

บทความพิเศษ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์

กานติษฐ์ ประยงค์รัตน์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังเป็นมะเร็งที่พบน้อยมากในหญิงตั้งครรภ์ โดยที่การวินิจฉัยไม่ได้ต่างจากผู้ป่วยทั่วไปแต่อย่างใด หากแต่การตัดสินใจเลือกการรักษานั้นต่างจากผู้ป่วยทั่วไปอย่างสิ้นเชิง และเนื่องจากเป็นมะเร็งที่มีการดำเนินโรคช้า จึงสามารถเลือกการรักษาได้พร้อมไปกับการรักษาชีวิตและความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ไปในเวลาเดียวกันได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลของการรักษามาจากการสังเกต และข้อมูลก็มียกจำกัด บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรัง รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับ targeted therapy ด้วย ซึ่งก็มีข้อมูลการใช้มียกจำกัด และยังมีข้อมูลการติดตามระยะยาว

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในหญิงตั้งครรภ์นั้นมีเพียงประมาณ 1 ต่อ 75,000-100,000 การตั้งครรภ์¹⁻³ และส่วนมากก็เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมากกว่าร้อยละ 90 ในส่วนของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังเกือบทั้งหมดเป็น chronic myelogenous leukemia (CML) ส่วน chronic lymphocytic leukemia (CLL) พบน้อยมาก^{4,5}

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์ก็คล้ายกับผู้ป่วยทั่วไป แต่ปัญหาที่สำคัญคือการแยกอาการดังกล่าวจากอาการที่เป็นผลจากการตั้งครรภ์ เช่น อาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่ายที่อาจมีได้จากการตั้งครรภ์ทั่วไปจะต้องแยกกับอาการอ่อนเพลียที่เกิดจากภาวะโลหิตจาง^{1,6} ภาวะไข้จากการติดเชื้อ เลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำ และต่อมน้ำเหลืองโตก็พบได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป นอกจากนี้การตรวจร่างกายอาจทำได้ค่อนข้างยากกว่าผู้ป่วยทั่วไป เช่น การคลำตับและม้ามในกรณีที่อายุครรภ์ค่อนข้างมาก เป็นต้น

การวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์

วิธีการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์ใช้แนวทางเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป กล่าวคือ การวินิจฉัย CML อาศัยการตรวจ

พบ Philadelphia chromosome จากการตรวจ cytogenetics หรือตรวจพบ BCR/ABL rearrangement จากการตรวจด้วย reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ซึ่งอาจตรวจจากเลือดหรือไขกระดูกก็ได้ ส่วน CLL นั้นก็วินิจฉัยจากการมี absolute lymphocytosis ร่วมกับการตรวจ immunophenotype ด้วย flow cytometry และตรวจ cytogenetics เพื่อใช้บอกการพยากรณ์โรค ทั้งนี้การเจาะไขกระดูกโดยใช้ยาชาเฉพาะที่ ไม่ได้ทำให้อัตราการแท้ง อัตราตายของมารดา และ major congenital anomaly ของทารกในครรภ์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ^{8,9}

หลักการทั่วไปในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์

หลักในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถรักษาแบบประคับประคองจนถึงไตรมาสที่ 2 และ 3 หรือหลังคลอดจึงเริ่มการรักษาที่สามารถที่จะรักษาผู้ป่วยไปพร้อมกับช่วยให้ทารกในครรภ์ปลอดภัยไปด้วย

ยาเคมีบำบัดทุกตัวล้วนมีผลต่อทารกในครรภ์ทั้งสิ้นโดยพบว่าอัตราการเกิดความพิการแต่กำเนิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดประมาณร้อยละ 10-20⁹ โดยพบว่าการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันมีความเสี่ยงสูงกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว⁶ อวัยวะต่างๆ ของทารกมีการพัฒนาอย่างมากในช่วงสัปดาห์ที่ 2-8⁹ แต่หลังจากนั้นก็ยังคงมีการพัฒนาของระบบประสาทและ external genitalia อยู่จนถึงสัปดาห์ที่ 14-16¹³ (รูปที่ 1) ซึ่งหลังจากนี้อัตราการเกิดความพิการแต่กำเนิดจากยาเคมีบำบัดจะลดลงอย่างมาก เนื่องจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังสามารถรอได้จึงควรให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดหลังผ่านช่วงดังกล่าวไปแล้ว¹⁴

ในกรณีที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและสามารถกำหนดได้ การคลอดควรคลอดที่อย่างน้อย 2-3 สัปดาห์หลังจากให้ยาเคมีบำบัดเพื่อให้พ้นจากช่วง nadir period แล้ว นอกจากนี้ยังเพื่อให้ทารกสามารถขับทิ้ง metabolite ของยาเคมีบำบัดผ่านทางรกก่อนเพื่อลดอันตรายต่อทารก¹⁷ จึงไม่ควรให้ยาเคมีบำบัดหลังสัปดาห์ที่ 35 ของการตั้งครรภ์¹⁶

	ระยะการฝังตัว และเอ็มบริโอตอนต้น		ระยะเอ็มบริโอ						ระยะฟีตัส			
สัปดาห์ที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38
			Neural tube defect				Mental retardation			CNS		
				TA, ASD, VSD		Heart						
				Amelia, Meromelia	Upper extremities							
				Amelia, Meromelia	Lower extremities							
					Cleft lip		Upper lip					
					Low-set malformed ears and deafness				Ears			
					Microphthalmia, cataracts, glaucoma			Eyes				
							Enamel hypoplasia and staining		Teeth			
							Cleft palate		Palate			
							Masculinisation of female genitalia		External genitalia			
ความ ผิดปกติ	ทารกตายในครรภ์ และแท้งเองพบได้บ่อย		ความผิดปกติแต่กำเนิดอย่างมาก						ความผิดปกติแต่กำเนิดเล็กน้อยๆ			

รูปที่ 1 ช่วงพัฒนาการของอวัยวะต่างๆ ของทารกในครรภ์ และความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิด แรงเสีซึม แสดงช่วงที่มีความเสี่ยงสูงมาก แรงเสี้อ่อนแสดงถึงความเสี่ยงลดลงมากแล้ว¹⁷

การรักษา chronic myelogenous leukemia ในผู้หญิงตั้งครรภ์

CML พบได้ราวร้อยละ 15 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยผู้ใหญ่ แต่ผู้ป่วยที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์นั้นเป็นเพียงร้อยละ 10⁶ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการดำเนินโรคเป็นไปอย่างช้าๆ และการรักษาไม่ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถในการสืบพันธุ์ โดยเฉพาะหลังจากรักษาด้วย imatinib ซึ่งไม่ได้รับกวนเซลล์สืบพันธุ์ทำให้ผู้ป่วยที่เป็น CML อยู่เดิมตั้งครรภ์ได้หากไม่ได้คุมกำเนิด เนื่องจากยาที่ใช้รักษา CML มีหลายชนิด ดังนั้นขอกล่าวถึงยาที่ใช้รักษา CML แต่ละตัว ดังนี้

1. Interferon- α เป็นยาที่มีที่ใช้ในผู้ป่วย CML ที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ก่อนที่ imatinib จะใช้อย่างแพร่หลาย นอกจากนี้ยังมีที่ใช้ในผู้ป่วย Ph-negative MPD และผู้ป่วย chronic viral hepatitis C (CHC) สำหรับข้อมูลการใช้ IFN- α มีการทบทวนวารสารที่สำคัญ 2 บทความ บทความแรกเป็นการทบทวนในผู้ป่วย essential thrombocythemia 75 รายพบว่า 27 รายที่ใช้ IFN- α โดย 2 รายได้รับมาตั้งแต่ไตรมาสแรก พบว่าทั้ง 27 รายตั้งครรภ์เป็นปกติและทารกทุกรายเป็นปกติดี¹⁸ อีกรายงานเป็นการทบทวนวารสารการใช้ IFN- α ในหญิงตั้งครรภ์ในข้อบ่งชี้ต่างๆ ได้แก่ CML 8 ราย CHC 2 ราย hairy cell leukemia 2 รายและ MM 1 ราย ไม่พบว่ามีผลต่อการแต่กำเนิดในรายที่ได้รับ IFN- α เป็นยาเดี่ยว แต่พบความพิการซ้ำซ้อนใน 1 รายที่มารดาได้ hydroxyurea ในช่วง conception อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เหลือก็พบการคลอดก่อนกำหนด 4 ราย

IUGR 6 ราย¹⁹ ดังนั้น IFN- α จึงเป็นยาที่ควรเลือกเป็นอันดับแรกในผู้ป่วย CML ที่ตั้งครรภ์

2. Imatinib mesylate เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitor มีที่ใช้ในหลายโรคอาทิ CML, Ph⁺ALL, chronic eosinophilic leukemia, gastrointestinal stromal tumor เป็นต้น เฉพาะที่ใช้ใน CML มีข้อมูลมารวม 10 ปีแล้ว ซึ่งมีการรายงานทั้งที่ปลอดภัยต่อทารก²⁰⁻³⁵ และที่ก่อให้เกิดความพิการแต่กำเนิดทั้งแบบเล็กน้อยและซับซ้อน^{20,36} ล่าสุดมีรายงานผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์จำนวนมากถึง 180 ราย ซึ่งเป็นข้อมูลจากหลายสถาบัน ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนมากได้รับการวินิจฉัยมาก่อนตั้งครรภ์และได้รับยา imatinib อยู่แล้ว และไม่ได้รับการคุมกำเนิดจาก 125 รายที่ประเมินได้ พบว่า 12 ราย (ร้อยละ 10) มีความพิการแต่กำเนิด โดย 10 รายได้รับยาในไตรมาสแรกด้วย อีก 2 รายไม่ทราบข้อมูลว่าเริ่มเมื่อใด แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในไตรมาสแรกด้วยมีทั้งสิ้น 103 ราย จึงคิดเป็นอัตราการเกิดร้อยละ 10 และผู้ป่วยที่เริ่มยาในไตรมาส 2 และ 3 ไม่พบความผิดปกติใด ดังนั้นผู้ป่วยสตรีที่ได้รับยา imatinib ควรได้รับการแนะนำให้คุมกำเนิด²⁰

กรณีที่ได้ยา imatinib มาตั้งแต่ก่อนแล้วผู้ป่วยเกิดการตั้งครรภ์ขึ้น การหยุดยา imatinib ในผู้ป่วยตั้งครรภ์นั้นไม่มีรายงานในผู้ป่วย CML ที่ได้รับยา imatinib อยู่เดิมแล้วตั้งครรภ์ 9 รายที่เคยได้อย่างน้อย complete hematologic response (CHR) ซึ่งในจำนวนนี้ 1 รายได้ complete cytogenetic response (CCR)

3 รายได้ partial cytogenetic response และ 2 รายได้ minor cytogenetic response โดยเมื่อทราบว่ตั้งครรภ์ทั้ง 9 รายได้รับการหยุดยา imatinib แล้วพบว่า 5 รายสูญเสียสภาวะ CHR และ 6 รายมีการเพิ่มปริมาณ Ph+ metaphase และภายหลังทั้ง 9 รายได้รับยา imatinib กลับเข้าไปใหม่พบว่าทั้ง 9 รายได้ CHR อีกครั้ง หลังจากติดตามไป 18 เดือนพบว่า 8 รายได้ cytogenetic response โดยเป็น CCR 3 ราย²⁸ ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยที่เคยได้ imatinib มาแต่เดิมนั้นยังไม่เป็นที่สรุปว่า จะเปลี่ยนการรักษาเป็น IFN- α ซึ่งมีความปลอดภัยมากกว่า (ดูในหัวข้อ IFN- α) หรือจะให้รับประทาน imatinib ต่อ และให้ข้อมูลผู้ป่วยเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษของทารกในครรภ์ เพื่อให้ผู้ป่วยตัดสินใจว่าจะดำเนินการตั้งครรภ์ต่อหรือไม่ กรณีที่ผู้ป่วยต้องการจะดำเนินการตั้งครรภ์ต่อควรมีการติดตามทารกในครรภ์อย่างใกล้ชิด เพื่อเฝ้าระวังภาวะพิษการแต่กำเนิดต่อไป

3. Hydroxyurea (HU) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA การใช้ HU เป็นการลดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดเท่านั้น ไม่ได้เปลี่ยนการดำเนินโรค ดังเช่น IFN- α และ imatinib จากรายงานขนาดใหญ่ที่รวบรวมผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ใช้ HU 50 ราย (จากประสบการณ์สถาบันเอง 31 ราย และทบทวนรายงานผู้ป่วย 19 ราย) แต่ทำ therapeutic abortion ไป 9 ราย แท้งเอง 1 ราย ทารกมีชีวิตรอด 40 ราย พบว่า ทารกเสียชีวิตในครรภ์ (IUFD) 2 ราย (ร้อยละ 5) เกิดภาวะพิษการแต่กำเนิด 4 ราย (ร้อยละ 10) เกิด neonatal respiratory distress 7 ราย (ร้อยละ 18) คลอดก่อนกำหนด 14 ราย (ร้อยละ 35) IUGR 4 ราย (ร้อยละ 10) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่รับประทาน HU ในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 ยังมีความเสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษมากขึ้น ดังนั้นสำหรับ HU จึงควรใช้เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนยา IFN- α และ imatinib ได้ และควรใช้ในไตรมาสที่ 2 และ 3 เท่านั้น³⁸

สำหรับอีกทางเลือกหนึ่งคือ การใช้ leukapheresis เพื่อลดปริมาณเม็ดเลือดขาวนั้นมียารายงานการใช้ผู้ป่วย 2 ราย ทั้ง 2 รายใช้วิธีนี้เป็นการรักษาเดียวเพื่อควบคุมปริมาณเม็ดเลือดขาวไม่ให้เกิน 100,000/ μ L จนกระทั่งผู้ป่วยคลอด รายแรกได้รับการวินิจฉัยเมื่อสัปดาห์ที่ 12 ได้รับการทำ leukapheresis ทั้งสิ้น 15 ครั้ง คลอดเมื่อสัปดาห์ที่ 36 ทารกเพศชายแข็งแรงดี³⁹ อีกรายเริ่มการรักษาที่สัปดาห์ที่ 16 ได้รับการรักษาทั้งสิ้น 12 ครั้ง คลอดเมื่อสัปดาห์ที่ 36 เป็นทารกแฝดหญิง แข็งแรงดี⁴⁰ ทารกทั้ง 3 รายไม่มีภาวะน้ำหนักตัวน้อย

ดังนั้นโดยสรุปแล้วผู้ป่วย CML, chronic phase ที่ตั้งครรภ์นั้น หากรับประทาน imatinib มาตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์มีสองทางเลือกคือ เปลี่ยนเป็น IFN- α หรือใช้ imatinib ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำ

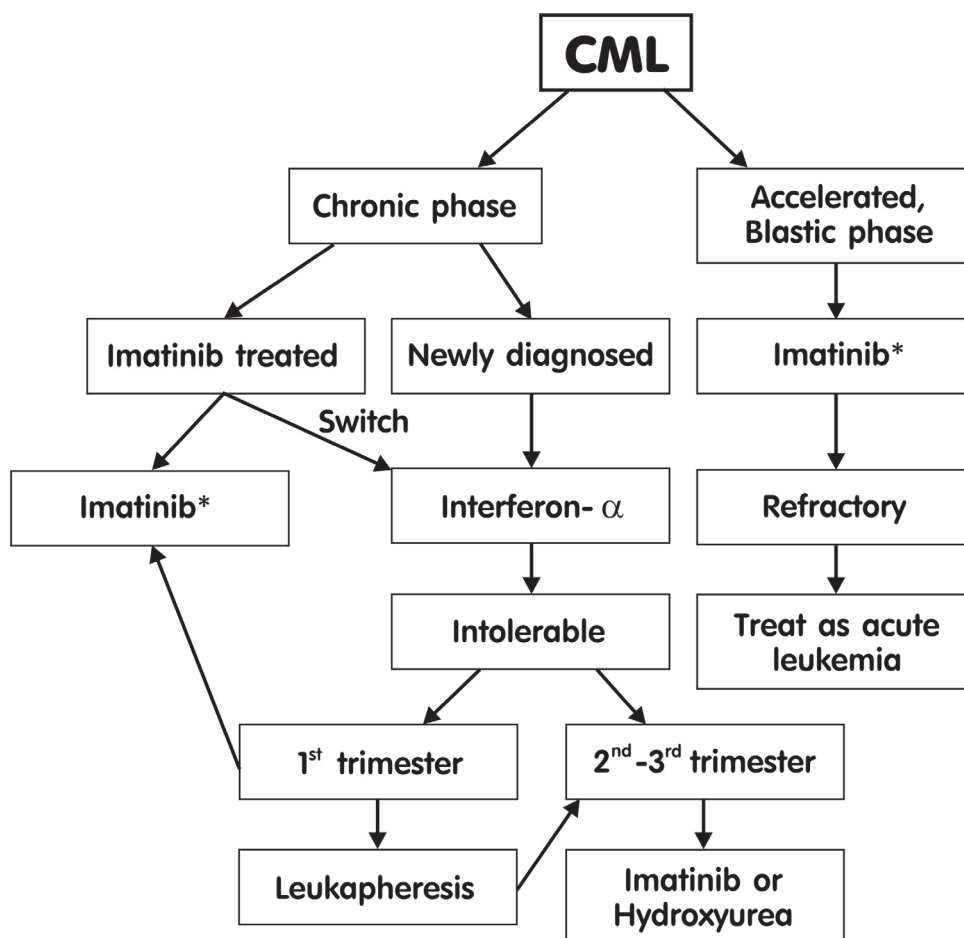
ปรึกษาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษการแต่กำเนิด และให้ผู้ป่วยพิจารณายุติการตั้งครรภ์ ส่วนผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยในช่วงตั้งครรภ์ IFN- α เป็นยาที่ปลอดภัยที่สุด แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่ใช้ IFN- α พบผลข้างเคียงได้บ่อย หากผู้ป่วยทนยาไม่ได้ และเข้าสู่ไตรมาสที่ 2 แล้วสามารถใช้ imatinib ได้อย่างปลอดภัยหรืออาจใช้ HU ก็ได้แต่ผู้ป่วยกลุ่มหลังก็มีอัตราการคลอดก่อนกำหนดที่สูงกว่า และเสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษด้วย อีกทางเลือกสำหรับผู้ป่วยไตรมาสแรกคือการใช้ leukapheresis เพื่อรอเวลาให้เข้าสู่ไตรมาสที่ 2 แต่ข้อมูลการใช้มีจำกัดมาก ส่วนผู้ป่วย accelerated และ blastic phase นั้นมีทางเลือกเดียวคือการใช้ imatinib³⁷ โดยควรให้คำแนะนำเรื่องความเสี่ยงดังเช่นในผู้ป่วย chronic phase ข้างต้น หากไม่ได้ผลต้องให้การรักษาเช่นเดียวกับ acute leukemia ตามแต่ละชนิดของ blast crisis⁶ (รูปที่ 2) ส่วนการใช้ยา TKI ตัวใหม่ๆ เช่น Nilotinib และ Dasatinib นั้นยังไม่มีรายงานการใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์

การรักษา chronic lymphocytic leukemia ในหญิงตั้งครรภ์

เป็นโรคที่พบในผู้สูงอายุ และยังพบในผู้ชายน้อยเป็น 2 เท่าของผู้หญิงจึงพบได้น้อยมาก ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ มีรายงานผู้ป่วยจำนวนไม่กี่รายเท่านั้น เนื่องจากการดำเนินโรคช้า ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ หากผู้ป่วยไม่ได้มีข้อบ่งชี้สามารถประวิงเวลาไปจนหลังคลอดได้ มีรายงานผู้ป่วย Rai stage IV ได้รับการวินิจฉัยที่สัปดาห์ที่ 17 ใช้เพียง leukapheresis เมื่อจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 100,000/ μ L ซึ่งทำทั้งสิ้น 3 ครั้ง คลอดเมื่อ 39 สัปดาห์ ทารกที่คลอดแข็งแรงดี ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย CHOP เมื่อ 4 สัปดาห์หลังคลอด และเกิด Richter transformation เมื่อ 6 เดือนหลังจากเริ่มการรักษา⁴¹

สำหรับข้อบ่งชี้ในการเริ่มการรักษาในผู้ป่วย CLL⁴² ได้แก่ ภาวะไขกระดูกล้มเหลว เกิดเลือดต่ำ ต่อม้าน้ำเหลืองโตมากหรือโตขึ้นเร็วมาก ระยะเวลาในการที่ absolute lymphocyte เพิ่มขึ้น 2 เท่า (lymphocyte doubling time) น้อยกว่า 6 เดือน มีอาการไข้เรื้อรัง เบื่ออาหาร น้ำหนักลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เหงื่อออกมากตอนกลางคืน (B-symptoms) ส่วนจำนวน absolute lymphocyte นั้นแม้ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการเริ่มการรักษาในผู้ป่วยทั่วไปแต่ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์นั้นต้องให้ความสำคัญกับเลือดที่จะไปยังรก จึงอาจต้องทำการลดเซลล์ด้วยยาหรือ leukapheresis หากจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100,000/ μ L⁴¹

ยาที่ใช้ในการรักษา CLL นั้นโดยหลักมี 3 ชนิดคือ chlorambucil, corticosteroids และ fludarabine สำหรับ chlorambucil นั้นมีรายงานการใช้ในหญิงตั้งครรภ์น้อยมาก ผู้ป่วยที่ใช้ในไตรมาสแรก



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วย CML ที่ตั้งครรภ์ (* ผู้ป่วยที่ได้รับยา imatinib ในไตรมาสแรกควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิดความพิการของทารก ร้อยละ 10)

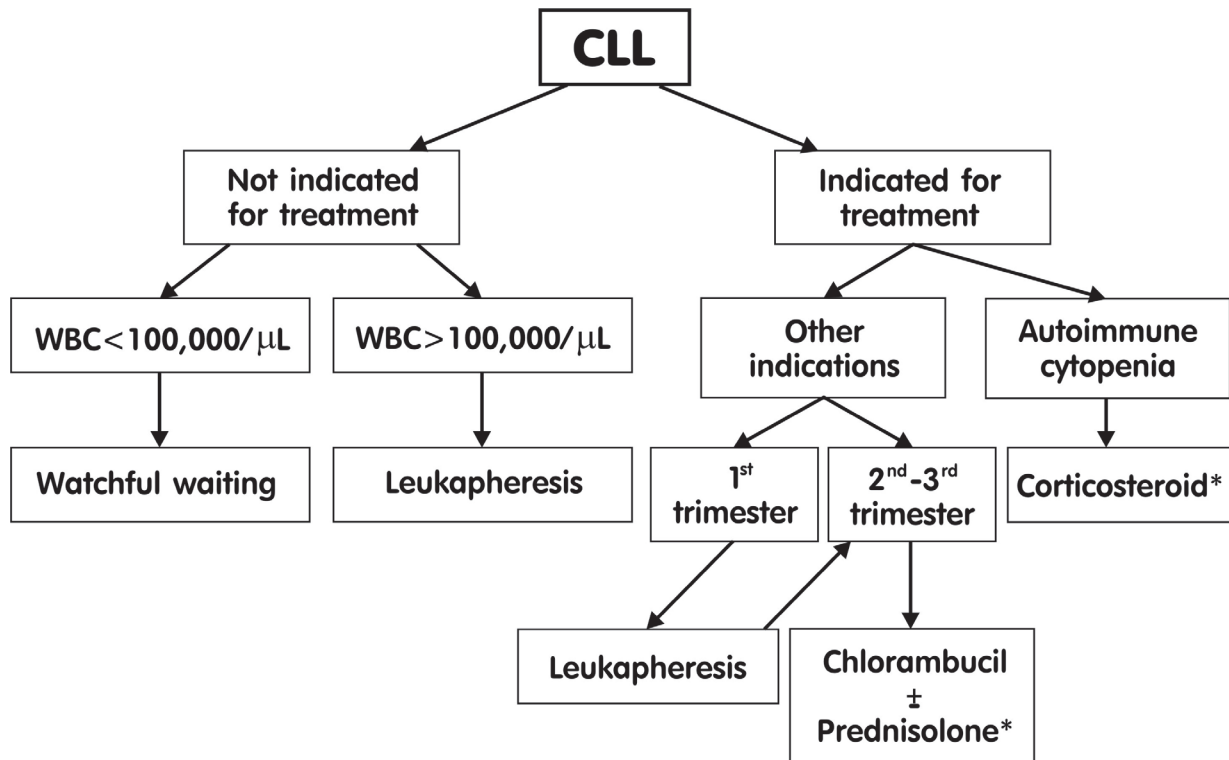
สัมพันธ์กับการเกิดความพิการแต่กำเนิดหลายอวัยวะ⁴³⁻⁴⁵ ส่วนผู้ป่วยจำนวนไม่กี่รายที่เริ่มยาในไตรมาส 2 และ 3 ไม่เกิดความพิการแต่กำเนิดแต่อย่างใด⁴⁶ ส่วนการใช้ corticosteroid ในช่วงตั้งครรภ์นั้น ข้อมูลจากสัตรีทดลองพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปากแหว่งเพดานโหว่ ความบกพร่องของระบบประสาท และพฤติกรรมผิดปกติ^{47,48} ในมนุษย์มีการเก็บข้อมูลแบบ prospective ในผู้หญิงตั้งครรภ์และได้รับการรักษาด้วย corticosteroid ในข้อบ่งชี้ต่างๆ จำนวน 180 รายพบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อความพิการแต่กำเนิดในอวัยวะสำคัญใดๆ (relative risk 1.45; 95%CI 0.80-2.60) โดยพบว่ามีเฉพาะปากแหว่งเพดานโหว่เท่านั้นที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญคือเพิ่มเป็น 3.4 เท่า (95%CI 1.97-5.69)⁴⁸ นอกจากนี้ในระยะยาวพบว่ามีผลสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคสมาธิสั้น⁴⁹ และความเสี่ยงอื่นๆ จาก corticosteroid ก็คล้ายดังเช่นผู้ป่วยทั่วไป ส่วน fludarabine นั้นปัจจุบันได้รับความนิยมอย่างมากในการรักษา indolent lymphoma รวมทั้ง CLL แต่ไม่มีข้อมูลการใช้ในผู้หญิงตั้งครรภ์เลย แต่เนื่องจากเป็น anti-metabolite จึงไม่ควรให้โดยเฉพาะ CLL เป็นโรคที่มีการดำเนินโรคช้าและมีทางเลือกที่

ปลอดภัยกว่าอีกหลายอย่าง⁵ ส่วนการใช้ rituximab นั้นใน CLL การใช้เป็นยาเดี่ยวผลการรักษาไม่ดีนัก ต้องใช้ร่วมกับเคมีบำบัด ซึ่งในกรณีของ CLL มีทางเลือกอื่นอีกมากจึงไม่ใช้การรักษาที่เหมาะสมสำหรับหญิงตั้งครรภ์นัก

ดังนั้นโดยสรุป คือ ผู้ป่วย CLL ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ยังไม่จำเป็นต้องรักษา หากมีข้อบ่งชี้ในการรักษาในไตรมาสแรกอาจใช้ leukapheresis เพื่อประวิงเวลาไปก่อน ในไตรมาส 2 อาจใช้ chlorambucil อาจให้ร่วมกับ prednisolone หรือจะใช้ leukapheresis ต่อก็ได้ ส่วนผู้ป่วยที่เกิด autoimmune complication รักษาด้วย corticosteroid (รูปที่ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับ corticosteroid ควรได้รับคำแนะนำถึงความเสี่ยงต่อการเกิดปากแหว่งเพดานโหว่

การให้นมบุตร

ความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดในน้ำนมมีความแตกต่างกันไป ทั้งนี้ทั้งขึ้นและขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ อย่างไรก็ตามโดยส่วนใหญ่แนะนำว่าผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัด ไม่สมควรให้นมบุตร เว้นเสียแต่จะได้หยุดยาครบไปแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์^{1,2} ในส่วน



รูปที่ 3 แนวทางการรักษาผู้ป่วย CLL ที่ตั้งครรภ์ (* ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ควรได้รับคำแนะนำถึงผลข้างเคียงและผลต่อทารก คือเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคปากแห้งเพดานโหว่)

ของ imatinib นั้นมีหลักฐานชัดเจนว่าขับทางน้ำนม^{21,29,37,50} มีเพียงรายเดียวที่ให้มารดาให้นมบุตรซึ่งที่รับประทานยาน้อยๆ รายงานว่าปลอดภัยอย่างไรก็ดีก็ยังเป็นการติดตามทารกเพียง 10 เดือนเท่านั้น⁵⁰ จึงแนะนำว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ควรให้นมบุตร^{21,37}

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ข้อควรระวังในการดูแลผู้ป่วยสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังคือ แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยควรให้ข้อมูลโดยละเอียดทั้งในแง่ประโยชน์จากการรักษา ความเสี่ยง ทางเลือกอื่นในการรักษา ส่วนการตัดสินใจการรักษาต่างๆ ควรอยู่บนพื้นฐานของการตัดสินใจของผู้ป่วยและญาติเป็นรายๆ ไป และเหนือสิ่งอื่นใดคือความปลอดภัยของมารดาเป็นความสำคัญลำดับแรกเสมอ

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังที่ตั้งครรภ์พบน้อยมากๆ อาการและการวินิจฉัยไม่ต่างจากผู้ป่วยทั่วไป การรักษา CML ควรเริ่มการรักษาด้วย IFN- α เนื่องจากไม่มีผลต่อทารกในครรภ์ กรณีที่ทนยาไม่ได้ ในไตรมาสแรกสามารถใช้ leukapheresis เพื่อรักษาระดับเม็ดเลือดขาวไม่เกิน 100,000/ μ L ในไตรมาส 2 และ 3 ใช้ imatinib หรือ HU ส่วนผู้ป่วย accelerated และ blastic phase ใช้ imatinib ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ imatinib มาก่อนอาจเปลี่ยนเป็น

IFN- α หรือใช้ imatinib ต่อโดยกลุ่มหลังมี teratogenic effect ร้อยละ 10 ส่วนผู้ป่วย CLL นั้นถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ยังไม่ต้องรักษา หากมีข้อบ่งชี้ในไตรมาสแรกใช้ leukapheresis เพื่อรักษาระดับเม็ดเลือดขาวไม่เกิน 100,000/ μ L ไตรมาส 2 และ 3 ใช้ chlorambucil $\pm$ prednisolone ส่วนผู้ป่วยที่มี autoimmune complication ใช้สเตียรอยด์รักษา ควรให้คลอดหลังให้ยาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ยังให้เคมีบำบัดหรือ imatinib ไม่ควรให้นมบุตร เว้นแต่จะหยุดยาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์แล้วเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Pentheroudakis G, Pavlidis NA. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer* 2006;42:126-40.
2. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279-87.
3. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part II. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:135-42.
4. Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989;16:338-96.
5. Chrisomalis L, Baxi LV, Heller D. Chronic lymphocytic leukemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1381-2.
6. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Reviews* 2008;22:247-59.
7. Brell J, Kalaccio M. Leukaemia in pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:667-77.

8. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005;190:467-73.
9. Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Exper Rev Anticancer Ther* 2004;4:889-902.
10. Kawamura S, Yoshike M, Shimoyama T et al. Management of acute leukemia during pregnancy: From the results of a nationwide questionnaire survey and literature survey. *Tohoku J Exp Med* 1994;174:167-75.
11. Greenlund LIS, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: A single institution experience with 17 cases. *Leuk Lymph* 2001;41:571-7.
12. Tivey H. The natural history of untreated acute leukemia. *Ann NY Acad Sci* 1955;60:322-358.
13. 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.
14. De Santis M, Cesari E, Nobili E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A. Radiation effects on development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;81(3):177-82.
15. Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:627-40.
16. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-91.
17. กานดิษฐ์ ประยงค์รัตน์. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในหญิงตั้งครรภ์. วารสารโลหิตวิทยาและชันาดารเลือด. 2551;18(2):153-61.
18. Vantroyen B, Vanstraelen D. Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon-alpha 2a and no treatment. A comprehensive analysis of the literature. *Acta Hematol* 2002;107:158-69.
19. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, Sato I. Administration of interferon-a during pregnancy: effect on fetus. *J Perinat Med* 2000;28:372-6.
20. Pye SM, Cortes J, Kantarjian H, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008;111:5505-8.
21. Garderet L, Santacruz R, Barbu V, van den Akker J, Carbonne B, Gorin NC. Two successful pregnancies in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib. *Haematologica* 2007;92:(1) e9-e10.
22. Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE. Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1307-8.
23. Sotiropoulos D, Adamidou D, Athanasiadou A, Goulis DG, Fassas A, Anagnostopoulos A. Two pregnancies resulting in a healthy newborn in a CML patient treated with imatinib. *Blood* 2004;104:Abst 4694.
24. Fogliatto L, Brum C, Zago A, et al. Pregnancy during treatment with imatinib: a case report. *Blood* 2005;106:Abst 4851.
25. AlKindi S, Dennison D, Pathare A. Imatinib in pregnancy. *Eur J Haematol* 2005;74:535-7.
26. Prabhash K, Sastry PS, Biswas G, et al. Pregnancy outcome of two patients treated with imatinib. *Ann Oncol* 2005;16:1983-4.
27. Suppiah R, Kalaycio M. Successful outcome of pregnancy in a patient with chronic myelogenous leukemia exposed to imatinib during the First trimester. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1149-50.
28. Koh LP, Kanagalingam D. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of imatinib. *Int J Hematol* 2006;84:459-62.
29. Russell MA, Carpenter MW, Akhtar MS, Lagattuta TF, Egorin MJ. Imatinib mesylate and metabolite concentrations in maternal blood, umbilical cord blood, placenta and breast milk. *J Perinatol* 2007;27:241-3.
30. Yilmaz M, Demirhan O, Kuçukosmanoglu E, et al. Pregnancy in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2454-6.
31. Buyukbayrak EE, Ergen B, Karsidag YK, Kars B, Turan C, Argon D. Pregnancy complicated with chronic myelogenous leukemia (CML) successfully treated with imatinib: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 278:161-3.
32. Meera V, Jijina F, Shrikande M, Madkaikar M, Ghosh K. Twin pregnancy in a patient of chronic myeloid leukemia on imatinib therapy. *Leuk Res* 32:1620-2.
33. Dolai TK, Bhargava R, Mahapatra M, et al. Is imatinib safe during pregnancy? *Leuk Res* (Epub ahead of print on 2 August 2008). doi:10.1016/j.leukres.2008.08.002
34. Skoumalova I, Vondrakova J, Rohon P, et al. Successful childbirth in a patient with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate during early pregnancy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008 152:121-3.
35. Sorà F, De Matteis S, Bajer J, D'alò F, Leone G, Sica S. Persistence of molecular remission throughout pregnancy in CML after imatinib. *Leuk Res* (Epub ahead of print on 12 September 2008). doi:10.1016/j.leukres.2008.09.12
36. Choudhary DR, Mishra P, Kumar R, Mahapatra M, Choudhry VP. Pregnancy on imatinib: fatal outcome with meningocele. *Ann Oncol* 2006;17:178-9.
37. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol*. 2006;24:1204-8.
38. Thauvin Robinet C, Maingueneau C, Robert E et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia* 2001;15:1309-11.
39. Ali R, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, et al. Successful pregnancy and delivery in patient with CML and management of CML with leukapheresis during pregnancy. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:215-7.
40. Klaasen R, de-Jong P, Wijermans PW. Successful management of chronic myeloid leukemia with leucapheresis during a twin pregnancy. *Neth J Med* 2007;65:147-9.
41. Ali R, Ozkalemka F, Ozkocaman V, et al. Successful labor in the course of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and management of CLL during pregnancy with leukapheresis. *Ann Hematol*

- 2004;83:61-3.
42. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
43. Salder TW, Kochhar DM. Teratogenic effects of chlorambucil on in vivo and in vitro organogenesis in mice. *Teratology* 1975;12:71-8.
44. Kavlock RJ, Rhenberg BF, Rogers EH. Chlorambucil induced congenital renal hypoplasia: effects on basal renal function in developing rat. *Toxicology* 1986;40:247-58.
45. Padmanabhan R, Samad PA. Chlorambucil-induced postclosure exencephaly and axial skeletal abnormalities in rat fetuses. *Reprod Toxicol* 1999;13:189-201.
46. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968;75:307-12.
47. Yossuck P, Kraszpulski M, Salm AK. Perinatal corticosteroid effect on amygdala and hippocampus volume during brain development in the rat model. *Early Human Development* 2006;82:267-72.
48. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
49. van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AFAM, Huisjes JB, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: A review. *Obstet gynecol surv* 2005;60:57-70.
50. Ali R, Ozkalemkas F, Kimya Y, et al. Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* (Epub ahead of print on 18 November 2008) DOI 10.1007/s00404-008-0861-7.

