

เคมีบำบัดในผู้ป่วยตั้งครรภ์

โกสินทร์ วิระษร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

Chemotherapy in Pregnancy

Kosin Wirasorn

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

มะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์พบได้ไม่บ่อยแต่มีความเสี่ยงสูงต่อผู้ป่วยและทารกในครรภ์ เคมีบำบัดเป็นวิธีหนึ่งในการรักษา มะเร็งที่มีผลข้างเคียงของเคมีบำบัดส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและทารกในครรภ์อย่างมาก ซึ่งผลดังกล่าวขึ้นอยู่กับคุณสมบัติการผ่านรก (placental transfer) ได้แก่ ความสามารถละลายในไขมันได้ดี น้ำหนักโมเลกุลต่ำไม่เกิดรูปทรงผูกกับโปรตีน ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ที่เกิดจากเคมีบำบัดที่พบบ่อย ได้แก่ แท้ง คลอดก่อนกำหนด เม็ดเลือดขาวต่ำ สำหรับผลต่อทารกขึ้นอยู่กับช่วงระยะเวลาที่ได้รับเคมีบำบัด ระยะเวลาไตรมาสสองและสามเป็นช่วงที่เหมาะสม เนื่องจากความเสี่ยงต่อการเกิด teratogenicity ต่ำ อย่างไรก็ตามยังมีความเสี่ยงต่อภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth retardation) และน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน ช่วงเวลาที่เหมาะสมสำหรับการคลอดควรเป็นช่วงหลังจากเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 สัปดาห์ และควรหยุดเคมีบำบัดหลังอายุครรภ์ 35 สัปดาห์ นอกจากนี้ ในช่วงที่รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดไม่ควรให้นมบุตร

คำสำคัญ: เคมีบำบัด, มะเร็ง, ภาวะแทรกซ้อน

Cancer during pregnancy is rare, but causes high morbidity and mortality. Chemotherapy is one of choices of treatment. Chemotherapy side effects produce maternal and fetal complications such as preterm delivery, neutropenia, abortion, teratogenicity, malformation, low birth weight, intrauterine growth retardation and fetal loss. Placental transfer is an important factor to predict chemotherapy toxicity. Factors of placental transfer are lipid solubility, low molecular weight, and no protein binding form. Fetal malformation from chemotherapy toxicity depends on gestational trimester. Receiving chemotherapy during the second and the third trimester of pregnancy is safe for teratogenicity; however, low birth weight and intrauterine growth retardation are still at risk. Fetus should be delivered at least 3 weeks after the last session of chemotherapy. Additionally, chemotherapy should be stopped after gestational age of 35 weeks. Lactation should be avoided during chemotherapy.

Keywords: pregnancy, cancer, chemotherapy, toxicity, and placental transfer

ศรีนครินทร์เวชสาร 2555; 27(2): 199-206 • Srinagarind Med J 2012; 27(2): 199-206

บทนำ

อุบัติการณ์ของมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ประมาณ 1:1000 ในสตรีตั้งครรภ์ มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งต่อมไทรอยด์ เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย การรักษามะเร็งด้วยเคมีบำบัดเป็นสิ่งที่แพทย์ผู้ดูแลพบปัญหาได้บ่อยเนื่องจากภาวะนี้พบได้น้อย และต้องพิจารณาให้รอบด้านโดยเฉพาะผลกระทบที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยและทารกในครรภ์ ดังนั้นบทความนี้จึงได้ทบทวนแนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งในภาวะตั้งครรภ์ด้วยเคมีบำบัด ในแง่ผลของเคมีบำบัดแต่ละชนิด

รวมทั้งสูตรเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งที่พบบ่อยในระหว่างการตั้งครรภ์

การรักษามะเร็งด้วยเคมีบำบัด ส่วนใหญ่จะพิจารณาการรักษาหลังจากผู้ป่วยคลอด หรือในไตรมาสสองหรือสาม ผลข้างเคียงที่สำคัญของเคมีบำบัดคือ ความเสี่ยงต่อการพิการของทารก (teratogenicity) ซึ่งปัจจัยที่มีผลดังกล่าว ได้แก่ ระยะเวลาการตั้งครรภ์ ปริมาณเคมีบำบัดที่ได้รับ คุณสมบัติของเคมีบำบัดที่สามารถผ่านรกได้ (placental transfer) กล่าวคือ ยาที่ละลายในไขมันได้ดี น้ำหนักโมเลกุลต่ำ

ไม่เกิดรูปทรงผูกกับโปรตีน สามารถผ่านจากมารดาสู่ทารกได้สูง นอกจากนั้นปัจจัยทางพันธุกรรมของทารกส่งผลต่อ teratogenicity แตกต่างกันในแต่ละบุคคล การใช้เคมีบำบัดในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์เพิ่มความเสี่ยงการเกิดแท้ง ทารกเสียชีวิต การเจริญเติบโตผิดปกติ ร่วมกับก้อนมะเร็ง ส่งผลให้การตั้งครรภ์ไม่สามารถดำเนินต่อไปได้ ความพิการที่แตกต่างกันเกิดจากการได้รับเคมีบำบัดในช่วงเวลาต่างๆ สัปดาห์ที่ 2-8 ของการตั้งครรภ์เป็นช่วงเวลาที่เนื้อเยื่อของทารกเสี่ยงต่อการเกิดความพิการสูง อวัยวะแต่ละชนิดมีความไวต่อการพัฒนาแตกต่างกัน เช่น หัวใจ สมอง ไชสันหลัง แขน และขาเกิดความผิดปกติได้ง่ายกว่าเพดานในช่องปาก และหู เป็นต้น สำหรับผลของเคมีบำบัดเมื่อได้รับในไตรมาสสองและสามแม้พบการเจริญเติบโตที่ผิดปกติได้น้อย แต่ยังมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนการตั้งครรภ์ของมารดาและทารก ได้แก่ ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth retardation) และ น้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (รูปที่ 1) นอกจากนั้นพบว่าภาวะทุโภชนาการในมารดาซึ่งเกิดจากก้อนมะเร็งที่หลังสารเคมี (cytokine) ทำให้เบื่ออาหาร และเพิ่มกระบวนการเผาผลาญภายในเซลล์มากขึ้นร่วมกับอาการคลื่นไส้และอาเจียนจากการตั้งครรภ์หรือก้อนมะเร็งในช่องท้อง ส่งผลต่อการเจริญเติบโตของทารกที่ช้าและ น้ำหนักแรกคลอดที่ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน อย่างไรก็ตามมีติดตามผลระยะยาวในเด็กที่มารดาได้รับเคมีบำบัดในระหว่างการตั้งครรภ์พบว่าไม่มีความผิดปกติในแง่การเรียนรู้ ความผิดปกติระบบโลหิตและระบบภูมิคุ้มกัน² ดังนั้นการดูแลควรพิจารณาอย่างรอบคอบในแง่โอกาสที่ก้อนมะเร็งจะลุกลามมากขึ้นหากได้รับเคมีบำบัดซ้ำกับความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นได้ในทารกหลังจากได้รับเคมีบำบัด

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชวิทยาของเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งระหว่างการตั้งครรภ์³⁻⁵

การตั้งครรภ์ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของเคมีบำบัดหลายประการส่งผลต่อประสิทธิภาพและความเป็นพิษของยา การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวได้แก่

1. การทำงานของไตและปริมาตรของสารน้ำในหลอดเลือด การตั้งครรภ์ทำให้มีปริมาตรเลือดจากหัวใจในการบีบตัวแต่ละครั้งมากขึ้น (cardiac output) ส่งผลให้มีปริมาตรเลือดที่ไตเพิ่มขึ้นและเพิ่มการกรอง จึงทำให้มีการขับเคมีบำบัดมากขึ้นเช่นกัน ส่งผลให้ประสิทธิภาพของเคมีบำบัดลดลงได้

2. ปริมาตรการกระจายของยาในร่างกาย (volume distribution) การตั้งครรภ์ส่งผลให้มีปริมาตรของสารน้ำในร่างกายทั้งหมดและในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้มีปริมาตรการกระจายของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีมากขึ้น และลดระดับยาสูงสุด (peak drug concentration) ส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิตของยามากขึ้น ทำให้เกิดความเป็นพิษได้ง่าย นอกจากนั้นน้ำคร่ำ (amniotic fluid) ทำหน้าที่เป็น pharmacological third space ส่งผลต่อการขับยาออกจากร่างกายช้าลง ทำให้เกิดความเป็นพิษของยาได้มากขึ้น เช่น ยา methotrexate

3. เมตาบอลิซึมของเคมีบำบัดที่ตับ การตั้งครรภ์ทำให้เลือดมาที่ตับมากขึ้น ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของยาและทำลายยามากขึ้น ส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาลดลง

4. การดูดซึมเคมีบำบัดบริเวณทางเดินอาหาร การตั้งครรภ์ทำให้ลำไส้บีบตัวได้ลดลงส่งผลให้เคมีบำบัดรูปแบบรับประทานมีปัญหา อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมักพบในระยะหลังของการตั้งครรภ์ นอกจากนั้นผลข้างเคียงเคมีบำบัดกลุ่ม plant alkaloids เช่น vincristine และ vinorelbine ทำลายปลายประสาทรวมทั้งปลายประสาทระบบอัตโนมัติ ส่งเสริมทำให้ลำไส้บีบตัวได้ลดลงยิ่งขึ้น

การผ่านของเคมีบำบัดจากมารดาสู่ทารกโดยผ่านรก (Placental transfer)

การขนส่งเคมีบำบัดจากมารดาสู่ทารกโดยผ่านรก ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะดังกล่าวได้แก่ การเกิดรูปทรงผูกกับโปรตีน พบว่าโปรตีนที่ใช้เกิดรูปทรงกับเคมีบำบัดของมารดาและทารกมีปริมาณไม่เท่ากัน นอกจากนั้นระยะของการตั้งครรภ์มีโปรตีนที่ทำหน้าที่ดังกล่าวแตกต่างกันด้วย คุณสมบัติการละลายไขมันของเคมีบำบัดเป็นปัจจัยที่สำคัญเช่นเดียวกันที่มีผลต่อความเป็นพิษของยาในทารก พบว่าเคมีบำบัดที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีก็จะสามารถผ่านรกได้ดี เช่นเดียวกัน นอกจากปัจจัยทั้งสองดังกล่าวยังพบว่าความแตกต่างในเลือดทารกและขนาดโมเลกุลของเคมีบำบัดมีผลต่อคุณสมบัติผ่านรกเช่นกัน เคมีบำบัดส่วนใหญ่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 600 กิโลดาลตัน ดังนั้นจึงสามารถผ่านรกได้ แต่อย่างไรก็ตามที่รกรีมกลไกสำคัญในการขับยาคือโปรตีน P-glycoprotein เพื่อป้องกันความเป็นพิษของเคมีบำบัดต่อทารก โดยกลุ่มของเคมีบำบัดที่ถูกขับออกโดยอาศัยกลไกดังกล่าว ได้แก่ vinca alkaloids และ anthracycline antibiotics

เภสัชจลศาสตร์ของเคมีบำบัดในทารก

การเจริญเติบโตของทารกมีผลต่อเภสัชจลศาสตร์ของเคมีบำบัดหลายอย่าง ได้แก่ อายุ 7-8 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์ พบว่าตับของทารกเริ่มทำงานโดยทำปฏิกิริยาต่างๆ ได้แก่ ปฏิกิริยาออกซิเดชัน ปฏิกิริยารีดักชัน, dehydrogenation, glucuronidation, methylation และ acetylation นอกจากนี้เคมีบำบัดบางชนิด เช่น methotrexate สามารถขับออกมาในน้ำคร่ำ และเมื่อทารกกลืนน้ำคร่ำทำให้เกิดการดูดซึมของยาบริเวณทางเดินอาหารส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงได้มากขึ้น ผลของเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์และทารก

เคมีบำบัดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเซลล์มะเร็ง ได้แก่ โครโมโซมผิดปกติ การหายไปชิ้นส่วนของโครโมโซม การกลายพันธุ์ของยีน (genes mutation) และ วงจรของเซลล์หยุดทำงาน ผลของเคมีบำบัดต่อการตั้งครรภ์แบ่งได้เป็น 2 ระยะ คือ ผลในระยะเฉียบพลัน (immediate effects) ได้แก่ แท้ง teratogenesis พิษต่ออวัยวะต่างๆ เช่น ลำไส้ ไชกระดูก คลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกคลอด น้อยกว่าเกณฑ์มาตรฐาน การศึกษาที่พยายามอธิบายกลไกการเกิดคลอดก่อนกำหนดของทารกและน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน พบว่า เคมีบำบัดทำให้เกิด oxidative stress และก่อให้เกิดอนุมูลอิสระ ซึ่งภาวะ stress ที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นต่อมไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมองให้หลั่ง oxytocin กระตุ้นให้เกิดเจ็บครรภ์คลอดและคลอดก่อนกำหนด^{6,7} นอกจากนี้ อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นสามารถทำลายรกได้ ส่งผลให้การทำงานของรกเสียไป ทำให้ทารกในครรภ์ขาดสารอาหารจากมารดาก่อให้เกิดภาวะทารกโตช้าในครรภ์และน้ำหนักตัวต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน^{8,9} สำหรับผลในระยะหลัง (delay effect) ได้แก่ การเกิดมะเร็งเกิดจากเซลล์ปกติได้รับผลจากเคมีบำบัดก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรมในเซลล์และกลายเป็นมะเร็งในที่สุด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myelogenous leukemia ที่เกิดตามหลังผู้ป่วยที่ได้รับยา antracycline antibiotics หรือ etoposide นอกจากนี้ยังทำให้เกิดหมัน การพัฒนาทางสรีระจิตใจ และพัฒนาการช้ากว่าปกติ ดังนั้น องค์การอาหารและยา จัดเคมีบำบัดเป็นยา กลุ่ม D กล่าวคือ มีหลักฐานพบความเสี่ยงสูงในทารก

ผลของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดในระหว่างการตั้งครรภ์

Antimetabolites

ยามีขนาดโมเลกุลเล็ก และมีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนๆ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเมตาบอลิซึมภายในเซลล์โดยทำหน้าที่คล้ายสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ deoxyribonucleic acid

(DNA) หรือ ribonucleic acid (RNA) โดยออกฤทธิ์ในระยะ S ของวงจรชีวิตของเซลล์ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ methotrexate, 5-fluorouracil, cytarabine และ mercaptopurine

Methotrexate ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเต้านม ทำให้เกิดการเจริญเติบโตของทารกที่ผิดปกติได้ คล้ายกลุ่มอาการที่ได้รับยา aminopterin มีอาการและอาการแสดงคือ cranial dysostosis, delayed ossification, hypertelorism, wide nasal bridge, micrognathia, and ear anomalies จะพบอาการดังกล่าวเมื่อได้รับ methotrexate มากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์¹⁰ มีรายงานเสียชีวิตของทารกในครรภ์หลังได้รับเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านมสูตร cyclophosphamide, methotrexate และ 5-fluorouracil ระหว่างไตรมาสสองและสามของการตั้งครรภ์¹¹

5-fluorouracil ใช้รักษามะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับอ่อน มะเร็งรังไข่ มะเร็งบริเวณศีรษะและคอ และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มีรายงานความผิดปกติของทารกที่มารดาได้รับ 5-FU ในระหว่างอายุครรภ์ 11-12 สัปดาห์ ไตไม่มีการเจริญพัฒนา (bilateral renal aplasia) ร่วมกับไม่มีนิ้วหัวแม่เท้าและนิ้วมือ การเจริญของปอด เส้นเลือดแดงใหญ่ ต่อมธัยมัส และท่อน้ำดีเซลล์มีการเจริญพัฒนาช้า (hypoplasia) และไม่มีการเจริญพัฒนาของหลอดอาหาร ลำไส้เล็กส่วนต้นและท่อไต¹² การให้เคมีบำบัดดังกล่าวในระหว่างไตรมาสสองและสาม ส่วนใหญ่ไม่พบความพิการแต่อาจพบภาวะเขียว และการกระดูกแขนขาของทารกได้¹³ มีรายงานความผิดปกติในทารกแรกคลอดที่มารดาได้รับยา 5-fluorouracil จำนวน 53 ราย พบภาวะไส้เลื่อน (inguinal hernia) 1 ราย แท้ง 1 ราย ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 11 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹⁴ นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ cyclophosphamide, methotrexate, และ 5-fluorouracil หลังจากสัปดาห์ที่ 25 ของการตั้งครรภ์พบ ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ 3 ใน 5 ราย¹¹

Cytarabine ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myelogenous leukemia (AML) และ acute lymphoblastic leukemia (ALL) มีรายงานความพิการของทารกหลังจากมารดาได้รับ cytarabine ได้แก่ หูเล็กทั้งสองข้าง มีการอุดตันอย่างสมบูรณ์ของหูชั้นนอก และพบความผิดปกติของแขนขา¹⁵ มีรายงานผู้ป่วยหลังจากได้รับยา cytarabine ในระหว่างการตั้งครรภ์ พบเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 5) เสียชีวิตในครรภ์ (ร้อยละ 6) และภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (ร้อยละ 13)¹⁶

ความผิดปกติที่พบในทารกที่มารดาได้รับ mercaptopurine ได้แก่ ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ ร้อยละ 7 ในไตรมาสแรก และร้อยละ 10 หลังจากอายุครรภ์ 12 สัปดาห์¹⁷

Alkylating agents

เป็นกลุ่มหลักที่รักษามะเร็ง ออกฤทธิ์โดยสร้างพันธะกับ DNA ทำให้ DNA ไม่สามารถจำลองตัวเองได้ พบสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ทุกระยะของวงจรชีวิตของเซลล์ ยากลุ่มนี้ได้แก่ cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan, chlorambucil, carmustine และ dacarbazine

Cyclophosphamide เป็นยาหลักในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL, chronic lymphocytic leukemia (CLL) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin มะเร็งไตชนิด Wilms'tumor มะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (soft tissue sarcoma) มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งปอด และมะเร็งปากมดลูก พบการเจริญเติบโตที่ผิดปกติของทารกหลังจากได้รับ cyclophosphamide ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ได้แก่ ไม่มีนิ้วเท้า ตาผิดปกติ หูอยู่ต่ำกว่าปกติ และเพดานโหว่¹⁸ สำหรับความผิดปกติในไตรมาสสองและสามของการตั้งครรภ์ ความผิดปกติที่พบน้อยกว่าไตรมาสแรก มีรายงานผู้ป่วย 92 รายหลังได้รับยา cyclophosphamide ในไตรมาสสองและสามพบทารกเสียชีวิต 2 ราย รายแรกได้รับยาร่วมกับ epirubicin และอีกรายได้รับยาร่วมกับ 5-fluorouracil และ methotrexate นอกจากนี้ยังพบภาวะทารกโตช้าในครรภ์ร้อยละ 7¹⁹

Dacarbazine ใช้รักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin มีรายงานความผิดปกติค่อนข้างน้อยและความผิดปกตินั้นไม่รุนแรง เช่น นิ้วติดกัน เป็นต้น³

Antracycline antibiotics

Antracycline antibiotics มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจึงผ่านรกได้ยาก ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase II ทำให้การจำลองตัวของ DNA ผิดปกติ ยากลุ่มนี้ได้แก่ doxorubicin, daunorubicin, adriamycin, idarubicin, epirubicin, dactinomycin, bleomycin และ mitoxantrone เป็นยาหลักที่ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และมะเร็งเต้านม ข้อมูลจากการศึกษาของ Turchi และ Villasis²⁰ ในผู้ป่วยมะเร็งดังกล่าวที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์ได้รับเคมีบำบัดหลังไตรมาสแรกพบว่า ส่วนใหญ่ทารกแรกเกิดแข็งแรงดี มีเพียงผู้ป่วยรายเดียวที่ต้องยุติการตั้งครรภ์และผู้ป่วยอีกรายเกิดแท้ง มีการศึกษาในผู้ป่วย 124 รายที่มีการตั้งครรภ์ 25 รายเป็นผู้ป่วยในระหว่างการตั้งครรภ์ ในไตรมาสแรกได้รับเคมีบำบัด doxorubicin พบทารก 3 รายที่มีการเจริญผิดปกติ โดย 2 รายที่ได้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาหรือ cytarabine พบแขนและขาผิดปกติ²¹ นอกจากนี้ยังมีรายงานความผิดปกติของทารกที่ได้รับยา daunorubicin ในไตรมาสสามของการตั้งครรภ์ พบม่านตาและกระจกตา

ติดกันเมื่ออายุ 2 ปี 1 รายจาก 43 รายโดยมารดาได้รับยา tioguanine, cytarabine และ daunorubicin ร่วมด้วย²² ยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงที่เด่นคือความเป็นพิษต่อหัวใจ เกิดจากอนุมูลอิสระที่เกิดจากการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เซลล์ตายและเกิดพังพืดส่งผลให้หัวใจมีขนาดโตขึ้น Meyer-Wittkopf และคณะ²³ ศึกษาความผิดปกติหัวใจของทารกในครรภ์ที่มารดาได้รับ doxorubicin และ cyclophosphamide ประเมินจาก fetal echocardiogram ทุก 2 สัปดาห์โดยเริ่มศึกษาที่อายุครรภ์ 24 สัปดาห์พบการทำงานของหัวใจไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้เคมีบำบัด และเมื่อติดตามจนถึง 2 ขวบก็ไม่มีพบอุบัติการณ์ความผิดปกติของหัวใจ สำหรับ idarubicin ซึ่งแตกต่างจากเคมีบำบัดตัวอื่นในกลุ่ม antracycline antibiotics คือมีคุณสมบัติละลายได้ดีมากในไขมันจึงสามารถผ่านรกได้ดีและทำให้เกิดความผิดปกติของ DNA ได้มาก มีรายงานผลข้างเคียงในผู้ป่วยภาวะตั้งครรภ์ ได้แก่ เสียชีวิตในครรภ์ ภาวะทารกโตช้าในครรภ์และหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) epirubicin เป็นยาใหม่ดังนั้นการรายงานความผิดปกติจึงยังไม่มาก แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานการเสียชีวิตของทารกหลังจากมารดาได้รับยา epirubicin ร่วมกับเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ บ้าง¹⁴

Plant alkaloids

ยากลุ่มนี้มีคุณสมบัติเกิดรูปทรงผูกกับโปรตีนได้มาก ทำให้เหลือยาในรูปโมเลกุลอิสระน้อยจึงเกิด teratogenicity ได้น้อยเมื่อเทียบกับยากลุ่ม antimetabolites ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ vincristine, vinblastine และ vinorelbine

Vinblastine ใช้รักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin, non-Hodgkin ความผิดปกติที่พบน้อย มีรายงานความผิดปกติในผู้ป่วย 2 รายที่มารดาได้รับยาในระหว่างการตั้งครรภ์ ได้แก่ แท้งและน้ำคั่งในสมอง²⁴

Vincristine ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL และ AML มะเร็งไตชนิด Wilms'tumor มะเร็งต่อมน้ำเหลือง Hodgkin, non-Hodgkin vincristine มักใช้ร่วมกับเคมีบำบัดชนิดอื่นร่วมด้วย การรายงานความผิดปกติค่อนข้างน้อย มีรายงานหลังจากได้รับยา vincristine, doxorubicin, cytarabine และ prednisolone ในระยะการสร้างอวัยวะของทารก พบเด็ก 1 รายใน 29 รายที่พบการเจริญเติบโตที่ผิดปกติโดยทารกมีความผิดปกติของผนังกันหัวใจและไม่มีนิ้วก้อย²¹ จากการรายงานอื่นที่พบความผิดปกติหลังจากที่ได้รับ vinblastine หรือ vincristine ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์พบภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (ร้อยละ 8) คลอดก่อนกำหนด (ร้อยละ 6) และภาวะความดันโลหิตสูงในระหว่างการตั้งครรภ์ (ร้อยละ 2)²¹

Taxanes

Taxanes เป็นยาที่ออกฤทธิ์ทำลาย microtubule ซึ่งนอกจากพบในเซลล์มะเร็งแล้ว ยังพบได้ในเซลล์ปกติ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ paclitaxel และ docetaxel ยาในกลุ่มนี้ใช้รักษา มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งบริเวณศีรษะและคอ มะเร็งรังไข่ และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ การใช้เคมีบำบัดกลุ่ม taxanes ในผู้ป่วยมะเร็งระหว่างการตั้งครรภ์มีรายงาน น้อยมาก มีการใช้ยา paclitaxel ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin หลังจากไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ไม่พบ ความผิดปกติในทารกแรกเกิดและเมื่อติดตามในระยะยาว ก็ยังพบความผิดปกติ แต่อย่างไรเนื่องจากข้อมูลมีน้อยจึงไม่ แนะนำให้ใช้ของผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์³

Platinum compound

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์เหมือน alkylating group คือทำลาย DNA ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cisplatin, carboplatin และ oxaliplatin ยาในกลุ่มนี้เป็นยาหลักในการรักษามะเร็งหลาย ชนิด มีรายงานในการเกิดระบบประสาทการได้ยินผิดปกติ ในทารกร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ผม่วง การหายใจลำบาก ในทารกแรกเกิด มีรายงานหัวใจห้องล่างหนาโตผิดปกติ²⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานเกิดสมองฝ่อของทารกซึ่งพบว่าอาจ เกิดจากก้อนลิ่มเลือดซึ่งเป็นผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้²⁶ มีการศึกษาติดตามผู้ป่วย 24 รายที่ได้รับเคมีบำบัดกลุ่มนี้ พบความผิดปกติได้แก่ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ ทารกเสียชีวิต ในครรภ์ การได้ยินลดลง และหัวใจห้องล่างโตผิดปกติ³ สำหรับ oxaliplatin ประสิทธิภาพดีในมะเร็งลำไส้ใหญ่ เนื่องจากเป็นยาใหม่จึงยังมีข้อมูลไม่มาก มีรายงานผู้ป่วย 3 รายที่มารดาได้รับ oxaliplatin ร่วมกับ 5-fluorouracil และ leucovorin ไม่พบความผิดปกติในทารก^{27, 28}

เคมีบำบัดในมะเร็งที่พบบ่อยในระหว่างการตั้งครรภ์

มะเร็งเต้านม

มีรายงานหลังจากได้รับเคมีบำบัดสูตร cyclophosphamide, 5-fluorouracil และ doxorubicin ในผู้ป่วย 24 รายโดยได้รับ หลังไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ไม่พบการเจริญเติบโต ผิดปกติหรือความพิการ²⁹ สำหรับข้อมูลของสูตร doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide หลังอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ มีเพียงรายเดียวเท่านั้นที่พบภาวะทารกโตช้าในครรภ์และ มารดามีความดันโลหิตสูงระหว่างการตั้งครรภ์³ จากข้อมูลที่ พบ cyclophosphamide และ doxorubicin จะมีหรือไม่มี 5-fluorouracil พบว่าเป็นสูตรที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีภาวะตั้งครรภ์ สำหรับ epirubicin หรือ idarubicin นั้นข้อมูลมีน้อยและมี

รายงานการเกิดทารกแรกคลอดหรือทารกในครรภ์เสียชีวิต รวมทั้งกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ ดังนั้นยาทั้งสองชนิดไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์ สำหรับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน tamoxifen ออกฤทธิ์ แอ่งฮอร์โมนเอสโตรเจนจับกับตัวรับ จึงใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนบนผิวเซลล์ มีรายงาน การเกิดอวัยวะเพศผิดปกติของทารก (ambiguous genitalia) หลังจากที่ได้รับ tamoxifen ในไตรมาสแรกและสอง ซึ่งเรียกว่า Goldenhar syndrome³⁰ ดังนั้น tamoxifen จึงไม่ แนะนำให้ใช้เช่นกัน ยายับยั้งโมเลกุลโปรตีนที่จำเพาะบน ผิวเซลล์ (epidermal growth factor receptor 2; HER-2) เช่น trastuzumab มีการศึกษาถึงประสิทธิผลการใช้ trastuzumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ยับยั้งการส่ง สัญญาณภายในเซลล์มะเร็งเต้านม สามารถชะลอการกลับมา ของมะเร็งและสามารถยืดเวลาการรอดชีวิตผู้ป่วยที่มีจำนวน ยีน HER-2 มากผิดปกติได้ สำหรับข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วย ระหว่างการตั้งครรภ์ว่าเกิด anhydramnios ได้³¹ ดังนั้นจึงไม่ แนะนำให้ใช้ trastuzumab เช่นกัน

มะเร็งเม็ดเลือดขาว

มะเร็งเม็ดเลือดขาวสามารถทำให้เกิดผลต่อมารดาและ ทารกอย่างมาก เช่น แท้ง คลอดก่อนกำหนด ภาวะทารกโต ช้าในครรภ์และเสียชีวิต ซึ่งภาวะดังกล่าวพบได้โดยที่ไม่ได้ รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ทารกมีโอกาสเสียชีวิตสูง (perinatal mortality) เกิดภาวะช็อคในมารดา ภาวะลิ่มเลือดอุดตันใน กระแสเลือด (disseminated intravascular coagulation) นอกจากนี้มะเร็งเม็ดเลือดขาวยังส่งผลกระทบต่อารนำสารอาหาร และออกซิเจนไปที่รก มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ผู้ป่วยต้องได้รับเคมีบำบัดอย่างรวดเร็ว หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาจะเสียชีวิตภายใน 2 เดือน³²

พบความผิดปกติของทารกทุกคนในมารดาที่ได้รับยา cytarabine แม้ว่าจะให้เพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับ doxorubicin ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์^{15, 16} ดังนั้น cytarabine จึงควรหลีกเลี่ยงในไตรมาสแรก

มีรายงานความผิดปกติของทารกในมารดาที่ป่วยเป็น มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันทั้ง ALL จำนวน 63 ราย และ AML จำนวน 89 ราย โดยได้รับเคมีบำบัดหลายชนิด ได้แก่ vincristine, daunorubicin, cyclophosphamide, asparaginase และ mercaptopurine พบความพิการ แต่กำเนิด (ร้อยละ 4) ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (ร้อยละ 8) ทารกเสียชีวิตในครรภ์ (ร้อยละ 7) และทารกเสียชีวิต หลังคลอด (ร้อยละ 1)²

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจำนวน 53 ราย พบว่า สูตรเคมีบำบัด adiamycin, bleomycin, vinblastine และ dacarbazine (ABVD) ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิด Hodgkin และสูตร doxorubicin, cyclophosphamide และ vincristine ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin สามารถใช้ได้เป็นอย่างดีและไม่พบความผิดปกติในทารก³

มะเร็งรังไข่

มะเร็งรังไข่ในระหว่างตั้งครรภ์มักได้รับการวินิจฉัยในระยะเริ่มต้นได้บ่อย เนื่องจากใช้อัลตราซาวด์ในระหว่างการฝากครรภ์มากขึ้น สูตรเคมีบำบัดที่ใช้ในมะเร็งรังไข่แตกต่างไปตามชนิดของมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัย

Cisplatin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงกว่า carboplatin โดยเฉพาะใน germ cell tumor สำหรับในผู้ป่วยในระหว่างการตั้งครรภ์นิยม cisplatin มากกว่า ด้วยเหตุผลที่เกิดภาวะแทรกซ้อน thrombocytopenia น้อยกว่าและเกิดรูปทรงผูกกับโปรตีนได้มากกว่า จึงสามารถผ่านรกได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ carboplatin³³ มีการศึกษาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในระหว่างการตั้งครรภ์โดยข้อมูลส่วนใหญ่เป็น cisplatin พบการได้ยินลดลงของเด็กเมื่อติดตามไป 1 ปีหลังคลอด³⁴ สำหรับยา etoposide ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell tumor มีรายงานทารกแรกเกิดที่ 28 สัปดาห์ พบหัวใจห้องล่างโตผิดปกติ²⁶ นอกจากนี้ etoposide ยังทำให้เกิดผมร่วงของเด็กทารกแรกคลอดและกดไขกระดูกได้³⁴

ความเสี่ยงของมารดาที่เกิดจากเคมีบำบัดในระหว่างการตั้งครรภ์

เคมีบำบัดเป็นยาที่มีความเป็นพิษสูง การได้รับในระหว่างการตั้งครรภ์ นอกจากส่งผลต่อความผิดปกติของทารกในครรภ์แล้ว ยังส่งผลต่อผู้ป่วยด้วย ซึ่งเป็นสิ่งที่แพทย์ผู้ดูแลต้องให้ความใส่ใจ ผลข้างเคียงที่ควรระวัง ได้แก่ bleomycin ทำให้เกิดพังพืดที่ปอด (pulmonary fibrosis) ได้ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบ โดยความรุนแรงจะเป็นมากขึ้นเมื่อได้รับออกซิเจนร่วมด้วย Sorosky และคณะ³⁵ แนะนำไม่ควรให้ออกซิเจนในผู้ป่วยที่ได้รับ bleomycin หากร่างกายไม่เกิดภาวะระดับออกซิเจนต่ำเพราะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อปอดมากขึ้น

เคมีบำบัดทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับภูมิคุ้มกันต่ำในระหว่างการตั้งครรภ์จะลดผลให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย

และเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้สูง การให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (granulocyte-stimulating factor; GCSF) สามารถกระตุ้นการสร้างเม็ดขาวในผู้ป่วยและทารกได้จากการกระตุ้นที่ไขกระดูกและม้ามซึ่งไม่ส่งผลข้างเคียงที่ร้ายแรง

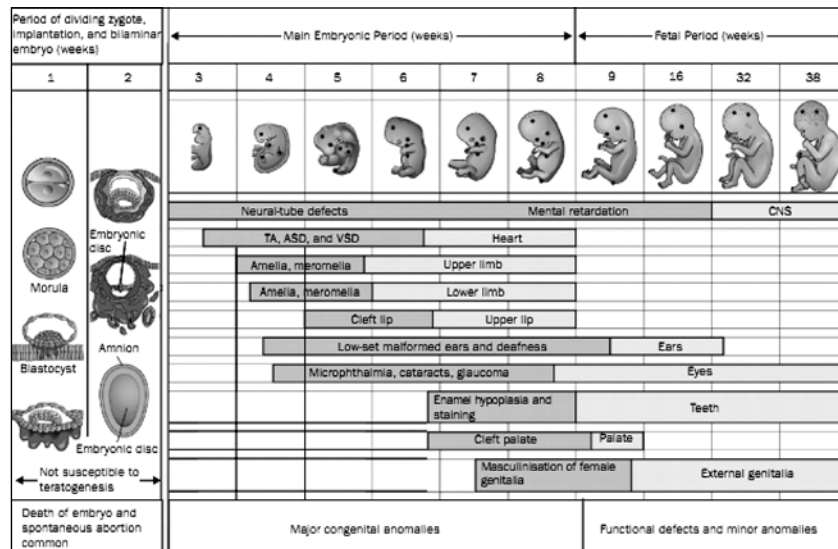
ผลระยะยาวของเคมีบำบัดต่อทารก

มีรายงานของ Aviles และคณะในการติดตามอย่างใกล้ชิดต่อผลระยะยาวของเคมีบำบัดในเด็ก 62 รายที่เกิดจากมารดาที่ได้รับรักษามะเร็งในระบบโลหิตวิทยา พบว่าเด็กทุกคนมีความปกติในสรีระกายวิภาคและระบบประสาทและไขสันหลัง การตรวจวัดระบบเซาว์ปัญญาและความเฉลียวฉลาดพบว่าไม่แตกต่างจากเด็กทั่วไป และสามารถทนต่อการติดเชื้อได้ดี เมื่อติดตามไปนานมากขึ้น ก็พบว่ามีพัฒนาการทางเพศที่ปกติ (secondary sexual development)³⁶ แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานพบมะเร็งในผู้ป่วยเด็กที่เคยสัมผัสเคมีบำบัดในระหว่างการตั้งครรภ์ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว รัยรอยด์ และมะเร็งชนิด neuroblastoma²²

การดูแลผู้ป่วยในช่วงเวลาคลอดและให้นมบุตร

การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดในช่วงเวลาคลอด ควรหลีกเลี่ยงการคลอดในช่วงเวลาที่มารดามีเม็ดเลือดขาวต่ำ (nadir) ซึ่งมักเกิดหลัง 2-3 สัปดาห์หลังได้รับเคมีบำบัด ดังนั้นไม่ควรให้เคมีบำบัดหลังจากอายุครรภ์ 35 สัปดาห์และสามารถคลอดได้ในช่วงไขกระดูกฟื้นตัว นอกจากนั้นหลังการให้เคมีบำบัด 3 สัปดาห์ทารกสามารถขับเคมีบำบัดออกทางรกได้มาก การคลอดในช่วงหลังได้รับเคมีบำบัดระยะสั้นไม่ควรทำเพราะการขับยาออกจากทารกยังไม่หมดก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนยิ่งในทารกได้มาก โดยเฉพาะทารกที่คลอดก่อนกำหนด ความสามารถในการขับยาของทารกทางตับและไตยังไม่สมบูรณ์³⁵

สำหรับการดูแลในช่วงให้นมบุตร เป็นอีกสิ่งที่แพทย์ควรใส่ใจ พบว่าความสามารถของยาที่ผ่านทางน้ำนมอาจไม่สัมพันธ์กับความสามารถผ่านทางรก ระดับยาในน้ำนมขึ้นอยู่กับปริมาณของยาและช่วงเวลาที่ได้รับยา มีรายงานพบทารกแรกคลอดมีเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมารดาที่ให้นมบุตรและได้รับ cyclophosphamide³⁷ สำหรับเคมีบำบัดอื่นๆ การศึกษาค่อนข้างมีจำกัด ดังนั้นไม่ควรให้นมบุตรในระหว่างได้รับเคมีบำบัด



รูปที่ 1 แสดงพัฒนาการของทารกในครรภ์และ teratogenesis ที่เกิดขึ้นในแต่ละช่วงเวลา³

สรุป

เคมีบำบัดเป็นหนึ่งในวิธีที่ใช้รักษามะเร็ง คุณสมบัติของเคมีบำบัดที่สามารถผ่านรกได้ ได้แก่ ยาที่ละลายในไขมันได้ดี น้ำหนักโมเลกุลต่ำ ไม่เกิดรูปทรงผูกกับโปรตีน ทำให้สามารถผ่านจากมารดาสู่ทารกได้สูงก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้มาก สำหรับผลของภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ แท้ง คลอดก่อนกำหนด มารดามีเม็ดเลือดขาวต่ำเสี่ยงต่อการติดเชื้อ สำหรับผลต่อทารกขึ้นอยู่กับช่วงระยะเวลาที่ได้รับในระหว่างการตั้งครรภ์ ซึ่งช่วงเวลาที่ปลอดภัยและเสี่ยงต่อการเกิด teratogenicity น้อยคือไตรมาสสองและสามแต่ยังมีความเสี่ยงต่อภาวะทารกโตช้าในครรภ์ และน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน สำหรับช่วงเวลาที่เหมาะสมในการคลอดควรหลังจากเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 สัปดาห์และควรหยุดเคมีบำบัดหลังอายุครรภ์ 35 สัปดาห์เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระหว่างการคลอด ช่วงที่รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดไม่ควรให้นมบุตร

เอกสารอ้างอิง

1. Donegan WL. Cancer and pregnancy. CA Cancer J Clin 1983 ;33:194-214.
2. Avilés A, Niz J. Long-term follow-up of children born to mothers with acute leukemia during pregnancy. Med Pediatr Oncol 1988; 16:3-6.
3. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5:283-91.
4. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. Eur J Cancer 2006; 42:126-40.

5. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. Cancer Treat Rev 2008; 34:302-12.
6. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. Am J Epidemiol 2003; 157:14-24.
7. Glynn LM, Schetter CD, Hobel CJ, Sandman CA. Pattern of perceived stress and anxiety in pregnancy predicts preterm birth. Health Psychol 2008; 27:43-51.
8. Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:858-65.
9. Toledo MT, Ventrucci G, Marcondes MCG. Cancer during pregnancy alters the activity of rat placenta and enhances the expression of cleaved PARP, cytochrome-c and caspase 3. BMC Cancer 2006; 6:168.
10. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. Teratology 1993; 47:533-9.
11. Peres RM, Sanseverino MT, Guimarães JL, Coser V, Giuliani L, Moreira RK, et al. Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. Braz. J Med Biol Res 2001; 34:1551-9.
12. Stephens JD, Golbus MS, Miller TR, Wilber RR, Epstein CJ. Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. Am J Obstet Gynecol 1980; 137:747-9.

13. Stadler HE, Knowles J. Fluorouracil in pregnancy: effect on the neonate. *JAMA* 1971; 217:214-5.
14. Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999; 86:2266-72.
15. Schafer AI. Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. *Arch Intern Med* 1981; 141:514-5.
16. Reynoso EE, Huerta F. Acute leukemia and pregnancy--fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. *Acta Oncol* 1994; 33:709-10.
17. Ndinya-Achola J, Kasili EG. Acute leukaemia in pregnancy. A case report from the Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J* 1976; 53:653-6.
18. Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74:87-91.
19. Cantini E, Yanes B. Acute myelogenous leukemia in pregnancy. *South Med J* 1984; 77:1050-2.
20. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61:435-40.
21. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:207-20.
22. Reynoso EE, Keating A, Baker MA. Acute leukemia occurring 19 years after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987; 59:1963-5.
23. Meyer-Wittkopf M, Barth H, Emons G, Schmidt S. Fetal cardiac effects of doxorubicin therapy for carcinoma of the breast during pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:62-6.
24. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93:109-14.
25. Raffles A, Williams J, Costeloe K, Clark P. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1099-100.
26. Elit L, Bocking A, Kenyon C, Natale R. An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 72:123-7.
27. Gensheimer M, Jones CA, Graves CR, Merchant NB, Lockhart AC. Administration of oxaliplatin to a pregnant woman with rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63:371-3.
28. Jeppesen JB, Østerlind K. Successful twin pregnancy outcome after in utero exposure to FOLFOX for metastatic colon cancer: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10:348-52.
29. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17:855-61.
30. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271:1905-6.
31. Gottschalk I, Berg C, Harbeck N, Stessig R, Kozlowski P. Fetal Renal Insufficiency Following Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in Pregnancy: Case Report und Review of the Current Literature. *Breast Care (Basel, Switzerland)*. 2011; 6:475-8.
32. Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27:618-22.
33. Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83:599-600.
34. Henderson CE, Elia G, Garfinkel D, Poirier MC, Shamkhani H, Runowicz CD. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993; 49:92-4.
35. Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin. North Am* 1997; 24:591-9.
36. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzmán R, García EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991;36:243-8.
37. Durodola JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979; 71:165-6.

