

Gastrointestinal stromal tumors of anus : A case report and review article

Vichit Viriyaroj✉

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) is the mesenchymal tumors of gastrointestinal tract and non-gastrointestinal tract such as mesentery and omentum. The most common site of GISTs are stomach and small intestine and the rare sites are esophagus, colon and rectum. This is a case report of GISTs of anus. She presented with mass at anal canal and was received treatment by trananal excision and no post-operative complication.

Keywords : gastrointestinal stromal tumor, anus

✉ Vichit Viriyaroj

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, 62 Moo 7

Ongkharak, Nakhon Nayok 26120, Thailand. Telephone; 0-3739-5085 ext 11201

Gastrointestinal stromal ที่ทวารหนัก : รายงานผู้ป่วย 1 ราย

และทบทวนวรรณกรรม

วิชิต วิริยะโรจน์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) เป็น mesenchymal tumors ของ gastrointestinal tract และ non-GI tract เช่น mesentery และ omentum ซึ่งพบได้ไม่บ่อย ส่วนใหญ่ GIST พบที่ กระเพาะอาหาร และ ลำไส้เล็ก พบได้น้อยที่หลอดอาหาร, ลำไส้ใหญ่ และ ลำไส้ตรง ในบทความนี้ ได้รายงานผู้ป่วย 1 รายที่เป็น GIST ที่ ทวารหนัก โดยผู้ป่วยมาด้วยก้อนที่ทวารหนัก และได้รับการผ่าตัดโดยวิธี transanal excision หลังผ่าตัดไม่พบภาวะแทรกซ้อน

คำสำคัญ: gastrointestinal stromal tumor, anus

บทนำ

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) เป็น mesenchymal tumor ของ gastrointestinal tract, mesentery และ omentum ซึ่งพบได้ไม่บ่อย ในอดีตได้จัดกลุ่ม GIST อยู่ในกลุ่ม smooth muscle tumor หรือ nerve sheath tumor ต่อมา Mazur and Clark เริ่มใช้ gastrointestinal stromal tumor ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1983¹ โดยในกลุ่มนี้จะ เป็น gastrointestinal non-epithelial neoplasm ที่ไม่มีลักษณะ immunohisto chemical และ โครงสร้างของ Schwann cell และ smooth muscle cell ส่วนใหญ่ GIST พบที่ กระเพาะอาหาร (ร้อยละ 60-70) รองมา ลำไส้เล็ก (ร้อยละ 25-35) ลำไส้ใหญ่ (ร้อยละ 5) และ หลอดอาหาร (น้อยกว่าร้อยละ 5)^{2,3,4}

ในปี ค.ศ. 2001 Miettinen และคณะ ได้วิเคราะห์ผู้ป่วย 133 ราย ที่เป็น Anorectal GISTs² หลังจากนั้น ในปี ค.ศ. 2003 มีรายงานผู้ป่วย Gastrointestinal stromal tumor of the anus⁵ 1 ราย โดย Tan GY และคณะ ในประเทศ Singapore, ในปี ค.ศ. 2004 มีรายงานผู้ป่วย 2 ราย โดย Fabio Guilhetme Campos และคณะ รายงาน Anorectal leiomyoma (smooth muscle GIST)⁶ ใน ประเทศ Brazil และปี ค.ศ. 2005 มีรายงาน Malignant GIST at anus⁷ 1 ราย โดย Vidarsdottir H. และคณะ ในประเทศ Iceland ส่วนในประเทศไทยได้มีรายงาน Anorectal malignant Melanoma⁸ 2 ราย ที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก โดยจุลินทร สำราญ และคณะเมื่อปีพ.ศ. 2548 สำหรับรายงานของผู้ป่วยรายนี้เป็น GIST ที่ anus ซึ่งพบได้น้อย ซึ่งเป็นรายงานผู้ป่วยรายแรกของประเทศไทย โดยผู้ป่วยมาด้วยก้อนที่ทวารหนัก ดังนี้

ผู้ป่วยหญิง อายุ 79 ปี ที่อยู่ อ.ลำลูกกา จ.ปทุมธานี
อาการสำคัญ : มีก้อนยื่นออกมาจากทวารหนัก 1 ปี

ประวัติปัจจุบัน : 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกว่ามีก้อนยื่นออกมาจากทวารหนัก กดเจ็บเล็กน้อย ก้อนยื่นออกมา เวลาเบ่งสามารถดันกลับเข้าไปได้ ไม่มีถ่ายเป็นมูก เป็นเลือด ไม่มี ท้องผูกหรือท้องเสีย ไม่มีอาการเจ็บที่ทวารหนัก ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่สามารถคลำก้อนได้ในท้อง ไม่มีเบื่ออาหาร น้ำหนักลด ปัสสาวะปกติดี

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล รู้สึกว่าก้อนโตขึ้น และยื่นมากขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต : ปฏิเสธโรคประจำตัวใดๆ
ประวัติส่วนตัว : ไม่ดื่มสุรา แต่สูบบุหรี่มา 30 ปี วันละ 2-3 มวน

ตรวจร่างกาย :
Vital sign : Blood pressure 120/70 mmHg, Body temperature 37°C, Pulse Rate 72/min, Respiratory Rate 20/min
General appearance : A Thai female, good consciousness, not pale, no jaundice
HEENT : no pale conjunctiva, anicteric sclera, no lymphadenopathy
Heart & Lung : within normal limit
Abdomen : globular shape, soft , not tender, no guarding, no hepato-splenomegaly, no palpable abnormal mass, normoactive bowel sound
Extremity : no edema
Per- rectal examination : no external haemorrhoid, no skin lesion , normal sphincter tone, well-circumscribed submucosal mass 3 cm in diameter, smooth surface, firm consistency at anterior wall (12 o' clock), mild tenderness at mass, no bleeding
Proctoscopy : submucosal mass 3 cm in diameter, smooth surface, normal mucosa, 2 cm from anal verge

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hb 12.6 g/dl Hct 35.5 vol% WBC
5,300/mm³ Plt 242,000/mm³ PMN 66% Lym 30%
Mono 4 %

Blood sugar 97 mg/dl BUN 11.0 mg/dl
Creatinine 0.8 mg/dl

Sodium 140 mmol/L Potassium 4.2
mmol/L Bicarbonate 30.1 mmol/L Chloride 104
mmol/L

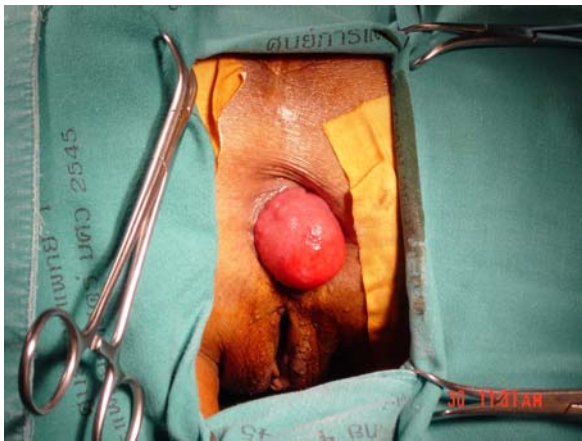
Chest x-ray : within normal limit

EKG : within normal limit

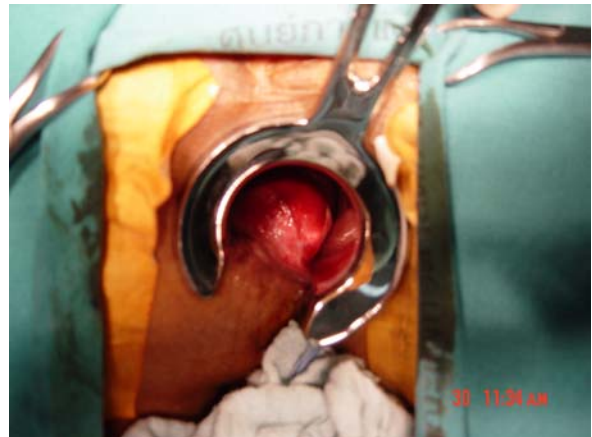
Diagnosis : Submucosal mass at anal canal

การดูแลรักษา

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยก่อนการผ่าตัด
ว่าเป็น submucosal mass ที่ทวารหนัก และได้รับ
การผ่าตัดโดยวิธี transanal excision under spinal
anesthesia ดังรูปที่ 1-4 หลังผ่าตัดผู้ป่วยปกติดี
ถ่ายอุจจาระได้ตามปกติ ไม่มีถ่ายเป็นเลือด กลับ
อุจจาระได้อยู่โรงพยาบาล 2 วันจึงให้กลับบ้าน
หลังจากนั้นผู้ป่วยไม่ได้มาติดตามการรักษา



รูปที่ 1



รูปที่ 2



รูปที่ 3



รูปที่ 4

รูปที่ 1-4 แสดงขนาดและลักษณะของก้อนที่บริเวณทวารหนัก

ผลชิ้นเนื้อ (Pathological Diagnosis) รูปที่ 5-10

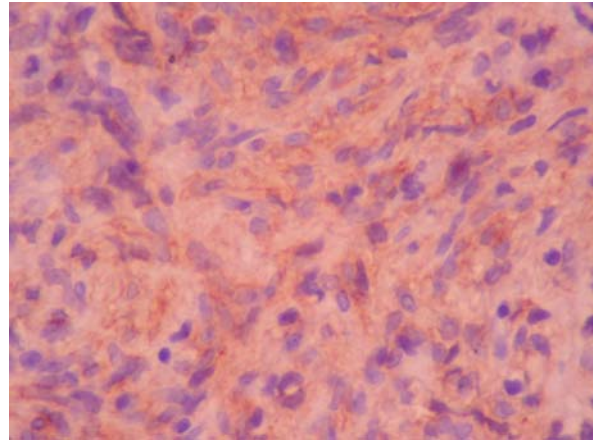
Soft tissue mass, anal canal, excision :

- spindle cell tumor, consistent with gastrointestinal stromal tumor
- CD117 and CD34 : significantly positive
- SMA : negative
- S-100 protein : scattered individual stain

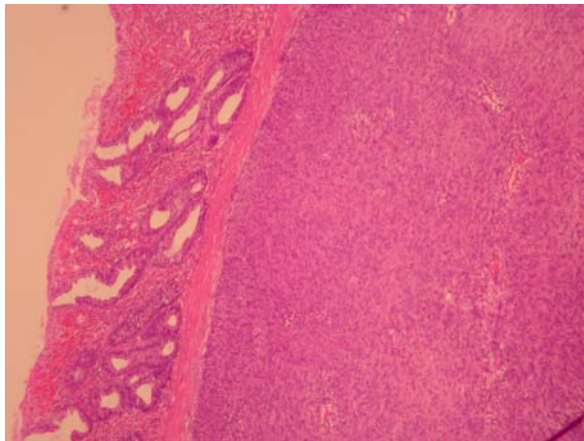
Microscopic finding :

sections of the mass reveal interlacing bundles of oval, pump to spindle-shaped cells arranged in whorling and streaming fashions.

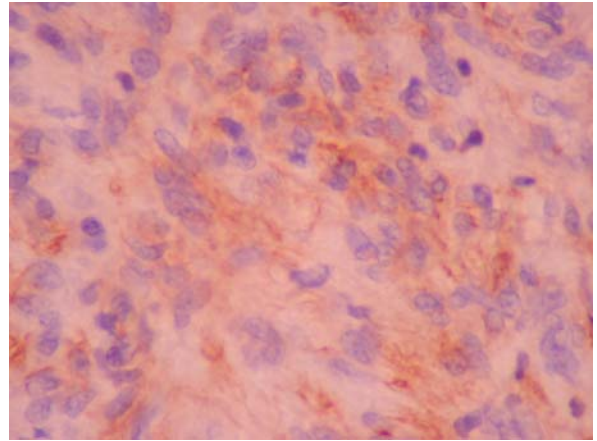
Mitosis is about 1-10/10HPF



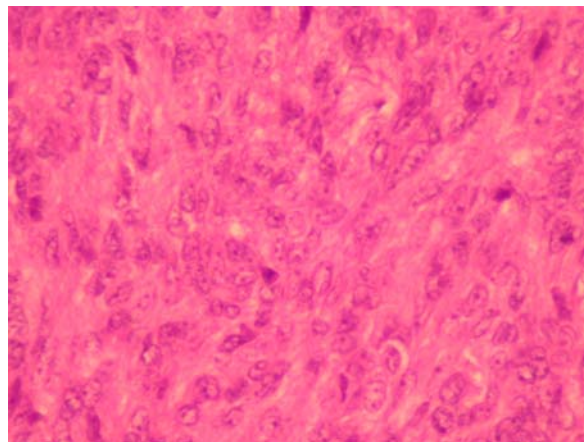
รูปที่ 7 แสดง histology ของก้อน ด้วยวิธีย้อมพิเศษดู CD 117 ซึ่งให้ผลบวก



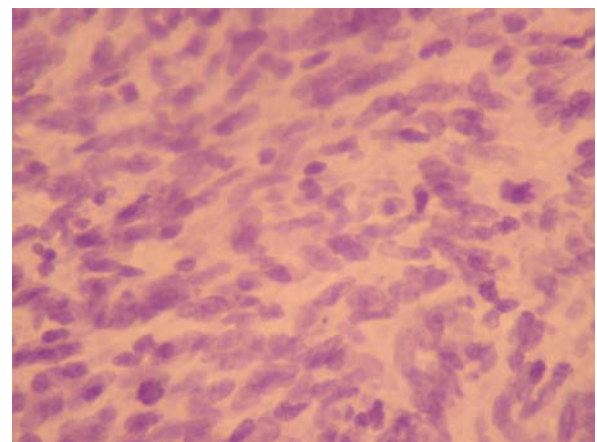
รูปที่ 5 แสดง histology ของก้อนขนาด 10 เท่า ด้วยวิธี H&E stain



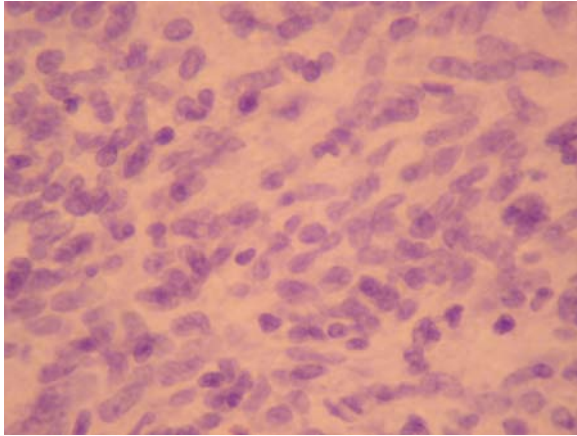
รูปที่ 8 แสดง histology ของก้อน ด้วยวิธีย้อมพิเศษดู CD34 ซึ่งให้ผลบวก



รูปที่ 6 แสดง histology ของก้อนขนาด 40 เท่า ด้วยวิธี H&E stain



รูปที่ 9 แสดง histology ของก้อน ด้วยวิธีย้อมพิเศษดู actin ซึ่งให้ผลลบ



รูปที่ 10 แสดง histology ของก้อน ด้วยวิธีย้อมพิเศษ
ดู S100 ซึ่งให้ผลลบ

บททวนวรรณกรรม

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) เป็นเนื้องอกที่พบไม่บ่อย (rare tumor) ที่เกิดขึ้นมาจาก mesenchymal cell ของ gastrointestinal tract และอาจพบอยู่นอก GI tract ได้ เช่น mesentery หรือ omentum ในปัจจุบันเราได้แยก GISTs ออกจากกลุ่ม smooth muscle tumors และ Schwann cell tumors โดยการดู immunohisto chemistry ได้

อุบัติการณ์

GISTs พบได้ประมาณ 10-20 รายต่อประชากรล้านคน และพบได้ร้อยละ 5-10 ของ all sarcoma และเป็นร้อยละ 1 ของ มะเร็งของทางเดินอาหาร³ พบได้พอๆกันทั้งสองเพศ แต่บางรายงานพบในผู้ชายมากกว่าร้อยละ 70² อายุเฉลี่ยประมาณ 50-60 ปี³ ส่วนใหญ่ GISTs พบได้ประปราย (sporadic case) แต่อาจมีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ (familial case) ได้ เช่น Carney triad (gastric stromal sarcoma, extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma)⁹ ตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่ กระเพาะอาหารร้อยละ 60-70 ถ้าใส่เล็กร้อยละ 25-35 (duodenum ร้อยละ 10-20 jejunum ร้อยละ 27-35 ileum ร้อยละ 27-53) ถ้าใส่ใหญ่ ร้อยละ 5 หลอดอาหารน้อยกว่าร้อยละ 5 omentum, mesentery

หรือ retroperitoneal น้อยกว่าร้อยละ 5^{2,3,4} ขนาดของ GISTs พบได้ตั้งแต่ขนาดเล็กๆ เป็นมิลลิเมตรจนถึง 40 เซนติเมตร พบว่า ร้อยละ 95 มักเป็นก้อนเดี่ยว และร้อยละ 10-40 อาจจะ invade organ ข้างเคียงได้

อาการและอาการแสดง

อาการของ GISTs มักมาด้วยหลายอาการ เป็นได้ตั้งแต่ไม่อาการผิดปกติไปจนกระทั่งมีอาการมาก ผู้ป่วยที่มีอาการส่วนใหญ่จะมีอาการ ปวดท้อง แน่นท้อง ท้องอืด ไม่สบายท้อง อาจคลำได้ก้อนในท้อง บางทีอาจจะมี tumor ulceration ทำให้เกิด tumor bleeding, hematemesis or melena หรืออาจจะมี rare symptoms เช่น obstruction, perforation, dysphagia^{2,4,10,11,12}

Malignant GISTs ส่วนใหญ่จะแพร่กระจายไปที่ ตับร้อยละ 50-65 peritoneum ร้อยละ 21-43 ปอดและกระดูกร้อยละ 10 มีส่วนน้อยที่ไป regional lymph nodes น้อยกว่าร้อยละ 10^{2,4,10,11,12}

Histopathology and immunohistochemistry

ทางจุลพยาธิวิทยา ของ GISTs สามารถแบ่งออกได้ 2 กลุ่ม : spindle cell GISTs ร้อยละ 70 และ epitheloid GISTs ร้อยละ 30 spindle cell GISTs จะมีลักษณะของ nuclear palisading หรือ perinuclear vacuolization pattern ส่วน epitheloid GISTs จะมีลักษณะเป็นได้ทั้ง solid pattern และ myxoid pattern

Mitotic figures ยังสามารถบอก histologically grade ของ GISTs ได้โดย ถ้า mitotic figures น้อยกว่า 1/50 HPFs (high-powered fields) แสดงถึง benign ถ้าเท่ากับ 1-5/10 HPFs แสดงถึง potential malignancy ถ้าในรายที่มากกว่า 5/10 HPFs แสดงถึง malignancy ถ้ามากกว่า 10/10 HPFs แสดงถึง high-grade malignancy³ นอกจาก mitotic figures แล้ว tumor size สามารถบอก grade ของ GISTs ได้ โดย tumor ที่ใหญ่ขึ้นจะมี mitotic figures ที่มากขึ้น

ทาง immunohistochemistry สามารถแยก GISTs ออกจาก smooth muscle neoplasm (leiomyomas, leiomyosarcoma) และ Schwannomas ได้ โดย GISTs ส่วนใหญ่จะมี CD117, CD34 antigen ให้ผลบวก ประมาณร้อยละ 72-94 และร้อยละ 70-78 ตามลำดับ และมี smooth muscle actin (SMA) ให้ผลบวกร้อยละ 20-30 ให้ผลบวกของ desmin ร้อยละ 5-10 ให้ผลบวกของ S-100 protein ร้อยละ 10 ส่วน smooth muscle neoplasm (leiomyomas, leiomyosarcoma) จะมี smooth muscle actin (SMA) และ desmin จะให้ผลบวก แต่ CD117, CD34 จะให้ผลลบ ส่วน Schwannomas จะให้ผลบวกของ S100 protein แต่ CD117, CD34 จะให้ผลลบ ตามตารางที่ 1^{2,4,10,11,12}

แอนติเจน CD117 หรือ KIT สร้างจาก c-kit gene (chromosome 4q11-21) ซึ่งมี tyrosine kinase receptor เป็นส่วนประกอบอยู่ ถ้ามี mutation ของยีน CD117 มักจะเป็น malignant behavior นอกจากพบ ผลบวกของ CD117 ใน GISTs แล้วยังสามารถพบผลบวกของ CD117 ได้ใน non-GI tumor เช่น melanoma, clear cell sarcoma, small cell lung carcinoma, Ewing's sarcoma, anaplastic large cell lymphoma, Reed-Sternberg cells, AML, seminoma, glioma และ endometrial carcinoma

นอกจากนี้ยังเชื่อว่า GISTs เกิดจากเซลล์ที่เรียกว่า interstitial cell of Cajal (ICCs) ซึ่งเป็น GI pacemaker cells ที่ทำหน้าที่ intestinal motility และ peristalsis ซึ่งพบบริเวณ myenteric plexus ทั้ง ICCs และ GISTs จะให้ผลบวกของแอนติเจน CD117 และ CD34

ตารางที่ 1 แสดงผลของ immunohistochemistry ของโรคต่างๆ

	CD117 (KIT)	CD34	SMA	Desmin	S100
GISTs	+	+ (70-80%)	+ (20-30%)	+ (5-10%)	+ (10%)
smooth muscle neoplasm	-	+ (10-15%)	+	+	-
Schwannomas	-	+	-	-	+

GIST : GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

การวินิจฉัย

ส่วนใหญ่ GISTs เป็น submucosal mass และเจริญแบบ endophytically ใน gastric GISTs สามารถวินิจฉัยด้วยการตรวจ endoscopic examination จะพบ smooth protrusion ของ bowel wall อาจพบอาการของเลือดออก หรือ ulceration ได้ นอกจากนี้ การตรวจด้วย endoscopic ultrasound อาจพบ hypoechoic mass ที่ชั้นของ muscularis propria ของ gut wall ส่วน ultrasonography, computed

tomography (CT scan) และ magnetic resonance imaging (MRI) ใช้ในการ detect exophytic gastric GISTs และ GISTs ของ small bowel and colon นอกจากนี้ยังสามารถดู primary tumor extension และ metastases ได้

การรักษาและการพยากรณ์โรค

ในปัจจุบันการผ่าตัดเป็นการรักษาที่ดีที่สุด โดยการทำ en-bloc resection แต่ไม่จำเป็นต้องทำ radical resection ส่วน radiotherapy ไม่มีบทบาทในการรักษา GISTs ส่วน chemotherapy มีการศึกษา

ของ Joensuu และคณะ 2001⁴ ที่ใช้ gene-product targeted therapy โดย ใช้ Imatinib mesylate (STI-571) ซึ่งเป็น selective inhibitor ของ tyrosine kinase ใช้ในการรักษา metastatic หรือ unresectable tumors ซึ่งได้ผลดีและมีผลข้างเคียงน้อย

การพยากรณ์โรคแตกต่างกันมากในแต่ละการศึกษาขึ้นกับการวินิจฉัย GISTs โดยเฉลี่ย 5 years survival ประมาณร้อยละ 28-43⁴

สรุป

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) เป็น mesenchymal tumor ของ gastrointestinal tract และ non-GI tract ส่วนใหญ่พบที่ กระเพาะอาหาร, ลำไส้เล็ก ส่วนน้อย พบที่ รูทวารหนัก GISTs มักไม่พบอาการผิดปกติอะไร หรืออาจลำไส้ก้อนในท้องแล้วแต่ขนาดของก้อน พบว่าการข้อม immunohistochemistry ใน GISTs จะพบผลบวกของแอนติเจน CD117 และ CD34 การวินิจฉัย สามารถทำได้ทั้ง endoscopy, ultrasonography, computed tomography และ magnetic resonance imaging การรักษา GISTs โดยการ ทำ adequate resection หรือในรายที่มีการแพร่กระจาย อาจใช้ gene-product targeted therapy (Imatinib mesylate) ในการรักษาซึ่งได้ผลดี

สำหรับผู้ป่วยรายนี้เป็น GIST ที่ ทวารหนัก ขนาด 3 เซนติเมตร ได้รับการผ่าตัด excision ผ่านทาง trananal หลังผ่าตัดไม่พบภาวะแทรกซ้อนใด

เอกสารอ้างอิง

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
2. Miettinen M, Furlong M, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1121-33.
3. Cryril Fisher. Pathology of Gastrointestinal stromal tumors. 2003 July.
4. Joensuu H, Robert PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.
5. Tan GY, Chong CK, Eu KW, Tan PH. Gastrointestinal stromal tumor of the anus. *Tech Coloproctol* 2003;7:169-72.
6. Fabio Guilherme Campos, Andrea Furlan Leite. Anorectal leiomyomas : report of two case with different anatomical patterns and literature review. *Rev. Hosp. Clin.FAC. MED. S. Paulo* 2004;59:296-301.
7. Vidarsdottir H, Moller PH, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Case report. *Laeknabladid* 2005;91:177-9.
8. Julintorn Somran, Samornmas Kanngurn, Suchat Porncharoenpong, Ongart lertkajorns. Anorectal Malignant Melanoma:report of two cases from Buddhachinnaraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1128-33.
9. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-52.
10. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002;38 suppl 5: S39-51
11. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *AmChir Gynaecol* 1998;87:278-81.
12. Miettinen M, Lasota J . Gastrointestinal stromal tumors : definition, clinical, histological immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 201;438:1-12