant ในกรณีที่ก้อนเนื้องอกมีลักษณะ high risk ก่อนผ่าตัด⁸ ขนาดของยาที่ใช้คือ 400 mg/d จากการศึกษาวิจัยพบว่าการรักษาด้วย imatinib มีอัตราการตอบสนองอยู่ที่ประมาณร้อยละ 70-85 และ median progres-



sion free survival (PFS) ประมาณ 20-24 เดือน^{6,9} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในระยะยาวที่มีการติดตามผู้ป่วยที่เป็น advanced GIST 147 รายเป็นเวลานาน 9 ปีพบว่า มี overall survival ร้อยละ 35 ที่ 9 ปี¹⁰ ในแง่ของ adjuvant therapy หลังผ่าตัดได้มีการศึกษาโดยให้ imatinib 400 mg/d เป็นระยะเวลา 36 เดือนเทียบกับ 12 เดือนในผู้ป่วย high risk โดย median follow up ที่ 54 เดือน พบว่า ในกลุ่มที่ได้ยา 36 เดือนมี recurrent free survival และ overall survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยา 12 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹

สำหรับผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ diarrhea, fatigue, nausea, rash ส่วนใหญ่อาการมักจะดีขึ้นเองไม่จำเป็นต้องหยุดยา ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงอย่างเช่น LFT abnormality, lung toxicity, cytopenia, GI bleeding เป็นผลข้างเคียงที่พบได้น้อยมากและอาการมักดีขึ้นหลังจากหยุดยา¹²

เอกสารอ้างอิง

1. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain of function mutations of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279:577-80.
2. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science. 2003;299:708-10.
3. Lin S, Rocker DC. Obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am. 2005;34:679-98.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1466-78.
5. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw 2010;8 Suppl 2:S1-41:quiz S42-4.



6. Fletcher C, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
7. Blay JY, Bonvalot, Casali H, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005;16:566-78.
8. Eisenberg BL1, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009;99:42-7.
9. Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drug*. 2003;63:512-22.
10. von Mehren M, Heinrich MC, Joensuu H, Blanke CD, Wehrle E, Demetri GD. Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 2011;29:15 suppl 10016.
11. Joensuu H, Eriksson M, Sundby HK, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-72.
12. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist*. 2004;9:271-81.