

# Gastric Intestinal Metaplasia

อัจฉราภรณ์ คงนาค  
ธนศ ชิตาพนารักษ์

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

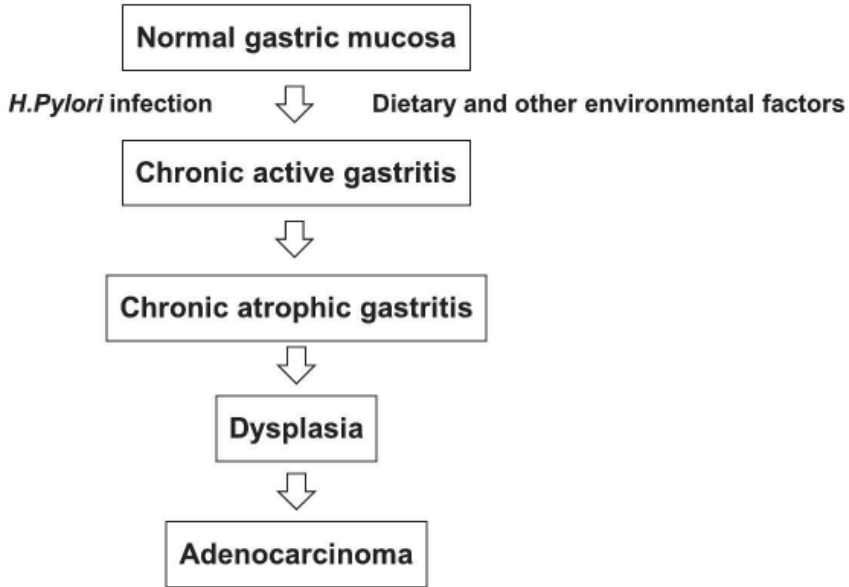
## บทนำ

มะเร็งกระเพาะอาหาร จำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม ตาม Lauren classification ได้แก่ diffuse type และ intestinal type โดย intestinal type เป็นมะเร็งที่พบในผู้ป่วยอายุมาก และมีกลไกการเกิดผ่าน Correa cascade<sup>1</sup> โดยเริ่มจาก non-atrophic gastritis, multifocal atrophic gastritis จากนั้นกลายเป็น intestinal metaplasia แล้วเกิด dysplasia จนกลายเป็นมะเร็งในที่สุด ขั้นตอนดังกล่าวจะถูกกระตุ้นจากเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (ภาพที่ 1)

ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารต่ำ โดยพบได้เป็นอันดับที่ 5 ในผู้ชายและอันดับที่ 9 ในผู้หญิง จึงยังไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ที่ไม่มีอาการ ดังนั้นการเลือกติดตามตรวจคัดกรองผู้ที่มี intestinal metaplasia ซึ่งเป็น precancerous lesion ของโรคนี้ น่าจะได้ประโยชน์มากกว่า เนื่องจากผู้ป่วยที่ตรวจพบ intestinal metaplasia เพิ่มโอกาสการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากถึง 6 เท่า<sup>2</sup>

## ชนิดของ gastric intestinal metaplasia

Intestinal metaplasia คือการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเยื่อบุกระเพาะอาหารไปเป็นลักษณะของเยื่อบุลำไส้เล็ก<sup>3</sup> ซึ่งมักเกิดจากการถูกกระตุ้นซ้ำๆ ของเนื้อเยื่อบุกระเพาะอาหาร และส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori*

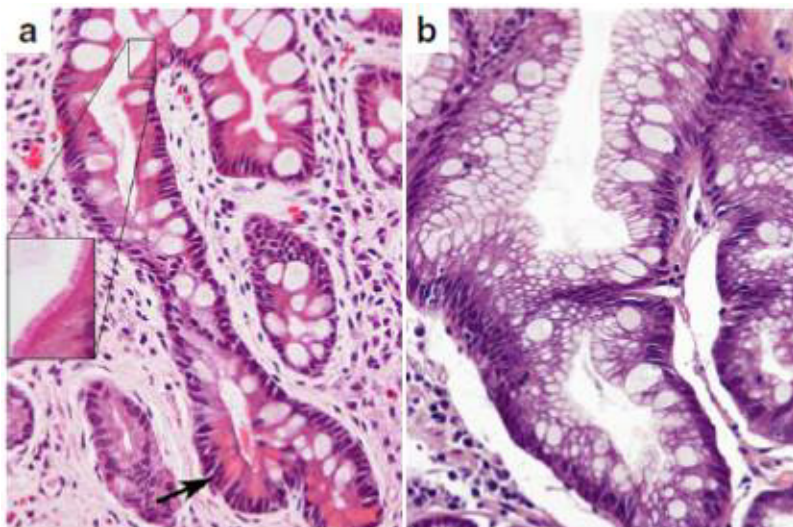


ภาพที่ 1 Correa cascade ของมะเร็งกระเพาะอาหาร

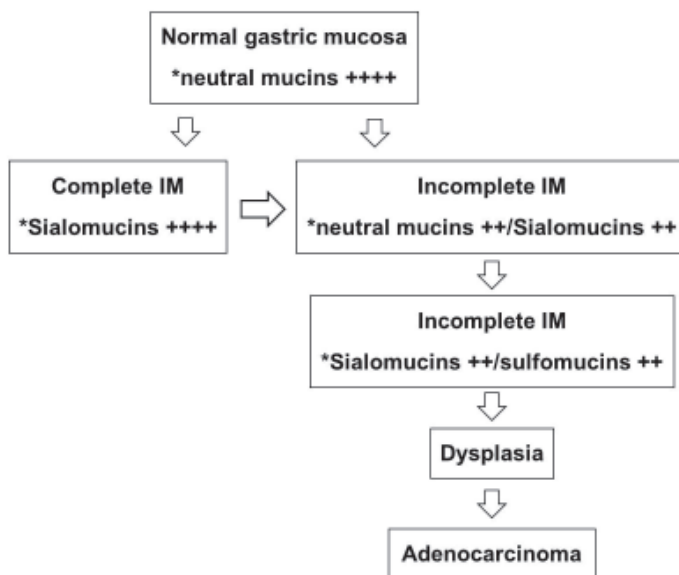
Intestinal metaplasia ถูกจัดแบ่งได้หลายวิธี แต่วิธีที่นิยมใช้คือวิธีของ Jass และ Fillipe<sup>3</sup> ซึ่งจะแบ่งชนิดของ intestinal metaplasia ออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. Complete type (type I) พบมีลักษณะของ eosinophilic enterocytes ซึ่งจะเห็น well defined brush border (absorptive microvilli) (ภาพที่ 2) รวมทั้ง พบ Paneth cells และ goblet cells ซึ่งสร้าง sialomucins เหมือนลำไส้เล็ก<sup>4</sup>

2. Incomplete type (type II และ III) คือมีเยื่อบุเหมือนลำไส้ใหญ่ โดยมี droplets หลายขนาดรูปร่าง irregular โดยที่ไม่มี brush border เยื่อบุชนิดนี้สร้าง sialomucins และหรือ sulphomucins โดย type II จะสร้าง neutral และ acidic sialomucins ส่วน type III จะสร้าง sulfomucins (ซึ่ง sulfomucins แยกจาก sialomucins โดยการย้อมด้วย iron diamine/Alcian blue staining) นอกจากนี้ type III ยังมี glandular distortion ซึ่งเป็นลักษณะเด่น และไม่พบ Paneth cells (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 2 a) Intestinal metaplasia ชนิด complete type b) Intestinal metaplasia ชนิด incomplete type



ภาพที่ 3 ขั้นตอนการเกิด intestinal metaplasia และการสร้าง mucin ชนิดต่างๆ

## ระบาดวิทยาของ intestinal metaplasia และมะเร็งกระเพาะอาหาร

Intestinal metaplasia เพิ่มโอกาสการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารมากถึง 6 เท่า<sup>5</sup> ส่วนอุบัติการณ์ของ intestinal metaplasia เองนั้น พบมากถึงร้อยละ 29.2 ในประชากรทั่วไปที่ได้รับการส่องกล้อง<sup>6</sup> โดยจะพบมากขึ้นในผู้ที่ติดเชื้อ *H. pylori*<sup>7</sup> ผู้สูงอายุ (ผู้ที่อายุมากกว่า 50 ปี พบได้ 31.9% ในขณะที่ผู้ที่อายุน้อยกว่า 40 ปีพบได้ 5.2%) และผู้ที่สูบบุหรี่<sup>5</sup>

เมื่อติดตามไป 10 ปี ผู้ป่วยที่ตรวจพบ intestinal metaplasia ชนิด complete type หรือ type I มักมีอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารต่ำ ในขณะที่ type II กลายเป็นมะเร็ง 2.14 เท่า และ type III กลายเป็นมะเร็งมากถึง 4.58 เท่า เมื่อเทียบกับ type I<sup>8</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่าตำแหน่ง (topographic patterns) ของ intestinal metaplasia ยังสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารอีกด้วย<sup>9</sup> โดยหากมี intestinal metaplasia บริเวณ lesser curvature ตั้งแต่ cardia จนถึง pylorus จะเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร 5.7 เท่า แต่หากมี intestinal metaplasia ที่กระเพาะอาหารยกเว้นบริเวณ fundus จะเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากถึง 12.2 เท่า ซึ่ง metaplastic foci มักเริ่มเกิดตรงรอยต่อระหว่าง antrum กับ corpus โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ incisura angularis<sup>4</sup>

## สาเหตุของ intestinal metaplasia

ภาวะ intestinal metaplasia เกิดจากการปรับตัวของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อสิ่งกระตุ้น โดยมีปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่

### 1. Host

เช่น polymorphisms ของ Interleukin-1 gene จะเพิ่มการสร้าง IL-1 $\beta$  ซึ่งทำให้เกิด hypochlorhydria และค่อยๆ นำไปสู่มะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>10</sup> การมี mutation ของ p53 gene ซึ่งมักพบใน intestinal metaplasia type III<sup>3,11</sup> นอกจากนี้

นี้ยังพบว่ามี microsatellite instability ตรงที่เป็น intestinal metaplasia ซึ่งเชื่อว่าทำให้ต่อมาจึงกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>12</sup>

## 2. Environment<sup>13</sup>

พบว่า ระดับ ascorbic acid ที่ลดลงในผู้ที่มี gastritis และการรับประทานอาหารที่มีเกลือสูง ทำให้ gastric cell proliferation เพิ่มมากขึ้น

## 3. Bacterial factors

เช่น การติดเชื้อ *H. pylori* ซึ่งเชื่อจะสร้าง ammonia จาก urease แล้วทำให้เกิด gastric mucosal atrophy<sup>13</sup> ทำให้มี apoptotic index/proliferation index ratio ลดลงจนกลายเป็นมะเร็ง<sup>3</sup> นอกจากนี้ยังทำให้เกิด over expression ของ cyclooxygenase-2 และ cyclin D2 ขณะที่ expression ของ p27 ลดลง<sup>14,15</sup> ซึ่งเป็นอีกกลไกหนึ่งของการเกิดมะเร็ง

## การวินิจฉัย<sup>16</sup>

ESGE guideline แนะนำให้ใช้ magnification chromoendoscopy หรือ narrow band imaging (NBI) ในการตรวจหารอยโรค ตำแหน่ง ร่วมกับการส่องตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา โดยการส่องตรวจชิ้นเนื้อควรตัดอย่างน้อย 4 ชิ้น (ตรง lesser และ greater curvature จากส่วน antrum และ corpus) และควรตัดชิ้นเนื้อในตำแหน่งที่สงสัยเพิ่มด้วย โดยส่งแยกขวดในแต่ละตำแหน่ง สอดคล้องตามระบบการรายงานผลชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารของ Sydney System ที่ยอมรับกันแพร่หลายซึ่งแนะนำให้ตัด 5 ชิ้น ได้แก่ ที่ตำแหน่ง antrum อย่างน้อย 2 ชิ้น (โดยห่างจาก pylorus 3 ซม. มาทาง lesser และ greater curvature) ที่ incisura angularis 1 ชิ้น และที่ตำแหน่ง body 2 ชิ้น (หนึ่งชิ้นทางด้าน lesser curvature โดยให้ห่างจาก incisura มาทาง proximal 4 ซม. และอีกหนึ่งชิ้นที่กึ่งกลางของ greater curvature) เหตุผลที่ทำเช่นนี้เนื่องจาก Intestinal metaplasia สามารถเกิดขึ้นได้หลายตำแหน่ง



นอกจากนี้ระดับ serum pepsinogens ยังสามารถบ่งชี้ถึง extensive atrophic gastritis ได้ โดยหากมีระดับ serum pepsinogens ต่ำร่วมกับมี *H. pylori* serology เป็นบวกแล้ว จะบ่งบอกว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตาม การศึกษาเรื่อง serology นี้ ส่วนใหญ่ทำในประเทศญี่ปุ่น และวิธีการตรวจในแต่ละการศึกษาก็แตกต่างกัน จึงยังไม่มีเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับประชากรทั่วไป

## การตรวจติดตาม (Surveillance)

### Atrophic gastritis (AG) หรือ intestinal metaplasia (IM)

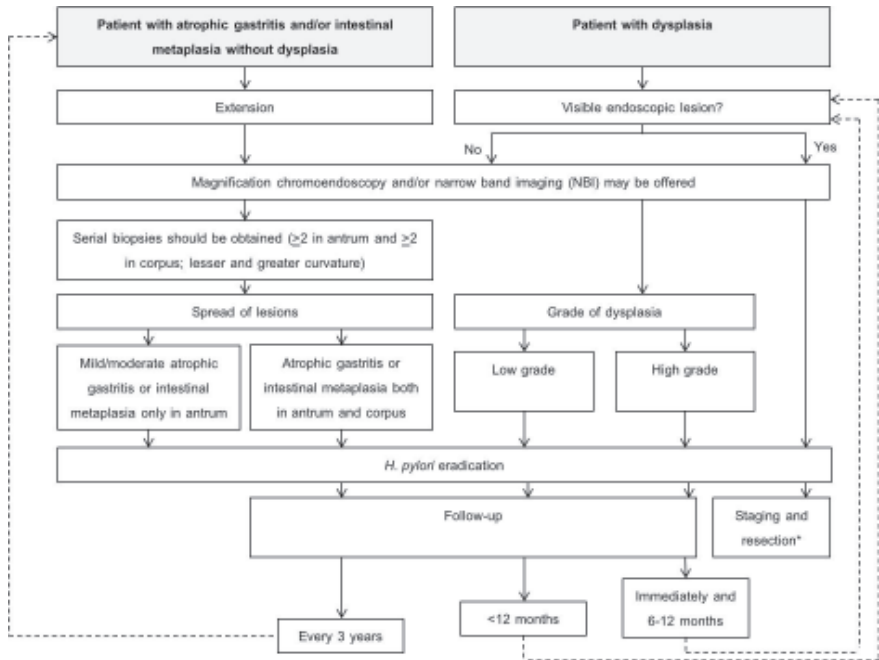
จาก ESGE guideline<sup>16</sup> แนะนำว่าผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามคัดกรองด้วยการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารทุกๆ 3 ปี กรณีที่เป็น extensive atrophic gastritis และ/หรือ intestinal metaplasia (คืออยู่ที่ antrum และ gastric body) และไม่จำเป็นต้องติดตามคัดกรองหาก atrophic gastritis และ/หรือ intestinal metaplasia มีอยู่เฉพาะที่ antrum

### Dysplasia

ผู้ป่วยที่ตรวจพบ low grade dysplasia โดยไม่มีรอยโรคจากการส่องกล้องให้ส่องกล้องตรวจติดตามทุก 1 ปี หากพบรอยโรคที่เห็นจากการส่องกล้องควรพิจารณาตัดรอยโรคนั้นออก

ผู้ที่มี high grade dysplasia ที่ไม่มีรอยโรคจากการส่องกล้อง ให้ส่องกล้องซ้ำทันทีและตัดชิ้นเนื้อเพิ่ม จากนั้นตรวจติดตามทุก 6-12 เดือน (ภาพที่ 4)

นอกจากนี้ ในกรณีที่ตรวจพบ intestinal metaplasia ชนิด incomplete type หรือผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร หรือผู้ป่วยสูบบุหรี่ร่วมด้วย จะเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากขึ้นเป็น 11.3 เท่า<sup>17</sup> 6.1 เท่า<sup>17</sup> และ 1.47 เท่า<sup>18</sup> ตามลำดับ ดังนั้น Zullo และคณะ<sup>5</sup> จึงได้แนะนำให้ทำการติดตามตรวจคัดกรองมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มต้น (early gastric cancer) ทุกปี



ภาพที่ 4 การตรวจติดตามคัดกรองในผู้ที่มี atrophic gastritis และ intestinal metaplasia

ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ intestinal metaplasia ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) intestinal metaplasia >20% 2) เป็นชนิด incomplete type 3) มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>16</sup> 4) สูบบุหรี่

## การรักษา

การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ไม่ทำให้ intestinal metaplasia หายไป<sup>5</sup> แต่สามารถทำให้การดำเนินโรคช้าลง และอาจทำให้ atrophic gastritis ดีขึ้นได้บ้าง จึงแนะนำให้กำจัดเชื้อ *H. pylori* ทุกคนหลังจากได้รับการผ่าตัดไปแล้วเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง<sup>16</sup> ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การใช้ COX-2 inhibitor, ascorbic acid หรือ beta-carotene ไม่สามารถชะลอการกลายเป็นมะเร็งได้<sup>16</sup>

## สรุป

แม้ Intestinal metaplasia จะเป็นรอยโรคที่มีโอกาสกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารได้ แต่ก็ไม่ได้กลายเป็นมะเร็งทุกคน ดังนั้นจึงควรเลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมาตรวจติดตามคัดกรอง นอกจากนี้ การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ไม่สามารถทำให้ intestinal metaplasia หายได้ ดังนั้นบทบาทของยา chemopreventive agents ยังคงรอให้มีการศึกษาต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52:6735-40.
2. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:784-9.
3. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1209-16.
4. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:493-8.
5. Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4:30-6.
6. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama.* 2004;291:187-94.
7. Yee YK, Wong KW, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lam SK, et al. Prevalence and time trend of intestinal metaplasia in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:896-9.
8. Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal





- metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer*. 1994;57:324-9.
9. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1431-8.
  10. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.
  11. Shiao YH, Rugge M, Correa P, Lehmann HP, Scheer WD. p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol*. 1994;144:511-7.
  12. Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol*. 2000;156:537-43.
  13. De Koster E, Buset M, Fernandes E, Deltenre M. *Helicobacter pylori*: the link with gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1994;3:247-57.
  14. Chan FK, To KF, Ng YP, Lee TL, Cheng AS, Leung WK, et al. Expression and cellular localization of COX-1 and -2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:187-93.
  15. Yu J, Leung WK, Ng EK, To KF, Ebert MP, Go MY, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on expression of cyclin D2 and p27 in gastric intestinal metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1505-11.
  16. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, ÓConnor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44:74-94.
  17. Gonzalez CA, Pardo ML, Liso JM, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer*. 2010;127:2654-60.



18. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 2009;95(1):13-22.