

Leczenie dzieci chorych na nowotwory złośliwe radioizotopami: doświadczenia w Wielkiej Brytanii

Naomi L. Fersht, Kevin Sullivan, Mark N. Gaze

Leczenie nowotworów złośliwych u dzieci radioizotopami wymaga stworzenia odrębnego ośrodka z odpowiednim wyposażeniem, zapleczem i wielospecjalistycznym zespołem lekarskim. Leczenie takie jest podstawą postępowania w zróżnicowanym raku tarczycy i stwarza możliwość poprawy wyników w grupie wysokiego ryzyka w nerwiaku płodowym – neuroblastoma. Celem pracy jest nie tylko poprawienie wyników leczenia, ew. postępowanie łagodzące, ale też praktyczne aspekty ochrony radiologicznej i troski o małych pacjentów i ich rodziny.

Radionuclide therapy in childhood cancer in the United Kingdom

In the setting of a specialist paediatric unit with appropriate facilities and support of the extensive multidisciplinary team, the delivery of radionuclides is a fundamental part of the treatment of differentiated thyroid cancer and an exciting opportunity to improve the treatment and survival of high-risk neuroblastoma. The challenges faced are not just improved cure and palliation, but the practicalities of the radiation protection issues and the care of the family as well as the child.

Słowa kluczowe: dzieci, radioizotopy, ochrona radiologiczna, opieka, rak tarczycy, nerwiak płodowy, neuroblastoma
Key words: children, radionuclides, radiation protection, comforters & carers, neuroblastoma, thyroid cancer

Podstawy terapii radioizotopami u dzieci

Wielospecjalistyczny zespół

Leczenie dzieci radioizotopami wymaga utworzenia wielospecjalistycznego zespołu, wyszkolonego zarówno w zakresie leczenia nowotworów złośliwych, jak i bezpiecznego podawania radiofarmaceutyków. W skład takiego zespołu powinna wchodzić co najmniej jedna doświadczona osoba z każdej z następujących dziedzin: onkologia kliniczna, onkologia dziecięca, medycyna nuklearna. Ponadto: laboranci radioterapii i medycyny nuklearnej, fizycy, radiofarmaceuci oraz personel pielęgniarski wyspecjalizowany w onkologii dziecięcej i animatorzy organizujący małym pacjentom gry i zabawy.

Wyposażenie i umeblowanie przestrzeni leczenia

Leczenie wymaga specjalnie zabezpieczonej przestrzeni, zaaranżowanej w sposób odpowiedni do wieku pacjentów. Oprócz zwykłej sypialni i odpowiedniego zestawu osłon, wysoce pożądane jest, aby do sali małego pacjenta

przylegało pomieszczenie, w którym mogą spać jego rodzice. Polecamy również zainstalowanie dwukierunkowej telewizji, która pozwoli dziecku i rodzicom widzieć się nawzajem, gdy nie przebywają w jednym pomieszczeniu. Również w pokoju pielęgniarskim powinny znajdować się monitory, aby dziecko było pod stałą obserwacją. W sali pacjenta powinna znajdować się też zwykła telewizja i wideo, aby pomóc wypełniać czas i odwracać uwagę od choroby. Ważny jest również telefon, który umożliwi dzieciom kontakt ze szkolnymi przyjaciółmi, rodzeństwem lub innymi krewnymi, którzy nie mogą ich odwiedzać. Komputer z dostępem do Internetu odgrywa istotną rolę dla starszych dzieci i nastolatków.

Urządzenia pomiarowe

Niezbędne są urządzenia pomiarowe: sufitowy licznik Geigera dla dozymetrii całego ciała i SPECT/CT dla dozymetrii guza. Na miejscu musi być dostęp do odpowiednich zabezpieczeń i wyposażenia, aby usuwać radioaktywne odpady, zarówno przez system kanalizacyjny, jak i dla jednorazowych okryć, rękawiczek i obuwia ochronnego, które mogą zostać skażone.

Regulacje i wymogi prawne w zakresie promieniowania jonizującego

Stosuje się obowiązujący krajowy nadzór prawny oraz wymagania licencji ARSAC (Administration of Radioactive Substances Advisory Committee) i IR(ME)R (Ionising Radiation (Medical Exposure) Regulations) 2000. Podawanie radioizotopów dzieciom kieruje się też praktycznymi zasadami terapii u pacjentów, którzy często są jeszcze bardzo mali, nieporadni i zupełnie bezbronni.

Wstępny wywiad

Podczas wstępnej wizyty dziecka w klinice, kiedy oceniane są wskazania i jego predyspozycje do leczenia radioizotopem, należy zadać wiele pytań; odpowiedzi są niezbędne dla zespołu leczącego. Odpowiednią listę pytań przedstawiono w Tabeli I.

Tab. I. Pytania, na które zespół prowadzący musi uzyskać odpowiedzi

- Czy możliwe jest wykonanie badania tomograficznego bez podawania środków uspokajających? (Czy dziecko jest w stanie leżeć w bezruchu przez ok. 45 minut?)
- Czy może zostać samo w pomieszczeniu przez określony czas? (Czy dziecko dzielnie sobie radzi bez obecności rodziców?)
- Jaki jest zakres opieki, jakiej wymaga pacjent? (Czy dziecko samo potrafi korzystać z toalety, czy konieczne będą pieluszki?)
- Czy dziecko potrafi samo zasnąć? (Czy jest przyzwyczajone do spania z rodzicami?)
- Jakie ma zainteresowania, ulubione gry, zabawki, filmy i kreskówki? (Na ile łatwo będzie walczyć z nudą podczas zamknięcia w chronionym pomieszczeniu?)
- Czy konieczne będzie przerabianie materiału szkolnego podczas pobytu w szpitalu?
- Czy pacjent bez trudności może wykonywać polecenia?

Dawki napromieniowania pracowników i osób odwiedzających

Oczywiście bardzo ważne jest ograniczenie liczby personelu medycznego narażonego na promieniowanie oraz zminimalizowanie dawki promieni u osób przebywających w pobliżu pacjenta [1, 2]. Ilość promieniowania jest zależna od czasu spędzonego z dzieckiem, odległości od niego i używania przenośnych osłon, za którymi może znajdować się personel medyczny i odwiedzający. Skażenie promieniotwórcze można zmniejszyć, używając rękawiczek, fartuchów i obuwia ochronnego (Ryc. 1). Pielęgniarki i lekarze przeprowadzają wszystkie konieczne zabiegi medyczne i pielęgnacyjne. Jeżeli pozostałą opiekę nad dzieckiem, taką jak karmienie, ubieranie, pranie i pomoc przy toalecie, wezmą na siebie członkowie rodziny – zmniejszy się ekspozycja pracowników ochrony zdrowia. Są oni siłą rzeczy szczególnie narażeni przez powtarzalny kontakt z wieloma napromienianymi pacjentami. Bardzo rzadko zdarza się, że stan zdrowia dziecka zaostrza się na tyle, że konieczne jest przeniesienie go z sali chronionej na oddział intensywnej terapii. Wtedy na pierwszym miejscu

znajduje się opieka nad pacjentem, a ochrona przed promieniowaniem ma znaczenie drugorzędne.

Dzieci przebywające w szpitalu na leczeniu radioizotopami wymagają szczególnej troski i podnoszenia na duchu. Nikt nie sprawdzi się w tej roli lepiej niż rodzice (jedno lub oboje), którzy razem z innymi odpowiedzialnymi dorosłymi mogą zostać wyznaczeni na „pocieszycieli i opiekunów”, zgodnie z regulacjami IRMER. Nie mogą pełnić tej roli kobiety w ciąży lub karmiące piersią, oraz dzieci. Pocieszyciele i opiekuni wyrażają na piśmie świadomą zgodę i poddają się na bieżąco monitorowaniu poziomu napromieniowania. Mogą spędzać z chorym tyle czasu, ile jest to konieczne do zapewnienia mu odpowiedniej opieki, pod warunkiem, że ekspozycja będzie nie dłuższa niż wymaga tego rozsądek (zasada ALARA).

International Commission of Radiological Protection (ICRP) zaleca ograniczenie promieniowania dla ogółu populacji do 1 mSv na rok lub 5 mSv w ciągu pięciu kolejnych lat kalendarzowych. Jednak zgodnie z National Radiological Protection Board (NRPB) „pocieszyciele i opiekuni” mogą otrzymać do 5 mSv z racji ich zaangażowania podczas jednej serii leczenia.

Przeprowadziliśmy kontrolę pomiarów ekspozycji „pocieszycieli i opiekunów”, aby upewnić się, czy mieściły się w dopuszczalnych granicach [3]. Tylko siedmioro z 62 dorosłych, opiekujących się 33 dziećmi poddanymi tera-



Ryc. 1. Małe dziecko z *neuroblastoma* z przerzutami, otrzymujące leczenie radioizotopem ^{131}I - mIBG i topotecan. Proszę zwrócić uwagę na foliowy fartuch, obuwie ochronne i rękawiczki, które ma na sobie jego matka, „pocieszyciel i opiekun”, w celu zmniejszenia ryzyka skażenia

pii radioizotopowej, otrzymało łączną dawkę promieni większą niż 1 mSv, żaden nie otrzymał więcej niż 3 mSv. Wszystko zatem było zgodne z zalecanymi ograniczeniami.

Ocena ryzyka przed wypisaniem ze szpitala

Również tutaj – tak jak w przypadku wszystkich pacjentów otrzymujących terapię radioizotopami – potrzebna jest ocena ryzyka przed wypisaniem pacjenta. Dzięki temu np. inne dzieci w rodzinie nie będą nieumyślnie wystawione na działanie rezydualnych niskich poziomów promieniowania, pozostających u pacjenta wypisanego ze szpitala. Ubrania, zabawki i książki muszą być sprawdzone pod kątem skażenia radioaktywnego przed powrotem

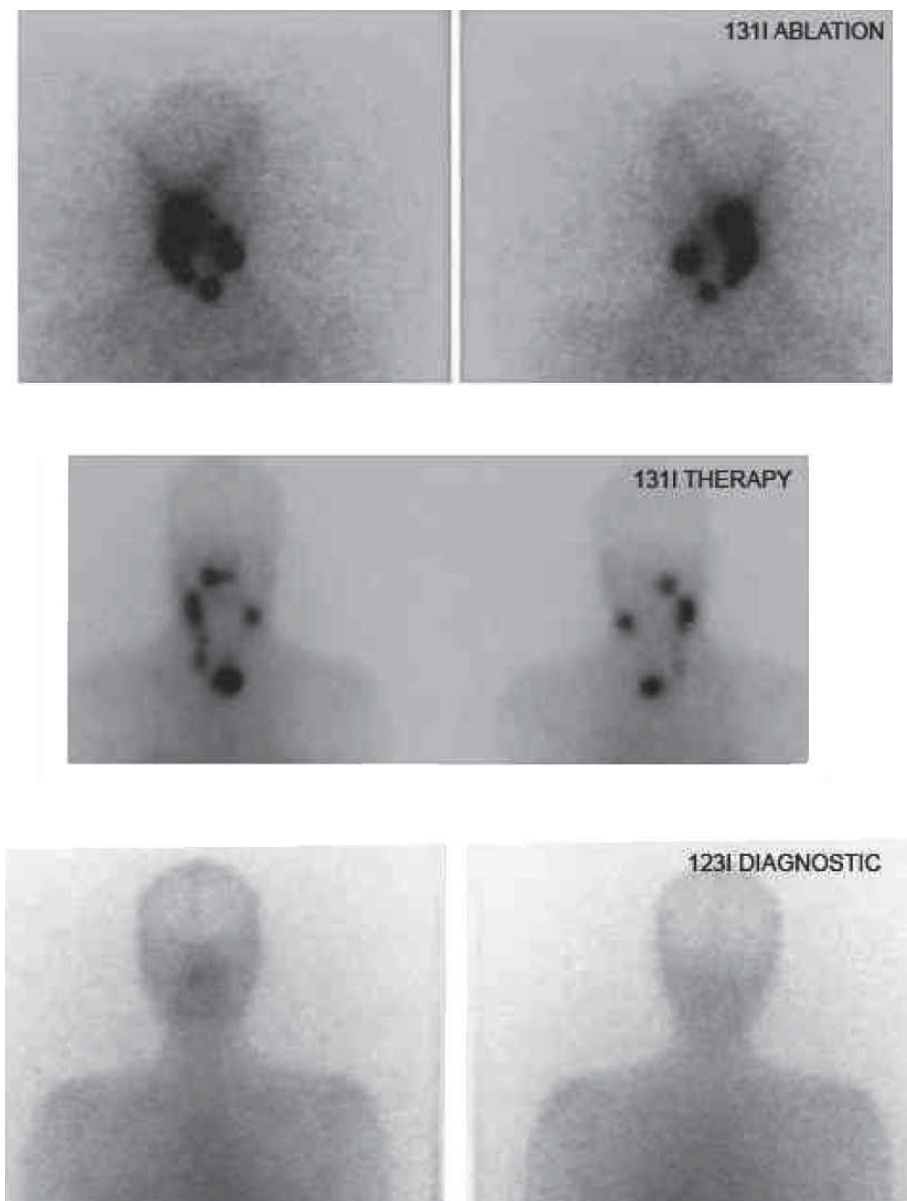
do domu. Jeżeli istnieje jakieś prawdopodobieństwo, że ulubiona lalka lub pluszowe zwierzątko będzie musiało być zatrzymane z tego powodu po wypisaniu ze szpitala, wskazane jest, aby zostawić je w domu podczas hospitalizacji i na czas kuracji kupić nowe zabawki, z którymi mały pacjent będzie mniej emocjonalnie związany.

Wskazania kliniczne

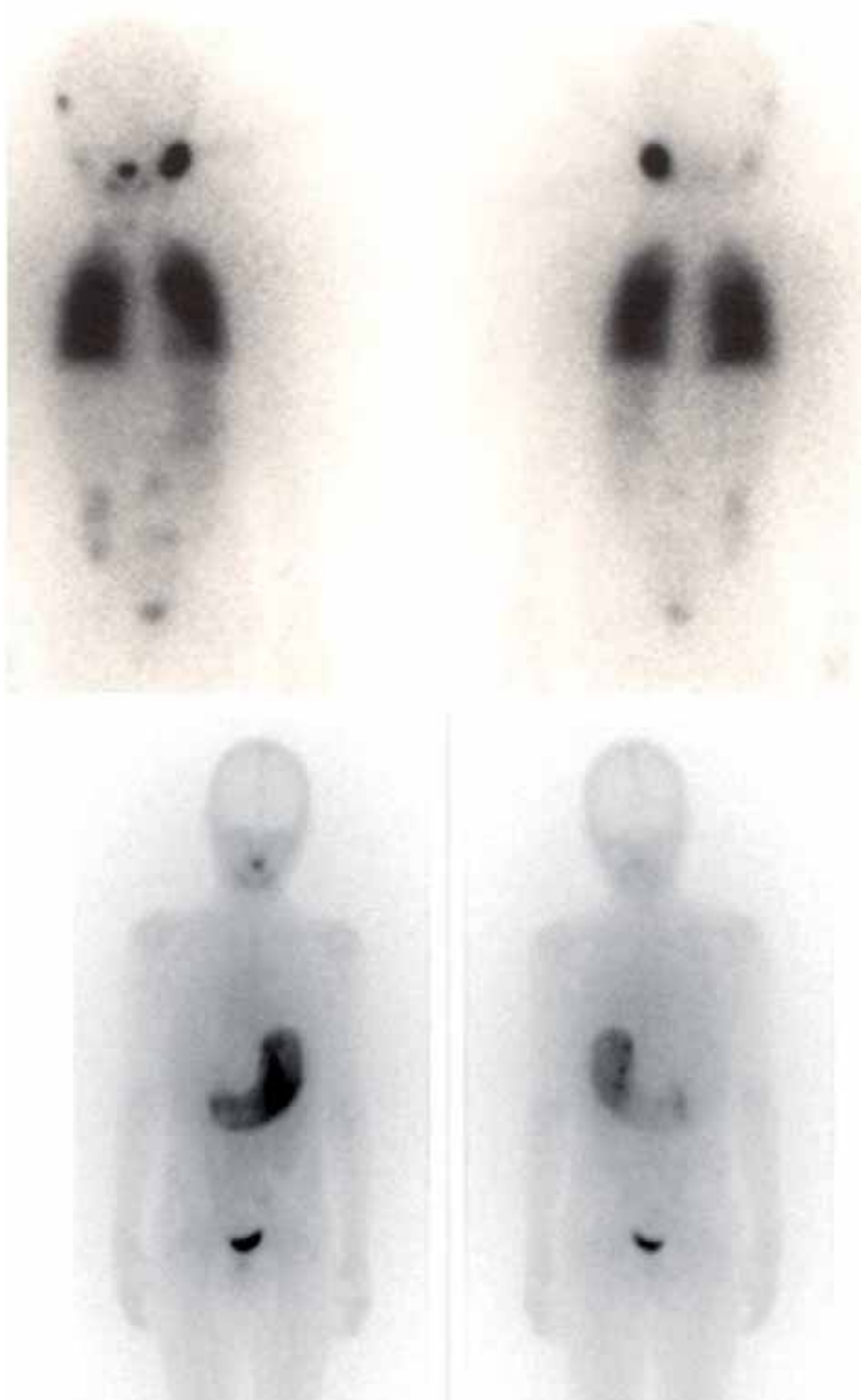
Główne wskazania do leczenia radioizotopami u dzieci to rak tarczycy (Ryc. 2-3) i *neuroblastoma*.

Rak tarczycy

Tak jak w przypadku dorosłych pacjentów z dobrze zróżnicowanym pęcherzykowym rakiem tarczycy, stosuje się



Ryc. 2. Obraz absorpcji radiojodu u nastolatka z nowotworem złośliwym tarczycy. Górne badanie wykonano po ablacji ^{131}I i przedstawia ono pozostałości tkanki tarczycowej i węzły z przerzutami po obu stronach szyi. Tak intensywny wychwyty nazywa się „star effect”. Środkowy obraz badania został wykonany po podaniu dawki terapeutycznej dawką ^{131}I i pokazuje, że choroba jest nadal obecna. Ostatni obraz to ^{123}I badanie diagnostyczne, pokazujące brak zmian chorobowych po sześciu miesiącach od zakończenia terapii



Ryc. 3. Skany wychwytu radiojodu u dziecka z przerzutowym rakiem tarczycy. Górne badanie wykonano po leczeniu ablacyjnym ^{131}I w wieku 6 lat; ukazuje przerzuty w płucach. Proszę również zwrócić uwagę na ognisko choroby w obrębie szyi oraz artefakt w prawym obszarze ciemieniowym, który był następstwem skażenia (*contamination*), a nie przerzutu. Dolny obraz wykonano po leczeniu ^{131}I w wieku 8 lat. Była to ósma dawka terapii; widoczny jest brak makroskopowych cech choroby

radioaktywny jod (^{131}I), aby usunąć pozostałości tkanki tarczycowej po operacji oraz w leczeniu przerzutów [4]. Choć prognozy dla dzieci i nastolatków z rakiem tarczycy są lepsze niż u dorosłych chorych, występuje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmian węzłowych lub odległych. Dlatego nierzadko zachodzi potrzeba wielokrotnego podawania radiojodu. Wysokość dawki w le-

czeniu dorosłych pozostaje przedmiotem dyskusji, u dzieci też nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność określonej dawki. Nasze postępowanie w leczeniu dzieci oparte jest na empirii – używamy 3,0 GBq do ablacji pozostałości tkanki tarczycowej i 5,5 GBq do terapii.

Nerwiak płodowy (*neuroblastoma*)

Neuroblastoma jest guzem neuroendokrynnym, występującym u młodszych dzieci. Jego postać o podwyższonym ryzyku odznacza się wysoką śmiertelnością; przeżywa mniej niż połowa chorych, pomimo złożonego, nowoczesnego wielokierunkowego leczenia. Tak jak w przypadkach *phaeochromocytoma* u dorosłych, komórki *neuroblastoma* wychwytyują meta-jodobenzylguanidynę (mIBG). ^{123}I -mIBG stosowana jest do obrazowania diagnostycznego, stopniowania i oceny odpowiedzi, a ^{131}I -mIBG – do leczenia. Przez ostatnich 20 lat, niskich aktywności ^{131}I -mIBG używano w opiece paliatywnej z zadowalającą skutecznością. W ostatnim czasie wprowadzono wyższe dawki, z zastosowaniem wsparcia obwodowymi komórkami macierzystymi krwi dla przezwyciężenia nieuchronnej supresji szpiku, która jest głównym czynnikiem ograniczającym dawkowanie. Bezpieczne zwiększenie dawki zależy od uważnego monitorowania całej dawki pochłoniętej. Początkowe użycie dawki w oparciu o ciężar ciała i skorygowanie jej w postaci drugiej frakcji po dwóch tygodniach, w zależności od całkowitej dawki otrzymanej podczas pierwszej serii, wydaje się właściwym i bezpiecznym sposobem podania podwyższonej dawki [5].

Niektóre komórki *neuroblastoma*, jako guza neuroendokrynnego, mają zwiększoną ekspresję receptorów somatostatynowych. Stwarza to możliwość terapii celowanej radioznakowanymi analogami somatostatyny, takimi jak Lutetium DOTA Octreotate (^{177}Lu Dotatate).

Podziękowania

Chcielibyśmy podziękować naszym kolegom z działu medycyny nuklearnej w UCLH – dr Jamshed Bomanji, dr Wendy Waddington i Caroline Townsend oraz fizykom medycznym z UCLH – Panu Derekowi D'Souza i Pani Tracey Sullivan.

Dr Naomi L. Fersht PhD, MB, BChir, MRCP, FRCR
The Department of Oncology
First Floor Central, University College Hospital London
250 Euston Road
London NW1 2PG
United Kingdom
e-mail: naomi.fersht@uclh.nhs.uk

Piśmiennictwo

1. Abdalla N, Al-Haj, Lagarde CS, Lobrigitto AM. Patient parameters and other radiation safety issues in ^{131}I therapy for thyroid cancer treatment. *Health Phys* 2007; 93: 656-66.
2. Cappelen T, Unhjem JF, Amundsen AL i wsp. Radiation exposure to family members of patients with thyrotoxicosis treated with ^{131}I iodine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 81-6.
3. Fersht NL, Sullivan T, D'Souza D i wsp. Radiation doses received by comforters & carers in paediatric radionuclide therapy. Presentation at the European Association of Nuclear Medicine (EANM) September 2008.
4. Kuo SF, Chao TC, Chang Hy i wsp. The role of radioactive iodine therapy in young patients with papillary thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 4-6.
5. Gaze MN, Chang YC, Flux GD i wsp. Feasibility of dosimetry-based high-dose ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 195-9.

Otrzymano: 22 listopada 2009 r.

Przyjęto do druku: 10 stycznia 2010 r.