

มะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์

โกสินทร์ วิระษร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000

Cancer During Pregnancy

Kosin Wirasorn

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand.

มะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์พบได้ไม่บ่อยแต่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย ทารกและครอบครัวอย่างมาก ปัจจุบันมีแนวโน้มพบได้มากขึ้น มะเร็งปากมดลูก มะเร็งผิวหนังชนิด melanoma มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งลำไส้ใหญ่ พบได้บ่อยตามลำดับ การวินิจฉัย และประเมินระยะของโรคทำได้ยาก เนื่องจากอาการและอาการแสดงหลายอย่างของมะเร็งแยกได้ยากจากอาการของสตรีตั้งครรภ์ปกติ การตรวจร่างกายอาจแปลผลได้คลาดเคลื่อนเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาระหว่างการตั้งครรภ์ รวมทั้งข้อจำกัดในการส่งตรวจทางรังสีวินิจฉัยโดยเฉพาะผลกระทบต่อรังสีต่อทารก ส่งผลให้การวินิจฉัยล่าช้าและมักพบผู้ป่วยในระยะลุกลาม หลักการรักษาระยะเริ่มต้นจากอายุครรภ์ของผู้ป่วย ระยะของโรค และสภาพของผู้ป่วย ไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์พยายามหลีกเลี่ยงการรักษาถ้าเป็นไปได้ โดยเฉพาะเคมีบำบัด เพราะมีผลต่อการสร้างอวัยวะต่างๆ และ teratogenesis ในไตรมาสสองสามารถให้การรักษาได้แต่เพิ่มความเสี่ยงแก่ทารก ได้แก่ การเจริญเติบโตช้าในครรภ์ ทารกตายในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักน้อยกว่าปกติ การกดไขกระดูกในมารดาและทารก ส่วนไตรมาสสามอาจให้การรักษาทันทีหรือเริ่มการรักษาภายหลังการคลอดขึ้นอยู่กับระยะของโรค สำหรับรังสีรักษาพิจารณาให้หลังคลอด โดยปัจจัยที่ส่งผลของรังสีต่อทารกได้แก่ ปริมาณรังสีที่ได้รับ ขอบเขตการได้รับรังสี ระยะห่างของของทารกกับแหล่งให้พลังงานรังสี การหุ้มเพื่อป้องกันรังสี (shielding) เป็นต้น นอกจากนี้มะเร็งในภาวะตั้งครรภ์ส่งผลต่อสภาพจิตใจต่อผู้ป่วยอย่างมาก ก่อให้เกิดความเครียดและกระตุ้นให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดได้ ดังนั้นแพทย์ที่ดูแลควรดูแลสภาพจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัวร่วมกับการดูแลรักษา **คำสำคัญ:** มะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ มะเร็ง การตั้งครรภ์ การดูแลรักษา

Cancer during pregnancy is rare, but it leads to high morbidity and mortality in both mother and fetus. The estimated incidence is increasing. Cervical carcinoma, malignant melanoma, breast cancer, lymphoma, leukemia and colorectal cancer are common cancers occurred during pregnancy respectively. Diagnosis is usually delayed because clinical manifestations of cancer are similar to physiologic symptoms of pregnancy. The diagnostic investigations are restricted due to exposure to ionizing radiation. Consequently, pregnant cancer patients are frequently found in advanced stage. Management depends on gestational age, stage of cancer, and performance status of patients. First trimester is an organogenesis period of fetus. In this period, treatment, such as chemotherapy or radiation, should be avoided due to high risk for teratogenesis. Chemotherapy is rather safe during the second and third trimester; however, it is associated with higher risk of fetal growth retardation, still birth, premature birth and maternal/fetal myelosuppression. Delay treatment until delivery may be an option for cancer patients who are diagnosed during the third trimester. Radiotherapy should be postponed until delivery because embryonic tissue is highly sensitive which possibly leads to teratogenesis and other abnormalities such as malformation, preterm delivery, and intrauterine growth retardation. The effective fetal dose depends on size of radiation field, target dose, distance from fetus to edge of the field, shielding measures and specific radiation machine and leakage. Psychological problem is commonly found in cancer pregnant patients especially in patients whose pregnancy are terminated. A multidisciplinary team including oncologist, obstetricians, surgeons, neonatologists,

psychologists and social worker is necessary in management of cancer during pregnancy.

Keywords: cancer during pregnancy, cancer, pregnancy, chemotherapy, radiation, management

ศรีนครินทร์เวชสาร 2555; 27(2): 189-98 • Srinagarind Med J 2012; 27(2): 189-98

บทนำ

การวินิจฉัยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์เป็นการวินิจฉัยที่ส่งผลกระทบต่อชีวิตผู้ป่วยอย่างมาก รวมทั้งครอบครัวของผู้ป่วย และแพทย์ผู้ดูแล ในปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งระหว่างตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นเนื่องจากค่านิยมของสังคมที่แต่งงานและมีบุตรช้า การตัดสินใจในการดูแลผู้ป่วยเป็นสิ่งที่ซับซ้อนต่อแพทย์ผู้ดูแลอย่างยิ่ง ไม่ว่าจะเป็นการประเมินสถานะทั่วไปของผู้ป่วย ทารกในครรภ์ ระยะของโรครวมทั้งแนวทางการรักษา อีกทั้งมิติทางสังคมและกฎหมายการยุติการตั้งครรภ์ บทความนี้จึงได้ทบทวนการดูแลผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ ในแง่ระบาดวิทยา การวินิจฉัย และการรักษา ของโรคมะเร็งที่พบบ่อย

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์พบประมาณ 1:1,000 ของสตรีมีครรภ์ และลดลงในประเทศที่กำลังพัฒนาเนื่องจากอายุการตั้งครรภ์น้อยกว่า¹ อายุที่พบผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ประมาณ 35-40 ปี² การศึกษาพบว่าภาวะตั้งครรภ์ไม่ได้ส่งเสริมให้อุบัติการณ์มะเร็งสูงขึ้นแต่อยู่ที่มากขึ้นทำให้เกิดมะเร็งเพิ่มขึ้น มะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสองของผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์³ ดังนั้นหากติดตามการดูแลสตรีตั้งครรภ์อย่างใกล้ชิดอาจทำให้วินิจฉัยมะเร็งได้มากขึ้น มะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งผิวหนัง มะเร็งเต้านม และที่พบบได้น้อยได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งรังไข่ มะเร็งทางเดินอาหารและมะเร็งทางเดินปัสสาวะ^{1,2}

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบบได้น้อย พบได้ร้อยละ 1-5 หรือประมาณ 1:200-1,000 ของสตรีตั้งครรภ์ต่อปี เนื่องจากมีการตรวจภายในระหว่างฝากครรภ์จึงทำให้พบมะเร็งระยะที่ 1 มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ตั้งครรภ์⁴ มะเร็งเต้านมพบเป็นอันดับสองโดยมีอุบัติการณ์ 1:3,000-10,000 ลักษณะมะเร็งเต้านมคล้ายกับที่พบในผู้ป่วยอายุน้อย ได้แก่ poor differentiation ไม่ติดตัวรับฮอร์โมน (hormone-receptor negative) มะเร็งจะมีลักษณะรุกรานและแพร่กระจายได้บ่อยกว่า เนื่องจากพบยีนที่ผิดปกติร่วมด้วย ได้แก่

BRCA1/2, p53, PTEN โดยพบได้ร้อยละ 0.76-3.8⁵ มีการศึกษาในประเทศสวีเดนรายงานว่าผู้ป่วยหญิงที่เป็นพาหะยีน BRCA1/2 พบความเสี่ยงของเกิดมะเร็งเต้านมในระหว่างการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นเนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนที่เพิ่มขึ้นส่งเสริมการเกิดมะเร็งได้⁶ มะเร็งผิวหนังชนิด melanoma อุบัติการณ์ในปัจจุบันมากขึ้นเรื่อยๆทุกกลุ่มอายุรวมทั้งอายุน้อย โดยมีปัจจัยก่อโรคที่สำคัญคือ รังสีอัลตราไวโอเล็ตในสตรีตั้งครรภ์มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:1,000-10,000 ต่อปี มะเร็งเม็ดเลือดขาวพบบได้น้อย ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งชนิด acute myelogenous leukemia (AML) มากกว่า acute lymphoblastic leukemia (ALL)⁶ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's disease (HD) และ non-Hodgkin lymphoma (NHL) พบได้บ่อยในระหว่างอายุ 20-50 ปี โดยพบ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด HD มากกว่า NHL¹ มะเร็งรังไข่พบบได้น้อยเช่นกันและส่วนใหญ่เป็นชนิด germ cell tumor⁶ สำหรับมะเร็งลำไส้ใหญ่พบบได้น้อยมากและมักพบความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมด้วย เช่น familial adenomatous polyposis ที่พบความผิดปกติของยีน APC หรือ non-polyposis colorectal cancer syndrome ที่พบความผิดปกติของยีน mismatch repair เช่น MLH1, MSH2 เป็นต้น

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ทำได้ยากด้วยปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ ข้อจำกัดในการตรวจภาพถ่ายรังสีเนื่องจากผลของรังสีต่อทารก สรีระที่เปลี่ยนแปลงจากการตั้งครรภ์ทำให้ตรวจร่างกายทำได้ยาก เช่น การคลำต่อมน้ำเหลือง ผิวหนัง เต้านม ตับและม้าม

การตรวจทางเนื้อเยื่อได้แก่ fine needle aspiration (FNA) หรือ biopsy สามารถทำได้และปลอดภัย การทำหัตถการด้วยยาสลบ ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ทำให้เกิดภาวะแท้งได้ร้อยละ 1-2¹⁰ การผ่าตัดใหญ่ สามารถทำได้แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อไปนี้แก่ทารกอย่างน้อย 2 เท่าได้แก่ เสียชีวิต (ร้อยละ 1-3) ภาวะทารกน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์มาตรฐาน และคลอดก่อนกำหนด¹¹ หัตถการต่างๆ ได้แก่ การส่องกล้องบริเวณหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร

(esophagogastroscope) การส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) การเจาะตรวจน้ำไขสันหลัง (lumbar puncture) และการเจาะไขกระดูก (bone marrow aspiration/ biopsy) เมื่อมีข้อบ่งชี้สามารถทำได้และปลอดภัย แต่ควรระมัดระวังการใช้เกินขนาดระหว่างการทำหัตถการ โดยเฉพาะยากลุ่มคลายกล้ามเนื้อและยาแก้ปวดกลุ่ม opioid ดังนั้นระหว่างการทำหัตถการควรมีการติดตามความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด (pulse oxymetry) เพื่อประเมินภาวะขาดออกซิเจนของมารดาและทารก

การวินิจฉัยโดยภาพทางรังสี พบว่ารังสีมีผลต่อทารก ได้แก่ การแท้ง การเสียชีวิตในครรภ์ (still birth) ความพิการตั้งแต่กำเนิด (malformation) การเจริญเติบโตช้า (growth retardation) และ เกิดมะเร็ง (carcinogenesis) ปัจจัยที่มีผลดังกล่าวคือ ปริมาณรังสีที่ได้รับ (dose) ขอบเขตการได้รับรังสี (field) และจำนวนครั้งที่ได้รับ (fractionation) มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การได้รับรังสีในระยะก่อนการฝังตัว (pre-implantation) และ ระยะฝังตัวของทารก (implantation) ทำให้ส่วนใหญ่เสียชีวิต หรือ อาจจะพัฒนาเป็นปกติ ตามกฎ "all or non" การรับรังสีอย่างน้อย 10 cGy ในระยะไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์สามารถทำให้เสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 50 โดยเฉพาะสัปดาห์ที่ 3-12 ซึ่งเป็นช่วงเวลาในการสร้างอวัยวะ (organogenesis) พบว่าการได้รับรังสีที่มากกว่า 10 cGy สามารถทำให้เกิด teratogenesis ดังนั้น ปริมาณรังสีที่ใช้ในไตรมาสแรกไม่ควรเกิน 10 cGy สำหรับไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครรภ์ เป็นระยะการเจริญเติบโตของทารก และความสมบูรณ์ของอวัยวะต่างๆ ยกเว้น สมองและอวัยวะที่ยังคงมีการเจริญต่อเนื่อง พบว่าการได้รับรังสีที่มากกว่า 25 cGy จะพบการเจริญเติบโตของทารกช้ากว่าปกติ ความพิการทางสติปัญญา (mental retardation) ความพิการของอวัยวะ และการคลอดก่อนกำหนด (preterm birth)¹

การวินิจฉัยโดยภาพทางรังสี เป็นสิ่งที่แพทย์ต้องพิจารณาอย่างรอบคอบเพราะผลข้างเคียงของรังสีต่อทารก โดยทั่วไปควรเลือกส่งตรวจโดยใช้รังสีน้อยกว่า 10 cGy ในไตรมาสแรก สามารถส่งตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอก และ อัลตราซาวด์ในช่องท้องเพื่อประเมินระยะของโรค ภาพถ่ายรังสีทรวงอกและ mammogram สามารถทำได้อย่างปลอดภัย สำหรับภาพถ่ายรังสีช่องท้อง radio nucleotide isotope scans และ computerized tomography (CT) ไม่ควรทำในกรณีที่ต้องการประเมินการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น เช่น สมอง ตับและกระดูก สามารถทำได้โดยใช้ MRI โดยเลือกวิธี non-enhanced MRI เพราะ gadolinium สามารถผ่านรกและทำให้เกิดความพิการของอวัยวะได้¹²

การรักษาด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งในระหว่าง การตั้งครรภ์

เคมีบำบัดออกฤทธิ์โดยทำลายโครงสร้างทางพันธุกรรมของเซลล์ เช่น โครโมโซมผิดปกติ การหายไปของชิ้นส่วนของโครโมโซม การกลายพันธุ์ของยีน (genes mutation) และวงจรของเซลล์หยุดทำงาน ก่อนให้ยาในผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างตั้งครรภ์ต้องพิจารณาหลายปัจจัย ได้แก่ ข้อมูลการทดลองในเซลล์เพาะเลี้ยงและสัตว์ทดลองในแง่ gene mutation, teratogenicity และ carcinogenesis ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่มีขนาดโมเลกุลน้อยกว่า 600 กิโลดาลตัน (kDa) ซึ่งสามารถผ่านทางรกและเข้าสู่ทารกได้ การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ในสตรีตั้งครรภ์ ได้แก่ การลดลงของการเคลื่อนไหวของลำไส้ การเพิ่มขึ้นของสารน้ำในเซลล์และในหลอดเลือด ระดับอัลบูมินลดลง และโปรตีนในการขับยาออกทางตับและไตเพิ่มขึ้น ส่งผลต่อประสิทธิภาพและพิษของยาที่เปลี่ยนแปลงไปรวมทั้งผลต่อทารกด้วย เช่น methotrexate มีการสะสมของยาใน third space ซึ่งพบมากขึ้นในภาวะตั้งครรภ์ จึงทำให้เกิดพิษได้มาก เป็นต้น ผลของเคมีบำบัดต่อทารกขึ้นกับ ชนิดของเคมีบำบัด ระยะเวลา ปริมาณยาที่ได้รับ และระยะการตั้งครรภ์

ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์หลังจากการปฏิสนธิ ซึ่งเป็นระยะที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลง และการสร้างอวัยวะต่างๆ ผลของยาต่อทารกมิได้หลากหลาย ตั้งแต่ไม่เกิดผลอะไร หรือทำให้หยุดการเจริญเติบโต และแท้งได้ ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ เคมีบำบัดมีผลต่อการสร้างอวัยวะต่างๆ และ teratogenesis มีการศึกษาถึงผลดังกล่าวว่าหากได้รับยาเคมีบำบัดเพียงหนึ่งตัว พบความเสี่ยงร้อยละ 10 และเพิ่มความเสี่ยงเป็นร้อยละ 20 หากได้รับยาเคมีบำบัดหลายตัว^{13,14}

ไตรมาสที่สองและสามเป็นระยะที่มีการสร้างอวัยวะได้สมบูรณ์แล้วเกือบทุกอวัยวะยกเว้น สมองและอวัยวะสืบพันธุ์ ผลของยาทำให้การทำงานของอวัยวะเสียไป การเจริญเติบโตช้าในครรภ์ ทารกตายในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักน้อยกว่าปกติ การกดไขกระดูกในมารดาและทารก นอกจากนี้ยังอาจส่งผลกระทบต่อทารกในเด็กได้แก่ เป็นหมันและระดับเซาว์ปัญญาลดลง

ยาในกลุ่ม antimetabolites โดยเฉพาะ metotrexate, aminopterin และยาในกลุ่ม alkylators เช่น cyclophosphamide, chorambucil, dacarbazine มีรายงานว่าสามารถทำให้เกิด teratogenicity สูงถึงร้อยละ 25 โดยเฉพาะในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์^{13,14} ยาในกลุ่ม vinca alkaloids และ antracyclins เป็นยาที่ปลอดภัย การให้ doxorubicin

ในปริมาณที่น้อยกว่า 70 มิลลิกรัมต่อตารางพื้นที่ผิว ไม่พบว่าเกิดพิษต่อหัวใจ (antracyclin-induced embryonal cardiotoxicity หรือ late cardiotoxicity) ในเด็กหรือวัยรุ่นที่เคยได้รับยาหลังไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์¹³ epirubicin เป็นยาในกลุ่ม antracyclins ซึ่งควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากคุณสมบัติของยาที่ละลายในไขมันได้มากกว่าทำให้ผ่านรกได้ดีและข้อมูลในการใช้มีจำกัด ในขณะที่ idarubicin มีการรายงานทำให้เกิดความพิการของหัวใจและหลอดเลือดในทารกได้ ผลของยา cisplatin ในผู้ป่วยตั้งครรภ์พบว่าอาจก่อให้เกิดการได้ยินผิดปกติรวมทั้งหัวใจและสมองผิดปกติ

ข้อจำกัดของการศึกษาผลข้างเคียงของเคมีบำบัดระหว่างตั้งครรภ์คือ ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการรายงานผู้ป่วย (case report) โดยส่วนมากผู้ป่วยจะได้รับเคมีบำบัดมากกว่า 1 ชนิดจึงสรุปได้ยากว่าเป็นผลจากเคมีบำบัดตัวใด Aviles และคณะ¹⁵ รายงานผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา 84 รายในช่วงอายุ 6-29 ปีที่เคยได้รับเคมีบำบัดระหว่างการตั้งครรภ์พบว่า เด็กที่เกิดมาไม่มีความแตกต่างในแง่การเจริญเติบโต การพัฒนาทางสมอง และระดับสติปัญญาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

นอกจากเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษามะเร็งแล้ว ยังมีการรักษาด้วยฮอร์โมนและยาที่ใช้รักษาประคับประคองอาการของผู้ป่วยด้วย ฮอร์โมน tamoxifen เป็นยาที่ทำให้เกิด teratogenic ในสัตว์ทดลองและมีรายงานในผู้ป่วย 50 รายพบความผิดปกติในทารก 10 ราย¹⁶ ดังนั้นจึงเป็นยาที่ควรใช้หลังคลอด ยาแก้ปวดไม่ว่าจะเป็นกลุ่ม opioid หรือ non-steroid anti-inflammation เป็นยาที่ปลอดภัยและมีผลต่อ teratogenicity น้อย opioid เป็นยาที่เมื่อใช้เป็นเวลานานทำให้ทารกติดต่อยาและสามารถติดได้ bisphosphonate เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และ bone metastasis ข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่ายาดังกล่าวสามารถผ่านรกและมีผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของแคลเซียมทำให้เกิดการพัฒนากระดูกของทารกผิดปกติได้ มีรายงานพบแคลเซียมต่ำในทารกในผู้ป่วย 2 รายที่ใช้ pamidronate¹⁷ ยาแก้คลื่นไส้และอาเจียน ได้แก่ ondansetron และ metoclopramide มีการศึกษาแบบไปข้างหน้า 2 การศึกษาพบว่า สามารถใช้อย่างปลอดภัยในระหว่างตั้งครรภ์และไม่มีผลต่อทารก^{18,19} erythropoietin สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยเพราะไม่สามารถผ่านรกได้และข้อมูล teratogenic มีน้อยมาก granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) มีการศึกษาในสัตว์ทดลองและการรายงานในผู้ป่วยพบว่าสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยเช่นกัน²⁰

ยากกลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งโมเลกุลเป้าหมายในเซลล์มะเร็ง (molecular targeted drugs) ซึ่งเป็นยาที่เริ่มมีการใช้มากขึ้น

ด้วยเหตุผลในแง่ประสิทธิภาพที่ดีและผลข้างเคียงน้อย เช่น trastuzumab (Herceptin[®]) เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ซึ่งออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (HER2) พบในมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของยีน HER2 มากกว่าปกติและมีแนวโน้มพบในผู้ป่วยตั้งครรภ์ได้บ่อย แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ามีการแสดงออกของยีนดังกล่าวในเนื้อเยื่อของทารก และยาสามารถผ่านรกได้ มีการรายงานในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาดังกล่าวพบภาวะ anhydramnios สูงขึ้น²¹ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างตั้งครรภ์ rituximab เป็น monoclonal chimeric IgG1 antibody ต่อ CD20 ของ B-lymphocyte มีการรายงานผู้ป่วย 2 รายว่าไม่พบความผิดปกติในทารก^{22,23} imatinib (Gleevec[®]) เป็นยาขนาดโมเลกุลเล็กซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ของ BCR/ABL C-KIT และ PDGFR และนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic myelogenous leukemia (CML) และ gastrointestinal stromal tumor (GIST) มีการรายงานในผู้ป่วยที่มีภาวะตั้งครรภ์ 3 รายจาก 2 การศึกษาพบว่า 2 รายคลอดทารกตามกำหนดแต่น้ำหนักตัวต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน และ 1 รายพบการแท้ง²⁴ จากข้อมูลเบื้องต้นพบว่าข้อมูลของ molecular targeted drugs มีค่อนข้างน้อย ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยระหว่างตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในไตรมาสแรก

รังสีรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะตั้งครรภ์

เนื้อเยื่อของทารกมีความไวอย่างมากต่อรังสี (ionizing radiation) ทำให้เกิดการเสียชีวิตของทารก ความพิการตั้งแต่กำเนิด การเจริญเติบโตช้า และผลต่อพฤติกรรมทางสมอง (neurobehavioral defect) ความผิดปกติดังกล่าวพบในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีขนาดมากกว่า 20 cGy ปัจจัยที่ส่งเสริมหรือป้องกันผลของรังสีต่อทารกได้แก่ ปริมาณรังสีที่ได้รับขอบเขตการได้รับรังสี ระยะห่างของของทารกกับแหล่งให้พลังงานรังสี การหุ้มเพื่อป้องกันรังสี (shielding) เป็นต้น²⁵

การฉายรังสีบริเวณเต้านมและบริเวณหน้าอกส่วนใหญ่มีปริมาณประมาณ 5000 cGy ทารกจะได้รับรังสีประมาณร้อยละ 0.1-0.3 ดังนั้นปริมาณรังสีที่มีผลต่อทารก (fetal dose) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในอายุครรภ์ต่างๆ มีความแตกต่างกัน เช่น หากไม่ได้ใส่ shield อายุครรภ์ 8 สัปดาห์ fetal dose ประมาณ 3 cGy อายุครรภ์ 24 สัปดาห์ fetal dose 20 cGy อายุครรภ์ 36 สัปดาห์ 140 cGy แต่ถ้าใส่ shield พบว่าทารกจะได้รับรังสีน้อยกว่า 5 cGy²⁶ ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

Hodgkin ปริมาณรังสีที่มีผลต่อทารกในไตรมาสแรกที่ได้รับรังสีบริเวณ คอหรือรักแร้ บริเวณช่องอก และ mantle field ประมาณ 2.8-24.5 cGy สำหรับไตรมาสที่สองและสาม fetal dose ประมาณ 2-50 cGy²⁷ มีหลายการศึกษาในมารดาที่ได้รับ การฉายแสงบริเวณเหนือกะบังลมไม่พบการเกิดมะเร็งใน ปริมาณรังสีที่มีผลต่อทารกน้อยกว่า 10 cGy ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้ มะเร็งสมองชนิด glioma ที่ได้รับรังสี 5,400-6,000 cGy การฉายแสงแบบประคับประคอง (palliative whole brain radiation) 3,000 cGy และการฉายแสงบริเวณศีรษะ และลำคอในผู้ป่วยระยะลุกลามของมะเร็งศีรษะและคอ 5,400-6,000 cGy

การยุติการตั้งครรภ์ (termination of pregnancy) พิจารณาเมื่อปริมาณรังสีที่มีผลต่อทารกมากกว่า 10 cGy นอกจากนั้นการเปลี่ยนเทคนิคการฉายรังสี เช่น ใช้เวลา ทั้งหมดนานขึ้นและลดขนาดรังสีต่อครั้งลง เป็นอีกวิธีที่ใช้ใน เวชปฏิบัติเพื่อลดผลกระทบต่อทารก

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์

ไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ หากการรักษา มะเร็งหวังผลหายขาดเช่น ระยะเริ่มต้นของมะเร็ง และการไม่สามารถ รอกการรักษาได้ ให้พิจารณายุติการตั้งครรภ์ แต่หากการรักษา ไม่ได้หรือไม่ได้หวังผลหายขาด (palliative) ควรให้เคมีบำบัด ในช่วงไตรมาสที่สองและสาม เพื่อลดความผิดปกติของ ทารก แต่อย่างไรก็ตามยังพบความเสี่ยงประมาณ 2 เท่าต่อ การเจริญเติบโตของทารกช้ากว่าปกติ ทารกตายในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด และการกดไขกระดูกในมารดา และทารก

สำหรับรังสีรักษา ควรพิจารณา รอจนกว่าหลังคลอด แต่หากการฉายรังสีไม่สามารถรอได้ รังสีแพทย์และนักฟิสิกส์ ทางการแพทย์คงต้องพิจารณาประเมินถึงปริมาณรังสีที่มี ผลต่อทารก ขอบเขตการได้รับรังสี พลังงานของรังสีที่ได้รับ และการหุ้มเพื่อป้องกันรังสี ปริมาณรังสีที่มีผลต่อทารก ควรน้อยกว่า 10-20 cGy แต่หากจำเป็นต้องฉายรังสี ในระหว่างการตั้งครรภ์ให้พิจารณาในไตรมาสสองซึ่งเป็นช่วง เวลาหลีกเลี่ยงผลต่อการสร้างอวัยวะที่สำคัญในไตรมาสแรก และหลีกเลี่ยงไตรมาสสามเพราะมดลูกอยู่ใกล้กับอวัยวะ เหนือกะบังลมที่จะฉายรังสี สำหรับวิธีการคลอด เช่น คลอด ทางช่องคลอดปกติ หรือการผ่าตัดคลอด ควรจะปรึกษา ในทีมสหสาขาวิชา ซึ่งประกอบด้วย แพทย์ทางมะเร็งวิทยา สูติแพทย์ และแพทย์ทารกแรกเกิด เคมีบำบัดควรหยุดก่อน สัปดาห์ที่ 35 ของการตั้งครรภ์ เพราะอาจทำให้เกิดเลือดของ ผู้ป่วยและทารกต่ำได้ ซึ่งส่งผลต่อการติดเชื้อและภาวะเลือด

ออกผิดปกติได้ ดังนั้นควรคลอดหลังจากได้รับเคมีบำบัดอย่าง น้อย 3 สัปดาห์เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงดังกล่าว การให้นม บุตร สามารถให้ได้หลังจากหยุดยาเคมีบำบัด 2-4 สัปดาห์ เพราะยาเคมีบำบัดหลายชนิดสามารถขับออกทางน้ำนมได้ โดยเฉพาะ cyclophosphamide, metotrexate, doxorubicin และ cisplatin มีรายงานพบภาวะเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ ในทารกของมารดาที่ได้รับยา cyclophosphamide และ ให้นมบุตร

การดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่พบบ่อยในระหว่างการตั้งครรภ์ มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer)

มะเร็งปากมดลูก พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งช่วงระหว่าง การตั้งครรภ์ อายุที่พบบ่อยคือ 30-35 ปี อาการที่พบบ่อยได้แก่ เลือดออกทางช่องคลอด ตกขาวผิดปกติ หรือมีอาการปวด ในอุ้งเชิงกราน แต่ผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์ส่วนใหญ่ ไม่มีอาการ มักวินิจฉัยได้จากการตรวจ Pap smear ที่ผิดปกติ และมักเป็นระยะเริ่มต้น (ระยะ IA-IIA พบได้ร้อยละ 80 ของ ผู้ป่วยในระหว่างการตั้งครรภ์)²⁸ อาจเนื่องจากการตรวจ ทางนรีเวชวิทยาบ่อยในระหว่างฝากครรภ์ การตั้งครรภ์จะพบ ลักษณะเซลล์ผิดปกติได้บ่อย ซึ่งอาจเกิดจากการเพิ่มจำนวน endocervical glandular epithelium ตามด้วย squamous metaplasia, lymphocytic infiltration การติดเชื้อ human papillomavirus (HPV) การที่ trophoblastic cells เคลื่อนเข้าไปในปากมดลูก ทำให้เกิด high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) เมื่อพบความผิดปกติจาก อาการทางคลินิกหรือผลทางเซลล์วิทยา ควรพิจารณาทำ colposcopy ร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา (ความไวร้อยละ 70-90) ซึ่งความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกจากการทำหัตถการพบได้น้อย (ร้อยละ 1-3)²⁹ การทำ conization หรือ loop-excision เพิ่มความเสี่ยง ได้แก่ เลือดออกทาง ช่องคลอด (ร้อยละ 5-15) การแท้ง (ร้อยละ 25) และการคลอดก่อนกำหนด (ร้อยละ 15)³⁰ การตัดชิ้นเนื้อเพื่อการ วินิจฉัยแบบ cone biopsy ควรระมัดระวังอย่างยิ่งเพราะมี ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้บ่อยดังนั้นควรทำ ในรายที่สงสัย microinvasive หรือ invasive จากผล biopsy หรือ colposcopy ชนิดของมะเร็งปากมดลูกที่พบส่วนใหญ่ เป็น squamous cell carcinoma (ร้อยละ 80-90) ที่เหลือ เป็น adenocarcinoma การตรวจเพื่อประเมินระยะของโรค ได้แก่ การตรวจร่างกายอย่างละเอียด ภาพถ่ายรังสีทรวงอก non-enhanced MRI บริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกราน

การดูแลผู้ป่วย CIN ควรติดตามอย่างใกล้ชิดด้วยการ ตรวจทางเซลล์วิทยาและ colposcopy มีรายงานแบบ

ย้อนหลังในผู้ป่วย grade I-III CIN ในระหว่างการตั้งครรภ์ พบว่าร้อยละ 84 สามารถหายได้เองหลังจากคลอด³¹ มีรายงานในผู้ป่วย 82 รายในระยะ IA พบว่าผู้ป่วยเลือกที่จะยังไม่รักษา มะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์พบว่าส่วนใหญ่โรคยังไม่กระจายและทำการรักษาหลังคลอดได้³² ผู้ป่วยที่มีความลึกของเซลล์มะเร็งน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร สามารถติดตามการรักษาและคลอดทางช่องคลอดตามปกติ ในผู้ป่วยที่มีความลึกของตัวโรคระหว่าง 3-5 มิลลิเมตร หรือมีการลุกลามสู่หลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลืองควรคลอดโดยวิธีผ่าตัดคลอดหลังจากที่ทารกมีความสมบูรณ์ประมาณสัปดาห์ที่ 32-36 สัปดาห์สำหรับการรักษาผู้ป่วยระยะ IA ในไตรมาสสองและสาม ควรรอหลังจากผู้ป่วยคลอดแล้ว

ระยะ IB-IVA ในไตรมาสแรกและสอง พิจารณายุติการตั้งครรภ์ และรีบให้การรักษา มะเร็งตามมาตรฐาน สำหรับในไตรมาสสามควรรักษาหลังจากคลอดทารกเมื่อสมบูรณ์ประมาณสัปดาห์ที่ 32-36 หรือให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดเพื่อควบคุมเซลล์มะเร็ง (neoadjuvant chemotherapy) ซึ่งสามารถให้ในไตรมาสสองและหลังคลอดจึงทำการผ่าตัดและฉายแสง พยากรณ์ของโรค มะเร็งปากมดลูกของผู้ป่วยในระหว่างการตั้งครรภ์พบว่าไม่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป

มะเร็งเต้านม (Breast cancer)

มะเร็งเต้านมพบได้บ่อยในหญิงวัยเจริญพันธุ์และในระหว่างการตั้งครรภ์ คำจำกัดความของมะเร็งเต้านมในระหว่างการตั้งครรภ์จะแตกต่างจากมะเร็งชนิดอื่น คือ จะนับถึงหลังคลอด 1 ปี อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยประมาณ 33 ปี อาการส่วนใหญ่คล้ายได้ก่อนไม่เจ็บ (มากกว่าร้อยละ 80-90) อาการอื่นๆ พบได้ไม่บ่อย ได้แก่ เลือดออกทางน้ำนม การตั้งรังของหัวนมที่ผิดปกติ การอักเสบของก้อนมะเร็ง ภาวะตั้งครรภ์ทำให้ตรวจเต้านม คอ และรักแร้ในการวินิจฉัยมะเร็งได้ยาก ส่งผลให้วินิจฉัยช้าประมาณ 2-15 เดือน อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระหว่างการตั้งครรภ์มีอายุเฉลี่ยสูงกว่าปกติ

การส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยโดย mammogram อัลตราซาวด์เต้านม หรือ non-enhanced MRI ในผู้ป่วยบางราย ผู้ป่วยอายุน้อยและในระหว่างการตั้งครรภ์พบมีการเพิ่มขึ้นของต่อมน้ำนมอย่างมาก จึงทำให้ขนาดและความหนาแน่นของเต้านมเพิ่มขึ้นส่งผลให้ความไวการวินิจฉัยโดย mammogram ลดลงเหลือร้อยละ 70 สำหรับการทำให้ FNA หรือ core-needle biopsy สามารถทำได้และปลอดภัย แต่อย่างไรก็ตามพบการรายงานผล FNA มีทั้งผลบวกลวง (false-positive) และผลลบลวง (false-negative) ได้ ดังนั้นแพทย์ที่ดูแลต้องมีการให้ข้อมูลการตั้งครรภ์ของผู้ป่วยกับพยาธิแพทย์เสมอ

core biopsy จึงเป็นวิธีการมาตรฐานในการวินิจฉัย ซึ่งพบความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมากกว่าร้อยละ 90 การประเมินระยะของโรคทำได้โดย ภาพถ่ายรังสีทรวงอก อัลตราซาวด์บริเวณช่องท้องและรักแร้ ในกรณีที่สงสัยการกระจาย เช่น สมอง ตับ ต่อมหมวกไต อาจใช้ non-enhanced MRI ได้ สำหรับระดับ alkaline phosphatase สามารถสูงได้เป็นสองเท่าในระหว่างการตั้งครรภ์ ระดับ transaminases และ CA 15-3 ไม่มีผลจากการตั้งครรภ์

ชนิดของมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่เป็น invasive ductal adenocarcinoma พบได้ร้อยละ 80-90 รองลงมาเป็นชนิด invasive lobular carcinoma และลักษณะส่วนใหญ่เป็น high grade และมักมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (ร้อยละ 60-90) และไม่มีการย้อมติดตัวรับฮอร์โมน (hormone-negative) พบได้ร้อยละ 40-70⁵

การรักษาผู้ป่วยที่อยู่ในระยะเริ่มต้น การผ่าตัดบริเวณเต้านมและรักแร้แบบ modified radical mastectomy with axillary nodal dissection เป็นการรักษหลักในผู้ป่วยระยะ I-II และในผู้ป่วยระยะ III บางราย สำหรับในไตรมาสสามสามารถทำการผ่าตัดแบบ breast conserving surgery และรับรังสีรักษาหลังจากคลอด การทำ sentinel lymph node biopsy ควรระมัดระวังเพราะยังไม่มีข้อมูลมากพอในการประเมินผลต่อทารกในครรภ์ เคมีบำบัดควรให้ในไตรมาสสองของการตั้งครรภ์ สูตรยาเคมีบำบัดได้แก่ anthracycline-based regimen ได้แก่ doxorubicin และ cyclophosphamide (AC) หรือ 5FU, doxorubicin และ cyclophosphamide (FAC) พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการพิการค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 1.3)⁵ สำหรับข้อมูลของ taxane ยังมีค่อนข้างน้อย เชื่อว่าน่าจะมีผลต่อทารกน้อยเนื่องจากมี p-glycoprotein ที่รักษาสามารถป้องกันผลต่อทารกได้ สำหรับการรักษาดด้วยฮอร์โมน tamoxifen และ trastuzumab ไม่ควรใช้ในระหว่างการตั้งครรภ์ ในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายการรักษาแบบประคับประคองโดยการให้เคมีบำบัด AC หรือ FAC ค่อนข้างปลอดภัยกว่ายากกลุ่ม taxane หรือ vinorelbine

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma)

อายุของผู้ป่วยในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในระหว่างการตั้งครรภ์ชนิด HD ประมาณ 32 ปี ในขณะที่มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL อยู่ในช่วง 37-42 ปี พบว่าในผู้ป่วยในระหว่างการตั้งครรภ์จะพบชนิด HD มากกว่า nodular sclerosis เป็นชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง HD ที่พบได้บ่อย ในขณะที่ NHL พบว่าส่วนใหญ่มักจะเป็นชนิด high-grade ได้แก่ diffuse large B cell lymphoma พบได้ร้อยละ 36 Burkitt-like พบร้อยละ 23 B-lymphoblastic พบร้อยละ 11

mantle cell พบบ่อยละ 10 และ peripheral T-cell พบบ่อยละ 10³³ ส่วนสาเหตุการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง HD ส่วนใหญ่เกิดจากติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr อย่างเรื้อรัง ส่วน NHL ไม่แตกต่างจากภาวะทั่วไป ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมาด้วยคลำได้ ต่อมน้ำเหลืองโต ไม่เจ็บ(ร้อยละ70-80) และพบ B-symptoms ซึ่งได้แก่ ไข้ น้ำหนักลด และเหงื่อออกกลางคืน ประมาณ ร้อยละ 20³⁴ โดย NHL อาจเกิดในตำแหน่งอื่นๆ ได้บ่อย เช่น เต้านม ปากมดลูก รังไข่ ทางเดินอาหาร เป็นต้น มีรายงาน พบผู้ป่วยใน ระยะ III-IV ของ HD ได้รับการวินิจฉัยเข้าถึง ร้อยละ 40 ซึ่งยังไม่มีการอธิบายเหตุผลได้ชัดเจน การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองและประเมินระยะของโรคด้วยการเจาะตรวจไขกระดูก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก อุลตราซาวด์บริเวณช่องท้องและอุ้งเชิงกราน และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่า erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ alkaline phosphatase อาจมีค่าสูงขึ้นได้ ในระหว่างการตั้งครม

การรักษาด้วยเคมีบำบัดหลายชนิดเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่หวังผลการรักษาหายขาดทั้งใน HD และ NHL ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยในไตรมาสแรก ควรพิจารณายุติการตั้งครมและรับให้เคมีบำบัด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี B-symptoms ระยะ I-II ร่วมกับก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ แต่หากไม่มีลักษณะดังกล่าวหรือผู้ป่วยปฏิเสธ ยุติการตั้งครมอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว คือ vinblastine จนกว่าผู้ป่วยจะเข้าสู่ไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครม สำหรับไตรมาสสองและสามของการตั้งครม เป็นช่วงเวลาที่ปลอดภัยของการได้รับเคมีบำบัดทั้งมารดาและทารก โดยมีโอกาสทารกตายในครม (ร้อยละ 4) และการแท้งหรือคลอดก่อนกำหนด (ร้อยละ 10) สูตรยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วย ชนิด HD และ NHL คือ adriamycin, bleomycin, vinblastine และ dacarbazine (ABVD) และ cyclophosphamide, adriamycin, vincristin และ prednisolone (CHOP) ตามลำดับ³³ สำหรับผู้ป่วยในไตรมาสสาม สามารถรอจนคลอดเมื่อทารกสมบูรณ์คืออายุครม 32-35 สัปดาห์และให้ ยาเคมีบำบัดหลังคลอด รังสีรักษาในผู้ป่วย HD พิจารณาให้หลังคลอด การให้ยาเคมีบำบัดในช่องน้ำไขสันหลัง (intrathecal chemotherapy) หรือ การให้ยาขนาดสูงของ metotrexate พบว่าสามารถให้ได้อย่างปลอดภัยหลัง ไตรมาสแรกของการตั้งครม ยา rituximab ซึ่งมีประสิทธิภาพ ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B แต่ข้อมูลของผู้ป่วย ในระหว่างการตั้งครมมีไม่มากดังนั้นจึงยังไม่ควรใช้ สำหรับ low-grade lymphoma พบได้ไม่บ่อยและอาจยังไม่รักษา ในขณะที่ตั้งครมหรืออาจให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียวในไตรมาส สองและสามของการตั้งครม

มีการเปรียบเทียบการพยากรณ์ของโรคในผู้ป่วยมะเร็ง ต่อมน้ำเหลืองในระหว่างการตั้งครมกับผู้ป่วยทั่วไป พบว่า ไม่แตกต่างกัน โอกาสหายขาด (long-term remission) พบได้ร้อยละ 88 ในผู้ป่วย HD และ ร้อยละ 45 ใน NHL^{35,36}

มะเร็งรังไข่ (Ovarian cancer)

มะเร็งรังไข่ในระหว่างการตั้งครมพบได้ไม่บ่อย อีกทั้งพบว่าการตั้งครมทำให้ลดการเกิดมะเร็งรังไข่ชนิด adenocarcinoma ก้อนของรังไข่ที่เกิดในระหว่างการตั้งครม ร้อยละ 98 เป็นเนื้องอกไม่รุนแรง (benign tumor) สำหรับ มะเร็งของรังไข่นั้นพบชนิด adenocarcinoma พบได้ร้อยละ 35 germ cell/sex-cord stromal tumor (ส่วนใหญ่เป็นชนิด dysgerminoma) พบได้ร้อยละ 35 เช่นกัน ส่วน borderline malignant พบได้ร้อยละ 30 มะเร็งชนิด germ cell tumor ส่วนใหญ่พบในระยะเริ่มต้น (FIGO ระยะ I-II) ส่วนระยะของ adenocarcinoma มักพบกระจายในช่องท้องและอุ้งเชิงกราน เนื่องจากวินิจฉัยยากและช้า³⁷

การวินิจฉัยและประเมินระยะของโรคอาศัยข้อมูลจาก อุลตราซาวด์บริเวณช่องท้อง และอุ้งเชิงกราน ภาพถ่ายรังสี ทรวงอกเป็นหลัก สำหรับ tumor markers เช่น CA 125, β -hCG และ alpha-fetoprotein (AFP) ค่าสามารถเพิ่มสูงได้ ในภาวะตั้งครมจึงไม่ช่วยในการวินิจฉัย MRI สามารถช่วยในการวินิจฉัยได้ในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น

ลักษณะก้อนของรังไข่ที่ควรสงสัยมะเร็ง ได้แก่ ขนาด ใหญ่กว่า 6 ซม. มีลักษณะภายในก้อนแข็ง พบก้อนจน เข้าสู่ไตรมาสสองของการตั้งครม และพบน้ำในช่องท้อง การผ่าตัดชนิด laparotomy หรือ laparoscopy มีความจำเป็น ในการวินิจฉัย การประเมินระยะของโรคและการรักษามะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งที่มีปริมาณก้อนไม่ใหญ่มาก (low bulk tumor) สามารถรักษาโดยตัดรังไข่และท่อนำรังไข่เฉพาะข้างที่พบ มะเร็ง การตัดเยื่อหุ้มท้องบริเวณที่มะเร็งกระจาย และ ต่อมน้ำเหลืองที่โต ส่วนรังไข่ด้านตรงข้ามมะเร็งพิจารณา biopsy ในกรณีพบความผิดปกติหรือเป็น germ cell tumor หากต้องผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้าง (bilateral salpingo-oophorectomy) ควรพิจารณาทำหลังจากอายุครมเกิน 7 สัปดาห์เนื่องจาก trophoblast สามารถสร้างฮอร์โมนที่ช่วย ทำให้การตั้งครมต่อไปได้ ในกรณีมะเร็งมีขนาดก้อนใหญ่ มากหรือค่อนข้างลุกลามควรพิจารณายุติการตั้งครม และ ตามด้วยผ่าตัดรักษามะเร็งโดยผ่าตัดมดลูกออกไปด้วย ยกเว้น ผู้ป่วยที่ต้องการจะตั้งครมต่อจึงไม่ผ่าตัดมดลูก สำหรับ เคมีบำบัดสามารถให้ได้ตามมาตรฐานของการรักษามะเร็ง รังไข่ โดยให้ในช่วงไตรมาสสองและสามของการตั้งครม หรืออาจให้ก่อนการผ่าตัด และผ่าตัดหลังคลอด ยังไม่มีข้อมูล

เพียงพอที่จะบอกว่ามะเร็งรังไข่ในระหว่างการตั้งครรภ์มีพยากรณ์โรคที่แยกว่าภาวะทั่วไป

มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia)

มะเร็งเม็ดเลือดขาวในระหว่างการตั้งครรภ์พบได้น้อยมาก แต่เมื่อเกิดขึ้นก็จะส่งผลกระทบต่อชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML พบร้อยละ 60 ส่วนมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL พบร้อยละ 30 สำหรับ chronic myeloid leukemia (CML) พบร้อยละ 10³⁴ การวินิจฉัยมักจะช้า เนื่องจากอาการและอาการแสดงของโรคไม่จำเพาะ ได้แก่ ซีดหรือเหนื่อยง่ายซึ่งพบได้ในการตั้งครรภ์ การติดเชื้อง่าย เลือดออกผิดปกติ ต่อมน้ำเหลืองโต การวินิจฉัยโดยอาศัยการดูลักษณะของเซลล์เม็ดเลือด การตรวจการแสดงออกทางภูมิคุ้มกัน (immunophenotypic) การตรวจ cytochemical และ cytogenetic จากไขกระดูก การรักษาโดยให้เคมีบำบัดในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์มีความจำเป็นต่อยุติการตั้งครรภ์ เพราะอุบัติการณ์ของความพิการของอวัยวะสูง (ร้อยละ 15-25) สูตรยาที่ใช้ประกอบด้วย cytarabine และ anthracyclines สำหรับ AML และ เพิ่มยา vincristine และ steroid ใน ALL การให้เคมีบำบัดในไตรมาสสองและสาม มีรายงานพบความผิดปกติร้อยละ 10-30 ซึ่งความผิดปกติเหล่านั้น ได้แก่ การแท้ง การเสียชีวิตในครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด การเจริญเติบโตช้า และการกดไขกระดูกในทารก³⁵ สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukemia (APL) การให้ all-trans-retinoic acid (ATRA) ร่วมกับเคมีบำบัด สามารถให้ได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดีเมื่อให้หลังไตรมาสแรก ATRA ไม่ควรให้ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการของอวัยวะได้สูงและแท้งบ่อยขึ้น

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CML มักจะพบในระยะ chronic phase ซึ่งอาจให้การรักษาด้วย interferon, leukapheresis หรือ hydroxyurea จนกระทั่งคลอด สำหรับข้อมูลของ imatinib ซึ่งยับยั้งการทำงานของ BCR/ABL tyrosine kinase มีรายงานผู้ป่วย 2 การศึกษาว่าให้หยุดจนกระทั่งผู้ป่วยคลอดแล้วค่อยมาเริ่มให้ใหม่²⁴

การปลูกถ่ายไขกระดูกไม่ว่าจะเป็น autologous หรือ allogenic stem cell transplantation ควรทำหลังจากยุติการตั้งครรภ์หรือหลังผู้ป่วยคลอด การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน หลังจากที่มีเคมีบำบัดที่ประสิทธิภาพดีพบว่าสามารถทำให้โรคหาย (remission) ในอัตราที่สูงคือร้อยละ 70-75 และค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีวิต 6-12 เดือน³⁹

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colorectal cancer)

มะเร็งทางเดินอาหารส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยอายุประมาณ 50 ปี ดังนั้นอุบัติการณ์ในระหว่างการตั้งครรภ์นั้นพบน้อยมาก สำหรับมะเร็งทางเดินอาหารในระหว่างการตั้งครรภ์ที่พบได้บ่อยสุดคือ มะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยมักจะสัมพันธ์กับพันธุกรรมที่ผิดปกติและสามารถถ่ายทอดในครอบครัวได้ อาการที่พบได้แก่ เลือดออกทางทวารหนัก ท้องเสีย ท้องผูก ซีด ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียนและน้ำหนักลด ซึ่งอาการดังกล่าวอาจพบได้ในช่วงการตั้งครรภ์จึงทำให้วินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ช้า อาการท้องอืดจากลำไส้ทำงานลดลง (ileus) และภาวะลำไส้ทะลุ พบในผู้ป่วยระหว่างการตั้งครรภ์ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป นอกจากนั้นพบการกระจายที่รังไข่ได้บ่อยกว่าเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยทั่วไปซึ่งพบเพียงร้อยละ 3-5)⁴⁰

การวินิจฉัยและประเมินระยะของโรคอาศัยภาพถ่ายรังสีทรวงอก อัลตราซาวด์หรือ non-enhanced MRI ช่องท้อง และอุ้งเชิงกราน อัลตราซาวด์ทวารหนัก การส่องกล้องบริเวณลำไส้ใหญ่ เช่น sigmoidoscopy หรือ colonoscopy ร่วมกับตัดชิ้นเนื้อ มีรายงาน colonoscopy 28 ราย และ sigmoidoscopy 59 ราย พบว่าหัตถการดังกล่าวปลอดภัยหากดูแลผู้ป่วยในระหว่างทำหัตถการได้ดี ได้แก่ ให้ออกซิเจน วัดสัญญาณชีพ ให้ยา meperidine และทำหัตถการด้วยความระมัดระวัง⁴¹ สำหรับระดับ carcinoembryonic antigen (CEA) สามารถเพิ่มได้ในภาวะตั้งครรภ์แต่ไม่สูงมาก ดังนั้นจึงสามารถใช้ในการติดตามการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ได้

การรักษาผู้ป่วยในระยะเริ่มต้นคือ Duke B-C รักษาด้วยการผ่าตัดลำไส้ใหญ่และตัดต่อมน้ำเหลือง ในระยะอายุครรภ์ 20 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ การผ่าตัดเพื่อนำก้อนออกสามารถทำได้อย่างปลอดภัยโดยที่มีผลต่อทารกน้อยอัตรา การเสียชีวิตของทารกประมาณร้อยละ 3.8⁴² กรณีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด laparotomy ในช่วงหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ควรผ่าตัดหลังคลอดทารกเมื่อสมบูรณ์แล้ว (อายุครรภ์ 32-34 สัปดาห์) 2 สัปดาห์ เนื่องจากการคั่งของหลอดเลือดบริเวณอุ้งเชิงกรานจะลดลง การคลอดสามารถทำได้ทั้งคลอดทางช่องคลอดหรือผ่าตัดคลอดขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนมะเร็งลำไส้ตรง ในกรณีภาวะฉุกเฉินจากก้อนมะเร็ง ได้แก่ เลือดออกมาก ลำไส้อุดตันหรือทะลุ สามารถทำผ่าตัดฉุกเฉินได้ไม่ว่าจะอายุครรภ์เท่าไร เคมีบำบัดในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ไม่ว่าจะเป็นการให้เสริมจากการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) หรือการรักษาแบบประคับประคอง (palliative chemotherapy) คือ 5-Fluorouracil สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในไตรมาสสองและสาม แต่ก็เพิ่มความ

เสี่ยงการเสียชีวิตในครรภ์ (2-3 เท่า) การคลอดก่อนกำหนด และภาวะทารกน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์มาตรฐาน¹³ สำหรับระยะ Duke C ในไตรมาสสองและสามหลังการผ่าตัดแล้ว ให้การรักษาเสริมมักจะทำภายหลังจากคลอด ในระยะแพร่กระจายที่อายุครรภ์เกิน 20 สัปดาห์การตัดสินใจการรักษาขึ้นอยู่กับรอยโรคหกรอยโรคไม่มากควรรอจนกว่าจะคลอดเสร็จ สำหรับยา irinotecan, oxaliplatin, cetuximab หรือ bevacizumab ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยในระหว่างการตั้งครรภ์ สำหรับการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วยลำไส้ตรงระยะ Dukes B2-3 และ C ให้ได้หลังจากคลอด สำหรับในระยะลุกลามและไม่สามารถผ่าตัดได้ ควรยุติการตั้งครรภ์ และรักษาด้วยเคมีบำบัดพร้อมกันฉายรังสี (concurrent chemoradiation) การพยากรณ์ของโรคผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระหว่างการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป กล่าวคืออัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในระยะ Duke B ร้อยละ 75-83 Duke C ร้อยละ 27-50 และ Duke D ร้อยละ 0-5⁴³

การดูแลระดับประคองสภาพจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัว

ผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ เป็นภาวะที่มีความตึงเครียดอย่างมากต่อผู้ป่วยและครอบครัวเพราะเป็นภาวะที่มีสองความรู้สึก หนึ่งคือความรู้สึกของการมีชีวิตที่จะเกิดขึ้นใหม่จากการตั้งครรภ์ ในขณะที่เดียวกันมีความรู้สึกหวาดกลัวและเครียดเพราะอาจเสียชีวิตจากมะเร็ง ซึ่งผู้ป่วยมีความรู้สึกมากมาย ทั้งความรู้สึกดีและมีความหวังจากการที่มีทารกแต่กลับรู้สึกแย่ที่ทราบการวินิจฉัยมะเร็งและความรู้สึกกลัวที่อาจเสียชีวิต ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความเครียดอย่างมาก ดังนั้นแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยต้องหาจุดสมดุลระหว่างตัวโรคและระยะของโรค การดูแลภาวะจิตใจและความรู้สึกที่เปลี่ยนไปหลังจากรับการวินิจฉัยมะเร็งและควรให้ความสนใจ สังคมรอบด้านของผู้ป่วยและกฎหมายเกี่ยวกับการทำแท้ง ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยแบบสหสาขาวิชาชีพ จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการดูแลผู้ป่วย ทารก และครอบครัว ทีมผู้ดูแลควรประกอบด้วย แพทย์ทางมะเร็งวิทยา สูติแพทย์ ศัลยแพทย์ กุมารแพทย์ แพทย์ทางพันธุศาสตร์ จิตแพทย์ พยาบาล และนักสังคมสงเคราะห์

สรุป

มะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ ปัจจุบันมีแนวโน้มจะพบได้มากขึ้นจากอิทธิพลของสังคมและค่านิยมที่เปลี่ยนแปลงไป การวินิจฉัยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ทำได้ยากและช้า เพราะอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยแยกยากจากการ

ตั้งครรภ์ปกติ สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพ หลักการรักษาประเมินจาก อายุครรภ์ของผู้ป่วย ระยะของโรค และสภาพของผู้ป่วย ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ควรพยายามหลีกเลี่ยงการรักษาถ้าเป็นไปได้ โดยเฉพาะเคมีบำบัด สำหรับไตรมาสสองสามารถให้การรักษาได้แต่ก็เพิ่มความเสี่ยงแก่ทารก ส่วนไตรมาสสามอาจจะให้การรักษาหรือจะรอหลังคลอดขึ้นอยู่กับระยะของโรค สำหรับรังสีรักษาพิจารณาให้หลังคลอด นอกจากการรักษาโรคแพทย์ผู้ดูแลควรดูแลสภาพจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัวร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002; 7:279-87.
2. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51:125-34.
3. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
4. Nevin J, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B, van Wyk L. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:228-39.
5. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005; 31:439-47.
6. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998; 352(9137):1359-60.
7. Dillman RO, Vandermolen LA, Barth NM, Bransford KJ. Malignant melanoma and pregnancy ten questions. *West J Med* 1996; 164:156-61.
8. Sadural E, Smith LG Jr. Hematologic malignancies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:535-46.
9. Grendys EC Jr, Barnes WA. Ovarian cancer in pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995; 75:1-14.
10. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64:790-4.
11. Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1178-85.
12. Garel C, Brisse H, Sebag G, Elmaleh M, Oury JF, Hassan M. Magnetic resonance imaging of the fetus. *Pediatr Radiol* 1998; 28:201-11.
13. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283-91.

14. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152:573-6.
15. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2:173-7.
16. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138:91-8.
17. Illidge TM, Hussey M, Godden CW. Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:257-8.
18. Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L, et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. *Am J Perinatol* 2002; 19:311-6.
19. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004; 111:940-3.
20. Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, del Castillo J, Andresen J. Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis. *Blood* 1993; 81:916-22.
21. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105:642-3.
22. Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; 72:292-5.
23. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3439.
24. AlKindi S, Dennison D, Pathare A. Imatinib in pregnancy. *Eur J Haematol* 2005; 74:535-7.
25. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328-33.
26. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997; 42:257-64.
27. Mazonakis M, Varveris H, Fasoulaki M, Damilakis J. Radiotherapy of Hodgkin's disease in early pregnancy: embryo dose measurements. *Radiother Oncol* 2003; 66:333-9.
28. Jones WB, Singleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, et al. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1996; 77:1479-88.
29. Guerra B, De Simone P, Gabrielli S, Falco P, Montanari G, Bovicelli L. Combined cytology and colposcopy to screen for cervical cancer in pregnancy. *J Reprod Med* 1998; 43:647-53.
30. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81:915-8.
31. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104:67-9.
32. Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:889-902.
33. Peleg D, Ben-Ami M. Lymphoma and leukemia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25:365-83.
34. Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27:657-66.
35. Gelb AB, van de Rijn M, Warnke RA, Kamel OW. Pregnancy-associated lymphomas. A clinicopathologic study. *Cancer* 1996; 78:304-10.
36. Gobbi PG, Attardo-Parrinello A, Danesino M, Motta C, Di Prisco AU, Rizzo SC, et al. Hodgkin's disease and pregnancy. *Haematologica* 1984; 69:336-41.
37. Morice P, Camatte S, Pautier P, Castaigne V, Germann N, Pomel C, et al. Gynecological cancers and pregnancy: the point of view of the oncology gynecologist. *Bull Cancer* 2002; 89:765-71.
38. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:207-20.
39. Brell J, Kalaycio M. Leukemia in pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27:667-77.
40. Recalde M, Holyoke ED, Elias EG. Carcinoma of the colon, rectum, and anal canal in young patients. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:909-13.
41. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996; 41:2353-61.
42. Saunders P, Milton PJ. Laparotomy during pregnancy: an assessment of diagnostic accuracy and fetal wastage. *Br Med J* 1973; 3:165-7.
43. Chan YM, Ngai SW, Lao TT. Colon cancer in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1999; 44:733-6.

