

มะเร็งกระเพาะอาหารชนิด Signet-Ring ที่มาด้วยเรื่อง Carcinomatous Meningitis: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

จิตภา ธรรมศิริ พ.บ.*

บทคัดย่อ: มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยพอควรในประเทศไทย อาการที่นำมาพบแพทย์ค่อนข้างหลากหลายไม่เฉพาะเจาะจง ผู้รายงานเสนอผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 37 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการปวดศีรษะนาน 2 เดือน และตามัวนาน 2 สัปดาห์ ตรวจร่างกายไม่พบสิ่งผิดปกติ จากการตรวจน้ำไขสันหลังพบว่าความดันของน้ำไขสันหลังสูงมาก ตรวจ CT scan และ MRI ของสมอง ไม่พบความผิดปกติ CSF cytology พบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง ผู้ป่วยเสียชีวิตจากปอดอักเสบก่อนที่จะได้รับการตรวจหาว่าเป็นมะเร็งจากที่ใด หลังจากการตรวจศพ (autopsy) พบว่าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด signet-ring cell carcinoma ซึ่งมีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง เยื่อหุ้มสมองรังไข่ มดลูก และกล้ามเนื้อหัวใจ ผู้ป่วยรายนี้เป็นตัวอย่างของมะเร็งกระเพาะอาหารที่มีอาการนำที่เป็นผลจากภาวะ carcinomatous meningitis ซึ่งพบเป็นรายแรกที่โรงพยาบาลมหาสารนครราชสีมาในระยะเวลา 9 ปีที่ผ่านมา

Abstract: Carcinomatous Meningitis from Asymptomatic Signet-Ring Carcinoma of the Stomach: a Case Report

Jidapa Thammasiri, M.D.

Department of Anatomical Pathology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2001;25:43-8.

Signet-ring cell carcinoma of the stomach is a fairly common malignant tumor in Thailand with marked variation of clinical presentation. I described a 37-year old female whose first manifestation was only neurologic symptoms compatible with carcinomatous meningitis. CT scan and MRI brain were normal. CSF cytology showed atypical cells with some degree of degeneration suggestive of malignancy. Postmortem examination of the patient revealed diffuse leptomeningeal infiltration by signet-ring adenocarcinoma and signet-ring adenocarcinoma of the stomach. The neoplasm also metastasized to regional lymph nodes, both ovaries, uterus and myocardium of right ventricle. The cause of death was lobar pneumonia of both lungs. This case is an unusual manifestation of carcinoma of the stomach resulting from carcinomatous meningitis. This is the first reported case in the last 9 years at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital.

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับต้น ๆ ในประเทศไทย อายุผู้ป่วยที่พบตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป แต่จะพบมากในกลุ่มอายุที่มากกว่า 50 ปี⁽¹⁾ จากสถิติของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2537-2543 พบผู้ป่วยเป็นเนื้องอกกระเพาะอาหารทั้งหมด 270 ราย จากการตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าเป็น benign neoplasm 16 รายที่เหลือ 254 ราย เป็น malignant neoplasm ซึ่งเกือบทั้งหมดเป็นชนิด adenocarcinoma ที่เหลือเป็น lymphoma และ sarcoma สาเหตุของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ปัจจุบันมีหลักฐานว่าการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ภาวะ hypochlorhydria และอาหารก็มีส่วนสำคัญในการเกิดมะเร็ง โดยเฉพาะอาหารรมควัน อาหารที่มีไนเตรทสูง เป็นต้น ลักษณะของพยาธิสภาพมี 2 แบบ คือ แบบเป็นก้อนชัดเจน (expanding carcinoma) และแบบไม่เป็นก้อนชัดเจน แต่จะแทรกอยู่ทั่วไปในผนังกระเพาะอาหาร (infiltrating carcinoma) ซึ่งแบบหลังนี้ทำให้ผนังกระเพาะอาหารหนาขึ้น แข็ง และไม่ยืดหยุ่น มีลักษณะคล้ายกระเปาะหนังที่เรียกว่า linitis plastica และมักเป็นเซลล์ชนิด poorly differentiated หรือ signet-ring cell adenocarcinoma ซึ่งมีการพยากรณ์โรคแย่กว่าแบบแรก เนื่องจากผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ในระยะที่มีการกระจายไปแล้ว การวินิจฉัยโดยปกติแล้วได้จากการทำ gastric biopsy แต่บางครั้งก็ได้จากการตรวจชิ้นเนื้อรังไข่เนื่องจากผู้ป่วยมาด้วยเรื่องก้อนที่รังไข่แล้วจึงตรวจพบภายหลัง ว่าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารเมื่อเวลาผ่านไประยะหนึ่งและพบบ่อยมากที่ผู้ป่วยจะมาด้วยเรื่องของ carcinomatous meningitis รายงานต่อไปนี้เป็นผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด signet-ring cell adenocarcinoma ที่มาพบแพทย์ด้วยอาการปวดศีรษะร่วมกับตามัวจนมองไม่เห็น ซึ่งเป็นผลจาก carcinomatous meningitis ที่วินิจฉัยได้หลังจากผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว โดยการทำ autopsy

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย คู่ อายุ 37 ปี ถูกรับไว้ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เนื่องจากอาการปวดศีรษะร่วมกับตามัวนาน 2 สัปดาห์ โดยก่อนหน้านี้นี้ 2 เดือน ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะมากบริเวณท้ายทอยร้าวมาที่กระบอกตาทั้งสองข้าง ลักษณะปวดตื้อ ๆ มีคลื่นไส้อาเจียนบางครั้ง ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบโรคมึนแต่อาการไม่ดีขึ้น 1 เดือนต่อมาได้มาตรวจอีกและได้รับการตรวจน้ำไขสันหลังและทำ CT scan ของสมองผลการตรวจไม่พบสิ่งผิดปกติแพทย์ จึงรักษาตามอาการและให้กลับบ้าน ต่อมาผู้ป่วยเริ่มมีอาการตามัวมากขึ้นเรื่อย ๆ ทั้ง 2 ข้าง จึงมาโรงพยาบาล

ตรวจร่างกายแรกรับ: good conscious, not pale, no jaundice, look weak, no stiffneck

Eye: visual acuity, no perception to light; pupil 4 mm in diameter, react to light, both eyes; eyeground, normal, no papilledema

Lymph node, not palpable

การตรวจระบบอื่น ๆ ไม่พบสิ่งผิดปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ: complete blood count, blood urea nitrogen, blood sugar และ electrolytes อยู่ในเกณฑ์ปกติ

Rheumatoid factor และ LE cell ได้ผล negative, ANF: positive ribosome pattern

CT scan และ MRI ของสมอง: normal study

ผู้ป่วยได้รับการตรวจน้ำไขสันหลังหลายครั้งพบว่าความดันน้ำไขสันหลัง (open CSF pressure) สูงเกือบทุกครั้ง จำนวนเซลล์ โปรตีน และน้ำตาล แสดงในตารางที่ 1 ส่วน CSF cytology ได้ส่งทั้งหมด 4 ครั้ง ดังที่แสดงผลในตารางที่ 2 ในระยะแรกผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย methylprednisolone แต่อาการไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังจากอยู่โรงพยาบาลได้ประมาณ 1 เดือน

ตารางที่ 1 ผลการตรวจน้ำไขสันหลัง

CSF findings	ระยะเวลาที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (วัน)							
	1	3	4	7	8	10	13	23
Open pressure (cmH ₂ O)	>60	>60	33	58	12	21	20	> 60
Closed pressure (cmH ₂ O)	30	38	24	11	9	14	14	13
Cell (per cu mm)	30	-	-	-	24	-	37	3
	mono100%				mono100%		mono100%	mono100%
Protein (mg/dL)	265	-	-	-	948.8	-	1,245	421.4
Sugar (mg/dL)	62.5	-	-	-	75.9	-	68.2	65
Indian ink	Negative	-	-	-	Negative	-	Negative	Negative

ผลการตรวจศพ

ผลจากการดูด้วยตาเปล่า สมองไม่พบสิ่งผิดปกติ กระเพาะอาหารมีผนังหนาและแข็งขึ้น (linitis plastica) และพบต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงโตขึ้น ขนาดประมาณ 2 cm รั้งไขทั้งสองข้างโตขึ้น ผิวขรุขระ ข้างขวาขนาด 10x6x3.7 cm ข้างซ้ายขนาด 4.5x3x2.3 cm ส่วนที่ปอด ผ่านหน้าตัดแล้วมีหนองซึมออกมาทั่วไปทั้งสองข้าง

ผลจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์

Brain: carcinomatous meningitis (meningeal carcinomatosis) (รูปที่ 2)

Stomach: signet-ring cell carcinoma (diffuse type) (รูปที่ 3) with angiolymphatic invasion and regional lymph node metastasis (mucin stain positive)

Ovary, both sides: metastatic signet-ring cell carcinoma (Krukenberg's tumor)

Cervix and uterus: metastatic signet-ring cell carcinoma in angiolymphatic spaces

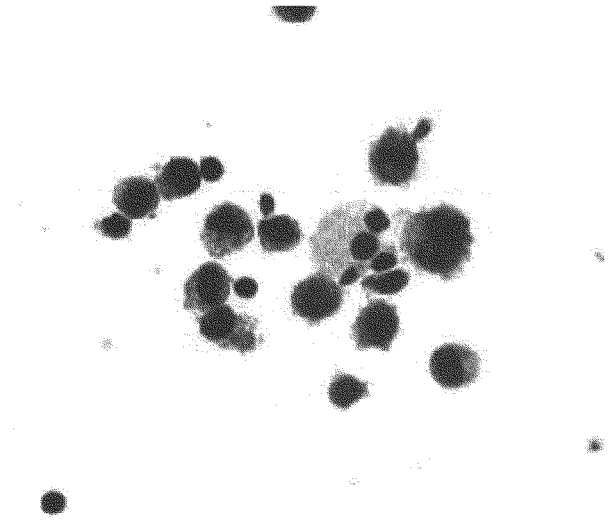
Heart: metastatic signet-ring cell carcinoma in myocardium of right venticle

Lung, both sides: lobar pneumonia

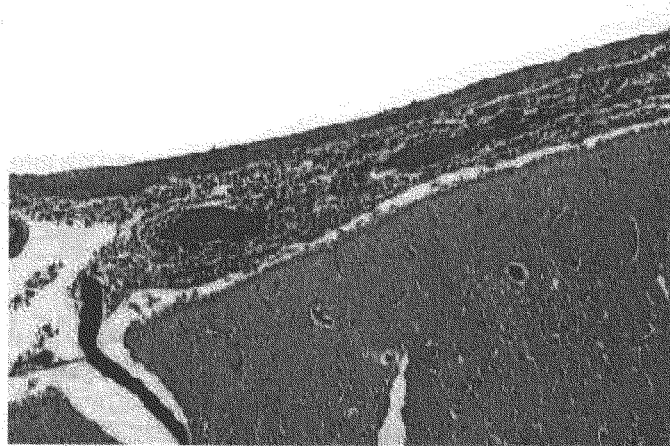
สรุปผลการตรวจศพผู้ป่วยรายนี้เป็น signet-ring cell carcinoma of stomach with metastasis to regional lymph nodes, leptomeninges, myocardium, ovaries and uterus และสาเหตุการตายคือ lobar pneumonia

ตารางที่ 2 ผลการตรวจ CSF cytology

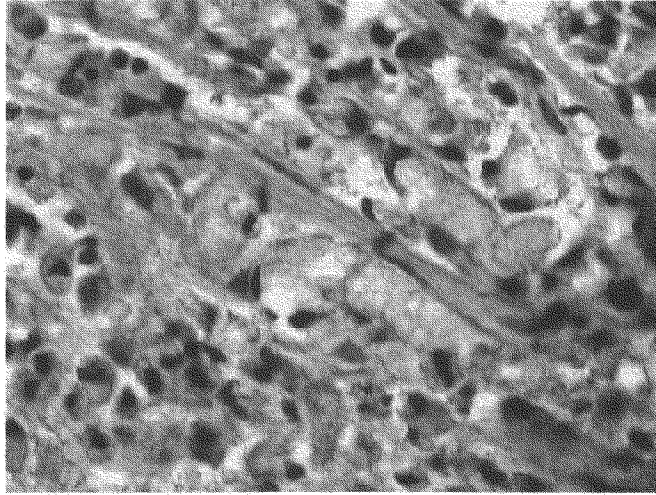
ครั้งที่	ระยะเวลาที่เข้ารับการรักษา (วัน)	ผลการตรวจ
1	2	Negative, no cell
2	8	Inflammation
3	13	Negative with a few cells showing degenerative change
4	14	Suggestive for malignant cells (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 เซลล์ผิดปกติในน้ำไขสันหลังจากการส่งตรวจ CSF cytology ครั้งที่ 4 เซลล์มีขนาดค่อนข้างเล็กแต่ nucleus/cytoplasmic ratio เพิ่มขึ้น และมี nucleolus ใหญ่ขึ้น cytoplasm เริ่มมีลักษณะของการเสื่อมสลาย (papanicolaou stain, x1000)



รูปที่ 2 Carcinomatous meningitis จะเห็นว่ามีเซลล์ผิดปกติแทรกอยู่เฉพาะบริเวณเยื่อหุ้มสมองเท่านั้น ส่วนเนื้อสมองด้านล่างปกติ (hematoxylin-eosin stain, x100)



รูปที่ 3 เซลล์มะเร็งที่แทรกอยู่ในผนังกระเพาะอาหาร โดยไม่มี glandular formation เซลล์มีลักษณะเป็น signet-ring cell คือนิวเคลียสถูกดันไปอยู่ด้านหนึ่งของเซลล์โดย intracytoplasmic mucin (hematoxylin-eosin stain, x1000)

วิจารณ์

ร้อยละ 90-95 ของมะเร็งในกระเพาะอาหารเป็น adenocarcinoma ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ โดยเฉพาะถ้าเป็น diffuse type จะมีอาการเมื่ออยู่ในระยะที่เป็นมากแล้ว เช่น ปวดท้อง เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ต่อมน้ำเหลือง supraclavicular ข้างซ้ายโต ovarian mass, hepatomegaly, ascites หรือมาด้วยเรื่องซิด เนื่องจากมะเร็งกระจายไปอยู่ที่ไขกระดูก⁽²⁾ การวินิจฉัยได้จากการทำ gastric biopsy ในรายที่สงสัย แต่ในผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยอาการปวดศีรษะก่อน ตามด้วยอาการตามัวจนมองไม่เห็นทั้งสองข้าง โดยที่การตรวจร่างกายไม่พบสิ่งผิดปกติ นอกจากนี้ผลการตรวจ CT scan และ MRI ของสมองก็ยังไม่พบผิดปกติ ทำให้การวินิจฉัยยากขึ้น จากการทำ autopsy ผู้ป่วยรายนี้สมองยังมีลักษณะปกติเมื่อมองด้วยตาเปล่าแต่เมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์จึงพบว่ามีเซลล์มะเร็งแทรกอยู่ทั่วไปใน leptomeninges ของทุก lobe รวมทั้งรอบ ๆ optic nerves ด้วยโดยที่ยังไม่รวมตัวเป็นก้อนและในเนื้อ

สมองก็ไม่มีเซลล์มะเร็ง ซึ่งเซลล์มะเร็งที่พบนี้มีลักษณะเช่นเดียวกับมะเร็งที่กระเพาะอาหารของผู้ป่วย และย้อมติดสี mucicarmine เช่นเดียวกัน ภาวะนี้เรียกว่า meningeal carcinomatosis หรือ carcinomatous meningitis⁽³⁾ มักพบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปอด เต้านม กระเพาะอาหาร และ malignant melanoma⁽⁴⁾ มีรายงานในผู้ป่วยบางรายว่าตรวจพบภาวะนี้ก่อนที่จะพบ primary tumor ที่ปอด ส่วนที่เต้านมมักพบ primary tumor ก่อนแล้ว⁽⁵⁾

อาการของ meningeal carcinomatosis ได้แก่ mental clouding, headache and progressive cranial nerve deficit การตรวจที่จะช่วยวินิจฉัยภาวะนี้ได้ก็คือการพบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลังโดยการส่งตรวจ cytology และการตรวจ neuroimaging study ที่พบว่ามี leptomeninges thickening and contrast enhancement⁽⁴⁾ ในผู้ป่วยรายนี้ปริมาณเซลล์ที่ infiltrate ยังไม่หนาแน่นมากนัก neuroimaging study จึงยังเป็น normal study แต่

จากการตรวจ cytology ของน้ำไขสันหลังพบเซลล์ที่สงสัยว่าจะเป็นเซลล์มะเร็ง 1 ครั้งจากการตรวจ 4 ครั้ง คือครั้งที่ 4 โดยทั่วไป sensitivity ของการตรวจ CSF cytology จะอยู่ประมาณร้อยละ 60 เท่านั้น⁽⁵⁾ การที่ได้รายงานผลเป็น negative for malignant cell จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยมีเซลล์มะเร็งหรือไม่ การส่งตรวจทันทีหลังจากการเจาะหรืออย่างช้าไม่เกิน 2 ชั่วโมง⁽⁶⁾ จะมีส่วนช่วยเพิ่ม sensitivity เนื่องจากเซลล์ใน CSF สลายตัวเร็วมาก ถ้าส่งช้า cell จะมี degenerative change ทำให้แปลผลไม่ได้ อาจต้องให้ผลเป็น unsatisfactory specimen ทั้งที่มีเซลล์ออกมาให้เห็น หรือให้การวินิจฉัยได้เพียง suspicious for malignant cell ซึ่งก็ยังไม่อาจสรุปได้ว่าผู้ป่วยมีเซลล์มะเร็งหรือไม่ นอกจากนี้สาเหตุอีกอย่างหนึ่งของ false negative ก็คือ cell degeneration จนไม่พบ cell เลยซึ่งพบในรายที่เจาะทิ้งไว้นานมากกว่าจะส่งมาถึงห้องปฏิบัติการเซลล์วิทยา

สรุป

มะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นมะเร็งชนิดหนึ่งที่มีอาการแสดงได้หลากหลาย แต่ที่มาด้วยอาการของ carcinomatous meningitis เพียงอย่างเดียวเช่นในผู้ป่วยรายนี้พบได้น้อยมาก⁽⁷⁾ การส่งตรวจ CSF cytology เป็นการตรวจที่ช่วยนำไปสู่การวินิจฉัยโรคได้โดยไม่ต้องใช้เครื่องมือที่ยุ่งยากมากนัก แต่ต้องการความรู้ในการเตรียมถึงส่งตรวจที่ดี และการนำส่งสิ่งส่งตรวจที่รวดเร็วเพื่อป้องกันการเสื่อมสลายของเซลล์ ในการแปลผลที่อ่านเป็น negative หรือ inflammation ก็ควรคำนึงถึง

ปัจจัยเหล่านี้ด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณ นพ.ปณิธาน วิศาลสวัสดิ์ กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาควิภาค โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ที่ได้ช่วยถ่ายรูป microscopic และช่วยปรับปรุงแก้ไขรายงานนี้

เอกสารอ้างอิง

1. วิญญู มิตรานันท์. พยาธิวิทยาภาควิภาค. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โอเอส พรินต์ติ้งเฮาส์; 2538. หน้า 138.
2. Skarin AT. Atlas of diagnostic oncology. 2nd ed. Boston: Mosby-Wolfe 1996. p. 117-23.
3. Gonzalez-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. Cancer 1976;37:2906-11.
4. Burger PC, Scheithauer BW. Metastatic and secondary neoplasms. In: Rosai J, Sobin LH, editors. Tumor of the central nervous system. Washington, D.C.: Armed Force Institute of Pathology; 1994. p. 415-26.
5. Atkinson BF. Atlas of diagnostic cytopathology. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 244-5.
6. ศิวาลัย ธนภัทร. เซลล์วิทยา-นรีเวช. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: รวีกานต์; 2534. หน้า 316.
7. Deeb LS, Yamout BI, Shamseddine AI, Shabb NS, Uthman SM. Meningeal carcinomatosis as the presenting manifestation of gastric adenocarcinoma. Am J Gastroenterol 1997; 92:329-31.
8. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 7th ed. St. Louis: CV Mosby; 1989. p. 487-514.