

บทความพิเศษ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในหญิงตั้งครรภ์

กานติษฐ์ ประยงค์รัตน์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุดในหญิงตั้งครรภ์ ความท้าทายของการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ การเลือกช่วงเวลาที่เหมาะสมในการรักษา เมื่อข้อจำกัดที่สำคัญคือต้องคำนึงถึง ผลของการรักษาต่อทารกในครรภ์ กับความจำเป็นที่จะต้องรับรักษามารดาที่อาจมีอันตรายจากมะเร็งดังกล่าว และอาจถึงแก่ชีวิตได้หากรักษาไม่ทันที่ และด้วยข้อจำกัดด้านเนื่องมาจากข้อจำกัด ทางจรรยาแพทย์ ทำให้ข้อมูลของการรักษา มาจากการสังเกต ไม่ใช่การศึกษาแบบสุ่ม อันเป็นวิธีการศึกษาที่น่าเชื่อถือ แต่ไม่อาจทำได้ในกลุ่มนี้ ทำให้ข้อมูลมีอย่างจำกัด บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลทั้งของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน และนอนฮอดจ์กิน รวมถึงข้อมูลเกี่ยวกับการใช้วิธีการใหม่ๆ ได้แก่ monoclonal antibody ซึ่งก็มีข้อมูลการใช้มากขึ้นแต่ก็มีอย่างจำกัด อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาติดตามระยะยาว

ระบาดวิทยา

โรคมะเร็งในหญิงตั้งครรภ์มีอุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 1,000 การตั้งครรภ์ โดยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองพบมากเป็นอันดับ 3 รองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งปากมดลูก โดยพบราว 1 ต่อ 1,000 ถึง 6,000 การคลอด¹³ โดยที่พบบ่อยที่สุดคือ Hodgkin lymphoma (HL)¹⁵ ซึ่งชนิดที่พบบ่อยที่สุดก็คล้ายกับประชากรทั่วไป คือ nodular sclerosis⁴ ส่วน non-Hodgkin lymphoma (NHL) นั้น ชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) พบร้อยละ 36 รองลงมาคือ Burkitt's และ Burkitt-like lymphoma (BL) ร้อยละ 23 และ peripheral T-cell lymphoma ร้อยละ 10¹⁶ ข้อมูลเกี่ยวกับระบาดวิทยาของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในหญิงตั้งครรภ์ของไทยนั้นยังไม่มี เนื่องจากยังไม่มี การเก็บข้อมูลดังกล่าว ทั้งนี้อาจเป็นเพราะอุบัติการณ์ของ NHL สูงกว่า HL มาก และ NHL ในหญิงตั้งครรภ์ต่ำมาก¹⁴ ทำให้มะเร็งต่อมน้ำ

เหลืองในหญิงตั้งครรภ์ในประเทศไทยพบน้อย นอกจากนี้ยังอาจเป็นผลมาจากระบบการเก็บข้อมูลของเรายังมีข้อจำกัด ทำให้ยังไม่มีข้อมูลดังกล่าว

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในหญิงตั้งครรภ์ไม่ต่างจากผู้ป่วยทั่วไปนัก กล่าวคือพบต่อมน้ำเหลืองโตแบบไม่ปวดเป็นอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด คือร้อยละ 70-80 ในขณะที่ B symptoms พบได้ประมาณร้อยละ 20⁷ แต่ที่แตกต่างจากประชากรปกติคือพบ รอยโรคนอกต่อมน้ำเหลืองในอวัยวะที่ไม่ใช่ไขกระดูกบ่อยโดยมีการรายงานในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และตั้งครรภ์ว่าพบที่ เต้านม ปากมดลูก รังไข่ และกระเพาะอาหาร รวมกันสูงถึงร้อยละ 59⁸ โดยเฉพาะที่เต้านมหากพบสองข้างพบว่า ส่วนใหญ่ เป็นจาก BL ถึงร้อยละ 75 และมีความเกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์อย่างชัดเจน¹

การวินิจฉัยและการจัดระยะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์

มาตรฐานการวินิจฉัยยังคงเป็นการตรวจตัดต่อมน้ำเหลืองเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา โดยพบว่าการใช้ยาเฉพาะที่ไม่อันตรายต่อทารกในครรภ์⁹ ในกรณีที่ไม่มีต่อมน้ำเหลืองขั้นต้นโต การให้ยา ระวังความรู้สึกแบบทั่วไป และอัลตร้าซาวด์ที่ทันสมัยก็พบว่าไม่ทำให้อัตราการแท้ง อัตราตายของมารดา ความพิการแต่กำเนิดของทารกที่รุนแรง และพัฒนาการทางระบบประสาท ของทารกช้าลงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹⁰

ขนาดรังสีที่มีผลต่อทารกในครรภ์คือมากกว่า 5-10 cGy ในช่วงไตรมาสแรกและ 25 cGy ในไตรมาสที่ 2 และ 3¹¹ การตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อจัดระยะของโรคนั้น chest x-ray และ Computerized tomography ของช่องอก (CT chest) นั้นใช้รังสีต่ำกว่าขนาดดังกล่าวมาก และไม่พบว่ามีผลต่อทารกในครรภ์^{3,11-12} (ตารางที่ 1) ส่วนการตรวจสำหรับช่องท้องและเชิงกรานนั้น ultrasound และ Magnetic Resonance Imaging (MRI) ไม่

ได้รับต้นฉบับ 1 พฤษภาคม 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 23 พฤษภาคม 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.กานติษฐ์ ประยงค์รัตน์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ถนนรังสิต-นครนายก อ.องครักษ์ จ.นครนายก 26120 E-mail : kannadit_swu@yahoo.com

ตารางที่ 1 ขนาดรังสีที่ทารกในครรภ์ได้รับจากการตรวจทางรังสีต่างๆ³

Procedure	Uterine/fetal dose (mGy)
Chest X-ray	0.0004
Pelvic-Lumbar spine X-ray	0.45-1.0
2-view mammogram	4
Chest CT scan	0.17
Abdominal-pelvic CT scan	18-25
Intravenous urography	45
Barium enema	36
ERCP	0.4
Tc ^{99m} -MDP bone scan	
1 st trimester	4.5
2 nd trimester	2-4
3 rd trimester	1.8-2.0

เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดแต่อย่างใด¹³⁻¹⁵ ดังนั้นการจัดระยะของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจึงควรทำการตรวจไขกระดูก, CT chest ร่วมกับ abdominal shielding และ ultra-sound หรือ MRI ช่องท้องและเชิงกราน

ปัจจุบันมีการนำ PET scan มาใช้ทั้งในการจัดระยะของโรคและติดตามผลการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่พบว่า ¹⁸F FDG ที่ใช้ สามารถผ่านรกและมีผลต่อทารกในครรภ์ได้¹⁶ จึงแนะนำให้ใช้ PET scan ในการติดตามผลการรักษาหลังจากผู้ป่วยคลอดไปแล้วและควรหยุดให้นมเป็นเวลา 24 ชั่วโมงหลังการตรวจเนื่องจาก ¹⁸F-FDG สามารถขับออกทางน้ำนมได้¹⁷⁻¹⁸

หลักการทั่วไปในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองในหญิงตั้งครรภ์

สิ่งที่เป็นปัญหาในหญิงตั้งครรภ์ คือ การชั่งน้ำหนักระหว่างผลของโรคต่อมารดา กับผลของการรักษาต่อทารกในครรภ์ หลักการทั่วไปก็คือ ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ อันเป็นช่วงที่อวัยวะต่างๆ ของทารก กำลังมีการพัฒนาเพื่อให้สามารถเป็นรูปร่างและทำหน้าที่อย่างเต็มที่ ยาเคมีบำบัดทุกชนิดมีผลต่อทารกในครรภ์ทั้งสิ้น อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิดความพิการแต่กำเนิดจากยาเคมีบำบัด จะลดลงอย่างมากหลังสัปดาห์ที่ 14 ถึง 16 ไปแล้ว¹⁹ (ดังรูปที่ 1) ดังนั้นหากสามารถรอได้ควรรอจนเข้าสู่ไตรมาสที่สองก่อน แต่ถ้าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดรุนแรงต้องการการรักษาที่ทันด่วนก็มีความจำเป็นต้องยุติการตั้งครรภ์ ทั้งนี้ก็เพื่อที่จะรักษาชีวิตมารดาจากมะเร็งดังกล่าว²⁴ ถ้าผู้ป่วยและครอบครัวไม่ประสงค์จะยุติการตั้งครรภ์ จำเป็นต้องใช้ยาเคมีบำบัดนั้น ควรหลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม antimetabolites เนื่องจากมี

ความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดสูงสุด²⁰ พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียวมีความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดต่ำกว่าการใช้ยาหลายๆ ชนิดร่วมกัน ดังนั้นหากผู้ป่วยเป็น indolent lymphoma อาจใช้ยาเดี่ยวได้ โดยควรเลือก vinca alkaloids หรือ anthracycline เพียงตัวเดียวจนจบไตรมาสแรกแล้วจึงให้ยาหลายชนิดในไตรมาสต่อไป⁴

ผู้ป่วย Hodgkin lymphoma หรือ indolent lymphoma ระยะที่ 1 และรอยโรคอยู่ที่คอและรักแร้ การให้รังสีรักษาอย่างเดียวร่วมกับ abdominal shield ก็สามารถเป็นทางเลือกที่จะทำให้โรคหายขาดได้⁴ ส่วนในช่วงไตรมาสที่สองและสามสามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ โดยไม่มีผลต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิด อย่างไรก็ตามพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดในช่วงดังกล่าว เพิ่มความเสี่ยงต่อ การเกิดการเสียชีวิตปริกำเนิด intrauterine growth restriction (IUGR), การคลอดก่อนกำหนด และการมีน้ำหนักแรกคลอดต่ำมากกว่าการตั้งครรภ์ปกติ^{3,9,21,22} ดังนั้นควรได้มีการให้ข้อมูลดังกล่าว เพื่อช่วยในการตัดสินใจของผู้ป่วยด้วย ส่วนในช่วงใกล้คลอดนั้น หากสามารถกำหนดได้ ควรคลอดอย่างน้อย 2-3 สัปดาห์หลังจากให้ยาเคมีบำบัด เพื่อให้ไขกระดูกของผู้ป่วยฟื้นตัวแล้ว นอกจากนี้ยังเพื่อให้ทารกสามารถขับทิ้ง metabolite ของยาเคมีบำบัดผ่านทางรกก่อน เพื่อจะได้ไม่เป็นอันตรายกับทารก²³ ดังนั้นไม่ควรให้ยาเคมีบำบัดหลังสัปดาห์ที่ 35 ของการตั้งครรภ์¹⁹

ส่วนรังสีรักษานั้น นอกเหนือจากผลดังที่กล่าวในหัวข้อการวินิจฉัยแล้ว สิ่งที่ต้องเป็นประเด็นในการพิจารณาเพิ่มเติม คือ ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ทั้งมะเร็งเม็ดเลือดขาวและ solid

สัปดาห์ที่	ระยะการฝังตัวและเอ็มบริโอตอนต้น		←ระยะเอ็มบริโอ→						←ระยะฟีตัส→				
	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			
ความคิดปกติ	ทารกตายในครรภ์และแท้งเองพบได้บ่อย		ความคิดรูปแต่กำเนิดอย่างมาก						ความคิดรูปแต่กำเนิดเล็กน้อยๆ				

รูปที่ 1 ช่วงพัฒนาการของวัยต่างๆ ของทารกในครรภ์ และความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิด แรกเงาสีเข้ม แสดงช่วงที่มีความเสี่ยงสูงมาก แรกเงาสีอ่อนแสดงถึงความเสี่ยงลดลงมากแล้ว³

tumor ของทารกในครรภ์ โดยพบว่ามะเร็งเหล่านี้มักเกิดในช่วง 10 ปีแรกของชีวิต โดยอายุหลังจากนี้ ความชุกจะลดลงมาก²⁴ อุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งในเด็กกลุ่มนี้คือ 3-4 รายใน 1,000 ราย เทียบกับ 2-3 ใน 1,000 รายของเด็กทั่วไป²⁴ นอกจากนี้ผลของรังสีต่อทารกในครรภ์ที่สำคัญ คือ ผลต่อพัฒนาการของระบบประสาท ซึ่งพบว่าเด็กกลุ่มนี้มี IQ ต่ำกว่าปกติ ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นปัญญาอ่อนรุนแรงได้^{22,25,26} ดังนั้นการให้รังสีรักษาแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องพิจารณาถึงความจำเป็น เนื่องจากการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนั้นเป็นการรักษาเสริม หากเป็นไปได้อาจรอจนผู้ป่วยคลอดบุตรก่อน จึงให้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา

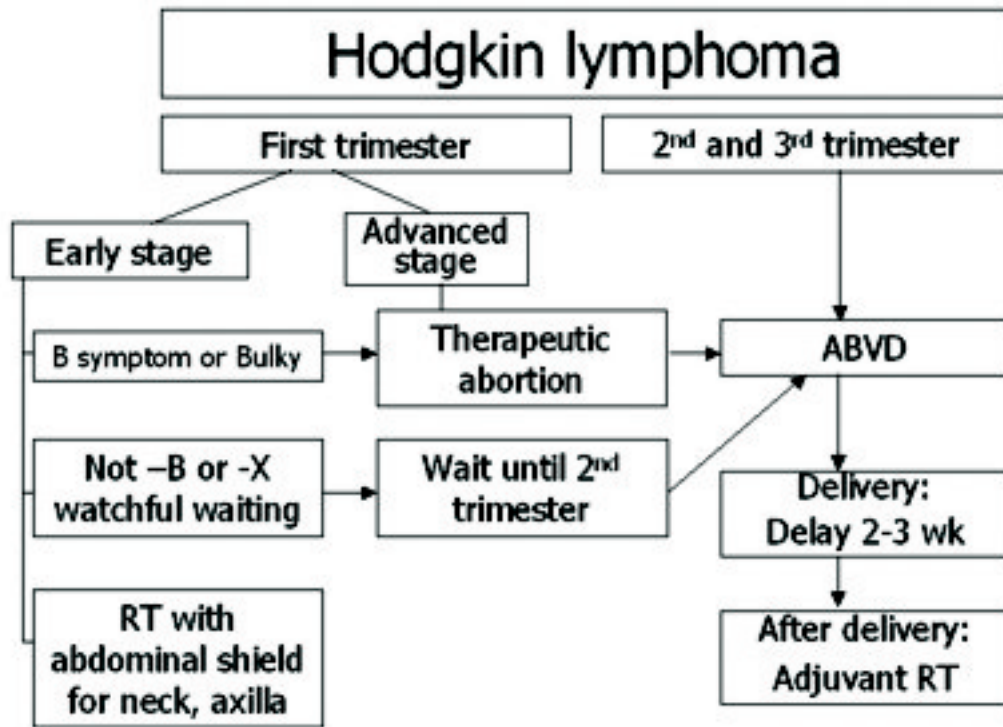
การรักษา Hodgkin lymphoma ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์

ปัจจุบันการรักษา HL ในผู้ป่วยทั่วไปนั้น หวังผลให้ได้โอกาสหายขาดสูงสุดด้วยยาเคมีบำบัด อาจให้ฉายรังสีเสริมในกรณีเป็นระยะต้น หรือ ระยะลุกลาม (advanced stage) ในกรณีที่มียอโรคนาโตใหญ่ (bulky disease) ส่วนในหญิงตั้งครรภ์นั้นหากเป็นระยะต้นที่ยังไม่มีอาการ และอยู่ในไตรมาสแรก อาจรอให้เข้าสู่ไตรมาสที่สองจึงให้ยาเคมีบำบัดโดยการเฝ้าดูอย่างใกล้ชิด^{3,4} หรือถ้ารอยโรคมีเฉพาะที่คอและรักแร้อาจให้การรักษาด้วยการ

ฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่โตร่วมกับ abdominal shield^{3,27}

ผู้ป่วย ระยะต้นหรือ ระยะลุกลาม ที่มี bulky disease หรือมี B symptoms มาก จำเป็นต้องเริ่มการรักษาอย่างรวดเร็วด้วยยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันเนื่องจากพบว่าหากให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ช้าอาจมีผลทำให้อัตราการรอดชีวิตต่ำลง²⁸ หากเป็นไตรมาส 2 หรือ 3 สามารถเริ่มการรักษาได้เลย^{3,4} แต่หากเป็นไตรมาสแรกอาจต้องทำ therapeutic abortion ก่อน⁴ ถ้าผู้ป่วยไม่ต้องการทำ therapeutic abortion อาจเลือกให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดชนิดเดียวที่นิยมใช้คือ vinblastine จนเข้าสู่ไตรมาสที่สองจึงให้ยาเต็มสูตร^{3,9,19} โดยยังไม่พบมีหลักฐานที่ชัดเจน ทั้งในแง่ประสิทธิภาพ หรือการเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะดื้อยาของมะเร็ง

สูตรยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ ABVD จากหลายรายงานทางการแพทย์ พบว่าปลอดภัย^{6,7,19,28-30} โดย dacarbazine มีรายงานการใช้ที่น้อยที่สุด ส่วนสูตรยาอื่น เช่น MOPP มีข้อมูลการใช้ในหญิงตั้งครรภ์น้อยมาก^{28,31} และยังมีรายงานการเกิด hydrocephalus ในรายที่ ให้ในไตรมาสแรก²⁸ ส่วน BEACOPP และ Stanford V นั้นไม่มีรายงานการใช้เลย



รูปที่ 2 แนวทางการรักษา Hodgkin lymphoma ในหญิงตั้งครรภ์

ส่วนการให้การฉายรังสี รักษาเสริมควรรอให้คลอดก่อนเพื่อลดผลของรังสีต่อทารกในครรภ์^{3,4} แนวทางการรักษา HL ในหญิงตั้งครรภ์ดังแสดงในรูปที่ 2

พยากรณ์โรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไป โดยพบว่าอัตราการสงบของโรคระยะยาว ประมาณร้อยละ 80-90³² โดยจากรายงานการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้รายงานหนึ่ง พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปีประมาณร้อยละ 80-90 สำหรับผู้ป่วยระยะต้นและร้อยละ 50-75 สำหรับระยะลุกลาม³³ ในขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งที่ติดตามผู้ป่วย 20 ปีพบว่าผู้ป่วยเป็นโรคขณะตั้งครรภ์ 48 รายมีอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างจากผู้ป่วยทั่วไป 144 ราย²⁸

การรักษา non-Hodgkin lymphoma ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ การรักษา indolent lymphoma

เนื่องจาก indolent lymphoma มักพบในผู้สูงอายุจึงพบได้น้อยมากในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์⁴ และเนื่องจากโรคมักค่อยเป็นค่อยไปและไม่หายขาดอยู่แล้ว จึงมักจะรอไปเริ่มการรักษาหลังคลอดหรือเมื่อมีข้อบ่งชี้⁴ ซึ่งได้แก่ ก้อนโตกดเบียดอวัยวะจนมีอาการ มี B symptom มาก หรือมีภาวะโลหิตจางหรือเกล็ดเลือดต่ำมากจากการแทนที่ไขกระดูก หากเป็นระยะที่ 1 ที่มีต่อมน้ำเหลืองโตเฉพาะที่คอหรือรักแร้อาจใช้รังสีรักษา ร่วมกับ abdominal shield⁴ ผู้ป่วยระยะลุกลามที่มีข้อบ่งชี้ต่อการรักษาแล้วควรรอให้

เข้าสู่ไตรมาสที่ 2 หรือ 3 ก่อน สูตรยาเคมีที่ควรใช้ใน indolent lymphoma ได้แก่ CVP หรือ CHOP^{3,4} แม้ในปัจจุบันการรักษาด้วยสูตรยาที่มี fludarabine มีข้อบ่งชี้อย่างแพร่หลายใน indolent lymphoma แต่ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยายังอยู่ในกลุ่ม antimetabolite ซึ่งเป็นยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดการผิดปกติแต่กำเนิดสูงสุด⁴ จึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วน radioimmunotherapy นั้นไม่ควรใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากพบว่าขนาดรังสีที่ทารกต้องสัมผัสมีขนาดสูงมาก³⁴

ในผู้ป่วย extranodal marginal zone B-cell lymphoma (EMZBL) หรือ mucosal associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma ของกระเพาะอาหารซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *H. pylori* นั้น พบว่าการรักษาเพื่อจัดการเชื้อดังกล่าวด้วยการใช้ triple therapy โดยใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitor ร่วมกับยาปฏิชีวนะสองชนิด นั้นพบว่าสามารถให้ได้อย่างปลอดภัยตั้งแต่ไตรมาสแรก เป็นต้นไป³⁵⁻³⁷ แต่ควรเลือกสูตรที่ไม่ได้มี clarithromycin เป็นองค์ประกอบ เนื่องจากมีความสัมพันธ์อย่างมากในการเกิด teratogenic effect ในสัตว์ทดลอง^{38,39}

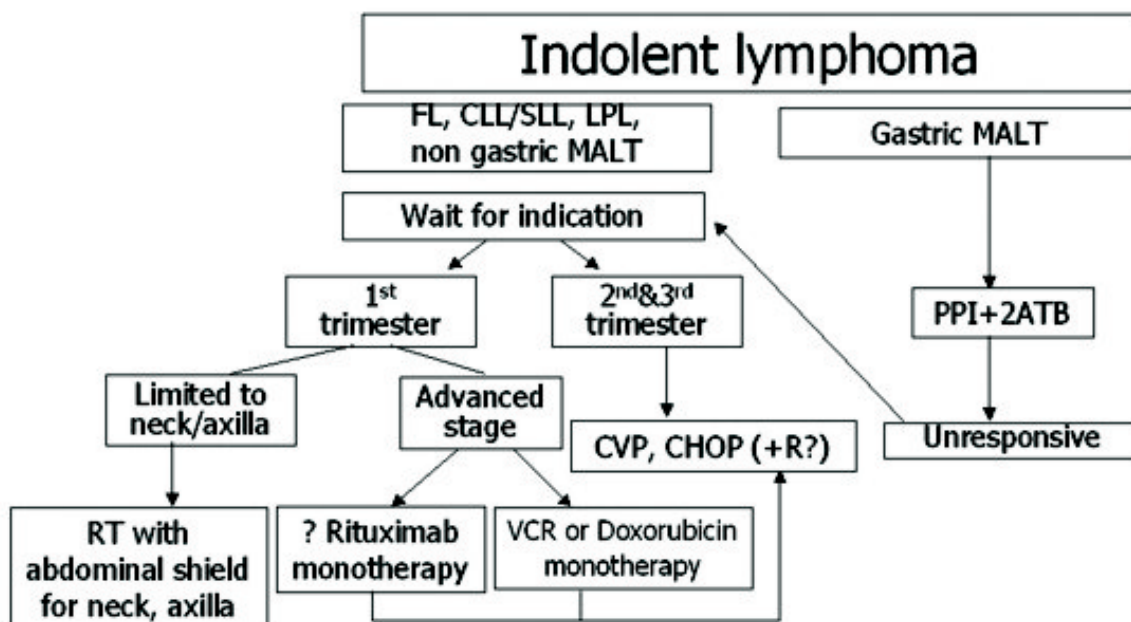
ข้อมูลเกี่ยวกับ anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) ในผู้ป่วยตั้งครรภ์นั้นมียกจำกัด โดยได้จากรายงานผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ด้วยข้อบ่งชี้ของโรคกลุ่ม autoimmune disease⁴⁰⁻⁴² และมะเร็ง ต่อมน้ำเหลืองชนิดต่างๆ⁴³⁻⁴⁷ รายงานเหล่านี้

ตารางที่ 2 รายงานการใช้ยา rituximab ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์

Patient Age	Diagnosis, stage	Start at wk#	Regimen used	Delivery (wk)	Infant Birth Weight (g)	Child F/U	Ref
41	AIHA	7	R alone	38	Healthy, 3060	6 mo	40
27	TTP	27	R alone	30	Healthy, 1045	NR	42
45	FL	1 st trimester	R alone	40	Healthy, 3610	18 mo	43
29	DLBCL, IIA	20	R-CHOP	35	Healthy, NR	4 mo	44
31	DLBCL, IIA	15	R-CHOP	33	Healthy, Lb50-90	16 mo	45
28	DLBCL, IIA	18	R-CHOP	33	Healthy, 2500	35 mo	47
35	BL, IIAE	16	R → R-CHOP → ASCT	41	Healthy, 3780	26 mo	46

AIHA = Autoimmune hemolytic anemia, TTP = Thrombotic thrombocytopenic purpura, FL = Follicular lymphoma,

DLBCL = Diffuse large B-cell lymphoma, BL = Burkitt's lymphoma, NR = Not reported, ASCT = Autologous stem cell transplantation



รูปที่ 3 แนวทางการรักษา indolent lymphoma ในหญิงตั้งครรภ์

นี้มีผู้ป่วยตั้งครรภ์ไตรมาสแรกอยู่ด้วย ซึ่งไม่พบผลข้างเคียง ต่อทารกในครรภ์แต่อย่างใด⁴³ (ตารางที่ 2) มีรายงานผู้ป่วยหนึ่งรายที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับ CHOP และเมื่อคลอดได้ตรวจจากเลือดสายสะดือพบการพร่อง CD20+ lymphocyte และพบระดับ rituximab ในเลือดสูง อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามทารกในเวลาต่อมาพบการเพิ่มของ CD20+ lymphocyte จนเป็นปกติ^{43,45-47} ระดับ rituximab ในเลือดลดลงในเวลาอันรวดเร็ว^{45,46} และพบว่า การตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยวัคซีนเป็นไปตามปกติ^{43,45-47} ดังนั้นหากผู้ป่วย indolent lymphoma มีข้อบ่งชี้และมีอาการมากตั้งแต่ไตรมาสแรก ผู้ป่วยไม่ต้องการ therapeutic abortion อาจให้การรักษาด้วย rituximab เป็นยาเดี่ยว

ได้^{4,43} แนวทางการรักษา indolent lymphoma ในหญิงตั้งครรภ์ ดังแสดงในรูปที่ 3

การรักษา aggressive lymphoma

ผู้ป่วย aggressive lymphoma เป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ของ NHL โดยเฉพาะอย่างยิ่ง diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทยคือประมาณร้อยละ 50 ของ NHL^{48,49} ทั้งหมด ส่วน peripheral T-cell lymphoma (PTCL) นั้นพบบ่อยเป็นอันดับ 2 ของ NHL ในประเทศไทย^{48,49} ส่วน mantle cell lymphoma (MCL) เป็นโรคซึ่งมีการลุกลามของโรคเร็ว จนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว

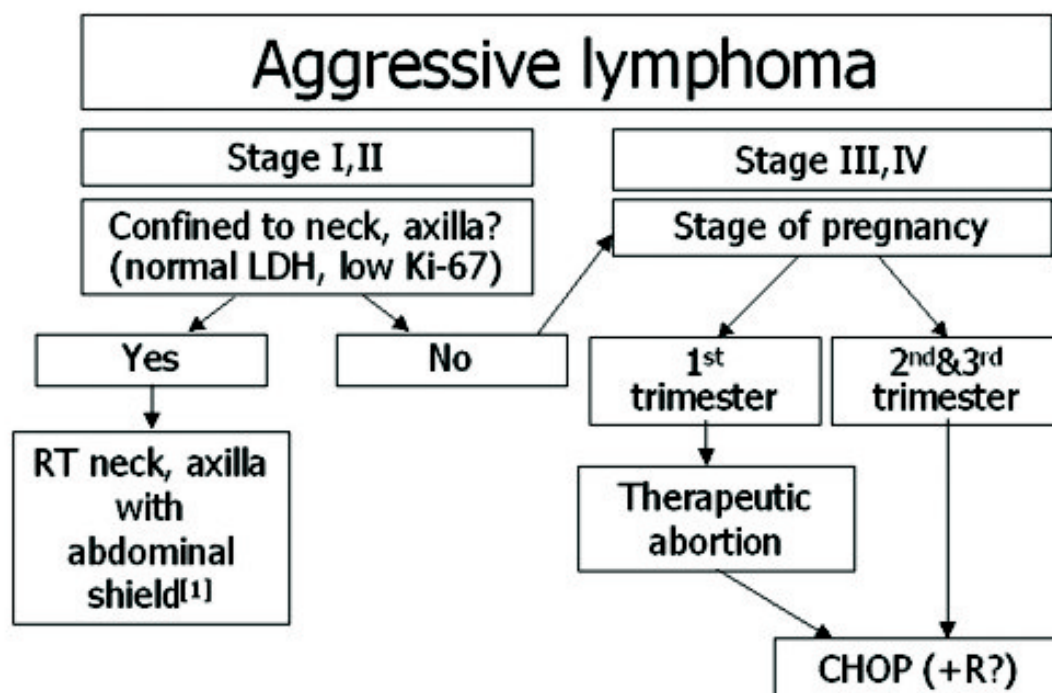
นอกจากนี้ DLBCL และ PTCL ชนิด anaplastic large cell lymphoma (ALCL) ก็สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยเคมีบำบัดด้วยเหตุนี้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรได้รับการรักษาเต็มที่ได้ด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกันหลายขนาน โดยหากโรคเกิดในไตรมาสแรก ควรพิจารณาทำ therapeutic abortion แล้วให้เคมีบำบัดสูตรที่เหมาะสม^{2,4} แต่หากเกิดในช่วงปลายไตรมาสแรกและโรคไม่ลุกลามมากนักอาจรอให้เข้าสู่ไตรมาสที่สองจึงเริ่มการรักษา^{3,4} หรือเป็นโรค stage 1-2 มีโรคเฉพาะที่คอหรือรักแร้ อาจให้การรักษาด้วยรังสีรักษาอย่างเดียว แต่การรักษาด้วยวิธีหลังนี้ควรมีการตรวจให้แน่นอนว่าโรคมีอัตราการแบ่งตัวช้า โดยระดับ lactate dehydrogenase (LDH) ในเลือดต่ำ ร่วมกับการย้อมติด Ki-67 ของชิ้นเนื้อพยาธิวิทยาในระดับต่ำ⁴ ส่วนผู้ป่วยไตรมาส 2 และ 3 สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้เลย โดยให้มีการคลอດหลังให้เคมีบำบัดไปแล้ว ไม่น้อยกว่า 2-3 สัปดาห์และไม่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ^{3,4} ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับรังสีรักษาเสริม ควรรอให้หลังคลอດและให้เคมีบำบัดครบแล้ว⁴

สูตรยาเคมีบำบัดที่มีรายงานความปลอดภัยในการใช้สูงสุดคือ CHOP พบว่าการให้ในไตรมาส 2 และ 3 มีความปลอดภัยสูง โดยไม่พบมีความพิการแต่กำเนิด พัฒนาการด้านระบบประสาท และการเรียนรู้ของเด็กในภายหลังไม่ต่างจากเด็กทั่วไป^{5,30,34,50-60} ในปัจจุบันการให้ CHOP ร่วมกับ rituximab ถือเป็นมารักษามาตรฐานสำหรับ DLBCL เนื่องจากมีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า มีประโยชน์ทั้งในแง่เพิ่มอัตราการหายและ

อัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ มีเฉพาะรายงานผู้ป่วยดังได้กล่าวแล้วข้างต้น (ตารางที่ 2) ซึ่งเฉพาะใน DLBCL มีรายงาน 3 รายโดยผู้ป่วยอยู่ในไตรมาสที่ 2 และ 3 พบว่าทั้ง 3 รายคลอดบุตรที่ปกติดีน้ำหนักแรกคลอดและ Apgar score ปกติ^{44,45,47} มี transient B-cell lymphopenia ซึ่งฟื้นตัวอย่างรวดเร็ว และทารกก็ตอบสนองต่อการให้วัคซีนดี^{45,47} โดยมีระยะเวลาการติดตาม 4-35 เดือน^{44,45,47} และผู้ป่วยก็ยังอยู่ในระยะสงบ เมื่อร่วมกับข้อมูลในโรคอื่นแล้ว อาจพิจารณาให้ rituximab-CHOP ซึ่งอาจพิจารณาให้ในผู้ป่วย DLBCL ที่อยู่ในไตรมาสที่ 2-3 ได้^{4,44,45,47} แนวทางการรักษา aggressive lymphoma ในหญิงตั้งครรภ์ดังแสดงในรูปที่ 4

การรักษา very aggressive lymphoma

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกลุ่มนี้ได้แก่ precursor B- และ T-lymphoblastic lymphoma (B-, T-LBL) และ Burkitt's lymphoma (BL) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองกลุ่มนี้มีการดำเนินโรคที่รวดเร็ว และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ในเวลาอันรวดเร็ว การรักษาอย่างทัน่วงทีที่มีความจำเป็นมาก และต้องให้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน ที่เพิ่มเติมจากยาที่ใช้ในการรักษา aggressive lymphoma ได้แก่ cytosine arabinoside และ methotrexate ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม antimetabolites ที่มีความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์สูงสุด²⁰



รูปที่ 4 แนวทางการรักษา aggressive lymphoma ในหญิงตั้งครรภ์

ดังนั้นหากผู้ป่วยในกลุ่มนี้เกิดโรคไม่ว่าในไตรมาสใดก็ควรทำ therapeutic abortion แล้วให้การรักษาย่างเต็มที่⁴ ส่วนในไตรมาส 2 และ 3 นั้นพบว่า methotrexate ไม่ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิด แต่พบว่าทำให้เกิดการกดไขกระดูก (bone marrow suppression) ของทารกในครรภ์ได้^{30,34} หากผู้ป่วยตัดสินใจจะดำเนินการตั้งครรภ์ต่อ ควรจะให้คำแนะนำถึงโอกาสเสี่ยงที่สูงมาก⁴

การใช้ rituximab ในผู้ป่วย BL ที่ตั้งครรภ์นั้นมี 1 รายงาน (ตารางที่ 2) ในผู้ป่วยที่ได้รับ การวินิจฉัยเมื่อการตั้งครรภ์ สัปดาห์ที่ 15 ผู้ป่วยได้รับ rituximab ทุกสัปดาห์ รวม 4 ครั้ง เมื่อพบว่า มีการตอบสนองก็ให้ R-CHOP 4 cycle และ CHOP อีก 2 cycle ทารกที่คลอดแข็งแรงดีจนการ ติดตามล่าสุดที่อายุ 26 เดือน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย autologous stem cell transplantation หลังคลอดได้ 2 เดือนพบว่าผู้ป่วยโรคสงบจน ถึงวันที่รายงาน (2 ปีหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เม็ดเลือด)⁴⁶ จึง อาจเป็นทางเลือกหนึ่งแต่ยังไม่ใช้การรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วย BL

การให้มนบุตร

พบว่าความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิดในน้ำนมมีความหลากหลายสูง ทั้งนี้ทั้งขึ้น และไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ อย่างไรก็ตามโดยส่วนใหญ่แนะนำให้ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัด ไม่สมควรให้นมนบุตร

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ข้อควรระวังในการดูแลผู้ป่วยสตรีตั้งครรภ์ที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองคือ การตัดสินใจ การรักษาต่างๆ ควรอยู่บนพื้นฐานของการตัดสินใจของผู้ป่วยและญาติ โดยแพทย์ผู้ดูแล ควรให้ข้อมูลโดยละเอียดทั้งในแง่ประโยชน์จากการรักษา ความเสี่ยง ทางเลือกอื่นในการรักษา และเหนือสิ่งอื่นใดคือความปลอดภัยของมารดา เป็นความสำคัญลำดับแรก หากจำเป็นต้องให้ยาเคมีบำบัดในไตรมาสแรก แม้มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ ก็จำเป็นต้องรักษาชีวิตมารดาเป็นอันดับแรกเสมอ การยุติการตั้งครรภ์ และให้การรักษาย่างเต็มที่คือสิ่งที่เหมาะสมที่สุดในกรณีดังกล่าว เว้นเสียแต่จะเป็นความต้องการ ของผู้ป่วยอย่างที่สุดและญาติเห็นด้วยเท่านั้นจึงใช้การรักษาทางเลือกเพื่อรักษา ทารกไว้และลดความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดจากยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา

สรุป

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับสาม ของโรค มะเร็งในหญิงตั้งครรภ์ พบว่าชนิดที่พบในหญิงตั้งครรภ์มักจะมี รุนแรง การวินิจฉัยโรคมักยังคงอาศัยชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลือง โดยพบว่ายาซาเนาที่หรือการดมยาสลบไม่มีผลต่อทารกในครรภ์ อย่างมีนัยสำคัญ การจัดระยะ ของโรคใช้ CT ของคอ ช่องอก ร่วมกับ abdominal shield และ ultrasonography หรือ MRI ช่องท้องและเชิงกราน และการตรวจไขกระดูก การรักษาขึ้นกับ ชนิด HL และ indolent lymphoma ในไตรมาสแรก หากไม่มี อาการอาจรอให้เข้าสู่ไตรมาสที่ 2 ก่อน หรือหากเป็นเฉพาะที่คอ หรือรักแร้อาจใช้การฉาย รังสีรักษา ร่วมกับ abdominal shield ส่วน aggressive lymphoma หากเป็นไตรมาสแรก ควร พิจารณาทำแท้งและให้การรักษาย่างเต็มที่เนื่องจากผู้ป่วยอาจเสียชีวิต จากมะเร็งได้ ยกเว้นเป็น ปลายไตรมาสแรกและโรคไม่ลุกลามมาก อาจใช้วิธีการเดียวกับ HL ในไตรมาส 2 และ 3 ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งสามชนิดสามารถให้ยาเคมีบำบัดได้โดยใน HL ใช้ ABVD, indolent lymphoma ใช้ CVP หรือ CHOP เมื่อมีข้อ บังคับ, aggressive lymphoma ใช้ CHOP การให้ adjuvant radiation แนะนำให้ทำหลังคลอด ข้อมูลการใช้ rituximab พบ ว่าปลอดภัยทั้งสามไตรมาส แต่ยังมีเฉพาะรายงานผู้ป่วยจำนวน น้อยและยังต้องการการติดตามระยะยาว ส่วนผู้ป่วย very ag- gressive lymphoma แนะนำให้ทำแท้ง และให้การรักษาย่างเต็มที่ ไม่ว่าไตรมาสใด เนื่องจากโรคมีความเสี่ยงสูงมาก และเคมีบำบัด ที่ใช้มี antimetabolite ซึ่งมีอัตราการเกิด teratogenic effect สูงสุด และผู้ป่วยที่กำลังให้ยา เคมีบำบัดไม่ควรให้นมนบุตร

เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. Oncologist 2002;7:279-87.
3. Pentheroudakis G, Pavlidis NA. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. Eur J Cancer 2006;42:126-40.
4. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. Haematologica 2007;92:1230-7.
5. Lishner M, Zemlickis D, Sutcliffe SB, Koren G. Non-Hodgkin's lymphoma and pregnancy. Leuk Lymphoma 1994;14:411-3.
6. Peleg D, Ben Ami M. Lymphoma and leukaemia complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:365-83.

7. Pohlman B, Macklis RM. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:657-66.
8. Pohlman B, Lyons JA, Macklis RM. Lymphoma in pregnancy. In: Trimble EL, Trimble CL, editors. *Cancer obstetrics and gynaecology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 1999:209-38.
9. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Exper Rev Anticancer Ther* 2004;4:889-902.
10. 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.
11. Patel SF, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the Pregnant Patient for Nonobstetric Conditions: Algorithms and Radiation Dose Considerations *RadioGraphics* 2007;27:1705-22.
12. Cohen-Kerem R, Nulman I, Abramow-Newerly M, et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risks. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:43-8.
13. Kawabata I, Takahashi Y, Iwagaki S, Tamaya T. MRI during pregnancy. *J Perinat Med* 2003;31:449-58.
14. Levine D. Obstetric MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:1-15.
15. Sandrasegaran K, Lall CG, Aisen AA. Fetal magnetic resonance imaging. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:605-12.
16. Benveniste H, Fowler JS, Rooney WD, et al. Maternal-fetal in vivo imaging: a combined PET and MRI study. *J Nucl Med* 2003;44:1522-30.
17. Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med* 2001;42:1238-42.
18. Vranjesevic D, Schiepers C, Silverman DH, et al. Relationship Between 18F-FDG Uptake and Breast Density in Women with Normal Breast Tissue. *J Nucl Med* 2003;44:1238-42.
19. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-91.
20. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Exper Rev Anticancer Ther* 2004;4:889-902.
21. 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.
22. De Santis M, Cesari E, Nobili E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A. Radiation effects on development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;81:177-82.
23. Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:627-40.
24. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328-33.
25. Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998;74:159-71.
26. International Commission of Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation. *Ann ICRP* 2003;33:205-6.
27. Fenig E, Mishaali M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001;27:1-7.
28. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* 1992;65:114-7.
29. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia 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.
30. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173-7.
31. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update* 2001;7:384-93.
32. Gobbi PG, Attardo-Parrinello A, Danesino M, et al. Hodgkin's disease and pregnancy. *Hematologica* 1984;69:336-41.
33. Gelb AB, Van de Rijn M, Warnke RA, et al. Pregnancy-associated lymphomas: A clinicopathologic study. *Cancer* 1996;78:304-10.
34. Koren G, Lishner M, Santiago S. *The Motherisk Guide to Cancer in Pregnancy and Lactation* (Second edition). Toronto, Canada. Motherisk program; 2005. Accessible on <http://www.motherisk.org>
35. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:269-75.
36. Lynch CM, Sinnott JT 4th, Holt DA, Herold AH. Use of antibiotics during pregnancy. *Am Fam Physician* 1991;43:1365-8.
37. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006;107:1120-38.
38. Amsden GW. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther* 1996;18:56-72.
39. Montvale, NJ. Prescribing information for erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Physicians' Desk Reference. 50th ed. Medical Economics Data Production Company; 1996: 405-10, 426-7, 1944-6.
40. Ojeda-Uribe M, Gilliot C, Jung G, Drenou B, Brunot A. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006;26:252-5.
41. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:112-21.

42. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:459-63.
43. 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.
44. Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001;19:3439.
45. Decker M, Rothermundt C, Holl"ander G, Tichelli A, Rochlitz C. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006;7:693-4.
46. Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, Verpoort K, Wenger MK, Schmitz N. The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate. *Haematologica* 2006;91:1426-7.
47. Rey J, Coso D, Roger V, et al. Rituximab combined with chemotherapy for lymphoma during pregnancy. *Leuk Res*. 2008 May 17. [Epub ahead of print]
48. Sukpanichnant S. Analysis of 1983 Cases of Malignant Lymphoma in Thailand According to the World Health Organization Classification. *Hum Pathol*, 2004;35:224-30.
49. Intragumtornchai T, Wannakraioj P, Sutcharitchan P, Swasdikul D. Non-Hodgkin's lymphoma in Thai Patients according to Revised European American Classification (Abstract). *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999;17(Suppl 1):28.
50. Guven S, Ozcebe OI, Tuncer ZS. Non-Hodgkin's lymphoma complicating pregnancy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:457-8.
51. Mavrommatis CG, Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, Michalas SK. Non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy: case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79: 95-7.
52. Peres RM, Sanseverino MT, Guimaraes JL, 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.
53. Garcia L, Valcarcel M, Santiago-Borrero PJ. Chemotherapy during pregnancy and its effects on the fetus-neonatal myelosuppression: two case reports. *J Perinatol* 1999;19: 230-3.
54. Morice P, Cristalli B, Heid M, Briere J, Levardon M. Pregnancy and non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993;22:68-70.
55. Moore DT, Taslimi MM. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a diagnostic dilemma. Case report and review of the literature. *J Tenn Med Assoc* 1992;85:467-9.
56. Zuazu J, Julia A, Sierra J, et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* 1991;67:703-9.
57. Lambert J, Wijermans PW, Dekker GA, Ossenkoppele GJ. Chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma during pregnancy. *Neth J Med* 1991;38:80-5.
58. Ba-Thike K, Oo N. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1990;16:229-32.
59. Garg A, Kochupillai V. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *South Med J* 1985;78:1263-4.
60. Falkson HC, Simson IW, Falkson G. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Cancer* 1980;45:1679-82.