

มะเร็งท่อน้ำดีในไตรมาสสามของการตั้งครรภ์: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

โกสินทร์ วิระษร¹, จารินชญ์ จินดาประเสริฐ¹, โฉมพิลาศ จงสมชัย²

¹ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ภาควิชาสูติ นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Cholangiocarcinoma in Third Trimester of Pregnancy: A Case Report

Kosin Wirason¹, Jarin Chindaprasit¹, Chompilas Chongsomchai²

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand

²Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: มะเร็งท่อน้ำดีในระหว่าง การตั้งครรภ์พบได้น้อยมากแต่พบได้บ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ปัจจุบันยังมีข้อมูลที่จำกัด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอกรณีศึกษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในระหว่าง การตั้งครรภ์ พร้อมทั้งทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยดังกล่าว

วิธีการศึกษา: ทบทวนประวัติการเจ็บป่วย รวมทั้งการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระหว่างการตั้งครรภ์ในเวชระเบียน และทบทวนภาพทางรังสีวินิจฉัย

ผลการศึกษา: หญิงตั้งครรภ์ ครรภ์ที่ 4 อายุ 43 ปี ได้รับการวินิจฉัย มะเร็งท่อน้ำดีระยะที่ 4 ขณะอายุครรภ์ 30 สัปดาห์ โดยมีอาการปวดได้ชายโครงขวาเป็นอาการเริ่มแรกหลังจากนั้นมีตัวเหลืองตาเหลือง ตรวจจูลตราชาวน้ำพบก้อนที่ตับ มีลักษณะ hypoechoic และมีการขยายของท่อน้ำดีที่ผิดปกติ ร่วมกับระดับ CA19-9 สูง ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์คือน้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์จริงและต่อมาเกิดการคลอดก่อนกำหนด ได้ทารกเพศหญิง น้ำหนักแรกคลอด 2,810 กรัม หลังคลอดได้ทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์พบก้อนลักษณะ hypodensity lesion ร่วมกับท่อน้ำดีขยายทั้งสองข้าง และได้รับการผ่าตัดระบายน้ำดีเพื่อลดอาการ ระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วย 1 ปีนับจากวันวินิจฉัย

สรุป: มะเร็งท่อน้ำดีในระหว่าง การตั้งครรภ์พบไม่บ่อยแต่มีอัตราการเสียชีวิตสูง ผู้ป่วยมักถูกวินิจฉัยในระยะลุกลามและแพร่กระจายเนื่องจากอุปสรรคในการวินิจฉัยระหว่างการตั้งครรภ์ ทำให้การวินิจฉัยล่าช้าประกอบกับการตั้งครรภ์เป็นปัจจัย

Background: Cholangiocarcinoma is a common disease in the northeastern region of Thailand. However, reports of cholangiocarcinoma during pregnancy are limited.

Objectives: To report a rare case of cholangiocarcinoma during pregnancy and review literature.

Method: Medical records and imaging of patient with cholangiocarcinoma was reviewed.

Results: A 43-year-old woman with 30-week pregnancy was diagnosed cholangiocarcinoma stage IV with liver metastases. An ultrasonography showed hypoechoic mass with intrahepatic duct dilatation. She had a preterm premature rupture of membranes which augmented her labor. The neonate birth weight was 2,810 grams and there were no malformations. She was underwent hepaticoduodenojejunostomy 2 weeks postpartum for palliative care of obstructive jaundice which alleviated the symptoms of jaundice and itching. The disease progressed 4 months after that, so she was treated with percutaneous transhepatic biliary drainage and best supportive care. Her survival time was 1 year after the diagnosis.

Conclusions: Cholangiocarcinoma during pregnancy is rare. The clinical course of this disease is rapidly progress due to delayed diagnosis during pregnancy. The treatment is base on the maternal and fetal conditions.

Keywords: cholangiocarcinoma, pregnancy, third trimester

*Corresponding Author: Kosin Wirasorn Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand E-mail: wkosin@kku.ac.th

กระตุ้น การดูแลรักษา มะเร็งดังกล่าวระหว่างการตั้งครรภ์ จำเป็นต้องตระหนักถึงปัจจัยรอบข้างทั้งด้านมารดาและทารก

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดี, การตั้งครรภ์, ไตรมาสสาม

ศรีนครินทร์เวชสาร 2555; 27(2): 221-5 • Srinagarind Med J 2012; 27(2): 221-5

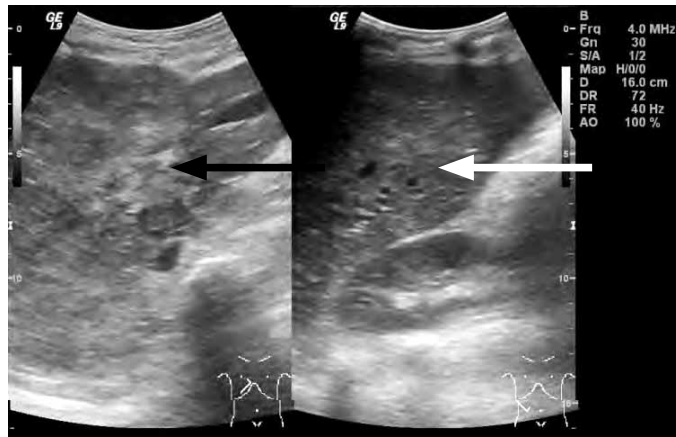
บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดีในระหว่างการตั้งครรภ์พบได้น้อยมาก และยังมีข้อมูลจำกัดในแง่อาการทางคลินิก ปัจจัยก่อโรค การดูแลรักษาและพยากรณ์ของโรค

กรณีศึกษา (Case report)

หญิงอายุ 43 ปี อาชีพ ทำนา ภูมิลำเนา จังหวัด นครพนม คุณแม่กำเนิดด้วยยาเม็ดคุมกำเนิด ผู้ป่วยรับประทาน ยาไม่สม่ำเสมอและหยุดรับประทานขณะที่หมดประจำเดือน การตั้งครรภ์ครั้งที่ 4 มีบุตร 3 คน ขณะอายุครรภ์ 30 สัปดาห์ มีอาการจุกแน่นใต้ชายโครงขวา บางครั้งมีร้าวไปไหล่ขวา รับประทานอาหารแล้วรู้สึกแน่นท้องมากขึ้น ผู้ป่วยคิดว่า เป็นอาการจากการตั้งครรภ์ปกติ จึงไม่ได้ตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม 2 สัปดาห์ต่อมา มีตัวเหลือง ตาเหลืองร่วมกับคันตามตัว ปัสสาวะสีเข้มขึ้น อุจจาระสีซีดลง อุลตราซาวนด์ที่โรงพยาบาล ชุมชน พบตับโตผิดปกติร่วมกับพบก้อนลักษณะ hypoechoic mass ขนาด 3X3.5X4 ซม. ที่กึ่งซ้ายของตับ ก้อนไปกดเบียด ท่อน้ำดีทำให้มีการโตขยายที่ผิดปกติของท่อน้ำดีทั้งสองข้าง (รูปที่ 1) จึงส่งตัวมาโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ตรวจร่างกาย แกร็บ สัญญาณชีพ อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 120/80 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 70 ครั้งต่อนาที และ อัตราการหายใจ 20 ครั้งต่อนาที พบตาเหลือง ต่อม้าน้ำเหลือง บริเวณคอไม่โต คลำไม่พบตับโตผิดปกติและไม่พบลักษณะ ของโรคตับเรื้อรัง ระดับยอดมดลูกคือ 3/4 เหนือระดับสะดือ ประเมินน้ำหนักทารก 2,500 กรัม หัวใจทารกเต้น 148 ครั้ง ต่อนาที สม่ำเสมอ ระหว่างพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อ วางแผนการรักษา ผู้ป่วยมีน้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์จริง (preterm premature rupture of membranes) แล้วต่อมาเจ็บครรภ์ คลอดจริง อุลตราซาวนด์ประเมินทารกในครรภ์ พบน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตรวจการทำงานของตับพบระดับบิลิรูบิน เอนไซม์สูงผิดปกติโดยเฉพาะ alkaline phosphatase [cholesterol 256 mg/dL, total protein 6.7 g/dL, albumin 3.2 g/dL, globulin 3.5 g/dL, total bilirubin 14.9 mg/dL, direct bilirubin 11.7 mg/dL, alanine aminotransferase (ALT) 65 U/L, aspartate transaminase (AST) 48 U/L และ alkaline phosphatase

(ALP) 344 U/L] และพบตัวบ่งชี้มะเร็งในเลือด (serum tumor marker) สูงผิดปกติ ได้แก่ carbohydrate antigen (CA 19-9) >1000 U/mL (ค่าปกติ 0-37), carcinoembryonic antigen (CEA) 8.87 ng/mL (ค่าปกติ 0-2.5) และ alpha-fetoprotein (AFP) 219.1 IU/mL (ค่าปกติ 0-10) ผู้ป่วยคลอดเมื่ออายุ ครรภ์ 35 สัปดาห์ ทางช่องคลอด ได้ทารกเพศหญิงโดยน้ำหนักแรกคลอดทารก 2,810 กรัม APGAR score ที่นาทีที่ 1 และ 5 เท่ากับ 9 และ 10 ตามลำดับ ไม่พบความผิดปกติ (malformation) รกหนัก 550 กรัม โดยไม่พบความผิดปกติ ของรก ภายหลังคลอดผู้ป่วยได้รับการตรวจเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์บริเวณช่องท้อง (CT abdomen) เพื่อประเมิน ระยะของโรคและวางแผนการผ่าตัดมะเร็งท่อน้ำดี ผลพบก้อน ลักษณะ ill-defined low density poor enhancing lesion ที่ segment 4 ขนาด 3 ซม. โดยก้อนลุกลามจนถึง portahepatis ทำให้ท่อน้ำดีในตับขยายขนาดอย่างผิดปกติ (รูปที่ 2) ผู้ป่วยได้รับการรับการผ่าตัดหลังคลอด 2 สัปดาห์โดยทำ exploratory laparotomy with hepaticoduodenostomy พบก้อนมะเร็งของท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ที่บริเวณ porta hepatis ร่วมกับมีการกระจายของก้อนทั่วบริเวณตับ (multiple liver nodules) พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่โตผิดปกติ (paraortic lymph nodes enlargement) และถุงน้ำดีแฟบ (collapsed of gallbladder) จากอาการทางคลินิก ผล CA19-9 ลักษณะภาพทางรังสี และผลจากการผ่าตัด จึงให้การวินิจฉัยสุดท้ายเป็นมะเร็ง ท่อน้ำดีระยะลุกลาม ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการผ่าตัดประมาณ 50 มิลลิเมตร หลังผ่าตัดในช่วงแรกอาการคันและเหลืองดีขึ้น จน 4 เดือนหลังผ่าตัดผู้ป่วยปวดแน่นท้องมากขึ้นร่วมกับ มีอาการตัวเหลืองและตาเหลือง การทำงานของตับลดลง (cholesterol 141 mg/dL, total protein 7.3 g/dL, albumin 2.8 g/dL, globulin 4.5 g/dL, total bilirubin 4.2 mg/dL, direct bilirubin 2.0 mg/dL, ALT 67 U/L, AST 75 U/L และ ALP 1686 U/L) จึงได้ใส่ท่อระบายน้ำดีทางผิวหนัง (percutaneous transhepatic biliary drainage; PTBD) หลังจากนั้นผู้ป่วย มีภาวะติดเชื้ออยู่บ่อยครั้งและเสียชีวิตในที่สุดโดยมีระยะเวลา การรอดชีวิตนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัย 1 ปี



รูปที่ 1 อัลตราซาวด์บริเวณช่องท้อง พบก้อนเนื้อที่ตับกลีบซ้ายร่วมกับท่อน้ำดีขยายผิดปกติ(ดังลูกศรชี้ สีดำแสดงก้อนเนื้อออก สีขาวแสดงท่อน้ำดีขยายผิดปกติ)



รูปที่ 2 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องท้อง พบก้อนเนื้อที่ตับกลีบซ้ายร่วมกับท่อน้ำดีขยายผิดปกติ(ดังลูกศรชี้ สีดำแสดงก้อนเนื้อออก สีขาวแสดงท่อน้ำดีขยายผิดปกติ)

วิจารณ์

มะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์พบได้น้อย อุบัติการณ์ที่มีคาดการณ์ในประเทศที่พัฒนาประมาณ 1:1,000 ของสตรีมีครรภ์ และลดลงในประเทศที่กำลังพัฒนาเนื่องจากอายุการตั้งครรภ์มากกว่า โดยมะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งผิวหนังชนิด melanoma มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมไทรอยด์ ตามลำดับ¹ สำหรับมะเร็งท่อน้ำดีในระหว่างการตั้งครรภ์พบได้น้อยมาก มีการรายงานในฐานข้อมูล Pubmed พบรายงานผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการวินิจฉัยในขณะอายุ 32 ปี² มะเร็งท่อน้ำดีพบได้บ่อยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย^{3,4} ปัจจัยก่อโรคที่สำคัญคือการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ (*Opisthorchis viverrini*)⁵ ซึ่งติดต่อจากการรับประทานปลาน้ำจืดไม่สุก เช่น ก้อยปลา⁶ โดยกลไกการเกิดมะเร็งจากการอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อ

พยาธิที่บริเวณท่อน้ำดี ทำให้มีอนุมูลอิสระทำลายเยื่อบุผิวท่อน้ำดีและกลายเป็นมะเร็งในที่สุด และนอกจากนั้นพบโปรตีน galectin-1 มากขึ้นหลังจากติดเชื้อพยาธิดังกล่าว ซึ่ง galectin-1 มีบทบาทในการลุกลามและแพร่กระจายของมะเร็งท่อน้ำดี^{5,7} การใช้ยาคุมกำเนิดหรือการตั้งครรภ์เป็นอีกปัจจัยที่ส่งเสริมการกำเริบของมะเร็งมากขึ้นซึ่งเชื่อว่าฮอร์โมนเอสโตรเจน เพิ่มการแสดงออกของยีน interleukine-6 (IL-6) ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบเป็นวัฏจักรต่อเนื่องโรคนำไปสู่การเป็นมะเร็งและแพร่กระจาย⁸⁻¹¹ การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีในระหว่างการตั้งครรภ์นั้นท้าทาย เนื่องจากอาการเริ่มต้น เช่น ปวดท้อง อึดแน่นท้อง ซึ่งทำให้ผู้ป่วยคิดว่าเป็นอาการภาวะตั้งครรภ์ ส่งผลให้วินิจฉัยช้าและระยะลุกลาม¹² สำหรับระดับ CA19-9 ซึ่งมีระดับสูงได้มากในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในภาวะตั้งครรภ์ทำให้ระดับสูงขึ้นเล็กน้อย¹³⁻¹⁵ ระดับ AFP

จะไม่สูงในมะเร็งท่อน้ำดีแต่พบระดับสูงได้ในภาวะตั้งครรภ์ โดยเฉพาะกลุ่มการตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง¹⁶ การตรวจวินิจฉัยด้วยทางรังสีต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีที่ทารกได้รับและเกิดผลต่อการเจริญเติบโตที่ผิดปกติปริมาณรังสีที่ทารกได้รับไม่ควรเกิน 50-100 mGy การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และการตรวจด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้าร่วมกับการฉีดสาร gadolinium (gadolinium-based magnetic resonance imaging)¹⁷ ไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยระหว่างการตั้งครรภ์ อุตราซาวนด์จึงเป็นการตรวจที่ปลอดภัยและช่วยการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีได้มาก โดยลักษณะที่พบได้แก่ ก่อนมีลักษณะ hypoechoic หรือ การพบท่อน้ำดีขยายผิดปกติ เป็นต้น มะเร็งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งต่อมารดาและทารก ภาวะน้ำคร่ำน้อยที่พบในผู้ป่วยมะเร็งในระหว่างการตั้งครรภ์ อาจเกิดจาก uteroplacental insufficiency จากมะเร็งกระจายไปที่รกหรือจาก oxidative stress ทำให้รกรมีการพัฒนาที่ผิดปกติ¹⁸ การรักษามะเร็งท่อน้ำดีขึ้นอยู่กับระยะของโรคเป็นหลัก ระยะเริ่มต้นการผ่าตัดเป็นการรักษาหลัก โดยระวังผลข้างเคียงซึ่งอาจทำให้เกิดการคลอดก่อนกำหนดและยาสลบในระหว่างผ่าตัดทำให้ทารกขาดออกซิเจนร่วมด้วย¹⁹ ในกรณีที่ลูกกลมผ่าตัดไม่ได้ การผ่าตัดระบายน้ำดี เช่น hepaticoduodenostomy หรือวางสายระบายน้ำดีทางผิวหนัง ช่วยบรรเทาอาการเหลือง ค้น และทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น สำหรับเคมีบำบัดมีบทบาทในระยะลุกลาม กรณีผ่าตัดไม่ได้ หรือมะเร็งแพร่กระจาย มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง การให้ cisplatin ร่วมกับ gemcitabine และการให้ gemcitabine เพียงอย่างเดียว พบว่า การให้ cisplatin ร่วมกับ gemcitabine มีประสิทธิภาพดีกว่า สามารถควบคุมก้อนมะเร็งได้ร้อยละ 81.4 เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 8 เดือน และระยะเวลารอดชีวิต 11.7 เดือน²⁰ สำหรับข้อมูลผลข้างเคียงของยา cisplatin ในภาวะตั้งครรภ์พบว่าทำให้ทารกมีการไดยีนลดลง เม็ดเลือดขาวต่ำ หายใจลำบาก และกล้ามเนื้อหัวใจโต²¹ ส่วนการใช้ gemcitabine ในระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกซึ่งมีรายงานในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell และมะเร็ง choriocarcinoma ไม่พบการเกิด teratogenesis²² และรายงานการใช้ gemcitabine ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระหว่างตั้งครรภ์ไม่พบความผิดปกติในทารกแรกคลอด รวมทั้งเมื่อติดตามไป 2 ปีพบว่ายังปกติ²³ นอกจากนี้พบรายงานการให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิด ได้แก่ docetaxel, cisplatin และ gemcitabine ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell ในระหว่างตั้งครรภ์ไตรมาสแรกโดยที่ผู้ป่วยไม่ทราบว่าเป็นตั้งครรภ์ซึ่งไม่พบ teratogenesis เช่นกัน²⁴

สรุป

มะเร็งท่อน้ำดีในระหว่างการตั้งครรภ์พบไม่บ่อยแต่มีอัตราการเสียชีวิตสูง ผู้ป่วยมักถูกวินิจฉัยในระยะลุกลาม และแพร่กระจายเนื่องจากอุปสรรคในการวินิจฉัยระหว่างการตั้งครรภ์ทำให้การวินิจฉัยล่าช้าประกอบกับการตั้งครรภ์เป็นปัจจัยกระตุ้น การดูแลรักษามะเร็งดังกล่าวระหว่างการตั้งครรภ์จำเป็นต้องตระหนักถึงปัจจัยรอบข้างทั้งด้านมารดาและทารก

References

1. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7:279-87.
2. Marasinghe JP, Karunananda SA, Angulo P. Cholangiocarcinoma in pregnancy: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34:635-7.
3. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:349-56.
4. Kamsa-Ard S, Wiangnon S, Suwanrungruang K, Promthet S, Khuntikeo N, Kamsa-Ard S, et al. Trends in Liver Cancer Incidence between 1985 and 2009, Khon Kaen, Thailand: Cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:2209-13.
5. Sripa B, Bethony JM, Sithithaworn P, Kaewkes S, Mairiang E, Loukas A, et al. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Trop* 2011; 120 (Suppl1):S158-S168.
6. Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: Role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiology*. 2011; Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189445> [Cite March 21, 2012]
7. Wu Z, Boonmars T, Nagano I, Boonjaraspinyo S, Pinlaor S, Pairojkul C, et al. Alteration of galectin-1 during tumorigenesis of *Opisthorchis viverrini* infection-induced cholangiocarcinoma and its correlation with clinicopathology. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2012; Available : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373585> [Cite March 21, 2012]
8. Villa E. Role of estrogen in liver cancer. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4:41-50.

9. Isse K, Specht SM, Lunz JG 3rd, Kang L-I, Mizuguchi Y, Demetris AJ. Estrogen stimulates female biliary epithelial cell interleukin-6 expression in mice and humans. *Hepatology* 2010; 51:869-80.
10. DeMorrow S. Cholangiocarcinoma: Estrogen-induced autocrine effects of VEGF on cell proliferation. *Digestive and Liver Disease* 2009; 41:164-5.
11. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16:631-50.
12. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006; 42:126-40.
13. Hohlfeld P, Dang TT, Nahoul K, Daffos F, Forestier F. Tumour-associated antigens in maternal and fetal blood. *Prenat. Diagn* 1994; 14:907-12.
14. Watanabe M, Chigusa M, Takahashi H, Nakamura J, Tanaka H, Ohno T. High level of CA19-9, CA50, and CEA- producible human cholangiocarcinoma cell line changes in the secretion ratios in vitro or in vivo. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2000; 36:104-9.
15. Charbel H, Al-Kawas FH. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:182-7.
16. Cowchock FS, Jackson LG. Diagnostic use of meternal serum alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol* 1976; 47:63-8.
17. Garel C, Brisse H, Sebag G, Elmaleh M, Oury JF, Hassan M. Magnetic resonance imaging of the fetus. *Pediatr Radiol.* 1998; 28:201-11.
18. Toledo MT, Ventrucci G, Marcondes MCCG. 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.
19. Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Greer N. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64:790-4.
20. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273-81.
21. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283-91.
22. Gurumurthy M, Koh P, Singh R, Bhide A, Satodia P, Hocking M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer and the use of gemcitabine during pregnancy. *J Perinatol* 2009; 29:63-5.
23. S Lubner, B Hall, DV Gopal, A Soni, et al. A 7 year-old pregnant woman with pancreatic adenocarcinoma treated with surgery and adjuvant chemotherapy: A case report and literature review. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2:258-261.
24. Kim JH, Kim HS, Sung CW, Kim KJ, Kim CH, Lee KY. Docetaxel, gemcitabine, and cisplatin administered for non-small cell lung cancer during the first and second trimester of an unrecognized pregnancy. *Lung Cancer* 2008; 59:270-3.

