

# Management of Gastric Polyps

ปิณิจ ศรีพธูราษฎร์  
เพ็ชชรี พรหมณี

หน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

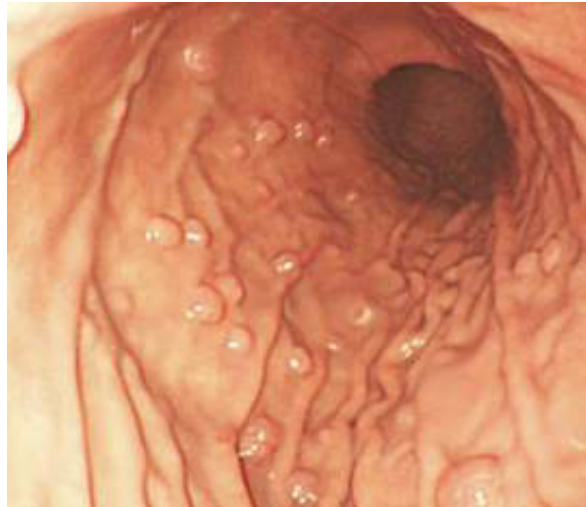
## บทนำ

ติ่งเนื้อที่กระเพาะอาหาร (gastric polyp) เป็นภาวะการเจริญที่ผิดปกติของเนื้อเยื่อซึ่งมีการยื่น (projecting) จากผิวเยื่อบุกระเพาะอาหาร (gastric mucosal membrane) เมื่อตรวจพบติ่งเนื้อในกระเพาะอาหารควรต้องพิจารณาในแง่ของลักษณะทางเนื้อเยื่อวิทยา (histology) สาเหตุ ธรรมชาติการกำเนิดโรค รวมถึงพิจารณาว่าติ่งเนื้อดังกล่าวจำเป็นต้องได้รับการรักษาเฉพาะเจาะจงหรือไม่

ในบทความนี้จะกล่าวถึง fundic gland polyp, hyperplastic gastric polyp, gastric adenoma, gastrointestinal stromal tumor (GIST), inflammatory fibroid polyp และ gastric neuroendocrine tumor (carcinoid) เป็นหลัก<sup>1</sup>

## Fundic Gland Polyps

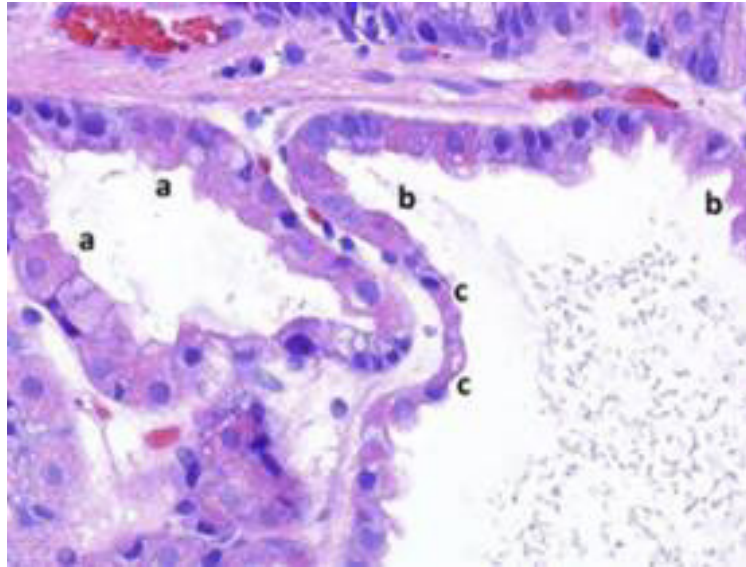
ติ่งเนื้อชนิดนี้เกิดจากต่อมบริเวณกระพุ้งกระเพาะอาหาร (fundic gland polyp) (ภาพที่ 1) ถือเป็นติ่งเนื้อที่ตรวจพบขณะส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนได้บ่อยที่สุด ในประเทศแถบตะวันตกมีผลการศึกษาระดับนานาชาติในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนพบความชุก (prevalence) ของการตรวจพบติ่งเนื้อกระเพาะอาหารร้อยละ 6.35 โดยพบเป็น fundic gland polyp ร้อยละ 77 เป็น hyperplastic polyp/polypoid foveolar hyperplasia ร้อยละ 17



ภาพที่ 1 multiple fundic gland polyps ที่พบจากการส่องกล้องบริเวณ gastric body

เป็น adenoma ร้อยละ 0.69 และเป็น inflammatory fibroid polyp ร้อยละ 0.1<sup>2</sup> fundic gland polyp ที่ตรวจพบจากการส่องกล้องมักพบจำนวนตั้งเนื้อครั้งละหลายๆ ตั้ง โดยมักมีขนาดเล็ก (<1 ซม.) พื้นผิวของตั้งเนื้อจะมีลักษณะเรียบ (smooth) สี (glassy) และไม่มีก้าน (sessile) หากใช้กล้องที่มีระบบ NBI (narrow band imaging) จะเห็นลักษณะเป็นรังผึ้ง (honeycomb appearance) และมีหลอดเลือดอยู่หนาแน่น (dense vasculature) ซึ่งไม่ถือว่าเป็นลักษณะจำเพาะเนื่องจากสามารถพบได้ในตั้งเนื้อชนิดไม่เป็นมะเร็ง (hyperplastic polyp) ได้<sup>3</sup> แรกเริ่มที่มีการค้นพบมีความเชื่อว่า fundic gland polyp เป็นตั้งเนื้อชนิดฮามาร์โตมา (hamartomatous polyp) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาต่อมาพบว่าตั้งเนื้อชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาลดกรดชนิด PPI (proton pump inhibitor) ซึ่งได้มีการเสนอว่ากลไกจากการยับยั้งการหลั่งกรดด้วยยาชนิดดังกล่าวน่าจะเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพที่ตรวจพบ<sup>4</sup>

Fundic gland polyp จะประกอบด้วยต่อมอีอกซินติกที่ขยาย (dilated oxyntic gland) จำนวนหนึ่งต่อมหรือหลายต่อม โดยเรียงตัวด้วยเซลล์พาราไทรอยด์



ภาพที่ 2 ลักษณะ dilated oxyntic gland ที่เรียงตัวด้วย cuboidal parietal cells (a); และ flattened mucous and parietal cells (b และ c)

และเซลล์เยื่อเมือกที่แบนราบ (flattened parietal and mucous cells) (ภาพที่ 2) การพบลักษณะดังกล่าวจากการย้อมสไลด์ด้วย hematoxylin และ eosin (H&E) ถือเป็นวิธีการใช้จำแนกได้ สิ่งหนึ่งที่พึงระวังคือหากพบว่าพื้นผิวของตังเนื้อมีลักษณะถูกกัดเซาะ (eroded) และมีลักษณะของการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ (regenerative appearance) อาจทำให้แปลผลผิดคิดว่าเป็นเซลล์ผิดปกติ (dysplasia) ได้ ซึ่งภาวะเซลล์ผิดปกติที่แท้จริงโดยเฉพาะชนิดขั้นสูง (high grade) ถือว่าพบได้น้อยมากและพบอย่างจำกัดเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น polyposis syndrome

#### แนวศึกษาทางคลินิก (Clinical approach)

โดยทั่วไปเมื่อตรวจพบตังเนื้อ ควรสุ่มเลือกตังเนื้อและทำการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) เพื่อนำไปตรวจสอบยืนยันการวินิจฉัย ตังเนื้อที่มีขนาดใหญ่ (>1 ซม.) ควรจะทำการตัดออกทั้งหมดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยเนื่องจาก fundic gland polyp



จำนวนน้อยมากที่จะมีขนาดใหญ่เกิน 1 ซม. การทำ biopsy ในกรณีนี้จะไม่มีความเหมาะสมเนื่องจากหากดึงเนื้อนั้นไม่ใช่ fundic gland polyp การสุ่ม biopsy อาจไม่ครอบคลุมพื้นที่ที่อาจจะมีโอกาสพบว่าเป็น dysplasia หรือเป็นเนื้องอก (neoplasia) ควรทำการตรวจสอบดึงเนื้อที่เหลือว่ามีดึงเนื้ออันใดที่มีรูปร่างหน้าตาแตกต่างจากดึงเนื้อส่วนใหญ่อย่างชัดเจนและควรทำ biopsy เพื่อตรวจสอบหรือหากเป็นไปได้ให้กำจัดดึงเนื้อเหล่านั้นออก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ดึงเนื้อที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. มีแผล และอยู่ในตำแหน่งที่พบได้ไม่บ่อย เช่น antrum เป็นต้น เมื่อพบ fundic gland polyps ในผู้ป่วยอายุน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าพบดึงเนื้อที่มีจำนวนมาก (เช่น >20 ดึง) ควรคำนึงถึงภาวะ polyposis syndrome ไปด้วย โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น familial polyposis syndrome มักจะมีอายุน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี fundic gland polyps (อายุเฉลี่ย 40 ปี)<sup>5-6</sup> และบางครั้งจะพบดึงเนื้อบริเวณ antrum<sup>7</sup> เมื่อใดก็ตามที่พบว่าดึงเนื้อกระเพาะอาหารมีความเกี่ยวเนื่องกับเนื้องอกในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal adenomas) ควรจะคิดถึงภาวะ familial polyposis syndrome ไว้เสมอและควรทำการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ร่วมด้วย

Fundic gland polyps น้อยครั้งมากที่จะพบในกระเพาะอาหารโดยเป็นผลจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ด้วยสาเหตุดังกล่าวจึงทำให้หากเมื่อใดก็ตามที่ยังไม่พบภาวะ familial polyposis syndrome การที่จะคิดถึงมะเร็งกระเพาะอาหารนั้นจึงยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่<sup>8</sup> อย่างไรก็ตามการพบดึงเนื้อจำนวนมากหรือมีขนาดใหญ่ (>1 ซม.) มักจะต้องหาสาเหตุที่เกี่ยวข้องด้วยเสมอ แม้จะยังไม่มีแนวทางปฏิบัติชัดเจน มีข้อเสนอแนะว่าหากเมื่อใดที่พบดึงเนื้อจำนวนมากกว่า 20 ดึงขึ้นไปหรือดึงเนื้อที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ควรทำการลดขนาดหรือหยุดยา PPI เพื่อประเมินว่าดึงเนื้อจะมีการลดขนาดหรือจำนวนลงหรือไม่ หากพบว่ามี การลดขนาดของดึงเนื้อการที่จะให้ยา PPI กลับเข้าไปใหม่นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดในเรื่องความเหมาะสม ในทางปฏิบัติหากพบว่าการผ่าตัดไม่ใช่ทางเลือก อาจลองพิจารณาเปลี่ยนชนิดของยา PPI และลดขนาดยาให้เหลือน้อยที่สุดเท่าที่สามารถทำได้ ควรพิจารณาตรวจวัดระดับ gastrin ในซีรัมร่วมด้วยแม้จะยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ gastrin ในซีรัมและการเกิด fundic gland polyps<sup>9</sup> โดยระดับในซีรัมที่สูง (>400



พีโคกรัม/มล.) จะทำให้คิดถึงภาวะที่เกิดจากการยับยั้งการหลั่งกรด หากไม่พบว่าผู้ป่วยมีภาวะหลังสาร gastrin มากที่เกิดจากภายในร่างกายเอง (intrinsic hypersecretor) และไม่พบว่ามีเนื้องอกแก๊สตรินอมา (gastrinoma) หรือกลุ่มอาการโซลลิงเจอร์-เอลลิสัน (Zollinger-Ellison syndrome) ก็ควรที่จะหยุดยา PPI และถ้าหากผู้ป่วยมีอาการของโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease) ก็ควรจะใช้ยากลุ่มยับยั้งตัวรับฮิสตามีนที่ 2 ( $H_2$ -receptor antagonist) แทน จากการที่มีรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างเนื้องอกคาร์ซินอยด์ของกระเพาะอาหาร (gastric carcinoid) กับการยับยั้งการหลั่งกรดจากการใช้ยา PPI<sup>10-11</sup> และมีการเพิ่มความตระหนักเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นทำให้มีการส่งเสริมให้ลดการใช้ยาในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนและหากใช้ยาให้ใช้ขนาดยาให้น้อยที่สุดเท่าที่สามารถทำได้<sup>12-14</sup>

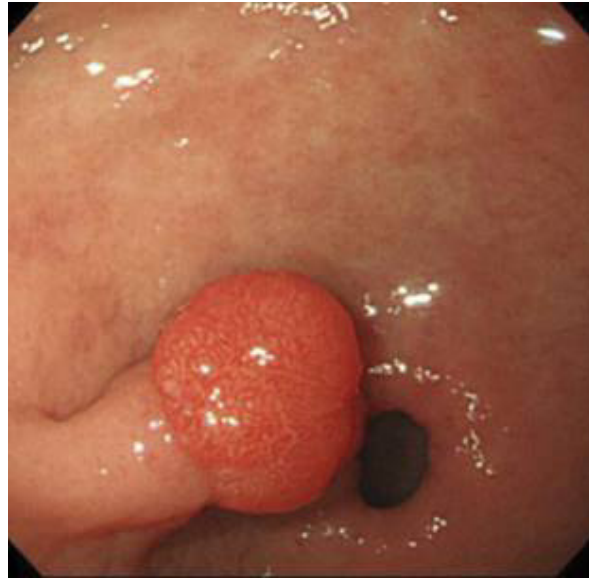
### Hyperplastic Gastric Polyps

ติ่งเนื้อที่ไม่กลายเป็นมะเร็ง (hyperplastic polyp) เกิดจากการอักเสบที่มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์โฟวิโอลาของกระเพาะอาหาร (gastric foveolar cell) โดยเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้นอย่างเด่นชัดอาจเรียกติ่งเนื้อชนิดนี้ว่าเป็น inflammatory polyps เมื่อใดก็ตามที่มีภาวะการเพิ่มจำนวนอย่างมาก (hyperproliferation) ของ foveolar cell อย่างชัดเจน ร่องของต่อมในกระเพาะอาหาร (gastric pits) หรือเรียกว่าโฟวิโอลา (foveolae) จะมีลักษณะยืดยาวออก (elongation) คดเคี้ยว (tortuous) และมีการยกตัวของชั้นเยื่อบุผิว (elevation of the mucosa) ซึ่งลักษณะทั้งหมดนี้อาจรวมเรียกว่า polypoid foveolar hyperplasia ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารด้วยวิธี Billroth ชนิดที่ 1 และ 2 (Billroth I and II) บริเวณส่วนปลายที่เหลือของกระเพาะอาหาร (gastric stumps) เยื่อบุกระเพาะอาหารที่อยู่ใกล้กับรอยเชื่อมต่อ (anastomosis) จะมีการสัมผัสกับน้ำดีส่วนที่ไหลย้อนกลับสู่กระเพาะอาหาร (bile reflux) อย่างต่อเนื่องและเป็นสาเหตุทำให้เกิด foveolar hyperplasia อย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยบางรายอาจพบการขยายตัวลักษณะถุงน้ำ (cystic dilatation) ของ foveolae และทำให้มีลักษณะคล้ายติ่งเนื้อ (polypoid lesions)



ที่ประกอบด้วยถุงน้ำ (cyst) ร่องของต่อมที่คดเคี้ยว (tortuous pit) และมักมีพื้นผิวของเยื่อเมือกที่มีลักษณะถูกกัดเซาะ (eroded surface epithelium) ซึ่งลักษณะดังกล่าวบางครั้งอาจเรียกว่า gastritis cystica polyposa เนื่องจากภาวะทั้งหมดดังกล่าวข้างต้นเกิดการรอยโรคที่มีลักษณะพื้นฐานแบบเดียวกัน เพื่อป้องกันความสับสนที่อาจเกิดขึ้นจึงเรียกรวมว่า hyperplastic polyps

ความเกี่ยวเนื่องดั้งเดิมของ hyperplastic polyps ในกระเพาะอาหาร มักพบว่ามีเยื่อเมือกที่ฝ่อเหี่ยว (mucosal atrophy) ซึ่งอาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* หรือกระเพาะอาหารอักเสบชนิดออโตอิมมูน (autoimmune gastritis) ก็ได้<sup>15</sup> อย่างไรก็ตามเร็วๆ นี้ได้มีการพบว่าการเกิดติ่งเนื้อชนิดนี้ในผู้ป่วยที่มีเยื่อเมือกกระเพาะอาหารปกติหรือแบบตอบสนอง (normal or reactive gastric mucosa) ที่ไม่พบหลักฐานการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* มีสัดส่วนที่เพิ่มมากขึ้น ในประเทศแถบตะวันตกพบว่า hyperplastic polyps ที่ถือเป็นติ่งเนื้อกระเพาะอาหารชนิดที่พบบ่อยที่สุดขณะทำการส่องกล้องได้เปลี่ยนมาพบน้อยลงกว่าร้อยละ 20<sup>2</sup> hyperplastic polyps มักพบบ่อยทั้งในเพศชายและเพศหญิงได้ใกล้เคียงกัน โดยพบมากช่วงอายุ 60-70 ปี เมื่อทำการส่องกล้องกระเพาะอาหารจะพบติ่งเนื้อได้บ่อยบริเวณ antrum และมักมีจำนวนหลายๆ ตี่ง ลักษณะพื้นผิวจะเรียบ (smooth) มีลักษณะคล้ายโดม (dome-shaped) และมีขนาดระหว่าง 0.5-1.5 ซม. (ภาพที่ 3) ตี่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่มักมีลักษณะเป็นลอนหรือกลีบ (lobulated) และมีก้าน (pedunculated)<sup>16</sup> และพื้นผิวเยื่อเมือกมีรอยกัดเซาะ (eroded) ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดการเสียเลือดเรื้อรัง (chronic blood loss) และภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) ได้ น้อยครั้งที่จะพบผู้ป่วยที่มีติ่งเนื้อขนาดใหญ่ที่มาด้วยอาการกระเพาะอาหารส่วนปลายอุดตัน (gastric outlet obstruction) ซึ่งเกิดการที่ติ่งเนื้ออาจไปอุดตันหรือยื่นย้อย (prolapse) ไปยังกระเพาะอาหารส่วน pylorus<sup>17</sup> มีความเชื่อว่า hyperplastic polyp น่าจะเกิดจากการมี hyperproliferation เพื่อตอบสนองกับกับการที่เนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บจากการถูกกัดเซาะหรือเป็นแผล (ulcer) โดยมีการเพิ่มการหลุดลอกของเซลล์ผิวที่ตาย (increased cellular exfoliation)<sup>18</sup>

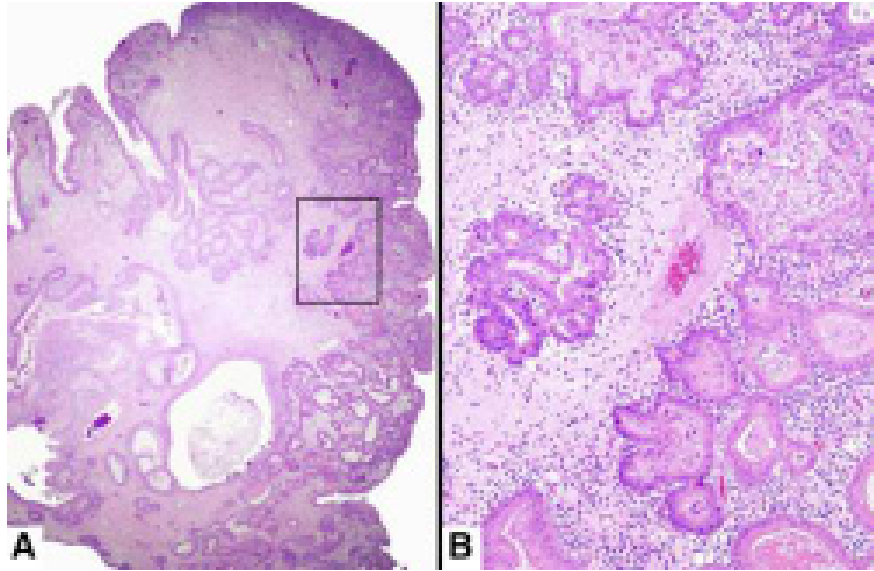


ภาพที่ 3 ลักษณะของ hyperplastic polyp ที่ตรวจพบจากการส่องกล้องบริเวณ gastric antrum

### ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาและเกณฑ์ในการวินิจฉัย

ลักษณะของ hyperplastic polyp มักมีการยืดยาว (elongated) การผิดรูป (grossly distorted) การแตกแขนง (branching) และการขยายตัวของ hyperplastic foveolae ที่วางตัวอยู่ในสโตรมาที่มีลักษณะบวม (edematous stroma) ซึ่งประกอบด้วยท่อจำนวนมาก (rich in vasculature) และพบมีการกระจายตัวของกลุ่มกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle bundles) ร่วมกับมีภาวะการอักเสบ มีรายงานพบว่าประมาณร้อยละ 1-20 ของ hyperplastic polyps มีลักษณะที่เป็นจุดแรกเริ่ม (foci) ของ dysplasia (ภาพที่ 4) ด้วยเหตุนี้จึงอาจเป็นสิ่งสะท้อนให้เห็นถึงที่มาของการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่มีความแตกต่างกันเพื่อใช้ในการประเมินภาวะ dysplasia มากกว่าจะใช้ความเปลี่ยนแปลงที่แท้จริงทางด้านภูมิศาสตร์หรือชีวภาพ (real geographic or biological variability) พบมีการกลายพันธุ์ของยีนส์ p53 (p53 gene) ความผิดปกติของโครโมโซม (chromosomal aberrations) และการ





ภาพที่ 4 ลักษณะของ hyperplastic polyp ที่เจาะจงให้เห็นถึงลักษณะของ high grade dysplasia โดยเห็น dysplastic epithelial cells

เกิด microsatellite instability ได้ในติ่งเนื้อดังกล่าวข้างต้น<sup>19-20</sup> โดยพบว่ามี ความชุกทั้งหมด (overall prevalence) ของการเกิดเป็นมะเร็ง (carcinoma) ของ hyperplastic polyps น้อยกว่าร้อยละ 2 และมักจะพบได้บ่อยในติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่เกิน 2 ซม.<sup>21-22</sup>

#### แนวศึกษาทางคลินิก

Hyperplastic polyps ที่มีขนาดใหญ่เกิน 1 ซม. มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดเป็นมะเร็ง ควรได้รับการตัดทิ้งให้หมดอย่างสมบูรณ์ (completely removed) โดยหากตรวจพบว่ามี dysplasia หรือเป็นมะเร็งภายในเยื่อ (intramucosal carcinoma) แต่ตรวจไม่พบในก้าน (stalk) ของติ่งเนื้อ ในกรณีนี้จะถือว่ามี การตัดทิ้งอย่างสมบูรณ์แล้วหรือเทียบเคียงกับคำว่าหายแล้วนั่นเอง<sup>23</sup> ในการตัด (excision) รอยโรคที่มีลักษณะคล้ายติ่งเนื้อ (polypoid lesion) ควรที่จะสุ่มเก็บ (sampling) ขึ้น





เนื้อเยื่อที่ไม่มีรอยโรค (unaffected mucosa) ร่วมด้วยเสมอเพื่อให้ได้รายละเอียดของข้อมูลที่เกี่ยวข้องได้เกี่ยวกับข้อมูลทางกายภาพ (topography) และความรุนแรง (severity) ของภูมิหลัง (background) ของภาวะกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) และภาวะฝ่อเหี่ยว (atrophy)

เมื่อพบว่า hyperplastic polyp เหล่านี้เกิดขึ้นจากภูมิหลังของการมีภาวะกระเพาะอาหารอักเสบแบบฝ่อเหี่ยวชนิดเรื้อรัง (chronic atrophic gastritis) ควรประเมินความรุนแรงและขอบเขตการกระจายออก (extent) ของภาวะกระเพาะอาหารอักเสบแบบฝ่อเหี่ยวด้วย ซึ่งมีประโยชน์ในการจำแนกความเสี่ยง (risk stratification) ของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer) โดยสามารถประเมินได้จากทางเนื้อเยื่อวิทยา (histology) ใช้การประเมินของ Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) (**ตารางที่ 1**) หรือ Operative Link on Gastritis/Intestinal Metaplasia Assessment staging systems<sup>24-25</sup> ซึ่งแบบประเมินทั้งคู่ต้องอาศัยลักษณะการแบ่งแยก (grading) ทางเนื้อเยื่อจากชั้นเนื้อตัวอย่างที่

**ตารางที่ 1** การประเมิน gastric staging โดยใช้ OGLA system

| Atrophy score |  | Corpus               |                        |                            |                          |
|---------------|--|----------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------|
|               |  | No atrophy (score 0) | Mild atrophy (score 1) | Moderate atrophy (score 2) | Severe atrophy (score 3) |
| <b>Antrum</b> | No atrophy (score 0)<br>(including incisura angularis)       | Stage 0              | Stage I                | Stage II                   | Stage II                 |
|               | Mild atrophy (score 1)<br>(including incisura angularis)     | Stage I              | Stage I                | Stage II                   | Stage III                |
|               | Moderate atrophy (score 2)<br>(including incisura angularis) | Stage II             | Stage II               | Stage III                  | Stage IV                 |
|               | Severe atrophy (score 3)<br>(including incisura angularis)   | Stage III            | Stage III              | Stage IV                   | Stage IV                 |



เก็บจากบริเวณ antrum และ corpus ของกระเพาะอาหารโดยใช้วิธี biopsy ขึ้นเนื้อตามการแนะนำของ Sydney system<sup>26</sup> ลักษณะทางกายภาพที่แยกกันของชิ้นเนื้อตัวอย่างที่ได้จากบริเวณ antrum และ corpus ถือว่าเป็นจุดสำคัญยิ่งเนื่องจากภาวะ pseudopyloric metaplasia จะมีลักษณะที่เลียนแบบคล้าย (mimics) กับเนื้อเยื่อบริเวณ antrum มาก

หากพบว่ามี การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ควรให้การรักษาทุกรายและติดตามการรักษาเพื่อยืนยันว่าสามารถกำจัดเชื้อได้สำเร็จโดยการส่องกล้องเพื่อ biopsy ซ้ำหรือใช้วิธีการเป่าลมหายใจและวัดระดับยูเรีย (urea breath test) มีผู้ป่วยหลายรายพบว่า hyperplastic polyps หายไปหรือลดจำนวนลงได้<sup>27-28</sup> ผู้ป่วยที่มี OLGA ระดับ 3 และ 4 (stage III and IV) ควรจะมีการส่องกล้องเพื่อเฝ้าระวังโรคในระยะยาว (long term endoscopic surveillance) โดยระยะเวลาเหมาะสมที่สุดที่จะใช้เพื่อ surveillance นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดและยังไม่มีแนวทางปฏิบัติแบบหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-base guidelines)

### **Gastric Adenomas (Raised Intraepithelial Neoplasia)**

ติ่งเนื้อกระเพาะอาหารชนิดที่เป็นเนื้องอก (gastric neoplastic polyp) ที่พบบ่อยที่สุดคือเยื่อบุผิวที่มีการเจริญอย่างผิดปกติ (epithelial dysplastic growth) ซึ่งมักเรียกติ่งเนื้อชนิดนี้ว่า adenoma โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ได้มีการจัดตั้งชื่อใหม่เพื่อใช้เรียก (new nomenclature) คือ raised intraepithelial neoplasia<sup>29-30</sup> ในกลุ่มประเทศฝั่งตะวันตกพบ gastric adenoma ชนิดที่เกิดเนื่องมาจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* น้อยมาก โดยพบน้อยกว่าร้อยละ 1 ของติ่งเนื้อกระเพาะอาหารที่ตรวจพบทั้งหมด ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มประเทศในแถบเอเชียตะวันออกที่จะพบอุบัติการณ์ (incidence) ของการเกิด gastric cancer สูงและพบ gastric adenoma ได้ประมาณหนึ่งในสี่ของติ่งเนื้อกระเพาะอาหาร<sup>31-32</sup> gastric adenoma สามารถพบทั้งในเพศชายและหญิงได้เท่ากันและมักพบบ่อยในช่วงอายุ 60-70 ปี จากการส่องกล้องจะพบลักษณะเป็นลอนคล้ายกำมะหยี่ (velvety lobulated appearance) และมักพบเป็นติ่งเดี่ยว (solitary) (ภาพที่ 5)

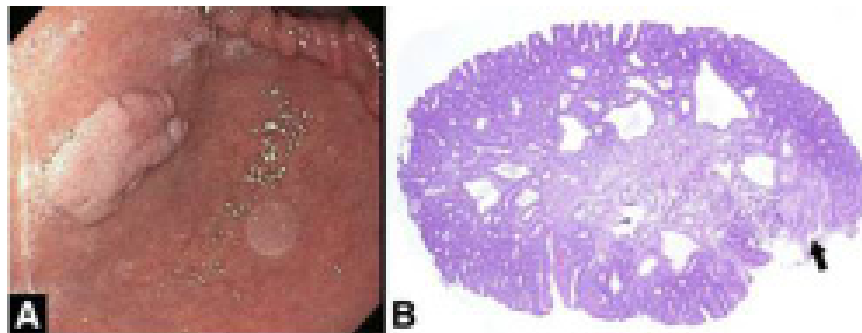


แม้ว่าจะสามารถพบได้ทุกบริเวณของกระเพาะอาหารแต่มักพบบ่อยบริเวณ antrum การจำแนกคุณลักษณะ (features) ของ gastric adenoma โดยใช้กล้องที่มีระบบ NBI นั้นยังไม่มีกำหนดเป็นที่ชัดเจน<sup>3</sup>

Gastric adenoma จะประกอบด้วยเซลล์เยื่อที่ผิดปกติ (dysplastic epithelial cells) ซึ่งเกิดจากการมี atrophy และ intestinal metaplasia โดยมัก จะมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* และสามารถเปลี่ยนแปลงจาก dysplasia เป็น carcinoma ได้เช่นเดียวกับในลำไส้ใหญ่ (colon) หากตั้งเนื้อเยื่อ มีขนาดใหญ่เท่าไรก็จะเป็นไปได้ที่จะพบ foci ของการเกิดเป็นมะเร็ง (adenocarcinoma) มากขึ้นเท่านั้น มะเร็งที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาเดียวกัน (synchronous adenocarcinoma) นอกเหนือจากบริเวณที่พบในกระเพาะอาหารมีรายงานว่าพบ ได้ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มี adenoma และมี foci ของ adenocarcinoma ร่วมด้วย

### แนวศึกษาทางคลินิก

Gastric adenoma มักพบว่าเกิดในผู้ป่วยที่มีภูมิหลังเป็น chronic atrophic gastritis เนื่องจากตั้งเนื้อชนิดนี้ถือเป็นรอยโรคนำ (precursor lesion) ใน



ภาพที่ 5 A: ลักษณะของ flat gastric adenoma ร่วมกับมี velvety appearance ที่บริเวณ distal body ของกระเพาะอาหาร B: ลักษณะของ gastric adenoma ที่ประกอบด้วย dysplastic columnar epithelium และมีลักษณะที่บ่งบอกว่ามาจากกระเพาะอาหารคือจะพบส่วนของ gastric tissue remnant (ลูกศร)

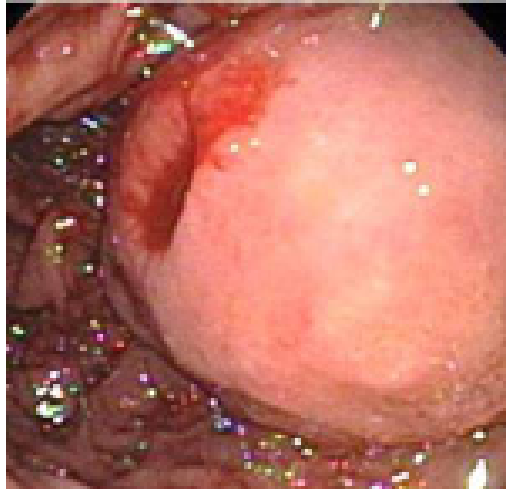


การเกิด gastric adenocarcinoma ดังนั้นควรประเมินความรุนแรงและขอบเขตการกระจายออกของ atrophic gastritis ด้วยทุกครั้งนอกเหนือไปจากการตัด adenoma อย่างสมบูรณ์ การ biopsy รวมถึงการใช้ OLGA หรือ Operative Link on Gastritis/Intestinal Metaplasia Assessment staging systems ในการประเมินก็สามารถใช้หลักการเดียวกับใน hyperplastic polyp<sup>24-25</sup> ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี gastric adenoma ควรได้รับการติดตามเพื่อเฝ้าระวังโรค รวมทั้งหากพบว่ามี การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ควรให้การรักษาร่วมด้วยเสมอ

### Gastrointestinal Stromal Tumors

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) เป็นเนื้องอกที่มีการเจริญแบ่งตัวจาก interstitial cells of Cajal ซึ่งสามารถพบได้ตลอดช่วงของทางเดินอาหาร (digestive tract) แต่พบได้น้อยในช่องท้อง (abdomen) และอุ้งเชิงกราน (pelvic cavity)<sup>33</sup> โดยพบในกระเพาะอาหารร้อยละ 40-60 GISTs มักพบบ่อยในเพศชาย และสามารถพบได้ทุกบริเวณในกระเพาะอาหารแต่ส่วนใหญ่จะพบบริเวณ fundus<sup>34</sup> ยังไม่ทราบปัจจัยเสี่ยง (predisposing factors) ที่ชัดเจน เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารของก้อนเนื้องอก (tumors) อาจมีลักษณะปกติหรือมีลักษณะของกระเพาะอาหารอักเสบชนิดใดก็ได้ เป็นที่น่าสนใจว่ามีรายงานการพบ microscopic GISTs ได้บ่อยในกระเพาะอาหารส่วนบนของคนญี่ปุ่นที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารเนื่องจาก gastric cancer และการศึกษานี้ทำให้คิดว่า จริงๆ แล้วมีโอกาสไม่บ่อยนักที่จะพบ GIST ขนาดใหญ่และสามารถที่จะพัฒนาคัดักยภาพกลายเป็นมะเร็ง (malignant potential) ได้<sup>35</sup>

จากการส่องกล้องจะพบ GISTs มีลักษณะเป็นก้อนใต้เยื่อบุผิว (submucosal lesion) มีขอบเรียบชัดเจน (well-circumscribed) พื้นผิวเยื่อบุกระเพาะอาหารที่อยู่เหนือรอยโรคมักมีลักษณะปกติ (normal overlying gastric mucosa) แต่ก็อาจพบรอยกัดเซาะ (eroded) หรือแผลตรงกลางรอยโรค (ulcerated center) ได้ (ภาพที่ 6) การ biopsy ก้อนเนื้องอกชนิดนี้มักทำได้ยากเนื่องจากเยื่อบุผิวที่ปกคลุมอยู่มักจะเลื่อนไหล (slide over) เหนือก้อนเนื้องอก และปากคีมที่ใช้ตัดชิ้นเนื้อ (biopsy



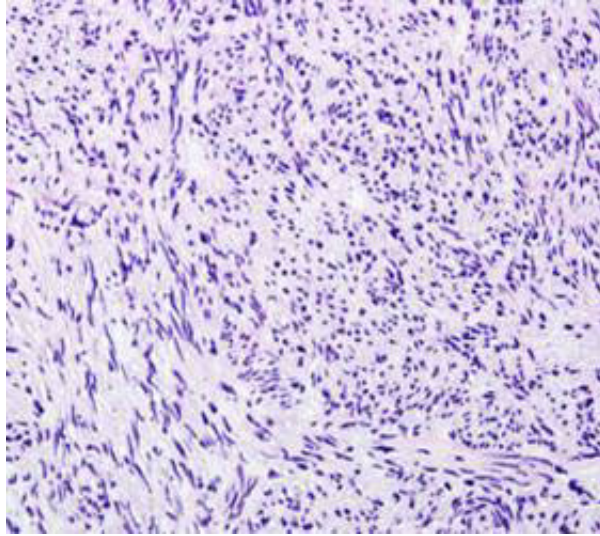
**ภาพที่ 6** ภาพจากการส่องกล้องแสดงให้เห็น GIST ซึ่งมีลักษณะเป็น ulcerated submucosal mass บริเวณ gastric body

forceps) มักจะจับไม่ค่อยถูกชิ้นส่วนเนื้อเยื่อที่เหมาะสมของ GIST ซึ่งทำให้พยาธิแพทย์มักรายงานผลชิ้นเนื้อที่ตรวจพบว่าปกติ ดังนั้นการที่จะให้ได้มาซึ่งชิ้นเนื้อที่เหมาะสมต่อการวินิจฉัยคือต้องทำการอัลตราซาวด์ร่วมกับการใช้เข็มขนาดเล็กเจาะดูดผ่านทางกล้องส่องกล้อง (endosonographic fine-needle aspiration) หรือการใช้เข็มชนิดมีปลอกเพื่อตัดชิ้นเนื้อ (tru-cut needle biopsy)

ในแง่เนื้อเยื่อวิทยา GISTs จะประกอบไปด้วยกลุ่มเซลล์รูปกระสวย (spindle cells) ซึ่งจะอยู่เกาะกลุ่มกันอย่างแน่นหนา (dense aggregate) โดยเรียงตัวเป็นกลุ่ม (arranged in bundles) ในทิศทางที่แตกต่างกัน (different direction) (ภาพที่ 7) สามารถแบ่ง GISTs ได้เป็น 2 ชนิดคือแบบกระสวย (spindled) และแบบอิมิโพลอยด์ (epitheloid) โดยแต่ละชนิดจะมีคุณลักษณะทางเนื้อเยื่อ (histologic characteristics) ที่ใช้ทำนายพฤติกรรม (behavior) ได้<sup>34</sup>

#### แนวการศึกษาทางคลินิก

GISTs ที่ขนาดเล็กกว่า 1 ซม. ส่วนใหญ่ไม่มีอาการและมักตรวจพบโดย



ภาพที่ 7 ภาพพยาธิวิทยาแสดงลักษณะ stroma ที่ประกอบด้วยกลุ่มของ spindle cells ซึ่งพบได้ใน GIST

บังเอิญระหว่างทำการส่องกล้องทางเดินอาหารด้วยข้อบ่งชี้อื่น เมื่อ GISTs โตขึ้นจะเป็นสาเหตุทำให้มีรอยกัดเซาะ (erosion) หรือแผล (ulceration) ที่บริเวณพื้นผิวเยื่อบุหรือกดเบียดอวัยวะข้างเคียงได้ และหลายครั้งก็พบว่าเป็นสาเหตุของภาวะเลือดออกหรือมีอาการปวดได้

ทุกครั้งที่ตรวจพบ GISTs ควรจะคำนึงถึงการมีศักยภาพการเป็นมะเร็ง (malignant potential) ร่วมด้วยเสมอ โดยพบว่ามากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ครั้งแรกและมี GISTs ที่มีขนาดใหญ่ (> 2 ซม.) มักอยู่ในระยะแพร่กระจาย (metastasis) เรียบร้อยแล้ว โดยตำแหน่งที่พบว่ามี การแพร่กระจายได้บ่อยคือตับ ในทางปฏิบัติพบว่ามีความสัมพันธ์กันดี (good correlation) ระหว่างขนาด (size), ความสามารถในการแบ่งตัว (mitotic activity) และพฤติกรรมทางคลินิก (clinical behavior) ของ GISTs มีข้อเสนอแนะให้ผ่าตัดสำหรับก้อนที่มีขนาดใหญ่เกิน 2 ซม. โดยขนาดที่เล็กกว่าอาจใช้วิธีการเอาก้อนออกทั้งก้อนผ่านทาง การส่องกล้อง (endoscopic enucleation) และตามด้วยการติดตามเพื่อเฝ้าระวังโรค (surveillance)



มีการใช้ยากลุ่มที่ยับยั้งไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors) เพื่อเป็นการรักษาแบบเจาะจงเป้าหมาย (targeted therapy) ในรายที่ผู้ป่วยมีภาวะการแพร่กระจายของโรคแล้วหรือไม่สามารถทำการผ่าตัด (unresectable) ก้อน GIST ออกได้<sup>36</sup> มีการใช้ยา tyrosine kinase inhibitor ภายหลังจากการผ่าตัดตัวก้อนในรายที่เป็น GISTs ที่มีความเสี่ยงสูง (high-risk GISTs) เพื่อที่จะยับยั้งการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) แต่ระยะเวลาในการให้ยาที่เหมาะสมยังไม่เป็นที่กำหนดชัดเจน<sup>37</sup>

การย้อมชิ้นเนื้อด้วยวิธีการทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (immunohistochemical stains) ถือเป็นหัวใจสำคัญในการใช้วินิจฉัย GISTs โดยถือเอาการกลายพันธุ์ของ c-kit proto-oncogene เป็นกุญแจสำคัญในระดับโมเลกุลที่สามารถจะตรวจพบได้จากการย้อมพิเศษนี้ แอนติบอดี (antibody) ที่ใช้ในการย้อมคือ CD1<sup>17</sup> ซึ่งจะย้อมติด GISTs ได้ประมาณร้อยละ 95 โดยที่เหลืออีกร้อยละ 5 (มักเป็นชนิด epitheloid) ใช้ antibody ที่ย้อมติด GIST protein หรือ platelet-derived growth factor alpha<sup>34</sup> โดยหากไม่พบว่าการย้อมติดของตัว antibody ดังกล่าวข้างต้น ควรจะสงสัยว่าอาจเป็นเนื้องอกของกล้ามเนื้อเรียบ (leiomyoma) หรือเนื้องอกของระบบประสาท (neuroma, schwannoma) ซึ่งควรส่งย้อม actin และ S-100 เพิ่มเติม

ค่าที่ใช้ทำนายพฤติกรรมของ GIST ที่พยาธิแพทย์ควรนำมาใช้ประเมินประกอบด้วย ขนาดของก้อนเนื้องอก (tumor size) และค่านับการแบ่งตัว (mitotic count) โดยทั่วไปเราสามารถที่จะบอกได้ว่ายิ่งขนาดของเนื้องอกโตมากแนวโน้มที่จะมีโอกาสเกิด metastasis ก็มากขึ้นตามไปด้วย มีข้อมูลบ่งชี้ว่า GIST ที่มีขนาดเล็กกว่า 2.5 ซม. จะพบ metastasis ร้อยละ 15 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 80 ในกลุ่มที่มีขนาดเกิน 6 ซม.<sup>34</sup> มีการศึกษาพบว่าค่า mitotic count ที่สูงจะสัมพันธ์กับการอยู่รอด (survival) ที่ลดลง อย่างไรก็ตามการรายงานค่า mitotic count แบบดั้งเดิมซึ่งจะรายงานเป็นจำนวนต่อหน่วยพื้นที่กำลังขยายขนาดใหญ่ (per high-power field) นั้นพบว่ายังไม่มีความถูกต้องเพียงพอและยังไม่เป็นมาตรฐาน มีเพียงค่า mitotic count ที่สูง (เช่น >5 mitoses/50 high-power field) ร่วมกับข้อมูลที่ได้จากตำแหน่งที่ถูกต้อง (precise area) จาก high-power field (ซึ่งจะมีความ

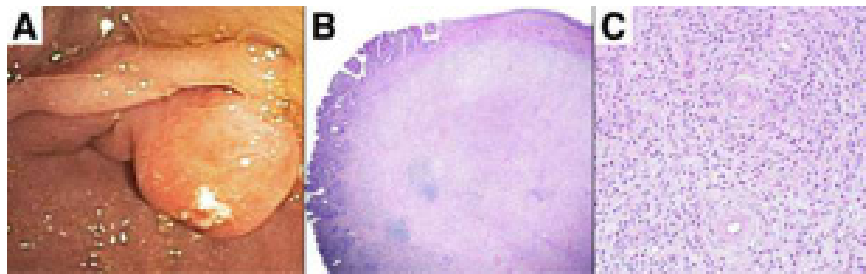




ผันแปรแตกต่างกันได้ประมาณ 3 เท่าจากอุปกรณ์กล้องแต่ละชนิดที่ใช้) ที่พอจะสามารถนำมาใช้ประเมินเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค (prognostic assessment) ได้<sup>38</sup> ดังนั้นเมื่อใดที่แพทย์ผู้ให้การรักษาดำเนินการตรวจพบค่า mitotic count ที่สูงในรอยโรค GIST แพทย์ควรทำการแปลผลด้วยความระมัดระวังและควรตั้งคำถามในใจเสมอว่าพยาธิแพทย์ได้ใช้วิธีการใดในการให้ได้มาซึ่งคำตอบนั้น

### Inflammatory Fibroid Polyps

Inflammatory fibroid polyps (หรือเรียกอีกชื่อว่า Vanek tumors) ถือเป็นติ่งเนื้อชนิดที่มีโอกาสพบได้น้อยมาก โดยพบน้อยกว่าร้อยละ 0.1 จากจำนวนติ่งเนื้อกระเพาะอาหารที่ตรวจพบทั้งหมด<sup>39</sup> จากการส่องกล้องจะพบติ่งเนื้อที่มีลักษณะแข็ง (firm) เป็นติ่งเดี่ยว (solitary) มีก้านหรือไม่มีก้านก็ได้ (pedunculated or sessile) และมักจะพบแผล (ulcerated) ได้บ่อย (ภาพที่ 8) คุณลักษณะทางเนื้อเยื่อวิทยาของติ่งเนื้อชนิดนี้จะมีลักษณะเด่นคือ ประกอบด้วยการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วของเซลล์รูปกระสวย (spindle cells) หลอดเลือดขนาดเล็ก (small vessels) และการแทรกซึมของการอักเสบ (inflammatory infiltrate) ด้วยเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล



**ภาพที่ 8** A: ลักษณะของ inflammatory fibroid polyp ที่ตรวจพบจากการส่องกล้องบริเวณ antrum โดยมีลักษณะเป็น well-circumscribed submucosal lesion B: ลักษณะทางเนื้อเยื่อวิทยามีลักษณะแบนราบ (flattened) รอยกัดเซาะ (eroded) และ gastric epithelium ประกอบด้วย fibrous tissue หนาแน่นร่วมกับมี inflammatory cells C: หลอดเลือด (vessels) ถูกล้อมรอบด้วย fibroblasts และ stroma ที่จะพบร่วมกับ eosinophils



(eosinophils) อย่างเด่นชัดใต้เยื่อบุผิว ด้วยเหตุดังกล่าวตั้งเนื้อเหล่านี้บางครั้งจะถูกเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า eosinophilic granuloma พยาธิกำเนิด (pathogenesis) นั้นยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด หากย้อนมด้วยวิธีการทางอิมมูโนพยาธิวิทยาจะพบว่าตั้งเนื้อเหล่านี้มีเซลล์เดนไดรติก (dendritic cell) เป็นแหล่งกำเนิด<sup>40</sup> มีรายงานพบว่าร้อยละ 70 ของ inflammatory fibroid polyps ที่ตรวจพบจะมี gain-of-function mutation ในบริเวณของ platelet-derived growth factor receptor alpha polypeptide gene ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับ GIST ชนิดที่ตรวจไม่พบ CD117 (CD117 negative) จึงเป็นส่วนที่ทำให้คิดว่าน่าจะมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้เกิดกระบวนการการกลายเป็นเนื้องอก (neoplastic process) ได้<sup>41</sup>

### แนวศึกษาทางคลินิก

Inflammatory fibroid polyps ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ (asymptomatic) แต่ขนาดที่ใหญ่สามารถทำให้เกิดอาการปวดท้อง (abdominal pain) อาการอิ่มเร็ว (early satiety) โลหิตจาง (anemia) และกระเพาะอาหารส่วนปลายอุดตัน (gastric outlet obstruction) ได้<sup>42</sup> ลักษณะที่ตรวจพบจากการตรวจอัลตราซาวด์ผ่านทางกล้องส่องกล้องจะพบลักษณะขอบเขตที่ไม่ชัด (indistinct margin) รอยโรคดูเป็นเนื้อเดียวกันและให้สีดำ (hypoechoic homogeneous lesion) และจะอยู่ในชั้นที่สองหรือสาม (second or third layer) โดยที่ชั้นที่สี่จะพบว่าอยู่ในสภาพที่สมบูรณ์ดี (intact fourth layer) ซึ่งจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้ช่วยวินิจฉัย<sup>43-44</sup>

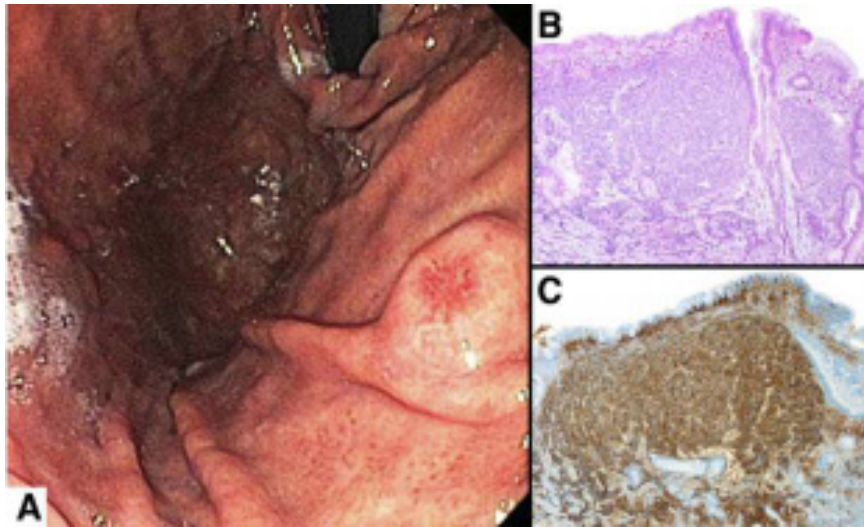
### Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids)

Carcinoids เป็นเนื้องอกต่อมไร้ท่อ (neuroendocrine tumors) ที่มาจากเซลล์ enterochromaffin-like (ECL cell)<sup>45</sup> การจัดแบ่งชนิดขององค์กรอนามัยโลกครั้งล่าสุด (พ.ศ. 2553) ได้มีการยกเลิกใช้คำว่า carcinoid เนื่องจากคำว่า neuroendocrine tumor มีความเหมาะสมมากกว่า<sup>46</sup> มีการศึกษาพบว่า neuroendocrine tumors ของกระเพาะอาหารพบได้น้อยกว่าร้อยละ 2 จากจำนวนรอยโรคที่มีลักษณะคล้ายตั้งเนื้อ (polypoid lesions) ที่ตรวจพบทั้งหมด



Gastric neuroendocrine tumors แบ่งหลักๆ ออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. ชนิดที่ 1 (type I) พบได้ร้อยละ 70-80 จากจำนวนของมะเร็งต่อมไร้ท่อของกระเพาะอาหารที่ตรวจพบได้ มักมีความสัมพันธ์กับการมีแก๊สตรินในเลือดที่สูง (hypergastrinemia) ซึ่งเป็นผลมาจาก autoimmune atrophic gastritis และพบบ่อยในคนสูงอายุ และมักสัมพันธ์กับภาวะโลหิตจางเพอร์นิเชียส (pernicious anemia)<sup>47-48</sup> เนื้องอก (ภาพที่ 9) เหล่านี้จะมีขนาดเล็ก (< 1 ซม.) อยู่จำกัดในบริเวณของเยื่ออุ้งอ็อกซินติก (oxyntic mucosa) และมีแนวโน้มพบจำนวนมากกว่าหนึ่ง (multiple) และมักพบร่วมกับ multifocal ECL cell hyperplasia ส่วนใหญ่เนื้องอกนี้มักพบโดยบังเอิญและบ่อยครั้งพบได้จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อหาสาเหตุของโลหิตจาง ในทางเนื้อเยื่อวิทยาจะประกอบด้วยกลุ่มของเซลล์ต่อมไร้ท่อ (nest of endocrine cells) และมีดัชนีการแบ่งตัวที่ต่ำมาก (very low prolifer-



ภาพที่ 9 A: ลักษณะของ gastric carcinoid ที่มี surface ulceration บริเวณ distal body ของกระเพาะอาหาร  
B: แสดงการรวมเข้าด้วยกันของ ECL cells ซึ่งจะอยู่เรียงตัวในชั้นที่ลึกของ carcinoid tumor  
C: ลักษณะของเซลล์ neuroendocrine ซึ่งย้อมติดสีไซแนปโตไฟซิน (synaptophysin)



eration index)

2. ชนิดที่ 2 (type II) พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะ hypergastrinemia ซึ่งเกิดจาก gastrin ที่หลั่งมาจากเนื้องอก ส่วนใหญ่มักตรวจพบในผู้ป่วยที่ได้รับการสงสัยและต้องการสืบค้นว่ามีกลุ่มอาการ MEN-1 (MEN-1 syndrome) หรือกลุ่มอาการโซลลิงเจอร์-เอลลิสัน (Zollinger-Ellison syndrome) หรือไม<sup>49</sup> ซึ่งกลุ่มอาการดังกล่าวมักมีก้อนเนื้องอกที่มีขนาดเล็ก (<1 ซม.) และไม่พบลักษณะของการแทรกซึม (infiltrating) หรือ pleomorphic features ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ MEN-1 จะพบเยื่อบุกระเพาะอาหารมีลักษณะปกติหรือการอักเสบได้เล็กน้อย แต่จะไม่พบการฟอเทียของเยื่อบุบริเวณกระพุ้งของกระเพาะอาหาร (fundic mucosa) ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการโซลลิงเจอร์-เอลลิสันมักจะพบว่ามี การขยายขนาดของเซลล์ (hypertrophy) ร่วมกับการเกาะกลุ่มกันอย่างแน่นหนาของต่อมออกซินติค (oxyntic gland) และไม่พบการอักเสบที่ชัดเจน เนื้องอกชนิดนี้ถือว่าเป็นชนิดที่พบได้น้อยที่สุด โดยพบเพียงร้อยละ 5-8 ของเนื้องอกต่อมไร้ท่อของกระเพาะอาหาร<sup>50</sup>

3. ชนิดที่ 3 (type III) ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ hypergastrinemia และมักพบเป็นก้อนเดี่ยว โดยสามารถพบได้ในบริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหารของคนปกติและไม่พบ ECL cell hyperplasia จะพบเนื้องอกชนิดนี้ประมาณร้อยละ 20 ของเนื้องอกต่อมไร้ท่อของกระเพาะอาหาร ส่วนใหญ่จะตรวจพบเมื่อผู้ป่วยมีอาการแล้ว โดยเกิดจากการที่มีการกัดเซาะของเยื่อ (mucosal erosion) และการเสียเลือด (blood loss) หรือการแพร่กระจาย (metastasis) ซึ่งมักจะพบอาการดังกล่าวเมื่อก่อนเนื้องอกมีขนาดใหญ่เกิน 1.5 ซม. และมีรูปแบบการเจริญแทรกซึม (infiltrating growth pattern) ร่วมกับพบพื้นที่ของเนื้อตาย (area of necrosis) และมีระดับของ pleomorphism ที่หลากหลาย ดัชนีการแบ่งตัวจะสูงมาก (high proliferation index) พบว่าเนื้องอกชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคไม่ดี (poor prognosis) โดยมีการอยู่รอดเฉลี่ย (mean survival) ที่ 28 เดือน<sup>51</sup>

### แนวศึกษาทางคลินิก

เนื้องอกชนิดที่ 1 และ 2 มักจะสามารถตัดทิ้งผ่านทางกล้องส่องได้ ใน



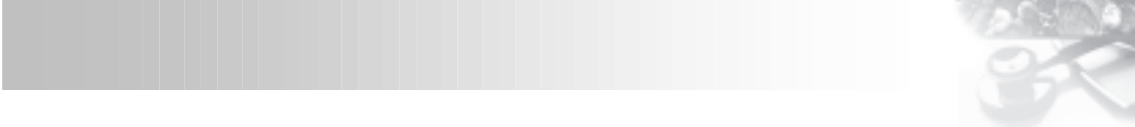
ผู้ป่วยบางรายที่พบมีเนื้องอกจำนวนมากและมีการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกชนิดที่ 1 การทำการผ่าตัดกระเพาะอาหารส่วน antrum (antral resection) จัดเป็นทางเลือกที่เหมาะสม การทำ antrectomy จะทำให้จำนวนก้อนเนื้อที่ผลิตแก๊สตริน (gastrin-producing mass) ลดลง จึงเป็นการกำจัดสิ่งกระตุ้น (stimulus) ที่จะทำให้เกิด ECL cell proliferation<sup>52</sup> แนวทางการรักษาใหม่ๆ อาทิ การใช้ยาต้านตัวรับแก๊สตริน (gastrin receptor antagonist: netazepide) กำลังอยู่ในช่วงการค้นคว้าวิจัยและอาจถือเป็นแนวทางการรักษาใหม่ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกต่อมไร้ท่อของกระเพาะอาหารชนิดที่ 1 (type 1 gastric carcinoids) ได้<sup>53</sup> ผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกชนิดที่ 3 (type III) อาจมีอาการของโลหิตจาง ปวดบริเวณลิ้นปี่ หรือมีอาการและอาการแสดงของการแพร่กระจายของเนื้องอก (metastasis) ซึ่งเป็นอาการที่พบได้น้อยมาก โดยจะมีลักษณะอาการที่ตรวจพบได้คือ ผิวน้ำแดง (cutaneous flushing) หอบเหนื่อย ภาวะหลอดลมเกร็งตัว (bronchospasm) และรอยโรคที่ลิ้นหัวใจ (cardiac valvular lesions) ทางเลือกในการรักษาคือการผ่าตัดแล้วตามด้วยการให้เคมีบำบัด

วิธีที่ดีที่สุดที่ใช้ในการวินิจฉัย neuroendocrine tumor คือการย้อมสีทางอิมมูโนพยาธิวิทยา ซึ่งจะย้อมติดสีของไซแนปโตไฟซิน (synaptophysin) โครโมแกรนินเอ (chromogranin A) หรือซีดี 56 (CD56) โดยการย้อมติดสีดังกล่าวข้างต้นจะเป็นตัวบ่งชี้ลักษณะของ neuroendocrine (neuroendocrine marker) ได้

### **แนวการวิเคราะห์ที่ตั้งเนื้องอกกระเพาะอาหารที่พบจากการส่องกล้อง (Approach to Gastric Polyps Found at Endoscopy)**

เนื่องจากติ่งเนื้อส่วนใหญ่่มักจะถูกตรวจพบโดยบังเอิญขณะทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน จึงเป็นสิ่งจำเป็นที่แพทย์ผู้ทำการส่องกล้อง (endoscopist) ควรจะศึกษาและเก็บข้อมูลรายละเอียดให้ได้มากที่สุดขณะทำการส่องกล้องเพื่อที่จะได้นำข้อมูลมาช่วยเป็นแนวทางในการบริหารจัดการกับติ่งเนื้อในอนาคตได้

หากลักษณะของติ่งเนื้อทำให้เกิดคิดถึง fundic gland polyps ก็ควรทำ biopsy ที่ติ่งเนื้อนั้นๆ หรือติ่งเนื้อบริเวณอื่นๆ ร่วมด้วย โดยขนาดที่ใหญ่เกิน 1 ซม. ควรจะทำการตัดทิ้งให้สมบูรณ์ โดยควรให้ความสนใจกับ fundic gland polyp



ที่มีลักษณะรอยโรคผิดแผกจากปกติ (atypical-looking lesions) หากตรวจพบก็ควรจะทำ biopsy เพื่อตรวจสอบเพิ่มเติมเสมอ หากลักษณะที่พบไม่เข้ากับ fundic gland polyps แพทย์ผู้ส่องกล้องควรพิจารณาทำการตัดติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่ >1 ซม. ออกทั้งหมด หากไม่สามารถทำได้อย่างน้อยก็ควรทำการตัดเก็บชิ้นเนื้อตัวอย่างส่งตรวจเสมอในกรณีของติ่งเนื้อขนาดใหญ่หลังจากที่ทราบผลการวินิจฉัยทางพยาธิเนื้อเยื่อ (histopathologic diagnosis) แล้ว ควรพิจารณาต่อในเรื่องการรักษาว่าจำเป็นที่จะต้องตัดติ่งเนื้อออก (polypectomy) หรือไม่ และหากต้องทำควรทำในรูปแบบใดระหว่างทำด้วยวิธีการส่องกล้องหรือใช้วิธีผ่าตัด โดยมีปัจจัยที่สามารถนำมาใช้ช่วยในการตัดสินใจคือ (1) ความเสี่ยงในเรื่องโอกาสที่จะเกิดความผิดพลาดด้านพยาธิวิทยาในกรณีติ่งเนื้อขนาดใหญ่<sup>55</sup> (2) ติ่งเนื้อทำให้เกิดอาการหรือไม่ (3) สภาพของผู้ป่วยและสุขภาพโดยรวม และ (4) ความชำนาญของแพทย์ หากแพทย์ผู้ส่องกล้องส่วนใหญ่ยังไม่มีความประสพการณ์เพียงพอในการตัดติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่มาก รวมทั้งมีความกังวลต่อภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากรอยโรคที่มีขนาดใหญ่ทั้งหลายส่วนใหญ่มักหลุดเลือดมาเล็กลงและมีแนวโน้มเกิดเลือดออกสูง โดยเฉพาะกลุ่ม inflammatory fibroid polyps, carcinoids และ GISTs บางครั้งกลุ่มที่เป็นก้อนใต้เยื่อบุก็มีโอกาสเสี่ยงต่อการแตกทะลุ (perforation) ได้ การทำการตัดชิ้นเนื้อก่อนก็ถือเป็นสิ่งที่เหมาะสมเนื่องจากสามารถที่จะทำให้แพทย์มีเวลาวางแผนการรักษาที่เหมาะสมหลังทราบผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาพร้อมทั้งได้พูดคุยและให้คำปรึกษาในเรื่องรอยโรคที่พบกับผู้ป่วยแล้ว

### **การติดตามอาการ (Follow-Up Evaluation)**

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่เป็นเชิงหลักฐานประจักษ์ (evidence-based guideline) ใดๆที่การส่องกล้องเพื่อเฝ้าระวังโรค (surveillance) ในติ่งเนื้อที่ไม่ใช่ fundic gland polyps ภายในระยะเวลา 1 ปีถือว่าเป็นแนวปฏิบัติที่น่าจะใช้ได้เพื่อที่จะประเมินว่ามีการเกิดขึ้นซ้ำ (recurrence) ของรอยโรคหรือมีติ่งเนื้อใหม่เกิดขึ้นหรือไม่ การติดตามอาการหลังทำการตัดติ่งเนื้อไปแล้ว โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น high-grade dysplasia หรือมะเร็งระยะแรก (early cancer) ควรพิจารณา



แนวทางเป็นรายๆไป โดยอย่างน้อยควรมีการติดตามในช่วง 2-3 ปีแรกและใช้ช่วงระยะเวลาที่สั้น (short duration) เช่น 6 เดือน เป็นต้น กลุ่ม gastric carcinoids ควรมีการส่องกล้องเพื่อติดตามอาการทุก 1-2 ปี

## เอกสารอ้างอิง

1. Shaib YH, Rugge M, Graham DY, Genta RM. Management of gastric polyps: An endoscopy-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1374-84.
2. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1524-32.
3. Omori T, Kamiya Y, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yonemura J, et al. Correlation between magnifying narrow band imaging and histopathology in gastric protruding/or polypoid lesions: a pilot feasibility trial. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:17.
4. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(Suppl1):55-63.
5. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:180-5.
6. Attard TM, Cuffari C, Tajouri T, Stoner JA, Eisenberg MT, Yardley JH, et al. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:681-6.
7. Domizio P, Talbot IC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Upper gastrointestinal pathology in familial adenomatous polyposis: results from a prospective study of 102 patients. *J Clin Pathol.* 1990;43:738-43.
8. Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, Lash RH. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:849-54.





9. Hongo M, Fujimoto K, Gastric Polyps Study Group. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol.* 2010;45:618-24.
10. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sordal O, Marvik R, Waldum HL. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:644-9.
11. Jianu CS, Lange OJ, Viset T, Qvigstad G, Martinsen TC, Fougner R, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:64-7.
12. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, Qvigstad G, Syversen U, Waldum HL. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:20-4.
13. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28:615-20.
14. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:866-74.
15. Dirschmid K, Platz-Baudin C, Stolte M. Why is the hyperplastic polyp a marker for the precancerous condition of the gastric mucosa? *Virchows Arch.* 2006;448:80-4.
16. Abraham SC, Singh VK, Yardley JH, Wu TT. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:500-7.
17. Gerwenka H, Bacher H, Mischinger HJ. Pyloric obstruction caused by prolapse of a hyperplastic gastric polyp. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:958-60.
18. Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT, King RF, Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol.* 1986;39:524-30.
19. Lauwers GY, Wahl SJ, Melamed J, Rojas-Corona RR. p53 expression in precancerous gastric lesions: an immunohistochemical study of PAB1801



- monoclonal antibody on adenomatous and hyperplastic gastric polyps. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88:1916-3.
20. Nogueira AM, Carneiro F, Seruca R, Cirnes L, Veiga I, Machado JC, et al. Microsatellite instability in hyperplastic and adenomatous polyps of the stomach. *Cancer.* 1999;86:1649-56.
  21. Hattori T. Morphological range of hyperplastic polyps and carcinomas arising in hyperplastic polyps of the stomach. *J Clin Pathol.* 1985;38:622-30.
  22. Zea-Iriarte WL, Sekine I, Itsuno M, Makiyama K, Naito S, Nakayama T, et al. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps. A phenotypic study. *Dig Dis Sci.* 1996;41:377-86.
  23. Rugge M, Leandro G, Farinati F, DiMario F, Sonogo F, Cassaro M, et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer.* 1995;76:376-82.
  24. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1150-8.
  25. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut.* 2007;56:631-6.
  26. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1161-81.
  27. Suzuki S, Ohkusa T, Shimoi K, Horiuchi T, Fujiki K, Takashimizu I. Disappearance of multiple hyperplastic polyps after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc.* 1997;46:566-8.
  28. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, Suzuki S, Shimoi K, Horiuchi T, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1998;129:712-5.
  29. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, et al. Gastric carcinoma. In: Bosman FT,



- Carneiro F, Hruban RH. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research Against Cancer, 2010:48-58.
30. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:813-29, vi.
  31. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy.* 1994;26:659-65.
  32. Nakamura T, Nakano G. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol.* 1985;38:754-64.
  33. Tan CB, Zhi W, Shahzad G, Mustacchia P. Gastrointestinal stromal tumors: a review of case reports, diagnosis, treatment, and future directions. *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012:595968.
  34. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol.* 2011;104:865-73.
  35. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006;37:1527-35.
  36. Huelman MT, Schulick RD. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am.* 2008;88:599-614, vii.
  37. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bummig P, Nilsson O, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer.* 2007; 96:1656-8.
  38. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:70-83.
  39. Hasegawa T, Yang P, Kagawa N, Hirose T, Sano T. CD34 expression by inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Mod Pathol.* 1997;10:451-6.
  40. Pantanowitz L, Antonioli DA, Pinkus GS, Shahsafaei A, Odze RD. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: evidence for a dendritic cell origin. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:107-14.



41. Schildhaus HU, Cavlar T, Binot E, Buttner R, Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene. *J Pathol.* 2008;216:176-82.
42. Rossi P, Montuori M, Balassone V, Ricciardi E, Anemona L, Manzelli A, et al. Inflammatory fibroid polyp. A case report and review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2012;83:347-51.
43. Matsushita M, Okazaki K. Atypical EUS features of gastric inflammatory fibroid polyps. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:637-8.
44. Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H. Endoscopic features of gastric inflammatory fibroid polyps. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1595-8.
45. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27.
46. Solcia E, Arnold R, Capella C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the stomach. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research Against Cancer, 2010:64-8.
47. Solcia E, Rindi G, Paolotti D, Luinetti O, Klersy C, Zangrandi A, et al. Natural history, clinicopathologic classification and prognosis of gastric ECL cell tumors. *Yale J Biol Med.* 1998;71:285-90.
48. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Gianatti A, Cornaggia M, Chiaravalli A, et al. Morphology and pathogenesis of endocrine hyperplasias, precarcinoid lesions, and carcinoids arising in chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;180:146-59.
49. von Rosenvinge EC, Wank SA, Lim RM. Gastric masses in multiple endocrine neoplasia type I-associated Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137:1222, 537.
50. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas.* 2010;39:735-52.



51. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology*. 1999;116:532-42.
52. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granerus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg*. 2005;242:64-73.
53. Fossmark R, Sørdal O, Jianu CS, Qvigstad G, Nordrum IS, Boyce M, et al. Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:1067-75.
54. Muehldorfer SM, Stolte M, Martus P, Hahn EG, Ell C; Multicenter Study Group "Gastric Polyps". Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut*. 2002;50:465-70.