

โรคมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์

พิชัย จันทร์ศรีวงศ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

ภาวะโรคมะเร็งเต้านมร่วมกับการตั้งครรภ์มีผลต่อการให้การรักษาโรค ทั้งในการดูแลมารดาและทารกในครรภ์ ซึ่งผลกระทบต่อทารกขึ้นกับอายุครรภ์ การตรวจวินิจฉัยและการรักษามีข้อจำกัดจากผลข้างเคียงของเอกซเรย์ที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยและผลกระทบของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีต่อทารก รวมทั้งมีข้อมูลในการรักษาน้อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งข้อมูลที่มีก็เป็นเพียงการศึกษาย้อนหลังทบทวนการรักษาหรือข้อมูลของผู้ป่วยที่ถูกรายงาน การตรวจวินิจฉัยโดยการเอกซเรย์มีผลต่อการเจริญเติบโตของทารก การเอกซเรย์ปอดที่มีการป้องกันครรภ์โดยสวมชุดตะกั่วถือว่ามีความปลอดภัย แต่การตรวจเอกซเรย์อื่น รวมทั้งเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ควรส่งตรวจด้วยความระมัดระวัง ปัจจุบัน สุตรยาเคมีบำบัดที่ปลอดภัยในการใช้รักษา ระหว่างช่วงการตั้งครรภ์ระยะที่ 2 และ 3 คือ 5-Fluorouracil, Doxorubicin และ Cyclophosphamide ยาที่มีข้อมูลว่าห้ามใช้ระหว่างตั้งครรภ์ เช่น tamoxifen, trastuzumab เพราะมีรายงานความพิการของทารกที่เกิดจากยา ในกลุ่มยาเคมีบำบัดชนิดใหม่ๆ เนื่องจากมีข้อมูลผู้ป่วยปริมาณเล็กน้อยจึงไม่แนะนำในการนำมาใช้รักษา รวมทั้งการรักษาโดยการทำแท้งบุตร พบว่าการไม่มีผลต่อพยากรณ์โรค จึงไม่มีการแนะนำเพียงเพื่อการรักษา มะเร็งเต้านมเพียงอย่างเดียว

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม, การตั้งครรภ์, ความพิการของทารกจากการรักษา

Breast cancer in pregnancy

Phichai Chansriwong✉

Department of medicine, Faculty of Medicine, Srinakarinwirot University

Abstract

Breast cancer in pregnancy presents a challenging clinical situation that places the welfare of the mother in conflict with that of her fetus. It is difficult to detect, to stage and to treat breast cancer in pregnancy due to the physiological changes in the breast that accompany pregnancy and lactation, as well as the desire to limit radiation exposure and chemotherapy. Prospective studies of women who are pregnant at the time of diagnosis are limited; hence the management guidelines are mostly from retrospective chart reviews and case reports. Teratogenic effects to the fetus are major in first trimester of pregnancy, so invasive examination and treatment should be avoided. Investigation by chest X-ray plain film with Lead-shields protection is acceptable, but other imaging scans such as CT scan have impacts to fetus. Chemotherapy is suggested in second and third trimester of pregnancy. The regimen of 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphomide is safety regimens for fetus. However new drugs, for example Tamoxifen and trastusumab are not recommended because of evident of teratogenic effects. Furthermore therapeutic abortion is not suggested because it does not improve the change of recovery.

Keywords: Breast cancer, Pregnancy, Teratogenic effect

Phichai Chansriwong✉

Department of medicine, Faculty of Medicine,
Srinakarinwirot University

62 moo 7 Ongkharak, Nakhon Nayok 26120, Thailand.

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในปัจจุบัน โดยพบทุกกลุ่มอายุรวมทั้งกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ อุบัติการณ์ภาวะโรคมะเร็งร่วมกับการตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 0.02-0.1 ของการตั้งครรภ์ทั้งหมด¹ ซึ่งปัจจุบันพบแนวโน้มอายุของหญิงตั้งครรภ์เพิ่มมากขึ้น ทำให้พบอุบัติการณ์โรคเพิ่มมากขึ้น

ชนิดมะเร็งที่พบร่วมกับการตั้งครรภ์ที่พบบ่อย คือ มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งของเม็ดสีที่ผิวหนัง (melanoma) ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยอุบัติการณ์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่พบร่วมกับการตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมดและจัดเป็นชนิดมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในภาวะตั้งครรภ์^{1,2}

ตารางที่ 1 ชนิดมะเร็งที่พบร่วมกับการตั้งครรภ์²

ชนิดมะเร็ง	ร้อยละ
เต้านม	26
ปากมดลูก	26
เม็ดเลือดขาว	15
ต่อมน้ำเหลือง	10
เม็ดสี	8
ไทรอยด์	4
อื่นๆ	11
ผู้ป่วยทั้งหมด	100

คำนิยามของภาวะโรคมะเร็งกับการตั้งครรภ์ คือภาวะของโรคมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยโรคในระหว่างตั้งครรภ์จนถึงระยะ 1 ปีหลังคลอด เพราะผลของการให้การรักษาโรคมะเร็งเต้านมทั้งไม่ว่าจะเป็นการให้ยาเคมีบำบัด การได้รับรังสีรักษา มีผลต่อการดูแลมารดาและทารกในครรภ์ จัดเป็นภาวะที่เป็นปัญหาในการตัดสินใจในการให้การรักษา นอกจากนี้ในปัจจุบันมีการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดใหม่ๆ และยาที่ใช้ร่วมรักษาใหม่ๆ เช่น trastuzumab และ Lapratinib แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณน้อยทำให้มีรายงานการศึกษาในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มาก ในบทความนี้จึงมีการทบทวนและรวบรวมข้อมูลใหม่ๆ ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้

ผลข้างเคียงจากการรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยตั้งครรภ์

ภายหลังการปฏิสนธิตัวอ่อนจะมีการฝังตัวกับเยื่อมดลูกในระยะ 2 สัปดาห์แรก การเกิดการกระทบกระเทือนจากผลข้างเคียง ไม่ว่าจะเป็นผลจากยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีรักษาในระยะนี้จะมีผลทำให้เกิดการลอกตัวของตัวอ่อนทำให้เกิดภาวะแท้งได้ และหลังจากนี้ในช่วงระยะแรกของการตั้งครรภ์ (first trimester) โดยในช่วง 8 สัปดาห์แรกจัดเป็นระยะที่ตัวอ่อนมีการสร้างอวัยวะ ซึ่งผลกระทบจากการรักษามักทำให้เกิดการสร้างอวัยวะผิดปกติซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะพิการในการตั้งครรภ์ระยะ 2 และ 3 แม้ว่าผู้ป่วยระยะที่มีการสร้างอวัยวะมาแล้ว แต่การกระทบกระเทือนต่อการตั้งครรภ์ในระยะนี้อาจมีผลเจริญเติบโตต่อทารกได้ เนื่องจากสมองและระบบสืบพันธุ์ยังมีการพัฒนาอยู่ตลอดช่วงที่อยู่ในครรภ์มารดา³ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลกระทบของการรักษาโรคมะเร็งต่อทารกในครรภ์

อายุครรภ์	การเจริญเติบโตของทารก	ผลกระทบจากการรักษา
อายุครรภ์ที่สัปดาห์ 0-2	ระยะการแบ่งตัวของตัวอ่อน และการฝังตัวกับผนังมดลูก	แท้งบุตร หรือไม่มีผลกระทบ (All or nothing) เกิดในสัดส่วนประมาณ 1:1
การตั้งครรภ์ระยะที่ 1 สัปดาห์ที่ 3-12	การสร้างอวัยวะของทารก	พิการแต่กำเนิด
การตั้งครรภ์ระยะที่ 2 และ 3 (Second trimester, third trimester)	การเจริญเติบโตของระบบประสาทส่วนกลาง อวัยวะสืบพันธุ์ ตาและหู	การเจริญเติบโตของทารกช้ากว่าปกติ (IUGR) น้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่าปกติ การคลอดก่อนกำหนด

อาการและอาการแสดง

อาการแสดงของโรคมะเร็งมักพบว่ามีอาการคลำก้อนที่เต้านมได้ มีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังบริเวณเต้านมและการพบสารคัดหลั่งจากหัวนมทั้งที่เป็นน้ำนม เลือด น้ำเหลือง หรือหนอง⁴ นอกจากนี้ในกลุ่มหลังการตั้งครรภ์ระหว่างให้นมบุตร อาจมีอาการคล้ายคลึงกับการอักเสบของเต้านม (inflammatory breast cancer) ประมาณ 1.5-4%⁵

แต่การเปลี่ยนแปลงของร่างกายระหว่างตั้งครรภ์ คือมีการขยายตัวของเต้านม มีการเจริญของหลอดเลือดและระบบน้ำเหลือง ทำให้อาการแสดงของโรคไม่ชัดเจน ทำให้วินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ล่าช้ากว่าในกลุ่มหญิงที่ไม่มีการตั้งครรภ์

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยด้วยเอกซเรย์แมมโมแกรมพบว่าจากการที่เต้านมระหว่างตั้งครรภ์มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น พบว่าความไวและความแม่นยำในการวินิจฉัยลดลง⁴ โดยความไวในการวินิจฉัยประมาณร้อยละ 68 จึงแนะนำให้มีการตรวจ ultrasound เต้านมร่วมด้วย ซึ่งจะเพิ่มความไวเป็นร้อยละ 93⁶

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม เพื่อให้ระยะของโรคในผู้ป่วยหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ตรวจโดยการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การตรวจสแกนกระดูก แต่ในหญิงตั้งครรภ์มีข้อจำกัดต่อการสัมผัสสารกัมมันตรังสี ผลของสารรังสีที่มีผลก่อให้เกิดความพิการแก่ทารก (teratogenic) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ของผลกระทบสารรังสีต่อทารกในครรภ์⁷

ปริมาณรังสีที่ได้รับ (rad)	ผลกระทบต่อทารก
<10	ไม่มีผลกระทบต่อการเจริญเติบโต
10 -15	มีความเสี่ยงที่จะเกิดผลกระทบต่อการเจริญเติบโต
250	ก่อให้เกิดความพิการต่อทารก
>300	เกิดภาวะแท้ง

ซึ่งการเอกซเรย์ช่องอก (Chest plain film) และเอกซเรย์แมมโมแกรมที่มีการป้องกันรังสีโดยสวมเสื้อตะกั่วบริเวณช่องท้องพบว่า การสัมผัสสารรังสีของทารกในช่องท้องน้อยกว่า 10 mGy ซึ่งถือว่าอาจปลอดภัยสำหรับทารก⁸ แต่การตรวจ

เอกซเรย์ใช้คอมพิวเตอร์ (Computer Tomography scan) ช่องท้องมีผลให้ทารกในครรภ์สัมผัสกับสารรังสีปริมาณมาก ดังแสดงในตารางที่ 4 จึงไม่แนะนำในการส่งตรวจ โดยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กทดแทน

ตารางที่ 4 ปริมาณรังสีที่ทารกได้รับระหว่างการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวินิจฉัย⁷

การส่งตรวจทางรังสีวินิจฉัย	ปริมาณรังสีที่ทารกได้รับ (mrad)
X-ray	
●Upper GI series	100
●Cholecystography	100
●Lumbar spine film	400
●Pelvic radiography	200
●Hip and femur film	300
●Retrograde pyelography	600
● Plain film abdomen	250
● Lumbar spine	
1. anteroposteria	750
2. lateral ⁹¹	91
3. oblique	100
●Barium enema	1000
●Intravenous pyelogram	480
Computed tomography	
● Head	0
● Chest	16
● Abdomen	3000

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

การตรวจสแกนกระดูก

โดยมะเร็งเต้านมระยะทางคลินิกระยะที่ I และ II พบอุบัติการณ์การกระจายไปที่กระดูกเพียงส่วนน้อย คือ ร้อยละ 3 และ ร้อยละ 7 ตามลำดับ จึงไม่แนะนำในการส่งตรวจในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะที่ III พบอุบัติการณ์การกระจายไปที่กระดูกสูงถึง ร้อยละ 25 การส่งตรวจสแกนกระดูกจึงมีความจำเป็นแต่แนะนำให้ส่งตรวจด้วยสารกัมมันตรังสี technetium scan ซึ่งปลอดภัยในการตรวจวินิจฉัยว่าการตรวจด้วย gadolinium ที่สามารถผ่านรกได้⁹ และใช้การตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI scan) กระดูกแทน¹⁰

การส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ส่งตรวจ

ด้วย Fine needle biopsy หรือ core biopsy ได้เช่นเดียวกับกลุ่มที่ไม่ตั้งครรภ์ ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมในกลุ่มผู้ป่วยตั้งครรภ์⁴ ลักษณะทางพยาธิวิทยามักเป็นเซลล์ที่มีลักษณะ High grade และมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย ซึ่งพบร้อยละ 60-80 ของโรค ในการศึกษาผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเต้านมในผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์และ อยู่ในระหว่างให้นมบุตร พบว่าการย้อมไม่ติดสี การตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน คือ ย้อมไม่ติดทั้ง Estrogen receptor และ Progesterone receptor 32%¹¹ พบการย้อมติดสี Her 2/neu ร้อยละ 28-58⁹ เมื่อเทียบกับหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ที่อายุเท่ากันพบว่าไม่มีความแตกต่าง ซึ่งผลทางพยาธิที่พบเป็นลักษณะที่พบในกลุ่มมะเร็งเต้านมที่พบในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย

การรักษา

การรักษาทางศัลยกรรม

การผ่าตัดเต้านมเป็นการรักษาหลักในมะเร็งระยะเริ่มแรก แต่จากการเปลี่ยนแปลงทางสรีระระหว่างตั้งครรภ์ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่เกิดจากการบีบตัวของหัวใจ (Cardiac output) มีความต้องการ O_2 เพิ่มขึ้น และมีการเพิ่มของปริมาณเลือดที่ผ่านไต (renal blood flow) ซึ่งมีผลกับการวางยาสลบระหว่างผ่าตัด แต่ถ้ามมีการเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด พบว่าการผ่าตัด modified radical mastectomy ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการผ่าตัดต่อมารดาและทารกในครรภ์ มีการรายงานการผ่าตัด modified radical mastectomy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 14 ราย มี 4 ราย ที่เป็นการตั้งครรภ์ในระยะ first trimester ซึ่งผลการผ่าตัดปลอดภัยทั้งมารดาและบุตร¹² การตรวจหามะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองโดยวิธีการตรวจ sentinel lymph node ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์¹³ การผ่าตัด breast conservative treatment คือการตัดเฉพาะก้อนเนื้อมะเร็ง แต่ยังเก็บเนื้อเต้าน

นมส่วนที่ปกติไว้ยังมีข้อจำกัดเพราะต้องให้การรักษาทางรังสีรักษา ร่วมกับการผ่าตัดนี้ จึงไม่แนะนำให้ใช้การผ่าตัดนี้ในการรักษา

การให้การรักษาทางรังสีหลังการผ่าตัด

เนื่องจากผลของรังสีรักษา มีผลต่อภาวะเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ดังที่กล่าวมาเบื้องต้น จึงแนะนำให้การรักษาทางรังสีหลังการคลอดบุตรแล้ว

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดที่น้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 600 Daltons สามารถผ่านรกของมารดาได้ ซึ่งผลกระทบของยาต่อทารกในครรภ์ตั้งเกณฑ์โดยกรมอาหารและยา แบ่งตามความรุนแรงตามชนิดยาเคมีบำบัดดังนี้ตามเกณฑ์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา จัดให้ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม C และ D¹⁴ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การจัดกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อการตั้งครรภ์

Category	ผลกระทบต่อการตั้งครรภ์
A	Controlled study show no risk จากการศึกษาก็ได้มาตรฐานไม่พบว่ายามีผลต่อทารกในครรภ์
B	No evidence of risk in human มีรายงานการก่อให้เกิดผลกระทบต่อตัวอ่อนในครรภ์ของสัตว์ทดลอง แต่ไม่ก่อผลกระทบในมนุษย์
C	Risk can not be rule out รายงานการก่อให้เกิดผลกระทบต่อตัวอ่อนในครรภ์ของสัตว์ทดลอง แต่ไม่มีการศึกษาในมนุษย์
D	Positive evidence of risk มีรายงานการก่อผลกระทบต่อทารกในครรภ์ของมนุษย์
X	Contraindicated in pregnancy ไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

เนื่องจากมีผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อทารกแบ่งตามความรุนแรงของความเสียหายตามชนิดยาเคมีบำบัด³

ความเสียหายสูง	ความเสียหายปานกลาง	ความเสียหายต่ำ
Cyclophosphamide	Doxorubicin	Methotrexate
Busulfan	Cisplatin	Bleomycin
Melphalan	Carboplatin	5 FU
Chlorambucil		Actinomycin D
Dacarbazine		Mercaptopurine
Procabazine		Vincristine
Ifosfamide		
Thiotepa		
Nitrogen mustar		

ในการให้การรักษาดังกล่าววิธีนี้จึงต้องคำนึงถึง 3 ปัจจัยต่อไปนี้

1. การเปลี่ยนแปลงทางสรีระของหญิงตั้งครรภ์คือการเพิ่มของ blood flow การเพิ่มของปริมาณเลือดที่ผ่านไต การเปลี่ยนแปลงของ plasma protein binding การเปลี่ยนแปลงของการ metabolism ของการทำงานของตับและการสะสมยาใน Third space fluid ซึ่งมีผลกับเภสัชจลศาสตร์ของยา
2. ยาเคมีบำบัดสามารถผ่านรกได้ ปัจจุบันถือว่ายาเคมีบำบัดทุกชนิดสามารถผ่านรกได้
3. Teratogenic effect ของยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะในระยะ first trimester ของการตั้งครรภ์จึงแนะนำให้ไม่ให้การรักษาดังกล่าวในผู้ป่วยนี้

ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของการรักษาดังกล่าวเคมีบำบัดคือผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกโดยให้หลังการผ่าตัดเมื่อขนาดก้อนมะเร็งขนาดมากกว่า 1 เซนติเมตร หรือ ตรวจพบการกระจายที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้

ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะกระจาย ให้การรักษาพิจารณาจากความรุนแรงของโรค เช่นมีการกระจายไปที่อวัยวะที่สำคัญ เช่น ตับ ปอด สมอง เป็นต้น

การเลือก Regimen ของยาเคมีบำบัด

ในการรักษาดังกล่าวเคมีบำบัดมะเร็งเต้านมเมื่ออายุครรภ์อยู่ในระยะ 2 และ 3 มีการศึกษาติดตามผลของการรักษาดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการตั้งครรภ์ที่ลอนดอน ประเทศอังกฤษจำนวน 24 ราย¹⁵ พบว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่ให้ประกอบด้วย

- CMF-regimen (Cyclophosphamide 100 mg/m² orally day 1-14, methotrexate 40 mg/m² IV day 1, 8, Fluorouracil 600 mg/m² IV day 1, 8 every 4 weeks)
- FAC-regimen (Fluorouracil 50 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m² IV, Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 every 3 weeks)
- AC regimen (Doxorubicin 60 mg/m² IV, Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1 every 3 weeks)

ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ CMF 1 รายและได้ในการตั้งครรภ์ระยะแรก (First trimester) มีภาวะแท้ง ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดในระยะตั้งครรภ์ที่ 2 และ 3 (second และ third trimester) ซึ่งได้รับสูตร FAC พบว่าอายุครรภ์ที่คลอดเฉลี่ย 37 สัปดาห์ ทารกไม่พบความพิการ

น้ำหนักเฉลี่ยแรกคลอด 3 กิโลกรัม เมื่อติดตามทารกเป็นเวลา 18 ปี พบว่าการเจริญเติบโตปกติ จากข้อมูลพบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FAC ปลอดภัยในอายุครรภ์ระยะที่ 2 และ 3 (second and third trimester)^{12, 15}

ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ

เนื่องจากในปัจจุบันมีการพัฒนายาเคมีบำบัดชนิดใหม่ๆในการรักษามะเร็งเต้านมที่มีประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น มีรายงานการรักษาในผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ยาเคมีบำบัดชนิดใหม่ที่มีรายงานในการรักษาผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์¹⁶

ลักษณะของผู้ป่วย	ยาเคมีบำบัด		
	Paclitaxel	Doxetaxel	Vinorebine
● จำนวน (คน)	9	6	6
● ชนิดมะเร็ง	มะเร็งรังไข่, มะเร็งเต้านม	มะเร็งเต้านม	มะเร็งเต้านม, มะเร็งปอด
● ระยะของการตั้งครรภ์ที่เข้ารับยา	ระยะที่ 2, 3	ระยะที่ 2, 3	ระยะที่ 2, 3
● ความพิการของทารก	ติดตามการรักษาหลังคลอด 16 เดือน ไม่พบความผิดปกติ	ติดตามการรักษาหลังคลอด 16 เดือน ไม่พบความผิดปกติ	ติดตามการรักษาหลังคลอด 23 เดือน ไม่พบความผิดปกติ

แต่หลักฐานเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ในการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยตั้งครรภ์นับว่ามีปริมาณน้อย แม้ว่าจะมีรายงานว่าไม่พบความพิการในการรักษาในระหว่างอายุครรภ์ระยะที่ 2 และ 3 แต่โดยหลักการคือไม่แนะนำในการรักษาในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ทุกราย

การรักษาด้วยฮอร์โมน

1. Tamoxifen เป็น Selective estrogen receptor modulator ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์เพราะพบรายงานผู้ป่วยเกิด teratogenic effect ก่อให้เกิด oculoauriculovertebral dysplasia (Golenharsyndrome)¹⁷ และมีความผิดปกติของอวัยวะสืบพันธุ์ และอาจมีผลข้างเคียงในระยะยาว ซึ่งอาจก่อให้เกิดมะเร็งของอวัยวะสืบพันธุ์ในทารกเพศหญิงเมื่อเติบโตขึ้น^{4,18}

2. GnRH agonist (Gonadotropin releasing hormone agonist) Gonadotropin releasing hormone agonist ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมซึ่งให้ผลคล้ายการผ่าตัดรังไข่ ไม่แนะนำในการใช้ในการรักษาในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ เพราะพบรายงานการทำให้เกิดความพิการในสัตว์และแนะนำต้องตรวจการตั้งครรภ์ว่าไม่มีการตั้งครรภ์ก่อนใช้ยา
3. การผ่าตัดตัดรังไข่ Bilateral oophorectomy ไม่แนะนำในการผ่าตัดตัดรังไข่เพื่อหวังผลในการรักษาทางฮอร์โมน เนื่องจากพบมีรายงานผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์และได้รับการผ่าตัดตัดรังไข่ 4 ราย หลังการผ่าตัดพบว่าไม่มีผลต่อการรักษามะเร็งเต้านม และระยะเวลารอดชีวิตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดตัดรังไข่⁶

การรักษาโดยการทำแท้ง Therapeutic abortion

เนื่องจากพบว่าการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกับในกลุ่มที่ตั้งครรภ์ตามปกติ ระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำและระยะเวลารอดชีวิตไม่แตกต่างกัน จึงไม่แนะนำการทำแท้งเพื่อรักษา มารดา ยกเว้นในกรณีที่มารดาเป็นมะเร็งเต้านมมีอาการรุนแรง เช่นแพร่กระจายในอวัยวะที่สำคัญ ที่จำเป็นต้องรีบได้รับการรักษาที่รุนแรงเช่นการให้เคมีบำบัด หรือการให้รังสีรักษา²

การรักษาด้วยยา Targeted therapy

ในปัจจุบันมีการพัฒนาายากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์กับเซลล์มะเร็งในการยับยั้งกระบวนการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ในการรักษามะเร็งเต้านมมีการใช้ยาในกลุ่มนี้หลายชนิด เช่น trastuzumab, lapatinib, bevacizumab แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีการพัฒนาใหม่ข้อมูลของผลข้างเคียงในหญิงตั้งครรภ์จึงมีน้อย ยาที่มีข้อมูลมากที่สุดเรื่องผลของการใช้ในหญิงตั้งครรภ์คือ trastuzumab

Trastuzumab เป็น Monoclonal antibody ต่อ human epidermal growth factor receptor type II ซึ่งจัดเป็น receptor ที่มีผลให้เซลล์มะเร็งมีการแบ่งตัวและเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่ตรวจพบ receptor นี้จากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิจัดว่ามีพยากรณ์โรคที่แย่กว่าผู้ที่ตรวจไม่พบ มีรายงานถึงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์จำนวน 5 ราย¹⁶ พบมีผลข้างเคียงเกิดภาวะ anhydramnios 3 รายใน 5 ราย และมีผู้ป่วย 1 ราย ที่เกิดภาวะ anhydramnios แล้วมีการหยุดการใช้ยา trastuzumab พบว่าภาวะ anhydramnios หายไปและมีการศึกษาในสัตว์ ทดลองพบว่าลิงที่ได้รับยานี้ พบว่ายาสสามารถผ่านรกได้ และตัวอ่อนของลิงพบมีความผิดปกติของหัวใจและไต^{19,20}

โดยหลักการรักษาจึงไม่แนะนำในการใช้ยา Targeted therapy ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

การรักษาประคับประคอง

ในระหว่างการรักษามะเร็งเต้านมทั้งรังสีรักษาและเคมีบำบัด จะมีการให้ยาอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ยาแก้อาเจียนกลุ่ม 5 HT3-serotonin antagonist, ยา granulocyte colony stimulating factors (G-CSF), steroids, bisphosphonate

- ยาแก้อาเจียนกลุ่ม 5 HT3-serotonin antagonist และยา granulocyte colony stimulating factors (G-CSF) ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยตั้งครรภ์
- ยา steroids มีรายงานการใช้ในการตั้งครรภ์ระยะแรกพบทารกมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเพดานโหว่ได้ แต่ในอายุครรภ์ระยะที่ 2 และ 3 สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย^{16,21}
- ยา bisphosphonate มีรายงานในผู้ป่วยตั้งครรภ์ระยะที่ 3 จำนวน 2 รายพบทารกที่คลอดเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหลังการคลอด แต่เกิดเพียงชั่วคราว จึงไม่ควรใช้ยา bisphosphonate ในผู้ป่วยกลุ่มที่ตั้งครรภ์²²

การพยากรณ์โรคมะเร็งเต้านมระหว่างตั้งครรภ์

ไม่พบความแตกต่างของการพยากรณ์โรคมะเร็งเต้านมในกลุ่มผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตั้งครรภ์ ซึ่งสนับสนุนว่าไม่แนะนำการรักษาโดยการทำแท้ง เพราะไม่เปลี่ยนการพยากรณ์โรค

- การกระจายของมะเร็งผ่านรกไปสู่ทารกยังไม่มียารายงานการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมผ่านรกไปสู่ทารก แต่ยังแนะนำในการตรวจรกอย่างละเอียดทุกครั้ง เนื่องจากมีการรายงานพบการกระจายของมะเร็งเม็ดสี Melanoma ของมารดาผ่านไปสู่ทารกในครรภ์²

- การตั้งครรภ์ครั้งต่อไปหลังการป่วยเป็นมะเร็งเต้านม ไม่มีความแตกต่างของการพยากรณ์โรค มะเร็งเต้านม การกลับเป็นซ้ำของโรค ระยะเวลารอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์ หลังจากป่วยเป็นมะเร็งเต้านม หรือไม่ตั้งครรภ์อีก แต่ในการเตรียมตัวสำหรับตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่เคยป่วยเป็นมะเร็งเต้านม และได้รับการรักษา มีคำแนะนำว่าในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ไม่มีการแพร่กระจายควรเว้นระยะห่างภายหลังการรักษา มะเร็งเต้านม 6 เดือนถึง 2 ปี แต่ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายแล้วไม่แนะนำให้มีการตั้งครรภ์อีก²³

สรุป

โรคมะเร็งเต้านมในระหว่างการตั้งครรภ์เป็นภาวะที่พบอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้น และมีความสำคัญต่อการดูแลรักษา เพราะต้องให้การรักษาทันทีมาตรา และต้องระวังผลข้างเคียงของการตรวจวินิจฉัยและการรักษาที่มีผลต่อทารกในครรภ์ การให้การรักษาด้วยรังสีรักษาควรรอจนสิ้นสุดการตั้งครรภ์ การรักษาด้วยเคมีบำบัดสามารถให้การรักษาดั้งแต่อายุครรภ์ระยะ 2 และ 3 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดใหม่และยากกลุ่ม targeted therapy ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการนำมาใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ แต่การพยากรณ์โรคพบว่ไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่มีการตั้งครรภ์ จึงควรให้การรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างเต็มที่ และควรติดตามวิธีรักษาใหม่มากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. Hum Reprod Update 2001;7:384-93.
2. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist 2002;7:279-87

3. Pentheroudakis G, Pavlidis N, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2008;19 Suppl 2:ii108-9.
4. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg 2003;138:91-8.
5. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1989;1:11-8.
6. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinico pathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. J Cancer Res 1992;83:1143-9.
7. Ratnapalan S, Bona N, Chandra K, Koren G. Physicians' perceptions of Teratogenic risk associated with radiography and CT during early pregnancy. AJR Am J Roentgenol 2004;182:1107-9.
8. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol 2000;27:623-32.
9. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. Ann Oncol 2005;16:1855-60.
10. Baker J, Ali A, Groch MW, Fordham E, Economou SG. Bone scanning in pregnant patients with breast carcinoma. Clin Nucl Med 1987;12:519-24.

11. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;1;98:1055-60.
12. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855-61.
13. Gentilini, O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:232-6.
14. Leslie KK. Chemotherapy and pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 2002;45:153-64.
15. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18 year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192-7.
16. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-13.
17. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM, Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994;271:1905-6.
18. Barthelmes L, Davidson LA, Gaffney C, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005;330:1375-8.
19. Watson, WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642-3
20. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. Trastuzumab treatment for breast cancer during pregnancy. *Can Fam Physician* 2008;54:31-2.
21. Lenhard MS, Bauerfeind I, Untch M. Breast cancer and pregnancy: Challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:196-203.
22. Ring A. Breast cancer and pregnancy. *Breast* 2007;16 Suppl 2:S155-8.
23. Averette, HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999;85:2301-4.