

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

**INTERVENTI INFERMIERISTICI VOLTI ALLA
RIDUZIONE DEL DISTRESS IN PAZIENTI
PEDIATRICI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA
PER TUMORI SOLIDI:
UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Relatrice: Dott.ssa Gaia Griguolo

Correlatrice : Dott.ssa Roberta Vomiero

Laureanda: La Torre Chiara

Matricola n° 2018422

Anno Accademico 2023-2024

ABSTRACT

Background: La radioterapia rappresenta uno dei pilastri del trattamento di molte neoplasie dell'età pediatrica. Tuttavia, comporta sfide significative per i pazienti pediatrici che spesso necessitano di analgosedazione a causa della difficoltà nel rimanere immobili e del disagio che vi si associano.

L'obiettivo di questa revisione sistematica è di esaminare possibili interventi non farmacologici volti a ridurre il distress nei pazienti pediatrici sottoposti a radioterapia per tumori solidi, valutandone l'efficacia.

Metodi: La ricerca bibliografica degli articoli per la stesura della presente revisione è stata eseguita consultando il database internazionale Pubmed con apposita stringa di ricerca per reperire pubblicazioni che riportassero dati di efficacia (riduzione di ansia/distress e riduzione dei tassi di analgosedazione) relativi ad interventi non farmacologici volti ad alleviare il distress nei pazienti pediatrici sottoposti a radioterapia per tumori solidi. Sono stati reperiti articoli reperibili online come full text, pubblicati negli ultimi 40 anni e provvisti di titolo/abstract inerente l'argomento trattato.

Dall'analisi delle 829 pubblicazioni reperite dalla ricerca, sono state identificate 10 pubblicazioni che riportavano studi clinici pertinenti al quesito.

Risultati: Dalla revisione, sono state identificate 10 pubblicazioni. Tra queste, solo 2 erano relative a studi clinici randomizzati, 1 riportava i risultati di uno studio clinico interventistico a braccio singolo, mentre 7 riportavano i dati di studi osservazionali (2 prospettici, 4 retrospettivi, 1 retrospettivo-prospettico). Tutti gli studi erano monocentrici e la numerosità era generalmente piuttosto ridotta (numero di pazienti inclusi 11-313).

Due studi, uno sulla musicoterapia e uno sull'utilizzo della proiezione di video (11 pazienti ciascuno) hanno esaminato interventi specifici, mentre altri 8 studi hanno valutato interventi di tipo psicoeducazionale, che integravano spesso diversi tipi di approcci (tra cui il gioco terapeutico), spesso senza un quadro metodologico chiaramente riportato.

Solo uno studio non randomizzato (Tsai et al., 2013) ha osservato una significativa associazione tra i livelli di ansia misurati tramite la scala FAS nei bambini che avevano eseguito l'intervento e quelli che non lo avevano eseguito, mentre altri due studi (uno studio caso-controllo prospettico ed uno studio randomizzato) non hanno osservato significative differenze nei livelli di ansia e distress misurati utilizzando, rispettivamente, la scala FAS/VAS-A e la scala OSBD.

Degli otto studi che hanno valutato l'impatto di un intervento psicoeducazionale sui tassi di analgesedazione, solo due hanno osservato una significativa associazione tra l'intervento ed inferiori tassi di analgesedazione (Scott et al., 2002; Haeberli et al., 2008). In uno studio aggiuntivo (Grissom et al., 2016), un aumento del tempo di intervento si associava a una maggiore probabilità di sedazione parziale anziché completa. Infine, lo studio di Clerici et al. (2021) ha riportato tassi di S/A numericamente inferiori con il protocollo SIESTA, mentre altri quattro studi non hanno osservato differenze significative.

Conclusioni: La presente revisione suggerisce un potenziale impatto di interventi psico-educazionali nel ridurre il distress e la necessità di analgesedazione nel paziente pediatrico sottoposto a radioterapia. In questo contesto, è fondamentale la conduzione di studi di maggiori dimensioni e di maggior rigore metodologico al fine di supportare l'utilizzo di interventi di supporto in tale ambito.

Keywords: tumori solidi, radioterapia, pediatrico, interventi non farmacologici, distress, analgesedazione.

ABSTRACT

Objective: Radiotherapy represents one of the pillars of the treatment of many pediatric tumors. However, it poses significant challenges for pediatric patients who often require analgesedation due to issues remaining still and associated discomfort. The objective of this systematic review is to examine possible non-pharmacological interventions aimed at reducing distress in pediatric patients undergoing radiotherapy for solid tumors, evaluating their effectiveness.

Methods: The bibliographic research of the articles for the drafting of this review was carried out consulting the international Pubmed database with a specific search string to find publications that reported efficacy data (reduction of anxiety/distress and reduction of analgesedation rates) relating to non-pharmacological interventions aimed to alleviate distress in pediatric patients undergoing radiotherapy for solid tumors. Articles available online as full text, published in the last 40 years and provided with a title/abstract relating to the topic covered, were found. From the analysis of the 829 publications found by the search, 10 publications were identified that reported clinical studies relevant to the question.

Results: From the review, 10 publications were identified. Among these, only 2 reported results related to randomized clinical trials, 1 reported the results of a single-arm interventional clinical trial, while 7 reported data from observational studies (2 prospective, 4 retrospective, 1 retrospective-prospective). All studies were monocentric and the number of patients included was generally quite small (number of patients included 11-313).

Two studies, one on music therapy and one on the use of video projection (11 patients each) examined specific interventions, while 8 studies evaluated psychoeducational interventions, which often integrated different types of approaches (including therapeutic play), often without a clearly reported methodological framework.

Only one non-randomized study (Tsai et al., 2013) observed a significant association between anxiety levels measured via the FAS scale in children who had performed the intervention and those who had not performed it, while two other studies (one

prospective case-control study and a randomized study) did not observe significant differences in the levels of anxiety and distress measured using, respectively, the FAS/VAS-A scale and the OSBD scale.

Of the eight studies that evaluated the impact of a psychoeducational intervention on analgosedation rates, only two observed a significant association between the intervention and lower analgosedation rates (Scott et al., 2002; Haeberli et al., 2008). In an additional study (Grissom et al., 2016), an increase in operation time was associated with a greater likelihood of partial rather than complete sedation. Finally, the study by Clerici et al. (2021) reported numerically lower S/A rates with the SIESTA protocol, while four other studies observed no significant differences.

Conclusion: The present review suggests a potential impact of psycho-educational interventions in reducing distress and the need for analgosedation in pediatric patients undergoing radiotherapy. In this context, it is essential to conduct larger studies with greater methodological rigor in order to support the use of support interventions in this area.

Keywords: solid tumors, radiotherapy, pediatric, non-pharmacological interventions, distress, analgosedation.

INDICE

1. Introduzione	pag.3
1.1 Aspetti generali: epidemiologia delle neoplasie.....	pag.3
1.2 I principali tumori solidi diagnosticati in età pediatrica.....	pag.4
1.2.1 Neoplasie del sistema nervoso centrale.....	pag.5
1.2.2 Neuroblastoma.....	pag.6
1.2.3 Rabdomiosarcoma.....	pag.7
1.2.4 Tumore di Wilms.....	pag.8
1.2.5 Sarcomi ossei.....	pag.9
1.2.6 Sarcoma di Ewing.....	pag.10
1.3 Principi di terapia delle neoplasie e la multidisciplinarietà.....	pag.10
1.4 La Radioterapia.....	pag.13
1.4.1 Complessità del trattamento radioterapico nel paziente pediatrico.....	pag.15
1.4.2 Effetti collaterali radioterapia.....	pag.17
1.4.3 Distress nel paziente pediatrico che esegue radioterapia: impatto clinico e metodi di valutazione.....	pag.18
1.4.4 Il ruolo dell'infermiere nel supporto del paziente pediatrico che esegue radioterapia.....	pag.23
2. Scopo dello studio	pag.27
3. Materiali e metodi	pag.29
3.1 Quesiti di ricerca.....	pag.29
3.2 Criteri di inclusione ed esclusione.....	pag.29
3.3 Fonte dei dati e stringa di ricerca.....	pag.30
3.4 Sintesi delle pubblicazioni analizzate.....	pag.32
4. Risultati	pag.33
4.1 Pubblicazioni valutate.....	pag.33
4.2 Interventi psicoeducazionali (compresi approcci di gioco terapia) per la preparazione del paziente.....	pag.33
4.3 Interventi di musicoterapia.....	pag.43
4.4 Interventi di riproduzione di film.....	pag.45
5. Discussione	pag.47
6. Conclusioni	pag.51
Bibliografia	pag.53
Sitografia	pag.57

1. INTRODUZIONE

1.1 Aspetti generali: epidemiologia delle neoplasie

Sebbene relativamente rari rispetto alle neoplasie della popolazione adulta, i tumori infantili rappresentano una problematica di estremo rilievo, costituendo la seconda causa di mortalità nei bambini tra l'1 ed i 14 anni di età negli Stati Uniti (superati solo dalle cause di morte accidentali) e la quarta causa di morte negli adolescenti (età 15-19 anni). (Siegel, R. L. et al., 2022).

Complessivamente, in Europa, vengono riportate ogni anno quasi 17000 nuove diagnosi di neoplasia in età pediatrica (0-14 anni) e quasi 3000 decessi per neoplasia nella stessa fascia di età (IARC, 2022).

Per quanto riguarda l'Italia, l'AIRTUM, l'Associazione italiana registri tumori, ha stimato che nel quinquennio 2016-2020 siano state diagnosticate circa 7.000 neoplasie in età pediatrica (0-14 anni) e circa 4.000 tra gli adolescenti (15-19 anni), dato sostanzialmente simile a quello del quinquennio precedente. La media annuale stimata è quindi di circa 1.400 casi nella fascia d'età da 0 a 14 anni e di circa 900 casi in quella dai 15 ai 19 anni (AIRC, 2023).

Sebbene con alcune differenze a seconda della regione geografica presa in considerazione, è stato descritto un leggero aumento nell'incidenza delle neoplasie diagnosticate in età pediatrica a partire circa dagli anni '70 ai nostri giorni (Siegel, R. L. et al., 2022). In Italia, nello specifico, tale incremento è stato osservato fino circa alla seconda metà degli anni '90.

Nello stesso periodo di tempo è stato tuttavia osservato un chiaro calo nei tassi di mortalità per patologia oncologica in età pediatrica; ad esempio, negli Stati Uniti i tassi di mortalità per 100.000 abitanti sono diminuiti continuamente dal 1970 al 2019, passando da 6,3 a 1,8 nei bambini e da 7,2 a 2,8 negli adolescenti, con una riduzione complessiva rispettivamente del 71% e del 61%. Tale miglioramento è in gran parte attribuibile al calo significativo della mortalità per leucemia, che ha registrato una riduzione dell'84% nei bambini e del 75% negli adolescenti (Siegel, R. L. et al., 2022).

Grazie ai progressi nella diagnosi e nel trattamento, anche il tasso di sopravvivenza complessivo a 5 anni dei bambini affetti da tumori solidi pediatrici è migliorato, raggiungendo circa il 80 % (Phuong C. et al., 2023).

Da un punto di vista epidemiologico, le neoplasie diagnosticate in età pediatrica presentano significative differenze rispetto a quelle diagnosticate in età adulta (e anche rispetto a quelle dell'adolescente). Infatti, la neoplasia più comune in età pediatrica è rappresentata dalle leucemie, che costituiscono circa il 28% dei casi di neoplasie diagnosticate in età pediatrica negli USA, seguite dalle neoplasie cerebrali e del sistema nervoso (26%, quasi un terzo dei quali benigni o con malignità borderline), e dai linfomi (circa 12% delle diagnosi) (Siegel, R. L. et al., 2022).

Tuttavia, alcuni tumori solidi infantili rappresentano patologie molto rare, per i quali lo sviluppo di nuove opzioni di trattamento presenta significative difficoltà e che continuano quindi a presentare una prognosi infausta.

1.2 I principali tumori solidi diagnosticati in età pediatrica

Da un punto di vista biologico, la patogenesi delle neoplasie solide in età pediatrica presenta significative specificità. I tumori solidi infantili possono infatti derivare da diversi tipi di cellule, comprese cellule di origine embrionale o fetale. Tali cellule presentano generalmente un carico mutazionale piuttosto basso, rispetto a quanto riscontrato nell'adulto.

Pertanto, le alterazioni e i meccanismi patogenici che caratterizzano i tumori solidi pediatrici sono diversi da quelli osservati nei tumori degli adulti, spesso guidati dalla alterazione epigenetica della trascrizione genetica, piuttosto che dall'accumulo di mutazioni genetiche somatiche. Laddove riscontrate, i tumori solidi pediatrici presentano alterazioni genetiche tipiche che, li distinguono dai tumori solidi adulti. Queste includono mutazioni somatiche, amplificazioni genetiche e traslocazioni cromosomiche, come l'amplificazione di MYCN nel neuroblastoma e la traslocazione EWS-FLI1 nel sarcoma di Ewing. Queste alterazioni giocano un ruolo cruciale nella patogenesi e nella prognosi di alcuni dei tumori più frequentemente diagnosticati in età pediatrica.

I tumori solidi più frequentemente diagnosticati in età pediatrica includono i tumori del cervello e del sistema nervoso centrale, seguiti dal neuroblastoma (una neoplasia del sistema nervoso simpatico periferico), e dai sarcomi dei tessuti molli, tra cui il rhabdomyosarcoma. Altri tumori solidi comuni sono i tumori renali, come il tumore di Wilms, e i tumori ossei, tra cui l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing (Siegel, R. L. et al., 2022).

1.2.1 Neoplasie del sistema nervoso centrale

Le neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano la più comune forma di tumore solido nei bambini, seconde come frequenza solo alle leucemie tra le neoplasie dell'età pediatrica. Rappresentano infatti circa il 20-25% di tutte le neoplasie diagnosticate in età pediatrica. Tra i tumori del SNC dell'età pediatrica, i più frequenti includono l'astrocitoma, il medulloblastoma, e gli ependimomi, oltre a tumori rari come i tumori germinali intracranici e i craniofaringiomi (Ozair A. et al., 2022).

I sintomi variano in base alla localizzazione del tumore e alla sua velocità di crescita. Possono includere: cefalea (spesso più marcata al mattino), vomito, atassia o perdita della coordinazione, disturbi visivi, convulsioni, cambiamenti comportamentali, deficit neurologici focali (con manifestazioni diverse a seconda della sede della neoplasia).

Il trattamento dipende dal tipo di tumore, la sua posizione e dall'estensione della malattia (Ozair A. et al., 2022).

Le principali opzioni includono:

1. **Chirurgia:** spesso il primo intervento terapeutico, con l'obiettivo di rimuovere la massa tumorale o ridurre la pressione intracranica.
2. **Radioterapia:** utilizzata principalmente per i tumori ad alto grado. Nei bambini più piccoli, si cerca di evitarla o posticiparla a causa del rischio di effetti collaterali sullo sviluppo cerebrale a lungo termine.
3. **Chemioterapia:** impiegata soprattutto nelle neoplasie maligne e può essere utilizzata in combinazione con radioterapia e chirurgia.

Oltre a queste opzioni, in alcuni tumori, come il medulloblastoma, stanno emergendo nuove terapie a bersaglio molecolare che colpiscono specifiche alterazioni molecolari associate al tumore.

L'approccio multidisciplinare richiesto per trattare questi tumori include la collaborazione tra neurochirurghi, oncologi, e radioterapisti, migliorando la gestione complessiva dei pazienti pediatrici con tumori del SNC (Ozair A. et al., 2022).

1.2.2 Neuroblastoma

Il neuroblastoma, è il tumore solido-extracranico più comune nell'età pediatrica. Secondo i dati dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM), il neuroblastoma rappresenta circa il 10 per cento delle neoplasie diagnosticate in età pediatrica (0-14 anni) ed è il tumore più frequente in età neonatale. L'incidenza di neuroblastoma raggiunge il picco tra 0 e 4 anni. Rappresenta inoltre la causa di circa il 15% delle cause di morte per cancro nei bambini (Maris J.M., 2010).

I tumori neuroblastici periferici (pNT), compreso il neuroblastoma, appartengono alle neoplasie "small blue round cells" dell'infanzia. In particolare, i tumori neuroblastici periferici derivano da cellule progenitrici del sistema nervoso simpatico: i simpatogoni della linea simpatico surrenale. Dopo la migrazione dalla cresta neurale, i simpatogoni pluripotenti formano i gangli simpatici, le cellule cromaffini della midollare surrenale e i paragangli, riflettendo le localizzazioni tipiche dei tumori neuroblastici (Park J.R. et al., 2008).

Non si osservano particolari variazioni in termini di incidenza sulla base della regione geografica, né dell'origine etnica. Il neuroblastoma si verifica leggermente più frequentemente nel sesso maschile rispetto a quello femminile (rapporto 1,2:1) (Park J.R. et al., 2008).

Il trattamento si basa su diversi approcci, dalla chirurgia alla chemioterapia e radioterapia, variamente integrate tra di loro, fino ad arrivare anche al trapianto di midollo in casi più complessi (Park J.R. et al., 2008).

1.2.3 Rhabdomyosarcoma

Il rhabdomyosarcoma è il sarcoma dei tessuti molli più comune in età pediatrica e rappresenta circa il 3-5% di tutti i tumori maligni nei bambini. Il rhabdomyosarcoma origina da cellule mesenchimali che successivamente si differenziano in cellule muscolari striate e può comparire in qualsiasi parte del corpo, anche in sedi canonicamente prive di cellule muscolari striate. Il rhabdomyosarcoma appartiene anch'esso al gruppo dei tumori "small blue round cells" dell'infanzia, cui appartiene anche il neuroblastoma (Hameed M., 2007).

Da un punto di vista istologico, si distinguono tre sottotipi istologici, quello embrionale (eRMS, più frequente, che rappresenta circa il 75% dei casi pediatrici), quello alveolare (aRMS, che rappresenta circa il 25% dei casi pediatrici) e quello pleomorfo (pRMS, che colpisce soprattutto gli adulti e viene raramente riscontrato in età pediatrica) (Córdoba Rovira S.M. et al., 2016).

I sintomi sono vari e aspecifici e compaiono quando il tumore cresce e comprime le strutture adiacenti, quindi essi dipendono dalla localizzazione della lesione e dalla presenza o assenza di disseminazione del tumore. I pazienti con malattia metastatica possono presentare anche sintomi generalizzati quali affaticamento, perdita di peso e comparsa di anemia.

Una volta posto un sospetto clinico di una neoplasia dei tessuti molli, è obbligatorio un approfondimento con tecniche di imaging quali ecografia, tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (MRI), o la tomografia a emissione di positroni (PET) per confermare il sospetto, meglio caratterizzare la lesione e definire lo studio di malattia. La diagnosi definitiva avviene attraverso la conferma istologica (Córdoba Rovira S.M. et al., 2016).

Il rhabdomyosarcoma si presenta frequentemente come una lesione singola, unilaterale, solida, espansiva, altamente vascolarizzata con un grado variabile di componente cistico-necrotica.

Tendenzialmente ciascun sottotipo istologico tende a presentarsi più frequentemente a livello di alcuni organi/sedi (Córdoba Rovira S.M. et al., 2016):

- *Sottotipo embrionale*: testa e collo (parameningei, periorbitali, non parameningei); tratto genito-urinario; retroperitoneo.

- *Sottotipo alveolare*: si localizza più frequentemente a livello di estremità e tronco.

Il trattamento del rhabdomyosarcoma richiede un approccio multidisciplinare che frequentemente comprende chemioterapia, chirurgia e radioterapia, con modalità modulate sulla base dello stadio di malattia e delle risposte al trattamento.

1.2.4 Tumore di Wilms

Il nefroblastoma, più comunemente noto anche come tumore di Wilms, è un tumore mesodermico indifferenziato più comune nell'infanzia, contenente una quantità variabile di elementi renali embrionali (blastema, epitelio e stroma). Si presenta solitamente con una massa addominale grande e indolore e pochissimi sintomi correlati (Dumba M. et al., 2015).

Frequentemente può essere scoperto accidentalmente dopo un trauma, oppure per la comparsa di ematuria microscopica o di ipertensione secondaria alla produzione di renina. In qualche caso la sintomatologia è repentina quando il tumore si rompe all'interno dell'addome a causa di traumi accidentali e provoca un'emorragia interna.

Nella maggior parte dei casi questo tumore colpisce solo uno dei due reni, ma in rari casi, circa il 7 per cento, possono essere interessati entrambi i reni.

Esso rappresenta complessivamente il 5-6% delle neoplasie maligne diagnosticate in età pediatrica. Si manifesta tipicamente durante l'infanzia con un picco di incidenza tra i 3 e i 4 anni e presenta una incidenza leggermente più alta nel sesso femminile. Inoltre, sembra essere leggermente più diffuso nelle popolazioni di origine africana. Le varianti anaplastica e sarcomatosa sono le istologie sfavorevoli associate ad un esito peggiore (Dumba M. et al., 2015).

Sebbene anche la TC possa fornire delle informazioni utili dal punto di vista diagnostico, evidenziando il tipico “segno dell'artiglio” del tessuto renale normale attorno al tumore, la RM rappresenta probabilmente ad oggi una delle tecniche diagnostiche preferite in quanto permette di ottenere immagini molto precise, senza esposizione a radiazioni ionizzanti. Nella maggior parte dei casi, attraverso l'anamnesi (raccolta della storia clinica), la visita e gli esami radiologici, è possibile

formulare l'ipotesi diagnostica di tumore di Wilms con poco margine di errore, rendendo non necessaria l'esecuzione di una biopsia (AIRC, 2023).

Anche nel caso del tumore di Wilms, il trattamento richiede un approccio multidisciplinare che frequentemente comprende chemioterapia, chirurgia e radioterapia (quest'ultima utilizzata soprattutto per il trattamento di sedi metastatiche), con modalità modulate sulla base dello stadio di malattia e delle risposte al trattamento.

Ad oggi in Italia, il 92 per cento circa dei bambini che si ammalano di tumore di Wilms è vivo a 5 anni dalla diagnosi (AIRC, 2023).

1.2.5 Sarcomi ossei

L'osteosarcoma è il più frequente tumore maligno del tessuto osseo dell'età infantile ed è caratterizzato dalla formazione di tessuto osseo immaturo o tessuto osteoide da parte delle cellule tumorali.

È un tumore raro, con un'incidenza stimata di 3 casi/milione di abitanti/anno, e rappresenta circa il 2-3% di tutte le neoplasie ed il 5% dei tumori solidi diagnosticate in età pediatrica (Picci P., 2007).

Insorge prevalentemente nelle ossa lunghe, in particolare vicino alle regioni di crescita come il femore distale, la tibia prossimale e l'omero prossimale. In oltre il 60% dei casi, l'età alla presentazione varia dai 10 ai 20 anni ed è più comune nel sesso maschile che nel sesso femminile (AIRC, 2023). Il dolore rappresenta il sintomo più comune al momento della diagnosi, con la possibilità anche di fratture patologiche. Per la diagnosi, la valutazione dell'entità del coinvolgimento del tumore e per la decisione del tipo di intervento e, se necessario, del tipo di ricostruzione ossea, vengono utilizzate varie metodiche radiografiche, come RX standard, TC, risonanza magnetica, e scintigrafia ossea dinamica.

La chirurgia svolge un ruolo di primo piano nel trattamento dell'osteosarcoma: nelle forme a bassa malignità rappresenta il trattamento principale (e spesso l'unico), mentre nelle forme più aggressive può essere associata a chemioterapia o radioterapia.

1.2.6 Sarcoma di Ewing

Il sarcoma di Ewing (ES) è un tumore raro che si sviluppa principalmente a carico delle ossa e, più raramente, nei tessuti molli e rappresenta la seconda neoplasia ossea maligna più diffusa dopo l'osteosarcoma nei bambini. È un tumore aggressivo che si riscontra spesso negli adolescenti e rappresenta il 10-15% di tutti i sarcomi ossei dell'età pediatrica-adolescenziale. La maggior parte dei pazienti infatti presenta micrometastasi già al momento della prima diagnosi di malattia, tanto che, in assenza di trattamenti sistemica, oltre il 90% dei pazienti recidiverà ed andrà incontro a morte per malattia disseminata (Zöllner S.K. et al, 2021).

Tali neoplasie si osservano più frequentemente nella seconda decade di vita, con un'incidenza di circa 9-10 casi per milione all'anno nei ragazzi di età compresa tra 10 e 19 anni (Fayzullina D. et al, 2022). Affligge più frequentemente pazienti di origine caucasica, mentre è più raro, per ragioni ancora non completamente chiarite, tra i pazienti di origine afroamericana. E' inoltre leggermente più frequente nel sesso maschile (rapporto tra i sessi M:F 1,5:1). Miglioramenti nel trattamento locale e l'utilizzo di polichemioterapia adiuvante hanno aumentato il tasso di sopravvivenza a 5 anni da meno del 20% a oltre il 70% negli ultimi 40 anni, sebbene il tasso di recidiva resti ancora troppo elevato.

Il sarcoma di Ewing è una neoplasia generalmente aggressiva e può rapidamente metastatizzare a midollo osseo, polmoni ed altri tessuti dell'organismo.

Da un punto di visto molecolare, il sarcoma di Ewing si caratterizza per la positività per la proteina di fusione EWSR1/FLI1, identificata nell'85-90% dei casi, che agisce come fattore di trascrizione ed ha un ruolo chiave nella progressione della neoplasia (Fayzullina D. et al, 2022).

1.3 Principi di terapia delle neoplasie e la multidisciplinarietà

Nello scenario oncologico attuale, possiamo identificare alcuni "pilastri" terapeutici, su cui si basa il trattamento della maggior parte dei pazienti affetti da neoplasie: chirurgia oncologica, radioterapia e trattamento medico delle neoplasie (oncologia

medica), con un certo grado di interdipendenza e di interazione tra le diverse discipline.

La multidisciplinarietà ed una accurata e ponderata combinazione/sequenza dei diversi approcci terapeutici è infatti particolarmente importante nel panorama attuale, in cui gli approcci standard di cura al trattamento del cancro si stanno evolvendo verso trattamenti altamente mirati, sia dal punto di vista della guida precisa tramite immagini che della terapia personalizzata delle neoplasie basata sulle caratteristiche molecolari della stessa.

In molti ambiti oncologici l'utilizzo di un approccio multidisciplinare, spesso con una combinazione di chirurgia, radioterapia e terapia sistemica, permette di raggiungere i migliori risultati in termini di sopravvivenza. Inoltre, l'integrazione multidisciplinare di informazioni provenienti dalla genetica clinica, l'immunologia e la patologia molecolare sta permettendo una progressiva personalizzazione delle cure oncologiche.

La **chirurgia** rappresenta la modalità di trattamento iniziale della maggior parte dei tumori solidi localizzati, tra cui anche quelli pediatrici. Il tipo di intervento dipende da diversi fattori: istologia della neoplasia, posizione della lesione, stato clinico del paziente e stadio di malattia. Gli obiettivi dell'intervento chirurgico includono la rimozione radicale della neoplasia e, se non precedentemente ottenuta tramite biopsia, l'ottenimento di una diagnosi tissutale (Fischer C. et al., 2016).

La **radioterapia** rappresenta una componente essenziale del piano multimodale di trattamento di molte neoplasie dell'età infantile. L'obiettivo della radioterapia è di somministrare il più precisamente possibile una determinata dose di radiazioni al sito/ai siti tumorali risparmiando tessuti e strutture sani, idealmente riducendo così sia le tossicità acute che quelle a lungo termine indotte dalle radiazioni.

Quando la radioterapia è utilizzata come trattamento adiuvante alla chirurgia, generalmente permette di migliorare il controllo locale.

L'utilizzo della radioterapia è stata associata, in numerosi contesti, ad un aumento del rischio di sviluppare seconde neoplasie, sebbene questo rischio sia diminuito

con l'aumentare della precisione dei trattamenti radioterapici, di pari passo con i progressi tecnici in questo ambito. (Phuong C. et al., 2023)

La **terapia sistemica** (frequentemente sotto forma di chemioterapia) rappresenta generalmente la terapia di prima scelta nel caso in cui la neoplasia sia già diffusa al momento della diagnosi o laddove la neoplasia si ripresenti sistemicamente. Tuttavia, in molti casi, viene utilizzata assieme a chirurgia e/o radioterapia (in associazione o in sequenza) come parte del trattamento multimodale di neoplasie localizzate, secondo modalità e tempistiche che dipendono dalla tipologia della neoplasia, dall'estensione della malattia e dall'età del bambino (ad esempio, come trattamento neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico o come terapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico). Può inoltre essere somministrata contestualmente alla radioterapia (con somministrazioni quotidiane o settimanalmente) al fine di aumentare la sensibilità alle radiazioni in alcuni tumori (radiosensibilizzante).

In alcuni casi, la terapia sistemica può anche essere utilizzata al fine di controllare la neoplasia ritardando la necessità di utilizzare il trattamento radiante, laddove questo presenti tossicità eccessive. Ad esempio, nell'ambito delle neoplasie cerebrali infantili, trattamenti polichemioterapici ad alte dosi (con successiva reinfusione di cellule staminali autologhe) vengono talvolta utilizzati in bambini molto piccoli (nella maggior parte dei casi, di età inferiore ai 3 anni) al fine di evitare l'esposizione precoce del cervello in fase di sviluppo agli effetti dannosi della radioterapia, posticipandola fino a quando il cervello è più maturo (Fischer C. et al., 2016).

Anche l'aspetto riabilitativo rappresenta una parte importante della presa in carico multidisciplinare dei tumori solidi pediatrici: infatti, ricoprono ruoli importanti i **servizi riabilitativi** (come ad esempio terapia occupazionale e fisica) che sono necessari a molti bambini con ipofunzionalità (di vario grado che può andare da un'emiplegia del braccio e della gamba a un sottile cambiamento nelle capacità motorie fini), i servizi di **logopedia** che possono aiutare il bambino che ha difficoltà a deglutire e parlare a recuperare la piena funzionalità, così come i **neuro-**

oftalmologi che possono raccomandare occhiali prismatici per la sindrome di Parinaud.

L'utilizzo inoltre di test neurocognitivi aiuteranno a rilevare e affrontare alcuni effetti tossici del trattamento radioterapico, come i deficit di memoria. La prosecuzione del programma di **istruzione** del bambino anche durante il periodo di terapia è importante per il bambino e il genitore per mantenere la normalità durante il trattamento e può essere gestita utilizzando piani di istruzione personalizzati. L'**assistente sociale** e gli **psicologi** aiutano il bambino e la famiglia a superare i problemi emotivi e sociali che derivano dalla diagnosi e prognosi di malattia. (Fischer C. et al., 2016)

1.4 La Radioterapia

La radioterapia rappresenta uno dei principali pilastri del trattamento loco regionale dei tumori solidi localizzati ed è parte integrante del trattamento di molte neoplasie dell'età pediatrica. Le indicazioni e le modalità dell'irradiazione terapeutica dipendono dal tipo di neoplasia e dallo stadio della stessa. Nel corso degli ultimi decenni, molti studi clinici condotti nell'ambito del trattamento dei tumori solidi dell'età pediatrica si sono concentrati sulla possibilità di ridurre il volume target della radioterapia per diminuire gli effetti collaterali nel paziente, senza influenzare negativamente il controllo locale della neoplasia, eventualmente anche mediante l'integrazione con altri trattamenti quali la chemioterapia (somministrata concomitantemente) o la individualizzazione del trattamento sulla base di specifici fattori prognostici.

La radioterapia consiste nell'utilizzo di particelle ad alta energia con l'intento di provocare la morte delle cellule tumorali, con una tossicità tollerabile a livello delle cellule sane.

La radioterapia può essere somministrata con diverse modalità, tra le più diffuse vi sono:

- la **radioterapia a fasci esterni**: consiste nell'irradiare la zona interessata dall'esterno, ad esempio mediante l'utilizzo di un acceleratore lineare (LINAC);

- la **brachiterapia**: basata sul posizionamento di sostanze radioattive (sottoforma di semi o sorgenti sigillate) nelle vicinanze o all'interno del tessuto da trattare;
- la **radioterapia intraoperatoria (IORT)**: prevede la somministrazione di una singola dose elevata di radiazione nel corso dell'intervento chirurgico, permettendo l'irradiazione del letto tumorale direttamente dopo l'asportazione del tumore al fine di ridurre il rischio di recidive locali;
- la **terapia radiometabolica**: consiste nell'utilizzo a scopo terapeutico di radiofarmaci che vengono metabolizzati nell'organismo e che mediante processi biologici vengono a concentrarsi a livello dei tessuti da irradiare (ad esempio, iodio-131 per neoplasie tiroidee). Per motivi di radioprotezione, viene generalmente eseguita in regime di ricovero protetto in camere adeguatamente allestite;
- l'**adroterapia**: si caratterizza per l'utilizzo di particelle molto pesanti e con altissima energia, quali protoni, neutroni e ioni carbonio, in grado di irradiare e depositare la dose in una zona molto ristretta con estrema precisione. Nell'ambito dei tumori pediatrici la tecnica più comunemente utilizzata è la protonterapia (AIRC, 2020).

Ad oggi la radioterapia è una pietra miliare nella gestione dei tumori solidi nei pazienti pediatrici, e viene utilizzata come terapia primaria o in combinazione con la chirurgia e/o la chemioterapia. Una delle preoccupazioni principali legate al suo utilizzo nei pazienti pediatrici è rappresentata dall'esposizione alle radiazioni dei tessuti circostanti. Al fine di limitare il più possibile tale esposizione, anche tenuto conto delle dimensioni ridotte che caratterizzano i pazienti pediatrici, è importante garantire l'immobilità del bambino durante l'intera seduta di terapia. Per questo motivo, i pazienti vengono posizionati sul lettino, ancorato al LINAC, con diversi dispositivi di immobilizzazione, ossia dei dispositivi che servono per tenere ferma la zona da trattare durante l'erogazione della terapia. Per l'irradiazione testa-collo, l'immobilizzazione viene generalmente ottenuta mediante l'utilizzo di una maschera calda di materiale plastico forata, che viene stesa sul viso e si conforma, solidificandosi, alle caratteristiche fisiche del paziente; nel caso di irradiazione della pelvi, i sistemi di contenimento servono a garantire il posizionamento delle gambe e del bacino. Per i neonati e bambini molto piccoli vengono inoltre utilizzati

specifici stampi o calchi, progettati per costringerli nella stessa posizione ogni giorno (Shiminski-Maher T., 1990).

Per la definizione finale del piano terapeutico di radioterapia, si esegue una TC (Tomografia Computerizzata) di individuazione del volume bersaglio o simul-TC, che ha lo scopo di localizzare la sede del trattamento e identificare dei punti di repere (segni puntiformi permanenti fatti con la china sulla cute) sul paziente in modo che possa essere posizionato ogni giorno correttamente e nella stessa posizione in cui è stata eseguita la TC iniziale; così solo l'area interessata riceverà la dose totale di radiazione e verrà assicurata la precisione del trattamento per tutta la sua durata.

Il trattamento radioterapico viene comunemente erogato per un periodo prolungato, che arriva fino a 6-7 settimane, richiedendo la presenza quotidiana del paziente cinque giorni su sette, in modo che ogni giorno venga erogata una piccola frazione della dose totale di trattamento (in un trattamento di 6-7 settimane vengono erogate circa 30-35 sedute giornaliere).

1.4.1 Complessità del trattamento radioterapico nel paziente pediatrico

La necessità di rimanere immobili per periodi prolungati e ripetuti pone particolari complessità nel paziente pediatrico. Infatti, i bambini possono presentare difficoltà/incapacità nel rimanere immobili, in relazione anche a diverse variabili quali età e temperamento del bambino, le precedenti esperienze mediche, di solito negative, e le aspettative/emozioni dei genitori (spesso di ansia e angoscia) (O'Connor M. et al., 2019). Sebbene la radioterapia sia una procedura indolore, il disagio acuto nei bambini è comune.

Quando i bambini si presentano per la radioterapia, potrebbe essere la prima volta che frequentano una struttura medica per adulti, dove i pazienti pediatrici sono una minoranza, e le grandi macchine per il trattamento, i suoni e i dispositivi di stabilizzazione possono essere percepiti come estranei. Inoltre spesso i genitori sono preoccupati e in ansia per ciò che li aspetta e questi atteggiamenti sono associati all'ansia dei pazienti pediatrici sottoposti a radioterapia. L'insieme di queste emozioni possono far sì che il bambino non riesca a mantenere l'immobilità o sia non compliant durante il trattamento. Nel paziente pediatrico sottoposto a

radioterapia, si rende pertanto spesso necessaria una analgosedazione (S/A)(Shiminski-Maher T., 1990).

Si tratta generalmente di una sedazione moderata o profonda con l'obiettivo di ridurre lo stress psicologico e prevenire il movimento involontario, che potrebbe compromettere la precisione della radioterapia. Il tipo di sedazione varia in base all'età, allo stato di salute e alla collaborazione del bambino, e può includere l'uso di farmaci sedativi e analgesici come il midazolam o il propofol, somministrati da personale anestesilogico esperto in un ambiente sicuro e controllato. Molti centri somministrano abitualmente S/A a tutti i pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni, mentre la necessità dell'utilizzo della stessa tende a calare con l'età scendendo a circa il 50% dei bambini di età compresa tra i 7 e 8 anni e a circa il 10% nei bambini di età pari o superiore a 13 anni. I bambini in età scolare potrebbero non richiederla se si abituano alla routine quotidiana e a superare la paura di essere lasciati soli nella stanza durante il trattamento ed al disagio causato dai dispositivi di immobilizzazione (Shiminski-Maher T., 1990).

L'utilizzo di S/A nei pazienti che eseguono radioterapia presenta delle rilevanti ricadute cliniche, quali:

- la necessità di posizionamento di un catetere centrale (CVC) per consentire l'accesso quotidiano nel paziente sottoposto a S/A e la manipolazione quotidiana dello stesso. Se il bambino è sottoposto a chemioterapia parallelamente alla radioterapia, il bambino potrebbe presentare un catetere, tuttavia la manipolazione ripetuta aumenta il potenziale rischio di infezione.
- la necessità del digiuno legata alla S/A può influenzare negativamente l'apporto alimentare in bambini già depauperati dal punto di vista nutrizionale e può aumentare il rischio di disidratazione, soprattutto nei neonati, richiedendo un attento monitoraggio.
- in bambini con disturbi neurologici può essere difficile effettuare una S/A; inoltre le alte dosi di sedativi e la somministrazione di più farmaci aumentano il rischio di complicanze mediche, come alterazioni dell'attenzione e della funzione cognitiva.

- anche in pazienti sottoposti a S/A possono presentarsi conseguenze dello stress psicologico, quali incubi ed una maggiore paura delle procedure mediche nei pazienti pediatrici (O'Connor M. et al., 2019).

1.4.2 Effetti collaterali radioterapia

Con i progressi nella terapia multimodale, i tassi di guarigione dei tumori solidi in età pediatrica sono nettamente migliorati. Tuttavia, sia la radioterapia che la chemioterapia possono causare eventi avversi tardivi debilitanti o addirittura fatali che è fondamentale comprendere, mitigare o prevenire.

Per quanto riguarda la radioterapia, l'analisi QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) ha identificato i vincoli di dose di radiazioni per i tessuti normali negli adulti e ha sottolineato anche alcune incertezze in tali vincoli (Constine L.S., et al. 2019). Tuttavia, la gamma di eventi avversi osservati nei bambini è diversa da quella degli adulti, in parte a causa delle specifiche vulnerabilità/caratteristiche del danno determinato da radiazioni su tessuti in via di sviluppo, e in parte a causa delle tipiche sedi corporee che sono colpite dalle neoplasie pediatriche e che comportano quindi l'irradiazione più frequente di tessuti e organi diversi rispetto a quelli generalmente coinvolti negli adulti. Molti sopravvissuti a neoplasie pediatriche hanno una lunga aspettativa di vita e possono pertanto sviluppare tumori secondari indotti dal trattamento e gravi lesioni di organi e tessuti 10, 20 o più anni dopo il trattamento (Constine L.S., et al. 2019).

Mentre gli effetti cellulari e subcellulari delle radiazioni ionizzanti sono identici negli adulti e nei bambini, il rimodellamento tissutale e le conseguenze funzionali del danno da radiazioni differiscono notevolmente. La via fibrotico-atrofica domina la patogenesi degli effetti tardivi delle radiazioni sui tessuti normali in tutte le fasce di età; ciò che è peculiare dei bambini, tuttavia, è che questo percorso interferisce con la crescita e la maturazione dei tessuti e può provocare ipoplasia e ipofunzione. Pertanto il rischio e la gravità di questi effetti collaterali è fortemente dipendente dall'età del bambino al momento dell'irradiazione (Constine L.S., et al. 2019).

In un rapporto del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), l'incidenza cumulativa a 30 anni di effetti collaterali cronici gravi (grado 3) o

invalidanti/pericolose per la vita (grado 4) o di morte (grado 5) era del 42% (Constine L.S., et al. 2019). In un altro studio, condotto sulla stessa coorte di pazienti (CCSS), la mortalità cumulativa a 30 anni era del 18% tra i sopravvissuti a lungo termine e l'aver ricevuto un trattamento radioterapico era associato ad un aumento di 2,2 volte di tale rischio (Constine L.S., et al. 2019).

La sfida per i medici è ideare una terapia che possa contemporaneamente ottimizzare la qualità della vita correlata alla salute e massimizzare l'aspettativa di vita del bambino.

Sfortunatamente, molte neoplasie pediatriche richiedono un approccio terapeutico aggressivo che spesso comporta un rischio sostanziale di effetti avversi tardivi. Pertanto, il potenziale per migliorare o prevenire tale danno tissutale normale, o per gestire e riabilitare i pazienti affetti, richiede la comprensione delle normali tolleranze tissutali alle radiazioni e alla terapia sistemica in tutto lo spettro di età.

1.4.3 Distress nel paziente pediatrico che esegue radioterapia: impatto clinico e metodi di valutazione

Tenuto conto quindi delle precedenti considerazioni, vi è la necessità in ambito oncologico di mettere in atto una serie di interventi terapeutici volti a supportare i bambini che devono andare incontro a trattamenti radioterapici. Spesso può essere difficile per lo staff effettuare la radioterapia in presenza di alti livelli di stress dei genitori e dei bambini, per questo può essere utile l'utilizzo di interventi di distrazione, psicoeducazione e supporto del bambino.

Per meglio valutare il grado di distress e di ansia del paziente pediatrico sottoposto a radioterapia e, conseguentemente, essere in grado di valutare l'impatto clinico di interventi volti a ridurlo, può essere utile l'utilizzo di scale di valutazione del distress e dell'ansia, pre e post intervento.

In letteratura, sono state quindi proposte diverse scale/strumenti di valutazione:

- **Kidcope measurement tool:** (circa 5 minuti per il completamento) prevede un questionario che viene somministrato da un intervistatore che chiede a un bambino

di ricordare un fattore di stress (in questo caso il trattamento radioterapico) e di riferire il disagio provato in relazione a quel fattore di stress, il modo in cui il bambino affronta il fattore di stress e l'utilità delle strategie di coping utilizzate (Barry P. et al., 2010).

Le domande di coping di Kidcope (figura 1) sono progettate per valutare 10 strategie di coping: distrazione, ritiro sociale, ristrutturazione cognitiva, autocritica, incolpare gli altri, risoluzione dei problemi, regolazione emotiva, pensieri speranzosi, supporto sociale e rassegnazione. Per ciascuna di queste strategie (che il bambino riferisce di aver utilizzato) viene valutata l'efficacia, assegnando un punteggio sulla base del fatto che questa venga riferito aver aiutato molto (2pt), poco (1pt), o non aver aiutato affatto (0pt) (Spirito et al., 1988).

Figura 1. Questionario Kidcope

Kidcope (Spirito, Stark, & Williams, 1988)¹

Kidcope distress

Before radiation therapy did you feel:

1. nervous or anxious?
2. sad or unhappy?
3. mad or angry?

During radiation therapy did you feel:

4. nervous or anxious?
5. sad or unhappy?
6. mad or angry?

Kidcope coping questions (modified)

1. Just try to forget about it?
 2. Do something like listen to music or think about something else to forget about it?
 3. Keep quiet and not talk to or mix with anyone in the room, like the staff when they were there?
 4. Try to see the good side of things?
 5. Blame yourself for having to be there?
 6. Blame someone else for causing you to be there?
 7. Try to fix the problem by thinking of answers?
 8. Try to fix the problem by doing something or talking to the staff when they were in the room?
 9. Yell, scream, or get mad?
 10. Try to calm yourself down?
 11. Wish that what made you be there had never happened?
 12. Wish you could make things different?
 13. Try to feel better by talking to or mixing with other people when they were in the room?
 14. Not do anything because the problem could not be fixed?
-

¹ Permission from A. Spirito to publish modified Kidcope questions.

- **Faces Anxiety Scale (FAS):** è una scala analogica visiva composta da cinque volti, che vanno da un volto molto felice a un volto molto infelice. Il punteggio va da 1 a 5, dove 5 rappresenta il livello più alto di ansia (Figura 2). La scala è adatta all'uso da parte di bambini dai 3 ai 10 anni (Tsai Y.L., et al. 2013). Ai pazienti è stato chiesto di indicare il volto che sentivano di più in quel momento. Le espressioni FAS possono essere utilizzate come indicatori di ansia.

Figura 2. Faces Anxiety Scale



- **Visual Analogue Scale for Anxiety (VAS-A):** scala che può essere utilizzata per bambini e adolescenti di età superiore ai 10 anni (Figura 3). In questo caso, ai bambini viene chiesto di rispondere a un'unica domanda: "Quanto ti senti ansioso in questo momento?" contrassegnando un punto lungo una linea (0–10 cm) sulla scala VAS-A corrispondente a “per niente ansioso” (0 cm) fino a “peggiore ansia immaginabile” (10 cm) (Engvall G., et al., 2018).

Figura 3. Scala Visuale Analogica per la valutazione dell'ansia (VAS-A)



- **Beck Youth Anxiety Intervention (BAI-Y):** questionario in 20 punti su comportamenti/sintomi associati al deterioramento emotivo nei giovani (Figura 4), e può essere compilato da bambini e ragazzi di età compresa tra 7 e 18 anni. Permette di identificare le preoccupazioni specifiche dei bambini e degli adolescenti riguardo al futuro, alle reazioni negative degli altri e alle paure, inclusa la perdita di controllo, nonché i sintomi fisiologici associati con ansia. I punteggi superiori a 70 indicano ansia grave, quelli da 60 a 69 indicano ansia moderata e quelli da 55 a 59 indicano ansia lieve; i punteggi inferiori a 55 rappresentano la norma (Tsai Y.L., et al. 2013).

Figura 4. Beck Youth Anxiety Intervention (BAI-Y)

	Not At All	Mildly but it didn't bother me much.	Moderately - it wasn't pleasant at times	Severely – it bothered me a lot
Numbness or tingling	0	1	2	3
Feeling hot	0	1	2	3
Wobbliness in legs	0	1	2	3
Unable to relax	0	1	2	3
Fear of worst happening	0	1	2	3
Dizzy or lightheaded	0	1	2	3
Heart pounding/racing	0	1	2	3
Unsteady	0	1	2	3
Terrified or afraid	0	1	2	3
Nervous	0	1	2	3
Feeling of choking	0	1	2	3
Hands trembling	0	1	2	3
Shaky / unsteady	0	1	2	3
Fear of losing control	0	1	2	3
Difficulty in breathing	0	1	2	3
Fear of dying	0	1	2	3
Scared	0	1	2	3
Indigestion	0	1	2	3
Faint / lightheaded	0	1	2	3
Face flushed	0	1	2	3
Hot/cold sweats	0	1	2	3
Column Sum				

- **State-Trait Anxiety Inventory (STAI):** è un questionario standardizzato con validità clinica ben documentata progettato per misurare l'ansia di stato e di tratto negli adulti. (Figura 5) (Klosky J.L., et al. 2004)

Figura 5. State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Number	Feelings	Not at all	Somewhat	Moderately so	Very much so
1	I feel calm	(1)	(2)	(3)	(4)
2	I feel secure	(1)	(2)	(3)	(4)
3	I am tense	(1)	(2)	(3)	(4)
4	I feel strained	(1)	(2)	(3)	(4)
5	I feel at ease	(1)	(2)	(3)	(4)
6	I feel upset	(1)	(2)	(3)	(4)
7	I am presently worrying over possible misfortunes	(1)	(2)	(3)	(4)
8	I feel satisfied	(1)	(2)	(3)	(4)
9	I feel frightened	(1)	(2)	(3)	(4)
10	I feel comfortable	(1)	(2)	(3)	(4)
11	I feel self-confident	(1)	(2)	(3)	(4)
12	I feel nervous	(1)	(2)	(3)	(4)
13	I am jittery	(1)	(2)	(3)	(4)
14	I feel indecisive	(1)	(2)	(3)	(4)
15	I am relaxed	(1)	(2)	(3)	(4)
16	I feel content	(1)	(2)	(3)	(4)
17	I am worried	(1)	(2)	(3)	(4)
18	I feel confused	(1)	(2)	(3)	(4)
19	I feel steady	(1)	(2)	(3)	(4)

- **Observation Scale of Behavioural Distress (OSBD):** è una lista di 12 comportamenti che vengono identificati e riconosciuti da un operatore e che possono includere sia feedback verbali (ad esempio, "ho paura", "No, aspetta"), vocali (ad esempio, pianti, lamenti, piagnucolii) e comportamenti non verbali (ad esempio, resistenza fisica) (Figura 6), che possono essere valutati per identificare il disagio comportamentale sperimentato durante momenti stressanti, come ad esempio la seduta di simulazione RT o una seduta di radioterapia (Klosky J.L., et al, 2004).

Figura 6. Observation Scale of Behavioural Distress (Elliott C.H. et al., 1987)

Category	Definition	Examples
Information seeking	Any questions regarding medical procedure	"Is the needle in?"
Cry	Onset of tears and/or low-pitched nonword sounds of more than 1-second duration	
Scream	Loud, nonword, shrill vocal expressions at high pitch intensity	
Physical restraint	Child is physically restrained with noticeable pressure and/or child is exerting bodily force and resistance in response to restraint.	
Verbal resistance	Any intelligible verbal expression of delay, termination, or resistance	"Stop" "I don't want it"
Seeks emotional support	Verbal or nonverbal solicitation of hugs, physical or verbal comfort from parents or staff	"Mama, help me" Pleading to be held
Verbal pain	Any words, phrases, or statements in any tense which refer to pain or discomfort	"Ouch" "My leg hurts" "That hurt"
Flail	Random gross movements of arms, legs, or whole body	Kicking legs; pounding fists
Verbal fear*	Any intelligible verbal expression of fear of apprehension	"I'm scared"
Muscular rigidity*	Noticeable contraction of observable body part	Clinched fists; gritted teeth; facial contortions. Legs bent tightly upward off R _x table
Nervous behavior*	Physical manifestations of anxiety or fear. Consist of repeated, small physical actions	Nail biting; lip chewing

1.4.4 Il ruolo dell'infermiere nel supporto del paziente pediatrico che esegue radioterapia

Come sancisce il profilo professionale dell'infermiere, esso è la figura professionale abilitata ad assistere il paziente, con qualsiasi caratteristica fisica o mentale e senza discriminazione.

La natura di questa assistenza si articola nella prevenzione, cura, palliazione e riabilitazione, attraverso la tecnica, la relazione e l'educazione del paziente stesso e/o del caregiver.

Nell'assistenza al paziente affetto da neoplasia, l'attività infermieristica comprende anche la relazione e l'ascolto, nonché l'educazione del paziente stesso e/o del caregiver al fine di migliorare la gestione del carico assistenziale e di mantenere il benessere fisico e psichico di paziente e caregiver.

Gli interventi infermieristici durante la radioterapia pediatrica sono cruciali per ridurre il disagio fisico e psicologico dei pazienti. Oltre alla gestione degli effetti collaterali fisici comuni come nausea, vomito, alopecia, e cefalea, l'infermiere deve educare i genitori sui sintomi che potrebbero presentarsi, inclusi quelli legati al tumore iniziale. Questo tipo di educazione è fondamentale per aumentare la vigilanza e preparare la famiglia al percorso terapeutico. L'assistenza infermieristica si estende anche a una serie di interventi non farmacologici, volti a ridurre l'ansia del bambino e migliorare l'accettazione della terapia.

Tra questi interventi troviamo:

- **Psicoeducazione:** Vengono fornite informazioni dettagliate e adeguate all'età del paziente e dei familiari per preparare i bambini alla terapia.
- **Premi comportamentali:** Il rafforzamento positivo tramite premi per comportamenti desiderati può aiutare a motivare i pazienti a collaborare con i trattamenti.
- **Familiarizzazione con l'ambiente:** L'incontro con il team di cura e la preparazione all'ambiente della radioterapia, attraverso il buddying (accompagnamento), riduce l'ansia.

- Musico-terapia e terapia ludica: La musica e il gioco possono distrarre e ridurre il carico emotivo, migliorando il benessere del bambino durante il trattamento.

Questi interventi, pur personalizzati in base ai bisogni del singolo paziente, sono spesso supportati da ricerche che evidenziano l'efficacia di queste tecniche nel ridurre l'ansia e il distress psicologico, anche se sono necessarie ulteriori ricerche specifiche in ambito pediatrico al fine di meglio definire la potenziale efficacia di tali tecniche ed i benefici connessi. Le linee guida di buona pratica raccomandano una preparazione adeguata e un supporto psicologico continuo, anche per i pazienti pediatrici, per garantire un'assistenza olistica e centrata sulla persona.

L'infermiere, come figura professionale abilitata, è responsabile della gestione di questo tipo di interventi educazionali, che rientrano nelle sue competenze di prevenzione, cura, e supporto psicosociale per i pazienti e i loro caregiver.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Nell'ambito della gestione del paziente oncologico pediatrico che esegue radioterapia, l'assistenza infermieristica si estende anche a una serie di interventi non farmacologici, volti a ridurre l'ansia del bambino e migliorare l'accettazione della terapia.

Lo scopo del seguente studio è quello di effettuare una revisione sistematica della letteratura relativa ai possibili interventi non farmacologici volti al supporto del paziente oncologico pediatrico ed alla riduzione del suo distress ed ai dati relativi alla loro efficacia nel ridurre il distress e la necessità di andare incontro ad analgesedazione al momento dello svolgimento della seduta di radioterapia.

Alla luce delle specificità di alcuni sottogruppi di pazienti, non abbiamo incluso in questa analisi i dati relativi ad interventi rivolti ai pazienti oncoematologici pediatrici o in pazienti oncologici in età adulta.

3. MATERIALE E METODI

3.1 Quesiti di ricerca

Questa revisione di letteratura è stata formulata per rispondere al seguente quesito:

- Esistono interventi non farmacologici (educativi o di supporto) per la gestione del distress del paziente pediatrico oncologico sottoposto a radioterapia? Ci sono prove della loro efficacia? Possono aiutare a diminuire la necessità della analgesedazione nei bambini sottoposti a radioterapia?

È stato quindi utilizzato il metodo PIO per la scomposizione del quesito:

P: paziente pediatrico oncologico, affetto da tumore solido, sottoposto a radioterapia

I: interventi non farmacologici (educativi e/o di supporto) volti alla riduzione dello stato di distress psicologico

O: riduzione del distress psicologico del paziente pediatrico e/o riduzione della necessità di analgesedazione.

3.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati individuati come criteri di inclusione per la ricerca:

- articoli reperibili online, provvisti di titolo inerente all'argomento trattato, con abstract e full text disponibili in rete;
- lingua di pubblicazione: italiano e inglese
- pubblicazioni riguardanti gli ultimi 40 anni
- articoli contenenti interventi con risultati documentati

Sono stati individuati come criteri di esclusione per la ricerca:

- interventi rivolti ai caregiver o a pazienti adulti o a pazienti pediatrici oncoematologici
- pazienti pediatrici con tumori solidi non sottoposti a radioterapia
- articoli che non riportino una valutazione dell'esito dell'intervento
- articoli non pertinenti alla ricerca.

Le parole chiave individuate dopo aver delineato gli obiettivi ed i quesiti di ricerca sono state riassunte nella tabella I:

Tabella I: Keywords (parole chiave)

Keywords	Parole chiave
Cancer	cancro
Carcinoma	carcinoma
solid tumor	tumore solido
radiotherapy/radiation therapy/ radiation	radioterapia /radiazioni
Pediatric	pediatrico
child /adolescent	bambino/adolescente
psychologic / psychosocial	psicologico /psicosociale
Support	supporto
distress	angoscia

Le diverse combinazioni delle suddette parole chiave, collegate fra loro tramite gli operatori booleani (AND, OR), sono state utilizzate per la costruzione della stringa di ricerca per questo lavoro di revisione bibliografica.

3.3 Fonte dei dati e stringa di ricerca

La ricerca finale è stata svolta online nel mese di Luglio 2024 utilizzando il database internazionale:

- Pubmed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Per la ricerca su database Pubmed è stata utilizzata la seguente stringa di ricerca composta (ricerca avanzata) per identificare articoli contenenti tale combinazione di parole chiave nel titolo o nell'abstract:

```
((((cancer) OR (carcinoma) OR ("solid tumor"))) AND ((radiotherapy) OR ("radiation therapy") OR (radiation)) AND ((pediatric*) OR (child*) OR (adolescent*)) AND ((psychologic*) OR (psychosocial*) OR (support) OR (distress)) ) AND ("1984/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))
```

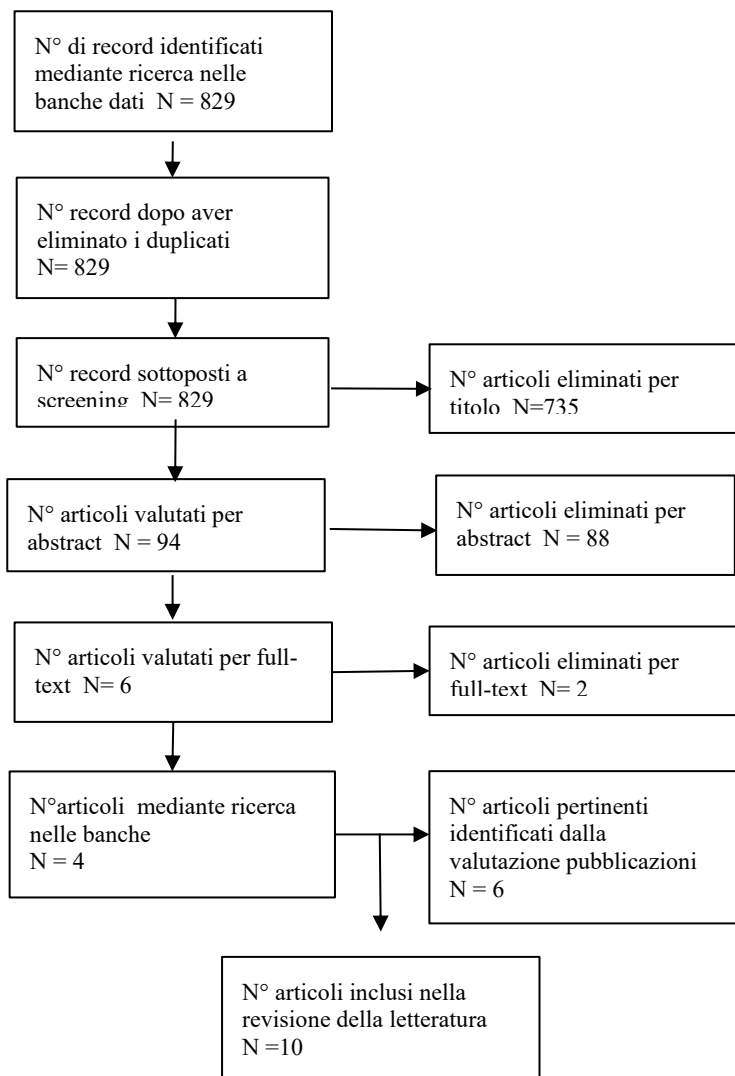
Utilizzando questa stringa di ricerca sono stati identificati 829 articoli non duplicati.

Per una prima valutazione sono state prese in considerazione, attraverso una rapida lettura, gli articoli con titolo correlato o affine all'argomento di tesi, eliminando così le pubblicazioni per le quali già dal titolo fosse possibile identificare la non pertinenza rispetto alla ricerca o che fossero in lingua diversa da inglese o italiano (Figura 7 – Step 1).

Successivamente, dalla lettura degli abstract delle pubblicazioni, è stata eseguita una seconda scrematura dei lavori non pertinenti, riducendo così il numero di riferimenti (Figura 7 – Step 2).

Infine, dalla lettura del full-text degli articoli prescelti, sono state individuate le 4 pubblicazioni che rispettavano tutti i criteri di inclusione ed esclusione della ricerca. Inoltre, dalla analisi degli articoli identificati nella ricerca bibliografica sono stati identificati ulteriori 6 articoli pertinenti dalla presente ricerca bibliografica che non erano stati identificati dalla stringa di ricerca originale. Pertanto si è arrivati ad una lista finale di 10 pubblicazioni in full-text, tutte accessibili in formato elettronico, ciascuna riportante l'esito di uno studio che è andato a valutare l'efficacia di un intervento rivolto alla riduzione del distress o a supportare il paziente pediatrico oncologico durante lo svolgimento del trattamento radioterapico. (Figura 7 – Step 3). Tutti e 10 gli articoli considerati sono stati pubblicati in lingua inglese o italiana.

Figura 7. Selezione degli articoli



3.4 Sintesi delle pubblicazioni analizzate

Sono state analizzate 10 pubblicazioni.

Le tipologie di studio incluse sono state:

- 2 studi clinici randomizzati (RCT);
- 1 studio clinico prospettico interventistico a braccio singolo;
- 2 studi osservazionali prospettici;
- 1 studio osservazionale retrospettivo-prospettico;
- 4 studi osservazionali retrospettivi;

4. RISULTATI

4.1 Pubblicazioni valutate

Dalla revisione della letteratura, sono state selezionate 10 pubblicazioni riportanti dati relativi ai possibili interventi non farmacologici volti ad aumentare la compliance del paziente pediatrico oncologico che si sottopone a radioterapia.

Le principali categorie di interventi valutati in tali pubblicazioni sono:

- Interventi psicoeducativi di preparazione alla procedura radioterapica (compresi interventi basati sul gioco terapeutico)
- Interventi di musicoterapia
- Interventi di riproduzione di film/video durante il trattamento radioterapico

In questo capitolo, esamineremo le evidenze disponibili a sostegno dell'efficacia di ciascuno degli interventi precedentemente riportati nel migliorare la compliance del paziente pediatrico oncologico che esegue radioterapia.

4.2 Interventi psicoeducazionali (compresi approcci di gioco terapia) per la preparazione del paziente

La maggior parte delle pubblicazioni identificate nella ricerca (N=8) hanno valutato i risultati di interventi psicoeducazionali, gestiti dal personale infermieristico (o in casi più rari da personale specializzato nella vita infantile o dalla famiglia), per la preparazione del paziente pediatrico alla seduta di radioterapia.

In generale, questo tipo di intervento consiste in discussioni con il paziente e la famiglia riguardo agli aspetti pratici della procedura radioterapica e un'attenta spiegazione pratica della radioterapia in base all'età del bambino. Il tutto può essere integrato con libri con immagini, giochi appositamente disegnati, ed utilizzando retribuzioni di token o stickers in base all'avvenuta della terapia. È importante che il personale sia flessibile, aperto all'improvvisazione e consapevole delle esigenze e delle capacità specifiche di ogni bambino e famiglia.

Questo tipo di intervento permette al paziente pediatrico di calmarsi, favorendo la sua regolazione emotiva e la cooperazione.

Nello studio di Scott et al. pubblicato nel 2002 (Scott L. et al. 2002) sono stati riportati i risultati di un audit (studio retrospettivo/prospettico caso-controllo) condotto in una unità di radioterapia inglese che aveva implementato un programma di preparazione educativa basato sul gioco (play preparation programme) per bambini piccoli (età 2-5 anni) sottoposti a radioterapia. In questo caso, l'obiettivo era di utilizzare sessioni di gioco individuali per aumentare la familiarità con il personale, le attrezzature e le procedure per la somministrazione della radioterapia. Il bambino veniva inoltre incoraggiato a portare con sé il suo giocattolo o la sua musica preferita durante il periodo di trattamento ed, attraverso il gioco, venivano incoraggiate eventuali domande o si favoriva la comunicazione di paure, ansie e tensioni. La partecipazione dei genitori è stata incoraggiata, anche nella scelta se eseguire o meno una analgesedazione. L'assistenza fornita è stata quindi incentrata sull'intera famiglia. Sono stati valutati i dati relativi alle sedute di radioterapia di 63 bambini tra i 2 ed i 5 anni; tra questi 52 avevano ricevuto la play preparation, mentre 11 non l'avevano ricevuta per varie ragioni (sia mediche che organizzative). Si è evidenziato come i bambini che avevano ricevuto la play preparation presentavano un numero significativamente più basso di necessità di S/A per tutte le sedute radioterapiche (5/52, 9,6%) rispetto ai bambini che non l'avevano ricevuta (6/11, 54,5%) ($p < 0,01$). Va tuttavia sottolineato come non si trattasse di uno studio randomizzato e la scelta se eseguire o meno la play preparation risentiva quindi potenzialmente di eventuali differenze cliniche, rendendo tale risultato potenzialmente esposto a bias. In generale, è stato comunque osservato un basso tasso di utilizzo dell'analgesedazione (in totale utilizzata solo in 111 giorni di trattamento su 1030 sedute di radioterapia effettuate), anche in bambini di giovane età, potenzialmente anche grazie all'implementazione di un efficace programma di preparazione al gioco.

Lo studio pubblicato da Klosky et al. nel 2004 riportava i dati di un primo studio randomizzato, che ha incluso 79 bambini tra i 2 ed i 7 anni, e che testava l'utilizzo di un intervento cognitivo comportamentale basato su video educativo ed esposizione ad un personaggio animatronico Barney con successiva distrazione uditiva passiva durante la radioterapia (STARBRIGHT Hospital Pals) (Klosky J.L. et al. 2004). Il gruppo di controllo riceveva una esposizione simile ad un cartone animato, ad un

personaggio non interattivo ed a storie lette via cassetta durante la radioterapia, senza tuttavia che vi fossero contenuti specifici per quanto riguarda la radioterapia. Questo studio non ha identificato differenze statisticamente significative né per quanto riguarda i tassi di analgesedazione né per quanto riguarda gli score della Observation Scale of Behavioural Distress. Va tuttavia sottolineato che si trattava di un singolo intervento e che il gruppo di controllo veniva comunque esposto ad un intervento aggiuntivo rispetto alla pratica clinica, potenzialmente mascherando l'eventuale impatto dell'intervento da studio.

Lo studio osservazionale retrospettivo caso-controllo, pubblicato da Haeberli et al. nel 2008 è invece andato a valutare il possibile impatto di intervento psicoeducazionale personalizzato introdotto presso la radioterapia di Zurigo a partire dal 1999 (Haeberli S. et al. 2008). Tale intervento consisteva in colloqui con il paziente e la sua famiglia sugli aspetti pratici della imminente procedura RT e un'attenta spiegazione e pratica della procedura RT adeguata all'età del bambino. Tale intervento veniva condotto da personale infermieristico specificamente formato. Inoltre sono stati utilizzati libri che spiegavano la procedura e sono stati proposti giocattoli e ricompense, per esempio sono state utilizzate perline come token per ogni sessione RT completata. Non sono state identificate significative differenze nelle caratteristiche cliniche del gruppo di bambini che aveva ricevuto l'intervento (trattati a partire dal 1999) ed il gruppo di bambini che non aveva ricevuto l'intervento (trattati prima del 1999). Tuttavia, i bambini trattati con l'intervento hanno presentato un tasso significativamente inferiore di necessità di analgesedazione (8,9%) rispetto a quelli trattati senza intervento (21,4%; $p=0,015$). Tale differenza si è mantenuta significativa anche dopo correzione per altri fattori clinici all'analisi multivariata ($p=0,018$).

Lo studio pubblicato nel 2013 da Tsai et al. è andata a valutare in uno studio caso-controllo l'impatto del gioco terapeutico in un piccolo numero di pazienti pediatriche trattate con radioterapia per neoplasie cerebrali (9 pazienti trattati con gioco terapeutico, 10 pazienti controllo) (Tsai Y.L. et al. 2013). Il gioco terapeutico utilizzato in questo studio era basato su numerose strategie specifiche, ed in particolare:

- strategie di cambiamento cognitivo: sono stati utilizzati approcci narrativi e giochi di ruolo utilizzando libri da colorare per bambini, spiegando ogni fase del processo di trattamento in dettaglio, portando i bambini ad accettare il trattamento e mostrare una maggiore disponibilità a collaborare.

- strategia di desensibilizzazione: chiedendo al bambino come modificare l'ambiente circostante in modo da ridurre la sua ansia, concedendogli di portare la sua bambola o peluche preferito nella stanza di trattamento, dipingendo insieme la sua maschera/gesso di fissaggio;

- strategia dei token: i bambini ricevevano uno sticker alla fine di ogni radioterapia, che potevano scambiare con giocattoli dopo averne raccolti un certo numero; questo ha aiutato ad ottenere la loro collaborazione.

- strategie ricreative: attività con carta colorata pieghevole o argilla, dipingere, giocare ai videogiochi e persino guardare cartoni animati proiettati nel soffitto della sala di trattamento durante la radioterapia.

- strategie di rinforzo: utilizzo di feedback positivi al fine di aumentare la disponibilità dei bambini ad affrontare nuove sedute di radioterapia; sono stati ad esempio promessi giocattoli ed è stato consentito ai bambini di estrarre a sorte i regali per incoraggiarli a completare il trattamento.

- strategie di imitazione: i bambini venivano presentati ad altri bambini malati come loro per supportarsi ed incoraggiarsi a vicenda in questa difficile esperienza.

L'utilizzo di questo tipo di intervento si è associato a livelli di ansia dopo l'intervento (valutati utilizzando la scala FAS) significativamente più bassi di quelli del gruppo di controllo ($1,89 \pm 0,93$ vs $3,00 \pm 1,33$, $p=0,05$). Tuttavia, non sono state identificate differenze significative nei tassi di analgesedazione (11% vs 10%) né negli score della Beck Youth Anxiety Inventory post-intervento tra i due gruppi di pazienti.

Lo studio osservazionale retrospettivo di Mizumoto et al. ha riportato i risultati di una preparazione su più giorni dei pazienti pediatrici che eseguivano proton beam therapy (Mizumoto M. et al., 2015). Tale intervento in più step iniziava 1-2 giorni prima del trattamento e continuava per 10 giorni. Il primo step era la visita della struttura da parte del bambino per familiarizzare con la sala di trattamento e il personale. Nella seconda fase, il paziente rimane per un certo tempo immobile sul lettino di trattamento con un

familiare. Nell'ultimo step, rimaneva invece immobile sul lettino del trattamento da solo. Durante la preparazione sono stati utilizzati un letto di immobilizzazione e una maschera di immobilizzazione per consentire al paziente di abituarsi alla fissazione. Di solito veniva utilizzato un libro illustrato la prima visita come ausilio alla preparazione. In questo libro, personaggi ben noti fornivano una semplice spiegazione delle procedure legate alla proton beam therapy.

I personaggi preferiti del paziente sono stati dipinti sulla maschera del trattamento e i sistemi di fissaggio del corpo sono stati decorati come desiderava il paziente. Durante la regolazione della posizione e l'irradiazione è stato riprodotto un CD video o musicale preferito e ogni giorno del trattamento è stato applicato come regalo un adesivo sul calendario del trattamento. Nei pazienti trattati con tale approccio si è identificato un calo nella necessità di analgesedazione tra la simulazione e gli ultimi 5 giorni di trattamento (47/111 41% vs 27/111 24%) ed una riduzione significativa nei tempi di trattamento tra le sedute dei giorni 2-6 e le sedute degli ultimi 5 giorni ($p < 0,03$). Tuttavia, questo studio non presentava un braccio di controllo e pertanto non è possibile valutare se tale differenza potesse essere presente anche in assenza di uno specifico intervento di preparazione.

Un altro studio osservazionale retrospettivo che è andato a valutare l'impatto di un intervento di preparazione alla radioterapia è stato pubblicato da Grissom et al. nel 2016 (Grissom S. et al., 2016). Questo studio, svolto nel contesto di una unità di radioterapia USA ed includente specificamente bambini trattati per neoplasie cerebrali, valutava l'impatto di un intervento di preparazione condotto da una figura specializzata (specialista certificato nella vita dei bambini-CCLS). Anche in questo caso l'intervento di preparazione alla radioterapia utilizzava specificamente il gioco per introdurre il bambino alla stimolazione sensoriale anticipata durante il trattamento o la procedura medica. Sono stati utilizzati materiali didattici come libri di preparazione con immagini, un video, una bambola didattica o anche l'esplorazione pratica di oggetti medici in uno degli spazi di trattamento. Durante la sessione di preparazione iniziale, è stata spiegata la sequenza degli eventi e le informazioni sensoriali, compreso ciò che il bambino avrebbe visto, percepito e sentito durante il trattamento, utilizzando un linguaggio appropriato allo sviluppo. I piani di gestione del

trattamento includevano opzioni come ascolto di una playlist musicale personalizzata o di un audiolibro durante il trattamento, ascolto guidato script di immagini o rilassamento, aggiornamento sui tempi del trattamento durante una sessione e alterazioni dell'ambiente di trattamento, se necessario, come abbassare le luci o praticare fori nella maschera di trattamento. Dopo correzione per altri fattori clinici significativi (età, localizzazione del tumore e trattamento craniospinale), ogni sessione di intervento aggiuntiva si associava ad un aumento nella probabilità di ricevere RT con sedazione parziale rispetto a sedazione completa (OR 1,23; IC 95% 1,001–1,507; P =0,048) ed ogni minuto aggiuntivo della sessione di intervento sulla vita infantile si associa ad un aumento nella probabilità di ricevere RT con sedazione parziale rispetto a sedazione completa (OR 1,004; IC 95% 1,000-1,008; P=0,036). Tuttavia, non sono state identificate associazioni significative tra il numero di sessioni di intervento o i minuti di intervento e la probabilità di non necessitare di nessuna sedazione.

Uno studio più recente, pubblicato da Engvall et al. nel 2018 ha invece utilizzato un diverso tipo di approccio (Engvall G. et al. 2018). In questo caso, è stato disegnato, mediante approccio Human Centered Design, un intervento per la preparazione psicologica alla radioterapia: “HUGO for Kids” per i bambini dai 2 ai 12 anni e “HUGO for Teens” per i bambini di età compresa 12-18 anni. Si trattava di un kit preparatorio, comprendente informazioni adeguate all’età del paziente consultabili sul tablet, un peluche o un paio di cuffie in regalo, un libretto per i genitori e modelli giocattolo della tomografia computerizzata e delle macchine RT. Le applicazioni sono state sviluppate in svedese e inglese. Il materiale del kit HUGO veniva presentato al bambino ed ai suoi genitori da un'infermiera del reparto di radioterapia almeno 5 giorni prima dell’inizio della procedura, ma veniva poi lasciato alla famiglia per prepararsi a casa prima dell'inizio della radioterapia. L’idea era di incoraggiare l'interazione all'interno della famiglia e fornire un'opportunità ai fratelli e alle sorelle coetanei a prendere parte a ciò che il bambino stava vivendo. Lo stato di ansia o distress, valutato (a seconda dell’età) mediante scala FAS o VAS-A non è tuttavia risultato significativamente diverso nei bambini che avevano utilizzato HUGO rispetto al gruppo di bambini trattati nel periodo precedente (che non lo avevano utilizzato). Allo stesso modo, non sono state identificate significative differenze nei tassi di

analgesedazione tra i due gruppi. E' interessante invece notare come entrambi i gruppi di bambini presentassero score di ansia FAS/VAS-A inferiori alla fine della radioterapia rispetto all'inizio dello studio, sebbene questo risultato fosse significativo solo se calcolato sul campione totale ($p = 0,014$).

Nel 2021 è stato inoltre pubblicato uno studio osservazionale retrospettivo che ha riportato quello che è stato l'impatto dell'implementazione di un procedura multidisciplinare in più step (SIESTA) in pazienti pediatriche sotto i 6 anni di età trattate con radioterapia nel 2018 presso Istituto Nazionale dei Tumori (Clerici C.A. et al. 2021).

La procedura SIESTA si compone di diversi passaggi:

- *Show*: informare e spiegare in dettaglio alla famiglia e al giovane paziente cosa comporta la radioterapia e come viene somministrata. Particolare attenzione deve essere data all'uso di un linguaggio che i pazienti possano comprendere.
- *Imagination*: si tratta di spingere i pazienti a immaginare in modo giocoso le manovre a cui saranno sottoposti. A questo scopo è stato ideato e pubblicato un libro illustrato ad hoc, intitolato "Il gatto che aveva perso la coda". Il libro viene consegnato ai genitori e ai pazienti dal radioterapista pediatrico alcuni giorni prima dell'inizio delle procedure, insieme a un opuscolo esplicativo per i genitori. Il libro utilizza disegni e immagini e una storia piena di metafore per spiegare esattamente cosa accade durante una procedura di radioterapia. La radioterapia è rappresentata utilizzando la metafora di un viaggio nello spazio e l'eroe della storia è un gatto coraggioso che ha perso la coda e va a cercarla, armato solo di un casco (che rappresenta la maschera termoplastica per la testa) e viaggiando su uno "space shuttle" (l'acceleratore lineare). Alla fine del libro, c'è una sezione interattiva in cui i bambini possono disegnare e creare/immaginare un finale diverso della storia.
- *Evaluation*: valutare eventuali criticità con problemi comportamentali che potrebbero richiedere un trattamento psicologico e/o farmacologico, in particolare da parte di psicologi.

- *Support*: gli psicologi clinici conducono sessioni specifiche con un giovane paziente e/o la sua famiglia per esaminare, ad esempio, problemi relazionali (eventualmente all'interno della famiglia) o problemi di contenimento.
- *Treatment*: Tale approccio potrebbe essere preso in considerazione per affrontare sintomi di ansia e depressione (eventualmente secondari alla chemioterapia), agitazione (dopo trattamenti steroidei) o aggressività. Basse dosi di benzodiazepine orali possono essere utili per ridurre lo stress e la paura correlati agli effetti dei trattamenti. I farmaci ansiolitici possono essere utilizzati nelle prime procedure di radioterapia per aumentare la fiducia dei giovani pazienti di poterla affrontare.
- *Anesthesia*: in caso di eccessivo disagio, sviluppo cognitivo incompleto, trauma psichico, danno funzionale o altre condizioni che ostacolano irrimediabilmente la capacità dei pazienti di collaborare, viene utilizzata l'anestesia. In genere non è richiesta una premedicazione con ansiolitici. La sedazione viene indotta all'interno del bunker dell'acceleratore lineare. È richiesta una sedazione profonda perché i pazienti devono rimanere immobili durante la procedura di radioterapia.

Il gruppo di bambini sotto i 6 anni che ha ricevuto radioterapia secondo procedura SIESTA ha necessitato dell'utilizzo di analgesedazione nel 13%. In una coorte di controllo storica, trattata presso INT tra il 2011 ed il 2012 senza l'utilizzo di SIESTA, il tasso di analgesedazione era numericamente più elevato (27%).

Tabella II. Articoli che presentano interventi psicoeducazionali per la preparazione del paziente compresi quelli di gioco terapia

<i>Autore, anno, luogo</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Campione</i>	<i>Interventi</i>	<i>Misurazione dei risultati</i>	<i>Risultati principali</i>
Scott, et al. (2002) Gran Bretagna	Studio osservazionale retrospettivo/prospettico caso-controllo Monocentrico	63 bambini 52 bambini con play preparation programme 11 non lo hanno ricevuto 2-5 anni	Educational play preparation programme	tassi di analgo sedazione S/A	I bambini con play preparation presentavano una ridotta necessità di S/A per tutte le sedute (5/52, 9,6%) rispetto ai bambini che non l'avevano ricevuta (6/11, 54,5%) (p<0,01)
Klosky et al. (2004) Stati Uniti	Studio clinico controllato randomizzato (RCT) Monocentrico	79 bambini 41 con intervento 38 braccio di controllo 2-7 anni	STARBRIGHT Hospital Pals (intervento cognitivo comportamentale basato su video educativo e personaggio animatronico Barney)	tassi di analgo sedazione S/A Valutazione scala OSBD (Observation Scale of Behavioural Distress)	- Simili tassi di S/A alla simulazione (61,0% nel gruppo trattato vs 63,2%) - Non differenze significative negli score OSBD (valore medio iniziale alla simulazione 0,9+/-0,2 vs 1,5+/-0,3)
Haeberli et al. (2008) Svizzera	Studio osservazionale retrospettivo (1989-2006) caso-controllo Monocentrico	313 bambini 223 trattati senza intervento (1989-1999) 90 con intervento (1999-2006) 0-19,1 anni	Intervento psicoeducazionale personalizzato	tassi di analgo sedazione S/A	- Inferiore tasso di S/A nel gruppo con intervento (8,9% vs 21,4%; p=0,015; p=0,018 alla multivariata dopo correzione per altri fattori clinici) - Riduzione nell'età media dei bambini che necessitano S/A da 3,2 a 2,7 anni. (p < 0,001)
Tsai et al. (2013) Taiwan	Studio prospettico caso-controllo Monocentrico	19 bambini 9 con intervento 10 controlli 3-15 anni Solo	Gioco terapeutico (basato sulla implementazione di diverse strategie: cognition change; desensitization; token;	- tasso di analgo sedazione S/A -Faces anxiety scale (FAS)	- Non differenze significative nei tassi di analgo sedazione (11% vs 10%) - Livelli di ansia nella scala FAS dopo l'intervento

		pazienti con neoplasie cerebrali	recreational; reinforcement; peer imitation)	- Beck Youth Anxiety Inventory (BYAI)	significativamente più bassi di quelli del gruppo di controllo (1,89±0,93 vs 3,00±1,33, p=0,05) - Non differenze significative negli score BYAI post-intervento
Mizumoto et al. (2015) Giappone	Studio osservazionale retrospettivo Monocentrico	111 bambini trattati con proton beam therapy 0,7–19,6 anni	Intervento di preparazione in più step su 10 giorni (familiarizzazione con ambiente, prova di immobilità con familiare, prova di immobilità senza familiare)	tassi di analgo sedazione S/A	-Riduzione numerica nella necessità di S/A dalla simulazione agli ultimi 5 giorni di trattamento (47/111 41% vs 27/111 24%) -Riduzione significativa nel tempo di trattamento tra i giorni 2-6 e gli ultimi 5 giorni del trattamento (p<0,03)
Grissom et al. (2016) USA	Studio osservazionale retrospettivo Monocentrico	116 bambini 5–12 anni Solo pazienti con neoplasie cerebrali	Intervento di preparazione alla radioterapia basato sul gioco condotto da specialisti della vita infantile	tassi di analgo sedazione S/A	-Dopo correzione per fattori clinici significativi, ogni sessione di intervento aggiuntiva si associa ad un aumento nella probabilità di ricevere RT con sedazione parziale rispetto a sedazione completa (OR 1,23; IC 95% 1,001–1,507; P =0,048). - Dopo correzione per fattori clinici significativi, ogni minuto aggiuntivo dell'intervento si associa ad un aumento nella probabilità di ricevere RT con sedazione parziale rispetto a sedazione

					<p>completa (OR 1,004; IC 95% 1,000-1,008; P=0,036).</p> <p>-Non sono associazioni significative tra il numero di sessioni di intervento o i minuti di intervento e la probabilità di non necessitare di nessuna sedazione</p>
Engvall et al. (2018) Svezia	Studio prospettico caso-controllo	<p>57 bambini</p> <p>30 (29 con tumori solidi) trattati prima implementazione intervento</p> <p>27 (27 con tumori solidi) trattati dopo l'implementazione (intervento)</p> <p>2-18 anni</p>	<p>HUGO for Kids (2-12 anni)</p> <p>HUGO for Teens (12-18 anni)</p> <p>Intervento per la preparazione psicologica alla radioterapia disegnato con approccio Human Centered Design</p>	<p>scala FAS (3-10 anni) e scala VAS-A (>10 anni)</p> <p>tassi di analgesedazione S/A</p>	<p>- Non differenze significative negli score di ansia a diversi timepoint durante la radioterapia tra il gruppo di intervento e controllo</p> <p>-Non differenze significative nei tassi di S/A tra il gruppo di intervento e controllo</p>
Clerici et al. (2021) Italia	studio osservazionale retrospettivo caso-controllo	<p>98 bambini</p> <p>46 bambini trattati con SIESTA (2018)</p> <p>52 bambini in coorte di controllo storica (2011-2012)</p> <p>2-6 anni</p>	<p>Procedura multidisciplinare in più step SIESTA</p> <ul style="list-style-type: none"> -Show -Imagination - Evaluation -Support -Treatment -Anesthesia 	<p>tassi di analgesedazione S/A</p>	<p>- Il tasso di pazienti (<6 anni) trattati con SIESTA che ha necessitato di S/A è stato del 13% (vs 27% nella coorte di controllo storica)</p>

4.3 Interventi di musicoterapia

Dalla ricerca di letteratura eseguita sono state identificate N=1 pubblicazioni che hanno riportato i risultati di un intervento basato sull'utilizzo di musicoterapia rivolta a pazienti pediatrici con tumori solidi sottoposti a radioterapia, ai fini di aumentarne la compliance al trattamento. Nell'ambito di questo intervento, i piccoli pazienti (assieme al personale infermieristico) hanno potuto creare prima dell'inizio del loro ciclo di trattamenti un CD musicale per poi ascoltarlo durante la radioterapia, a casa, a scuola, in auto durante il tragitto verso l'ospedale.

La sessione di musicoterapia e produzione di CD si sono svolte nella saletta di attesa, con durata di 10-90 minuti (genitori e parenti potevano osservare il processo). Durante tale sessione, i bambini potevano creare un CD musicale utilizzando un software musicale interattivo basato su computer. Il materiale scelto dal bambino veniva poi elaborato da personale e caricato su un CD colorato.

Idealmente, questo tipo di intervento permette ai pazienti pediatrici di avere un primo approccio positivo agli ambienti ospedalieri (quindi non familiari), aumentandone così il senso di autostima e di emancipazione, favorendo un senso di controllo dell'ambiente circostante, e portando ad un incremento delle interazioni sociali. Permettendo al paziente pediatrico di distrarsi e rilassarsi, questo tipo di intervento potrebbe potenzialmente favorire una migliore regolazione emotiva, facilitando le opportunità e maggiore disponibilità dei bambini ad un supporto psicosociale da parte del personale infermieristico. Inoltre, l'idea di utilizzare il CD realizzato durante la sessione di musicoterapia durante la radioterapia può favorire un approccio positivo e motivato verso la prima seduta di radioterapia (Barry P. et al., 2010).

Questo tipo di approccio è stato valutato in uno studio clinico randomizzato che ha coinvolto un numero molto limitato di pazienti (N=11, 5 che hanno ricevuto l'intervento di musicoterapia) in un solo centro. L'età dei pazienti era compresa tra i 6 ed i 13 anni. L'efficacia dell'intervento è stata valutata attraverso l'utilizzo del questionario Kidcope, i cui dati sono disponibili per 10 pazienti. Tale questionario ha identificato una riduzione numerica (0% vs 67%) nell'utilizzo del ritiro sociale come terapia di coping nel gruppo di bambini sottoposti all'intervento rispetto a quelli trattati in maniera standard. Tuttavia, tale differenza non raggiunge la significatività statistica

($p=0,076$) e non sono state identificate differenze di rilievo nelle altre strategie di coping. Nessuna differenza significativa è stata osservata nel tempo di permanenza nella stanza di trattamento.

Accessoriamente, è stata valutata la percezione dei genitori dell'efficacia delle strategie di coping dei bambini ed un diario di riflessioni cliniche del paziente e dei genitori riguardo la percezione di distress durante la radioterapia. In tale valutazione qualitativa, la musicoterapia è stata descritta come divertente, e utile nel supportare i bambini e le famiglie.

Tabella III. Articoli che presentano interventi di musicoterapia

<i>Autore, anno, luogo</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Campione</i>	<i>Interventi</i>	<i>Misurazione dei risultati</i>	<i>Risultati principali</i>
Barry et al. (2010) Australia	studio clinico controllato randomizzato (RCT) monocentrico	11 partecipanti (11 con tumori solidi) 5 con intervento, 6 con trattamento standard 6-13 anni	musico terapia	Questionario Kidcope (10 bambini)	-Non significative differenze nel tempo di permanenza nella stanza del trattamento (mediana 48 minuti vs 34,5 minuti nel gruppo di controllo; $p=0,662$) - Differenza numerica ($p=0,076$) nell'uso del ritiro sociale come strategia di coping tra il gruppo standard (67%) e il gruppo di intervento (0%) utilizzando Kidcope

4.4 Interventi di riproduzione di film

La nostra ricerca bibliografica ha identificato una pubblicazione (N=1) che ha riportato i risultati di un intervento basato sulla riproduzione di film/cartoni animati, mediante un apparato specificamente disegnato per permettere la visione di video durante la seduta di radioterapia.

In questo studio, i bambini sottoposti a radioterapia potevano scegliere prima del trattamento un film o un cartone da guardare durante il trattamento. La possibilità di scegliere il video aumenta la sensazione di senso di controllo e di padronanza degli

ambienti ospedalieri e dà un senso di tranquillità. Il video è stato utilizzato poi per eseguire un addestramento comportamentale dei bambini (utilizzando come premio la visione del video e premi aggiuntivi come stickers) al mantenimento della posizione immobile richiesta dal trattamento radioterapico. Cartoni animati e film videoregistrati possono infatti essere utilizzati per fornire relax, distrazione e rinforzo positivo continuo quando si addestrano i bambini a collaborare con procedure non di semplice sopportazione per un bambino, come la radioterapia.

In questo studio si è valutato il tasso di sedute radioterapiche eseguite senza necessità di analgo-sedazione. Nove bambini su 11 (81,8%) hanno completato tutto il trattamento senza necessità di andare incontro a sedazione/anestesia generale, mentre 1 bambino (2,5 anni) ha necessitato di anestesia generale con intubazione ed un altro bambino ha necessitato di sedazione durante la maggior parte dei trattamenti riuscendo a completare senza sedazione solo gli ultimi 10 trattamenti su 31. Il tasso di successo globale dell'intervento è stato del 90,9%, tuttavia, a causa della mancanza di un braccio di controllo, non è stato possibile valutare in maniera chiara quale sia stato il possibile impatto dell'intervento.

Tabella IV. Articoli che presentano interventi di riproduzione di film.

<i>Autore anno, luogo</i>	<i>Tipo di studio</i>	<i>Campione</i>	<i>Interventi</i>	<i>Misurazione dei risultati</i>	<i>Risultati principali</i>
Slifer (1996) USA	Studio prospettico a singolo braccio Monocentrico	11 bambini (8 con tumori solidi) 2,5-7 anni	Addestramento comportamentale con utilizzo di riproduzione di video	tassi di analgo sedazione S/A	9/11 bambini (81,8%) non sedati, 1 bambino non sedato per gli ultimi 10 trattamenti su 31 = tasso di successo del 90,9%.

5. DISCUSSIONE

La radioterapia rappresenta uno dei principali pilastri del trattamento loco regionale dei tumori solidi localizzati ed è parte integrante del trattamento di molte neoplasie dell'età pediatrica. Tuttavia, la necessità di rimanere immobili per periodi prolungati e ripetuti pone particolari complessità nel paziente pediatrico ed alla somministrazione della radioterapia possono associarsi difficoltà nel rimanere immobili, esperienze mediche negative, ed emozione negative da parte sia del paziente che dei genitori (spesso di ansia e angoscia). Spesso, soprattutto nei pazienti più giovani, si rende quindi necessario l'utilizzo di una analgesedazione, al fine di poter completare il programma radioterapico. Tuttavia, questa scelta presenta delle rilevanti ricadute cliniche, anche potenzialmente negative. Pertanto, vi è la necessità di mettere in atto, per quanto possibile, interventi non farmacologici volti a supportare i bambini che devono andare incontro a trattamenti radioterapici.

In questo contesto, la presente revisione bibliografia si è concentrata sull'identificare possibili interventi non farmacologici volti al supporto del paziente oncologico pediatrico ed alla riduzione del suo distress ed i dati relativi alla loro efficacia nel ridurre il distress e la necessità di andare incontro ad analgesedazione al momento dello svolgimento della seduta di radioterapia.

Attualmente, la ricerca sull'argomento presenta ancora notevoli lacune (con solo un numero relativamente esiguo di studi pubblicati) e la qualità complessiva degli studi è risultata complessivamente piuttosto bassa, con solo 2 studi clinici randomizzati riportati, uno dei quali di piccolissime dimensioni (11 pazienti inclusi). La maggior parte degli studi analizzati sono stati infatti studi retrospettivi monocentrici.

Va inoltre segnalato che solo due studi, uno sulla musicoterapia ed uno sull'utilizzo di video, hanno analizzato un intervento ben definito e focalizzato, mentre la maggior parte degli studi hanno preso in considerazione interventi di tipo psicoeducazionale che integravano diversi tipi di approcci e di interventi, mancando talvolta di un chiaro quadro metodologico e risultando pertanto generici e poco specifici. Sebbene tre studi (Grissom et al., 2016; Klosky et al., 2004; Tsai et al., 2013) abbiano fornito un

fondamento teorico dell'intervento proposto, non hanno dettagliato i framework utilizzati, rendendo difficile comprendere i meccanismi di cambiamento sottesi e se vi fossero alcuni specifici tipi di intervento che si associassero con un miglior outcome.

Sei studi, che hanno valutato un intervento di tipo psicoeducazionale, hanno riportato una significativa associazione tra l'intervento e migliori outcome clinici.

Tuttavia, un solo studio, peraltro non randomizzato, ha descritto livelli di ansia dei bambini, valutati utilizzando la scala FAS, dopo l'intervento significativamente più bassi di quelli del gruppo di controllo (Tsai et al., 2013). Tuttavia, lo stesso studio non ha identificato significative differenze negli score post-intervento della scala BYAI, sottolineando pertanto come la scala utilizzata sulla valutazione possa potenzialmente impattare sull'outcome osservato. In tale contesto, va sottolineato come un secondo studio prospettico caso-controllo (Engvall et al, 2018) che valutava un intervento psicoeducazionale con diversa metodologia (HUGO) non abbia identificato significative differenze nei livelli di ansia valutati con scala FAS (3-10 anni) e scala VAS-A (>10 anni) tra i bambini che avevano ricevuto l'intervento e quelli che non lo avevano ricevuto, mentre il solo studio randomizzato che è andato a valutare un intervento di tipo psicoeducazionale (Klosky et al., 2004) non ha identificato significative differenze tra i due gruppi (in questo caso veniva però utilizzata una ulteriore scala per la valutazione del distress (OSBD, Observation Scale of Behavioural Distress). Da questa analisi, appare quindi chiaro come la valutazione dell'ansia e del distress sia stata valutata solo in un numero ridotto di studi, e come tale valutazione sia stata condotta utilizzando una varietà di metodi di misurazione (scale) diversi, complicando pertanto ulteriormente il confronto tra i vari studi. Tuttavia, l'associazione osservata nello studio di Tsai et al. (2013) tra interventi di tipo psicoeducativo (basati sul gioco terapeutico) e minori livelli di ansia, seppur non confermata da altri studi, merita di essere approfondita in futuri studi randomizzati di maggior dimensioni.

Un maggior numero di studi è andato a valutare invece l'impatto degli interventi analizzati sulla necessità o meno di ricevere analgesia (tassi S/A). In questo contesto, degli otto studi che sono andati a valutare l'utilizzo di interventi psicoeducativi solo due studi hanno riportato differenze significative nei tassi S/A

(Scott et al., 2002; Haerberli et al., 2008), mentre uno studio aggiuntivo (Grissom et al., 2016), condotto tuttavia solo su pazienti pediatriche con neoplasie cerebrali, ha osservato una significativa associazione tra ogni sessione aggiuntiva di intervento ed tra ogni minuto aggiuntivo di intervento ed un aumento della probabilità di ricevere una sedazione parziale invece che una sedazione completa. In aggiunta a questi, lo studio condotto da Clerici et al (2021) ha identificato un tasso numericamente inferiore di pazienti trattati con S/A tra quelli gestiti utilizzando il protocollo SIESTA rispetto a quelli gestiti precedentemente. Gli altri 4 studi invece non hanno identificato significative variazioni nei tassi di S/A nei pazienti che avevano ricevuto intervento psicoeducativo. In aggiunta a ciò, alcuni studi retrospettivi/prospettici senza gruppo di controllo (Mizumoto et al, 2015; Engvall et al, 2018) hanno evidenziato una diminuzione dell'ansia e/ dei tassi di analgesedazione negli ultimi giorni di trattamento radioterapico, ma ciò non implica necessariamente che tali cambiamenti siano attribuibili all'intervento. Ad esempio, nello studio di Engvall et al. (2018) si sono osservati score di ansia FAS/VAS-A inferiori alla fine della radioterapia rispetto all'inizio dello studio sia tra i bambini che ricevevano l'intervento che tra quelli che non lo ricevevano suggerendo che vi possa essere un calo "spontaneo" nei livelli di ansia man mano che il bambino familiarizza con la situazione ed il trattamento radioterapico.

I due studi che sono andati a valutare il potenziale impatto di musicoterapia e dell'utilizzo di riproduzione di video hanno purtroppo incluso un numero molto limitato di pazienti (11 pazienti in ciascun studio), rendendo pertanto molto difficile valutare quale potesse essere il reale impatto dell'intervento.

In generale, sebbene alcuni di essi abbiano riportato significative associazioni tra l'intervento ed un miglioramento degli outcome clinici (intesi come minori livelli di ansia e/o minori tassi di S/A), i risultati di questi studi devono essere interpretati con cautela, data la scarsa qualità e le limitazioni metodologiche. Tutti gli studi nella revisione erano monocentrici e non sempre era chiaro se il gruppo di controllo presentasse caratteristiche diverse che potessero spiegare le differenze osservate. Inoltre, alcuni studi hanno incluso solo pazienti pediatriche con neoplasie cerebrali (Tsai et al., 2013 e Grissom et al., 2016), quindi non è detto che i risultati siano estendibili a pazienti con altri tipi di neoplasie.

Questa revisione della letteratura ha pertanto evidenziato come siano necessarie ulteriori ricerche, caratterizzate da maggior rigore metodologico (e.g. studi randomizzati multicentrici) e di maggiori dimensioni, al fine di identificare quale possa essere il miglior tipo di intervento che possa permettere di ridurre il disagio psicologico nei bambini in trattamento radioterapico. Un intervento specificamente mirato all'ansia sarebbe particolarmente utile, e occorre isolare i meccanismi di cambiamento dello stato di distress per garantire l'efficacia delle future strategie terapeutiche.

6. CONCLUSIONI

La maggior parte degli interventi nella gestione dell'ansia e del disagio in ambito radioterapico non è supportata da una base teorica solida e tende a essere generica, senza delineare processi chiave. Questa revisione suggerisce la necessità di approfondire gli approcci di tipo psico-educazionale, ad esempio basati sul gioco terapeutico.

In questo contesto, è fondamentale condurre ricerche approfondite su interventi con una solida base teorica ed un maggior rigore metodologico, garantendo al contempo la loro fattibilità in ambienti clinici complessi, al fine di supportare l'utilizzo dei migliori interventi di supporto nell'ambito della radioterapia pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

Barry P, O'Callaghan C, Wheeler G, Grocke D. Music therapy CD creation for initial pediatric radiation therapy: a mixed methods analysis. *J Music Ther.* 2010 Fall;47(3):233-63. doi: 10.1093/jmt/47.3.233. PMID: 21275334.

Clerici CA, Ferrari A, Pecori E, Diletto B, Alessandro O, Pagani Bagliacca E, Veneroni L, Podda MG, Poli A, Boni E, Gasparini P, Carabelli G, Frasca S, Massimino M, Gandola L. Age-appropriate multidisciplinary approach to young children with cancer undergoing radiotherapy: The SIESTA procedure. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Jan;68(1):e28650. doi: 10.1002/pbc.28650. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32779871.

Córdoba Rovira SM, Inarejos Clemente EJ. Childhood rhabdomyosarcoma. *Radiologia.* 2016 Nov-Dec;58(6):481-490. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2016.09.003. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27810092.

Constine LS, Ronckers CM, Hua CH, Olch A, Kremer LCM, Jackson A, Bentzen SM. Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): An International Collaboration to Analyse Normal Tissue Radiation Dose-Volume Response Relationships for Paediatric Cancer Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019 Mar;31(3):199-207. doi: 10.1016/j.clon.2019.01.002. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30670336; PMCID: PMC7556704.

Dumba M, Jawad N, McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. *Cancer Imaging.* 2015 Apr 8;15(1):5. doi: 10.1186/s40644-015-0040-6. PMID: 25889326; PMCID: PMC4446071.

Engvall G, Lindh V, Mullaney T, Nyholm T, Lindh J, Ångström-Brännström C. Children's experiences and responses towards an intervention for psychological preparation for radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2018 Jan 22;13(1):9. doi: 10.1186/s13014-017-0942-5. PMID: 29357940; PMCID: PMC5778737.

Fayzullina D, Tsibulnikov S, Stempen M, Schroeder BA, Kumar N, Kharwar RK, Acharya A, Timashev P, Ulasov I. Novel Targeted Therapeutic Strategies

for Ewing Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 14;14(8):1988. doi: 10.3390/cancers14081988. PMID: 35454895; PMCID: PMC90326

Fischer C, Petriccione M, Donzelli M, Pottenger E. Improving Care in Pediatric Neuro-oncology Patients: An Overview of the Unique Needs of Children With Brain Tumors. *J Child Neurol*. 2016 Mar;31(4):488-505. doi: 10.1177/0883073815597756. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26245798; PMCID: PMC5032907.

Grissom S, Boles J, Bailey K, Cantrell K, Kennedy A, Sykes A, Mandrell BN. Play-based procedural preparation and support intervention for cranial radiation. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2421-7. doi: 10.1007/s00520-015-3040-y. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26634562; PMCID: PMC5053392.

Haerberli S, Grotzer MA, Niggli FK, Landolt MA, Linsenmeier C, Ammann RA, Bodmer N. A psychoeducational intervention reduces the need for anesthesia during radiotherapy for young childhood cancer patients. *Radiat Oncol*. 2008 Jun 4;3:17. doi: 10.1186/1748-717X-3-17. PMID: 18522761; PMCID: PMC2430970.

Hameed M. Small round cell tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Feb;131(2):192-204. doi: 10.5858/2007-131-192-SRCTOB. PMID: 17284103.

Klosky JL, Tyc VL, Srivastava DK, Tong X, Kronenberg M, Booker ZJ, de Armendi AJ, Merchant TE. Brief report: Evaluation of an interactive intervention designed to reduce pediatric distress during radiation therapy procedures. *J Pediatr Psychol*. 2004 Dec;29(8):621-6. doi: 10.1093/jpepsy/jsh064. PMID: 15491984.

Lutz K, Jünger ST, Messing-Jünger M. Essential Management of Pediatric Brain Tumors. *Children (Basel)*. 2022 Apr 2;9(4):498. doi: 10.3390/children9040498. PMID: 35455542; PMCID: PMC9031600.

Merchant TE, Hodgson D, Laack NN, Wolden S, Indelicato DJ, Kalapurakal JA; COG Radiation Oncology Discipline Committee. Children's Oncology

Group's 2013 blueprint for research: radiation oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):1037-43. doi: 10.1002/pbc.24425. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23255526; PMCID: PMC4709221.

Mizumoto M, Oshiro Y, Ayuzawa K, Miyamoto T, Okumura T, Fukushima T, Fukushima H, Ishikawa H, Tsuboi K, Sakurai H. Preparation of pediatric patients for treatment with proton beam therapy. *Radiother Oncol*. 2015 Feb;114(2):245-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.007. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25620062.

O'Connor M, Halkett GK. A systematic review of interventions to reduce psychological distress in pediatric patients receiving radiation therapy. *Patient Educ Couns*. 2019 Feb;102(2):275-283. doi: 10.1016/j.pec.2018.09.023. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30318385.

Oh TK, Lee SJ, Kim JH, Park B, Eom W. The administration of high-dose propofol sedation with manual and target-controlled infusion in children undergoing radiation therapy: a 7-year clinical investigation. *Springerplus*. 2016 Mar 25;5:376. doi: 10.1186/s40064-016-2011-1. PMID: 27066383; PMCID: PMC4808074.

Ozair, A., Khan, E., Bhat, V., Faruqi, A., & Nanda, A. (2022). *Pediatric Brain Tumors: From Modern Classification System to Current Principles of Management*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.100442.

Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2008 Feb;55(1):97-120, x. doi: 10.1016/j.pcl.2007.10.014. PMID: 18242317.

Phuong C, Qiu B, Mueller S, Braunstein SE. Precision based approach to tailoring radiotherapy in the multidisciplinary management of pediatric central nervous system tumors. *J Natl Cancer Cent*. 2023 Apr 6;3(2):141-149. doi: 10.1016/j.jncc.2023.03.001. PMID: 39035723; PMCID: PMC11256719.

Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Jan 23;2:6. doi: 10.1186/1750-1172-2-6. PMID: 17244349; PMCID: PMC1794406.

Scott L, Langton F, O'Donoghue J. Minimising the use of sedation/anaesthesia in young children receiving radiotherapy through an effective play preparation programme. *Eur J Oncol Nurs*. 2002 Mar;6(1):15-22. doi: 10.1054/ejon.2001.0162. PMID: 12849605.

Shiminski-Maher T. Brain tumors in childhood: implications for nursing practice. *J Pediatr Health Care*. 1990 May-Jun;4(3):122-30. doi: 10.1016/0891-5245(90)90049-c. PMID: 2189980.

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.

Slifer KJ. A video system to help children cooperate with motion control for radiation treatment without sedation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 1996 Apr;13(2):91-7. doi: 10.1177/104345429601300208. PMID: 8854992.

Tree AC, Harding V, Bhangu A, Krishnasamy V, Morton D, Stebbing J, Wood BJ, Sharma RA. The need for multidisciplinary in specialist training to optimize future patient care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Aug;14(8):508-517. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.185. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27898067; PMCID: PMC7641875.

Tsai YL, Tsai SC, Yen SH, Huang KL, Mu PF, Liou HC, Wong TT, Lai IC, Liu P, Lou HL, Chiang IT, Chen YW. Efficacy of therapeutic play for pediatric brain tumor patients during external beam radiotherapy. *Childs Nerv Syst*. 2013 Jul;29(7):1123-9. doi: 10.1007/s00381-013-2099-3. Epub 2013 Apr 13. PMID: 23584615.

Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, Collaud S, de Álava E, DuBois SG, Hards J, Hartmann W, Kovar H, Metzler M, Shulman DS, Streitbürger A, Timmermann B, Toretsky JA, Uhlenbruch Y, Vieth V, Grünewald TGP, Dirksen U. Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2021 Apr 14;10(8):1685. doi: 10.3390/jcm10081685. PMID: 33919988; PMCID: PMC8071040.

SITOGRAFIA

Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS, (2020) (2023) <https://www.airc.it/>

Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro IARC, (2022) <https://www.iarc.who.in>