



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

La gestione infermieristica del paziente pediatrico con
tumore cerebrale sottoposto a trattamento chemioterapico
con Thiotepa. Revisione della letteratura

Relatore:
Dott.ssa Silvia Giacomelli

Tesi di Laurea di:
Camilla Pacenti

A.A. 2020/2021

A Lisa,

*"I giganti sono tali
per la grandezza delle loro opere,
non per quella dei loro corpi."*

INDICE

1. IL TUMORE CEREBRALE	5
1.1 COS'È E QUALI SONO LE NEOPLASIE CANDIDABILI A TRAPIANTO.....	5
1.2 IL MEDULLOBLASTOMA	6
1.3 PRESENTAZIONE CLINICA	10
1.4 DIAGNOSI E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO	10
1.5 TRATTAMENTO.....	11
2. IL TRAPIANTO	14
2.1 COS'È E COME CLASSIFICARLO.....	14
3. IL THIOTEPA	17
3.1 COS'È E COME VIENE UTILIZZATO	17
3.2 FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA.....	19
3.3 EFFETTI COLLATERALI.....	20
4. GESTIONE INFERMIERISTICA DEL PAZIENTE PEDIATRICO	25
4.1 NURSING DEL PAZIENTE PEDIATRICO ONCOEMATOLOGICO.....	25
5. REVISIONE DELLA LETTERATURA	30
5.1 OBIETTIVO.....	30
5.2 MATERIALI E METODI	30
5.3 RISULTATI	32
5.4 CONCLUSIONI.....	34
CONCLUSIONI.....	35
ALLEGATI	37
ACRONIMI.....	38
BIBLIOGRAFIA	39
SITOGRAFIA	39
RINGRAZIAMENTI.....	43

ABSTRACT

La scelta di trattamento nei bambini con alcune tipologie di tumore cerebrale, tra cui il medulloblastoma, ricade sul trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. Come da indicazioni del protocollo terapeutico, il paziente deve prima sottoporsi ad un trattamento chemioterapico ad alte dosi. Tra i possibili farmaci citotossici utilizzabili a tal scopo, uno in particolare, il Thiotepa, richiede una gestione infermieristica ed una educazione terapeutica al caregiver differenti dalle comuni accortezze riservate ai normali chemioterapici. Attraverso la revisione della letteratura, si valuta se applicando le dovute cure preventive è possibile avere una riduzione, o per lo meno un controllo, sull'incidenza dei casi interessati da effetti collaterali.

OBIETTIVO

Analisi della letteratura riguardo la gestione infermieristica del paziente pediatrico sottoposto a trattamento chemioterapico con Thiotepa, al fine di evidenziare quali attività riducano le complicanze e garantiscano un miglioramento in termini di qualità di vita.

MATERIALI E METODI

Per rispondere al quesito di ricerca è stata condotta una revisione della letteratura attraverso la consultazione di banche dati on-line, quali PubMed e Google Scholar. In aggiunta è stata eseguita poi una ricerca libera in rete al fine di ottenere informazioni riguardanti le caratteristiche dei tumori cerebrali candidati all'utilizzo del Thiotepa e dati concernenti le proprietà farmacologiche dello stesso. I risultati considerati maggiormente eleggibili per questo tipo di studio derivano dai siti AIRC (Associazione italiana Ricerca Cancro) e AIFA (Associazione Italiana del Farmaco). Sono stati inoltre consultati i protocolli medici internazionali di trattamento delle neoplasie cerebrali di interesse, presso la SOD di Oncoematologia Pediatrica del Salesi di Ancona.

RISULTATI

Per la costruzione delle stringhe di ricerca è stato utilizzato il metodo PICOM, escludendo il confronto con altri interventi. Ai 16 articoli ottenuti, sono stati aggiunte informazioni ottenute tramite ricerca libera ed inoltre sono stati consultati vari volumi, in particolare il Manuale di Nursing Pediatrico ed EBMT Handbook, per un totale di 22 fonti.

CONCLUSIONI

Dalle informazioni ottenute tramite revisione della letteratura si evince che con una conoscenza appropriata degli effetti indesiderati legati al Thiotepa e con un'adeguata formazione del personale infermieristico, è possibile ridurre il numero di casi, garantendo così una migliore qualità di vita in termini sia fisici che psicologici.

INTRODUZIONE

Nei pazienti pediatrici con alcune particolari tipologie di tumore cerebrale, come ad esempio il Medulloblastoma o più in generale nei tumori ad alto rischio, la scelta di trattamento può ricadere, secondo le indicazioni dei protocolli nazionali ed internazionali di trattamento, sul trapianto di cellule staminali. Quest'ultimo viene eseguito dopo l'eradicazione della neoplasia, al fine di "riformattare" il sistema immunitario ed abbassare la probabilità di recidiva della stessa. Per poter eseguire il trapianto, associato o meno a radioterapia, è necessario un trattamento chemioterapico ad alte dosi come terapia di condizionamento. Tra i farmaci utilizzati per questo scopo viene utilizzato il Thiotepa, chemioterapico appartenente alla famiglia degli agenti alchilanti. A causa della sua peculiare eliminazione attraverso la cute, il ruolo infermieristico risulta fondamentale, in quanto la maggior parte degli effetti collaterali possibili, sia come numero che come gravità, appaiono in stretta connessione alla modalità di smaltimento dell'organismo. Per questo motivo si è proceduto con la revisione della letteratura ad indicare quali attività risultino le più adeguate a prevenire l'insorgenza di reazioni indesiderate. Sulla base dei testi e degli articoli selezionati durante la ricerca, le attività legate all'igiene della cute, alla sua idratazione, nonché il mantenimento di sistemi di protezione di cute e vie respiratorie del caregiver o di colui che si occupa di assistere il bambino, sono risultate di maggior rilevanza. Naturalmente oltre alle abilità tecniche e ad un percorso formativo professionale adeguato, al professionista della salute vengono inevitabilmente richieste capacità umane e relazionali, sia con il paziente che col genitore. Il rapporto che si crea all'interno di questa "triade" infermiere genitore bambino, deve necessariamente essere un rapporto di fiducia per dare la possibilità all'infermiere di entrare completamente nella routine familiare del paziente ed avere un ruolo di riferimento fondamentale nel processo di cura. Così, attraverso la messa in atto di ascolto attivo, apertura ed empatia il bambino/ragazzo non avrà timore nell'esser sottoposto ad attività mediche in mani "altre" da quelle dei suoi genitori e questi ultimi avranno una maggior predisposizione ad affidare al personale sanitario i propri figli.

1. IL TUMORE CEREBRALE

1.1 Cos'è e quali sono le neoplasie candidabili a trapianto

Il termine "tumore" indica una condizione patologica caratterizzata dalla proliferazione non controllata di cellule che hanno la capacità di infiltrarsi nei normali organi e tessuti dell'organismo, alterandone la struttura ed il funzionamento. In alcuni casi, il cancro si sviluppa anche a distanza dalla malattia primitiva, ed in questo caso si parla solitamente di malattia metastatica o secondaria. "In linea generale distinguiamo tumori del sangue e tumori solidi, che sono caratterizzati da una massa di tessuto compatto. Tra questi ultimi ritroviamo anche i tumori cerebrali, che costituiscono circa il 30% delle neoplasie pediatriche e rappresentano la forma più frequente di tumore solido nell'età compresa tra i 5 e i 10 anni." (Badon P, 2002)¹ Sebbene l'eziologia sia sconosciuta, l'esposizione a vari tipi di radiazioni, in particolare la radioterapia craniale, appare correlata a un'aumentata frequenza di insorgenza di neoplasie cerebrali. Sono state descritte anche numerose alterazioni strutturali e numeriche dei cromosomi correlate alle varie formazioni patologiche, che possono aiutare nell'identificazione della corretta diagnosi. I tumori cerebrali vengono classificati sulla base del tessuto cerebrale di origine o in base alla sede di insorgenza. L'OMS riporta sette classi sulla base istologica, fra cui: tumori Gliali, Oligodendriali, Ependimali, Gliomi Misti, tumori dei Plessi Coriodei, Glioblastoma multiforme, tumori Neuronali, tumori delle cellule Pineali, tumori primitivi di origine neuroectodermica. Per quanto riguarda la modalità con cui si presentano, "sono stati descritti diversi sintomi di tumori cerebrali primari, solitamente derivanti da un aumento della pressione intracranica o da danni al tessuto cerebrale. Fino al 70% dei pazienti ha mal di testa nel corso della malattia, in particolare nelle fasi finali. L'incidenza della cefalea al momento della diagnosi è compresa tra il 23% e il 56%. Possono verificarsi anche crisi epilettiche, specialmente nei pazienti più giovani. Altri sintomi riportati di tumori cerebrali includono confusione, disfasia, emiplegia, emianopsia, debolezza motoria, cambiamento di personalità e perdita di memoria." (Schmidt-Hansen M, 2015)² Ovviamente potranno manifestarsi poi anche sintomi legati alla specifica area di insorgenza del tumore stesso, con manifestazioni proprie della zona interessata.

Una volta valutati i sintomi, sarà poi necessario eseguire degli esami strumentali per poter effettuare una diagnosi certa di tumore, in quanto i sintomi a volte possono essere poco specifici o comuni anche ad altre patologie. Seguirà a sua volta una stratificazione del rischio, che comporterà l'ingresso in uno specifico protocollo di trattamento composto da chemioterapie, radioterapie e/o chirurgia a seconda dei casi e dell'operabilità del tumore stesso. "Sebbene ad oggi i risultati pubblicati non mostrino un beneficio inequivocabile per consolidamento con terapia ad alte dosi, bambini e adolescenti con tumori solidi potrebbero essere sottoposti a HSCT autologo dopo chemioterapia ad alte dosi nell'ambito di studi di ricerca clinica, preferibilmente come parte delle strategie di trattamento di prima linea nelle seguenti situazioni:

- Neuroblastoma (alto rischio)
- Sarcoma di Ewing (alto rischio)
- Tumori cerebrali: bambini con medulloblastoma e gliomi di alto grado responsivi alla chemioterapia per tentare di evitare o posticipare la radioterapia
- Sarcoma dei tessuti molli: stadio IV o in recidiva responsiva
- Tumori a cellule germinali: dopo una ricaduta o con progressiva patologia
- Tumore di Wilms: ricaduta
- Sarcoma osteogenico: il valore del trapianto non è ancora chiaro" (Ljungman P, 2010)³

Possiamo dire quindi che nei casi sopraelencati, sebbene non sia la terapia d'elezione, viene considerata anche l'opzione di eseguire un trapianto. Nel nostro caso, essendo questa una tesi rivolta ai tumori cerebrali del bambino, andremo di seguito a considerare e discutere in particolare del medulloblastoma.

1.2 Il medulloblastoma

"Il Medulloblastoma è un tumore del sistema nervoso centrale che fa parte dei tumori embrionali. E' la tipologia più frequente e si forma nel cervelletto, struttura localizzata alla base del cervello, responsabile di molteplici attività, tra le quali la coordinazione dei movimenti. I tumori embrionali rappresentano circa il 4% delle neoplasie infantili.

L'incidenza è leggermente più alta tra i maschi rispetto alle femmine ed è aumentata nei bambini piccoli. Sono maggiormente a rischio i pazienti affetti da malattie genetiche, come la sindrome di Turcot, di Gorlin, di Li-Fraumeni e altre più rare." (AIRC, 2019)⁴ "Storicamente, l'età alla diagnosi e l'estensione della malattia sono maggiormente associati alla prognosi, con pazienti più giovani e con una malattia avanzata di fronte ad una prognosi peggiore dei pazienti più anziani e con malattia limitata. Recentemente, la prognosi pre-trattamento del medulloblastoma è stata ridefinita dalla classificazione istopatologica nelle seguenti varianti: medulloblastoma a grandi cellule, medulloblastoma anaplastico, medulloblastoma desmoplastico o nodulare e medulloblastoma con nodularità estensiva. Per le ultime due varianti è stata dimostrata una prognosi significativamente superiore nei bambini più giovani se comparata alle varianti a grandi cellule e anaplastiche. Gli approfondimenti più recenti riguardo la biologia del medulloblastoma si sono verificati a livello molecolare, con conseguente loro categorizzazione nei seguenti sottogruppi molecolari: WNT, SHH, gruppo 3 e gruppo 4. Ogni sottogruppo è caratterizzato da un insieme unico di genetica ed espressione genica così come caratteristiche demografiche e cliniche. Sebbene questa informazione non venga ancora usata per stratificare il rischio nei trial clinici, le evidenze suggeriscono che la prognosi sia strettamente correlata con l'associazione al sottogruppo." (De Braganca K.C, 2017)⁵ "I medulloblastomi attivati da WNT, che si verificano quasi esclusivamente nei bambini più grandi e nei giovani adulti, hanno caratteristiche cliniche, radiologiche e biologiche uniche, tra cui un'origine vicina al tronco cerebrale e una predisposizione all'emorragia hanno una prognosi eccellente se trattati con dosi standard di radioterapia craniospinale e chemioterapia dopo l'intervento. I medulloblastomi attivati da SHH, che predominano nei bambini di età inferiore ai 3 anni e nei giovani adulti, rappresentano uno dei sottogruppi più eterogenei e meglio caratterizzati clinicamente e molecolarmente. L'incorporazione di nuovi agenti e/o importanti cambiamenti nelle strategie di trattamento per i pazienti con medulloblastoma di gruppo 3 e 4 di nuova diagnosi è in ritardo rispetto a quella per i pazienti con tumori attivati da WNT e SHH. Complessivamente, sebbene la sopravvivenza a 5 anni per i bambini più grandi (≥ 5 anni di età alla diagnosi) con medulloblastoma sia superiore al 75% negli Stati Uniti, terapie innovative sono assolutamente necessarie per diversi sottogruppi di pazienti definiti a livello molecolare,

che continuano ad avere prognosi povere. La prognosi è ancora peggiore per i bambini con medulloblastoma ricorrente. Solo una piccola minoranza può essere curata anche con l'uso di terapie multimodali come la chemioterapia ad alte dosi e il salvataggio delle cellule staminali. I pazienti che non sono stati sottoposti a radioterapia iniziale, in particolare i bambini più piccoli, possono ancora essere curati utilizzando questa modalità di trattamento con o senza chemioterapia." (Pollack I.F, 2019)⁶

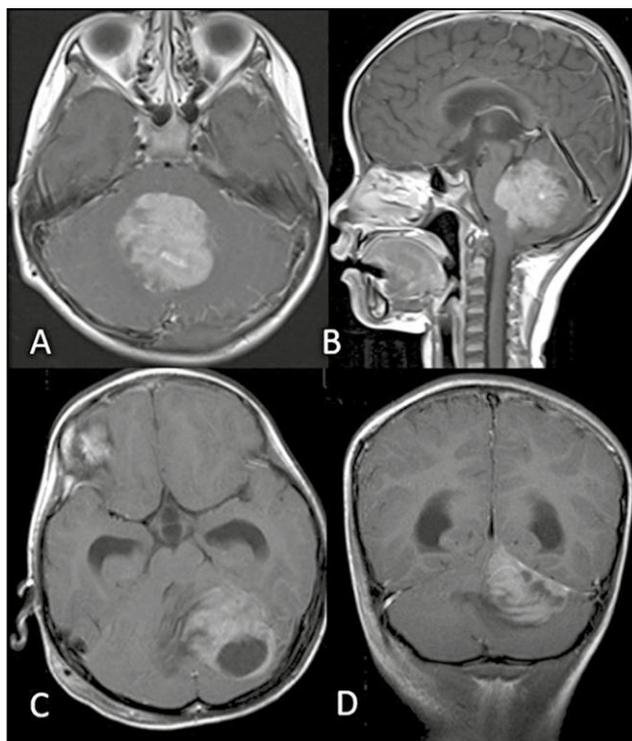


Figura 1: Visualizzazione di un medulloblastoma tramite tomografia computerizzata in varie proiezioni

Subgroup	WNT		SHH				Group 3			Group 4			
Incidence	10%		30%				25%			35%			
Subtype	WNT α	WNT β	SHH α	SHH β	SHH γ	SHH δ	Group 3α	Group 3β	Group 3γ	Group 4α	Group 4β	Group 4γ	
Gender													
Subtype proportion													
Age	3-17	>10	3-17	0-3	0-3	>17	0-10	3-17	0-10	3-17	3-17	3-17	
Metastases	9%	21%	20%	33%	9%	9%	43%	20%	40%	40%	40%	40%	
5 year survival	97%	100%	70%	70%	90%	90%	65%	55%	40%	65%	75%	80%	
Copy Number Changes	6-		MYCN amp, GLI2 amp, YAP1 amp		PTEN Loss	Balanced genome	10q22, 11q23.3	7*, 8, 10, 11*, i17q	OTX2 gain, DDX3 loss	MYC amp	MYCN amp, CDK6 amp	SNCAIP dup	CDK6 amp
Other events			TP53 mutations				TERT promotor mutations		High GFI1/1B expression				
Histology	Classic, LCA(rare)		Desmoplastic, Nodular Classic, LCA				Classic, LCA			Classic, LCA			
Classic			Desmoplastic/ Nodular				Extensive nodularity			LCA			
	40x		20x				10x			20x			

Figura 1 : Classificazione dei quattro sottogruppi di medulloblastoma con relative frequenze e tipologie istologiche

1.3 Presentazione clinica

"In accordo con il relativo grado di crescita rapida, i pazienti con medulloblastoma presentano comunemente sintomi che si evolvono in un periodo che va da alcune settimane a mesi. Si riscontrano frequentemente un insieme di segni e sintomi di disfunzione cerebrale e aumento della pressione intracranica. I sintomi classici di aumento della pressione intracranica includono irritabilità, letargia, nausea e vomito, mal di testa la mattina, anoressia e cambi nel comportamento. I segni di coinvolgimento cerebrale possono differire a seconda dell'area interessata dalla lesione. I tumori cerebellari della linea mediana hanno maggiori probabilità di provocare atassia del tronco (con compromissione dell'andatura) rispetto ai tumori dell'emisfero cerebellare che sono più comunemente associati all'atassia appendicolare (che si manifesta invece con difficoltà nei movimenti alternati rapidi). In aggiunta, il coinvolgimento del nervo cranico si potrebbe presentare o come il risultato di un coinvolgimento diretto di questi nervi o come conseguenza dell'incremento della pressione intracranica. Nel caso in cui siano presenti metastasi, i sintomi osservati sono legati alla localizzazione del coinvolgimento metastatico." (De Braganca K.C, 2017)⁵

1.4 Diagnosi e stratificazione del rischio

Qualora dovessero esser presenti i sintomi sopra elencati, il medico va a "valutare la funzionalità del cervello e del midollo spinale tramite esame neurologico. Vengono valutati i riflessi, la coordinazione, l'equilibrio, la sensibilità, la forza muscolare e altro ancora. Se dall'esame risultano delle anomalie, interviene un neuropsichiatra infantile o un neurologo che effettua un esame più approfondito e richiede alcuni esami strumentali. I più comuni sono la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata. La risonanza permette di visualizzare le parti interne, tra cui i tumori, utilizzando campi magnetici. Si ottengono immagini molto precise e non c'è esposizione alle radiazioni ionizzanti. L'esame richiede però un tempo piuttosto lungo in cui il paziente deve stare fermo, per questo nei bambini più piccoli a volte si somministrano sedativi. La tomografia computerizzata invece utilizza i raggi X per ottenere immagini dei tessuti interni. E' più rapida ma meno sensibile rispetto alla risonanza magnetica ed espone i pazienti a radiazioni ionizzanti.

Per stabilire il tipo di tumore, se la localizzazione lo rende possibile, bisogna ottenere del materiale neoplastico da analizzare dal punto di vista morfologico e biomolecolare. Se il neurochirurgo valuta che il tumore possa essere asportato del tutto o in larga parte, procede all'asportazione dopo aver valutato l'eventuale disseminazione del medulloblastoma all'interno del sistema nervoso centrale con lo studio del liquido cefalorachidiano mediante puntura lombare (rachicentesi), risonanza magnetica dell'encefalo e del midollo spinale." (AIRC, 2019)⁴ "Storicamente i criteri per stratificare il rischio del medulloblastoma riguardano l'età, la presenza di metastasi, l'estensione della resezione, i sottotipi istologici e in alcuni casi anche le aberrazioni genetiche. Nel 2015 si è tenuta una conferenza a Heidelberg con l'obiettivo di affinare ulteriormente la stratificazione del rischio nel contesto dei sottogruppi e concordare una definizione dei gruppi di rischio dei medulloblastoma non-infant, ovvero nell'età 3-17. I seguenti gruppi di rischio sono stati definiti sulla base degli attuali tassi di sopravvivenza: basso rischio (>90% di sopravvivenza), rischio standard (75-90% di sopravvivenza), alto rischio (50-75% di sopravvivenza) e rischio molto alto (<50% di sopravvivenza). Il risultato complessivo è intermedio a seconda della fascia d'età. I bambini più piccoli hanno un esito più favorevole." (Ramaswamy V, 2017)⁷

1.5 Trattamento

"La terapia del medulloblastoma si è evoluta per includere chirurgia, radioterapia e chemioterapia adiuvante. E' raccomandato che tutti vengano sottoposti alla massima resezione chirurgica. Eseguendo una radioterapia post operatoria in pazienti che hanno raggiunto una resezione totale o quasi, è stato visto che hanno una sopravvivenza complessiva superiore se comparata ai pazienti che vengono sottoposti alla sola biopsia. Al di là della resezione chirurgica, gli standard attuali di radioterapia e gestione medica variano in base all'estensione della malattia e all'età, basati rispettivamente sul rischio di recidiva e sugli effetti neurocognitivi dovuti alla radioterapia. Come è stato dimostrato per migliorare significativamente i risultati, la chemioterapia adiuvante è raccomandata in tutti i pazienti. I pazienti che hanno tre anni o più vengono stratificati o come medio rischio, o come alto rischio in base al volume residuo della massa nel post operatorio e alla presenza o assenza di metastasi.

I bambini a rischio medio sono coloro che hanno meno di 1,5 cm² di superficie di malattia residua e non hanno evidenza di malattia disseminata. Al contrario l'alto rischio sono quei bambini con più di 1.5 cm² di superficie residua di malattia o presenza di metastasi." (De Braganca KC, 2017)⁵ I bambini con più di tre anni la cui patologia è stratificata come rischio standard, vengono trattati con una irradiazione craniospinale e alla fossa posteriore dell'encefalo. Successivamente a questa viene eseguita una chemioterapia di circa un anno comprensiva di farmaci quali Cisplatino, Lomustina o Ciclofosfamide e Vincristina. Coloro che sono invece classificati come alto rischio, successivamente al trattamento chirurgico, vengono sottoposti ad irradiazione (con un dosaggio superiore in particolare nella fossa posteriore dell'encefalo e nelle zone interessate da metastasi) e a chemioterapia adiuvante con Cisplatino, Ciclofosfamide e Vincristina. In alternativa è possibile eseguire un trattamento chemioterapico ad alte dosi come terapia di condizionamento prima di eseguire il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. Discorso differente riguarda invece i pazienti con un'età inferiore ai tre anni, in quanto la radioterapia ha un ruolo principale nel trattamento di questo tipo di neoplasia, ma allo stesso tempo c'è "preoccupazione per gli effetti collaterali su encefali ancora immaturi, tanto che i nuovi protocolli hanno tentato di ridurre o addirittura eliminare l'utilizzo della radioterapia." (Bouffet E, 2019)⁸ Gli effetti collaterali di una radioterapia eseguita in un encefalo ancora immaturo "possono causare disturbi generali (nausea e stanchezza), ma anche più specifici, la cui entità dipende dall'intensità della dose di irradiazione erogata e dalla durata del trattamento. Gli effetti collaterali tendono ad acuirsi nel corso del trattamento, persistono più o meno per una settimana dopo la sua conclusione e poi cominciano gradualmente ad attenuarsi fino a scomparire" (AIMAC, 2015)⁹ Tra questi troviamo appunto nausea, vomito, difficoltà a deglutire, stanchezza, caduta dei capelli e reazioni cutanee. In questo caso quindi, per limitare questi effetti indesiderati, la terapia sarà preferibilmente chirurgica e chemioterapica.

"La chemioterapia ad alte dosi è usata in due modi nei pazienti con medulloblastoma: come terapia di salvataggio quando il trattamento convenzionale è fallito e come terapia alternativa all'irradiazione craniospinale nei bambini molto piccoli per evitare gli effetti collaterali deleteri sullo sviluppo del cervello e del midollo spinale.

La struttura specifica dell'endotelio capillare dentro il sistema nervoso centrale, chiamata barriera ematoencefalica, è un contrasto fisiologico che impedisce ai farmaci di raggiungere il cervello. L'utilizzo di alte dosi può aumentare la distribuzione dei farmaci antitumorali che a dosaggi convenzionali non la attraverserebbero. In aggiunta, per i farmaci con una miglior distribuzione cerebrale, l'utilizzo di alte dosi permette il raggiungimento di alte concentrazioni all'interno del tumore." (Kalifa C, 1999)¹⁰

2. IL TRAPIANTO

2.1 Cos'è e come classificarlo

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche è una procedura in cui il sistema ematopoietico viene interamente sostituito dalle cellule di un donatore compatibile. "La classificazione viene fatta in base allo scopo, all'origine delle cellule e al tipo di donatore.

In base allo scopo:

1. Salvare un paziente con cancro dagli effetti tossici della chemioterapia ad alte dosi +/- radioterapia (autologo o allogenico)
2. Correggere una grave malattia del sangue congenita o acquisita sostituendo il sistema ematopoietico del paziente con quello del donatore (allogenico)
3. Aumentare il controllo di una malattia mediante meccanismi di effetto alloimmune della reazione del trapianto contro l'ospite (allogenico)
4. Reimpostare il sistema immunitario per abolire l'autoimmunità (autologo o allogenico)

In base all'origine:

1. Midollo osseo, raccolto attraverso multiple punture e aspirazioni dalle creste iliache posteriori
2. Cellule staminali periferiche, ottenute tramite leucoaferesi dopo aver somministrato fattori di crescita dei granulociti
3. Sangue placentare, ottenuto dal cordone ombelicale al momento del parto

In base al tipo di donatore:

1. Autologo: le cellule vengono prese dal paziente stesso
2. Allogenico: le cellule sono ottenute da un donatore
 - a. sinergico, da gemello omozigote compatibile

- b. familiare non compatibile: è un membro della famiglia parzialmente compatibile
- c. compatibile non familiare
- d. non compatibile, non familiare" (Barriga F, 2012)¹¹

Qualora si scelga l'allogeneico, è importante verificare la compatibilità tra il sistema di antigeni del donatore e quello del ricevente. Questi dipendono dai markers, ovvero elementi con caratteristiche molecolari diverse, propri di ogni tessuto. In particolare si trovano sui globuli bianchi uniti in coppie, denominate loci, ereditate una da parte materna e l'altra paterna, motivo per cui di solito si ricerca come primo donatore possibile un familiare. "Per innestare con successo le cellule allogeniche, un paziente deve ricevere prima una qualche forma di terapia immunoablattiva o regime di condizionamento pre-trapianto. Di solito questo è compiuto da una chemioterapia ad alte dosi o una radioterapia diretta a tutto il corpo." (Barriga F, 2012)¹¹ "Il condizionamento è il regime preparatorio che viene somministrato ai pazienti sottoposti a HSCT prima dell'infusione degli innesti di cellule staminali. Storicamente, il condizionamento pre-trapianto doveva:

1. Sradicare la neoplasia ematologica in caso di indicazione maligna per HSCT.
2. Fornire immunosoppressione sufficiente per garantire l'attecchimento e per prevenire sia il rigetto che la GVHD.
3. Fornire nicchie di cellule staminali nel midollo osseo ospite per le nuove cellule staminali.

Alcuni dei composti utilizzati nel condizionamento sono più mieloablattivi (MA) in natura, per esempio Melfalan o Busulfano, mentre alcuni sono più linfodepletori come Fludarabina o Citarabina. Il condizionamento pre-trapianto può includere irradiazione corporea totale (TBI) o in rari e specifici istanze altri tipi di irradiazioni come TLI (total lymphoid irradiation, utilizzata nei linfomi). In alternativa, può essere senza radiazioni, compresa solo la chemioterapia. Non solo i farmaci ma anche il calendario (giorni) di somministrazione e le dosi possono differire nei vari protocolli del regime di condizionamento.

Questi dipendono dal tipo di donatore di HSC. Ad esempio, nel trapianto autologo, il condizionamento consiste nella sola chemioterapia, e in alcuni centri per il trapianto, può includere anche l'irradiazione, mentre nell'allogeneico da donatori non imparentati o non corrispondenti, così come nel trapianto da donatori alternativi, il condizionamento di solito include la sieroterapia. Allo stesso modo, l'intensità del condizionamento è tradizionalmente più alta nel donatore non correlato e non corrispondente. Il regime tiene conto anche della specifica malattia per il quale viene eseguito il trapianto, sia nel trapianto autologo che in quello allogeneico, con l'obiettivo di includere un'efficace chemioterapia. Altri fattori da prendere in considerazione per scegliere il condizionamento ottimale per uno specifico paziente, oltre alla malattia di cui è affetto e il tipo di donatore, sono età, comorbidità e rischio di tossicità organo-specifica. I protocolli di condizionamento differiscono anche tra pediatria e adulti, in quanto in pediatria si dovrebbe dare maggiore enfasi a eventuali problemi di crescita e pubertà. Differisce anche tra disordini non maligni e maligni, ma l'obiettivo principale rimane sempre quello di garantire l'assenza assoluta di GVHD." (Carreras E, 2019)¹² Nel caso del medulloblastoma i farmaci che vengono utilizzati "sono una combinazione di Etoposide, Carmustina e Thiotepa." (Grovas AC, 1999)¹³

3. IL THIOTEPA

3.1 Cos'è e come viene utilizzato

"Il Thiotepa è un agente chemioterapico appartenente alla classe dei farmaci così detti alchilanti, ovvero sostanze che esercitano un'azione tossica a livello cellulare, provocando in tal modo la morte delle cellule neoplastiche." (AIMAC.it, 2016)¹⁴

Gli alchilanti comprendono varie classi di farmaci, quali Mostarde azotate, Achilsolfonati, Nitrosuree, Triazeni ed Etilenimine, di cui fa parte appunto il Thiotepa. Le più importanti attività farmacologiche degli alchilanti sono quelle che alterano i meccanismi della proliferazione cellulare, in particolare la sintesi del DNA e la divisione cellulare. Il bersaglio primario è appunto il DNA, su cui inducono:

- la formazione di un legame covalente con l'atomo di azoto in posizione 7 della guanina
- la formazione di legami crociati tra i filamenti con conseguente frammentazione degli stessi, determinando alterazioni permanenti della struttura e della sequenza del DNA.

La conseguenza del danneggiamento del DNA, è l'induzione dell'apoptosi, ovvero il meccanismo di morte programmata della cellula. La tossicità maggiore degli alchilanti è a livello dei tessuti rapidamente proliferanti, in quanto c'è un numero maggiore di cellule che è in fase di divisione. Non sono farmaci ciclo specifici, per cui possono agire in qualunque fase del ciclo cellulare. Tuttavia di solito la tossicità si manifesta quando la cellula entra in fase S (fase di sintesi del DNA) e di conseguenza, viene fatta arrestare la prosecuzione del ciclo cellulare.

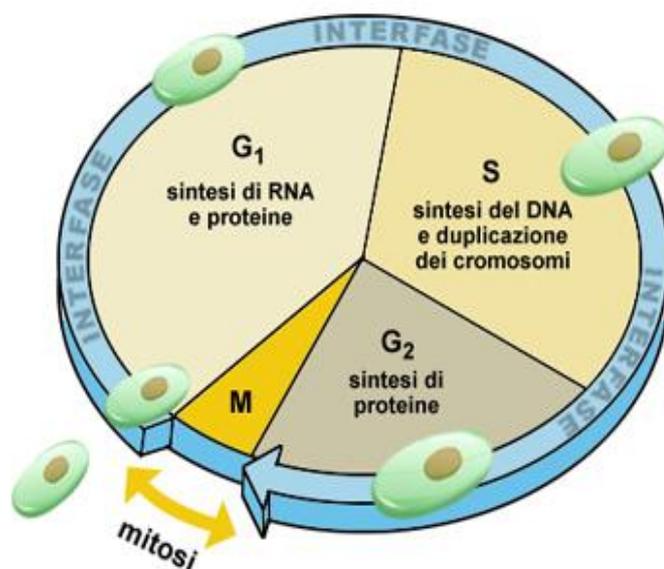


Figura 2: Ciclo cellulare

"La logica per cui è stata studiata la somministrazione di Thiotepa nel trattamento dei tumori del sistema nervoso centrale è legata all'abilità, sia del Thiotepa che del suo metabolita attivo Teka, di attraversare efficacemente la barriera ematoencefalica, producendo nel liquido cefalorachidiano delle concentrazioni quasi identiche a quelle del plasma. In aggiunta a questa logica farmacologica, il Thiotepa ha mostrato un'attività significativa contro le linee cellulari del medulloblastoma sia in vitro che nei modelli di xenotrapianti." (Heideman R.L, 1993)¹⁵ "Nel 2010, il Thiotepa è stato autorizzato dall'Agenzia Europea del farmaco ad essere commercializzato per l'indicazione del trattamento di condizionamento precedente al trapianto autologo o allogenico di cellule staminali ematopoietiche negli adulti e nei pazienti pediatrici" (Kokolo MB, 2014)¹⁶ "I regimi di induzione dati prima del Thiotepa di solito includono alte dosi di Metotrexato. Anche le dosi cumulative di Thiotepa come regime di condizionamento pre-trapianto variano così come i tempi di somministrazione (tra i tre e i nove giorni prima) e la durata della terapia (due o tre giorni). In ogni caso, il Thiotepa viene sempre combinato con almeno un altro farmaco tra Busulfano, Carmustina e/o Ciclofosfamida." (Kokolo MB, 2014)¹⁶

3.2 Farmacocinetica e farmacodinamica

Le modalità di somministrazione sono varie, tra cui:

- endovenosa, preferibilmente tramite un accesso venoso centrale
- intramuscolo
- intratecale, cioè direttamente nel liquido spinale
- intracavitaria, ovvero all'interno di una cavità dell'organismo come l'addome o il torace
- intravesicale, soprattutto per tumore vescicale

"Thiotepa è assorbito dal tratto gastrointestinale in modo incerto, l'instabilità acida impedisce la somministrazione per via orale per cui nel caso del medulloblastoma si preferisce la prima via, ovvero quella endovenosa, nonostante sia legata ad una maggiore probabilità di effetti collaterali. L'infusione nei tumori cerebrali è unica giornaliera per tre giorni consecutivi prima del trapianto, ed ha una durata di 2-4 ore. E' un composto altamente lipofilo. Dopo la somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo seguono un modello a due compartimenti con una rapida fase di distribuzione. Thiotepa è infatti caratterizzato da un alto volume di distribuzione, che sembra essere indipendente dalla dose somministrata. La frazione non legata alle proteine plasmatiche è pari al 70-90% e la concentrazione nel liquido cefalorachidiano è quasi equivalente a quella ottenuta nel plasma." (AIFA, 2021)¹⁷ "Thiotepa viene metabolizzato dal sistema epatico, in cui attraverso gli enzimi CYP3A4 e CYP2B6 viene rapidamente biotrasformato nel suo metabolita attivo Teka, anch'esso un agente alchilante." (Kondo E, 2019)¹⁸ La particolarità del farmaco risiede nella modalità di eliminazione, la quale avviene principalmente attraverso la pelle e il sudore, oltre che in parte anche attraverso le vie urinarie e biliari. Si può dedurre perciò l'alto rischio di sviluppare reazioni cutanee tossiche, che devono essere quanto più possibile prevenute attraverso una gestione infermieristica specializzata.

3.3 Effetti collaterali

"Per le sue caratteristiche altamente mieloablativa, Thiotepa potenzia l'immunosoppressione e la mieloablazione del ricevente, rafforzando così l'attecchimento." Allo stesso tempo però, "l'ablazione del midollo rappresenta la tossicità limitante la dose di Thiotepa in quanto in seguito alla somministrazione potrebbe svilupparsi una grave granulocitopenia, trombocitopenia, anemia o una combinazione delle stesse. Per questo motivo durante il trattamento e fino al recupero, viene monitorata quotidianamente la conta delle cellule ematiche ed effettuata una terapia di supporto (con trasfusioni di emazie concentrate e piastrine) e fattori di crescita come il fattore stimolante le colonie dei granulociti, secondo indicazione medica." (AIFA,2021)¹⁷ "La ridotta funzionalità del midollo può manifestarsi fino a sette giorni dopo la somministrazione del farmaco, raggiungendo i valori minimi 10-14 giorni dopo la chemioterapia. Il conteggio delle cellule ricomincia a salire costantemente e si normalizza solitamente entro 21-28 giorni." (AIMAC, 2015)⁹ Naturalmente il conteggio delle cellule diminuisce in funzione della dose di chemioterapico che viene assunta, per cui se vengono associati più chemioterapici la probabilità di andare incontro ad una diminuzione del numero di cellule sarà maggiore. Durante il periodo neutropenico, il soggetto vivrà una condizione di immunodepressione, ovvero il suo sistema immunitario non avrà disponibili una quantità di cellule sufficienti a poter difendere l'organismo da patogeni di vario tipo. Per questo motivo solitamente si esegue una profilassi con anti-infettivi (batteri, micotici e virali), in modo tale da prevenire o trattare eventuali comparse di infezioni che andrebbero a porre il soggetto in una condizione di rischio elevato. Legata all'anemia spesso si ritrova l'astenia, tipica manifestazione del trattamento chemioterapico così come i disturbi gastrointestinali quali diarrea, nausea, vomito e diminuzione dell'appetito (in forma lieve o severa) che possono durare da alcune ore fino a diversi giorni. Essendo inoltre metabolizzato a livello epatico, va posta una particolare attenzione a quei pazienti con pregressa alterazione della funzionalità epatica, in particolare coloro che hanno un'insufficienza grave. Questo controllo si esplica attraverso il monitoraggio dei livelli sierici degli indici di funzionalità epatica, in particolare transaminasi, fosfatasi alcalina e bilirubina per rilevare precocemente una epatotossicità nell'eventualità in cui si manifesti.

I pazienti che sono stati sottoposti anche a radioterapia, sono maggiormente esposti alla probabilità di sviluppare sindromi veno-occlusive epatiche. Queste ultime sono condizioni in cui un danno endoteliale induce la chiusura di venule sovraepatiche terminali e dei sinusoidi epatici. Si manifestano improvvisamente, attraverso ittero, ascite ed epatomegalia dolente. Anche questa condizione va quindi prevenuta per quanto possibile attraverso esami di controllo della funzionalità epatica. Altre tossicità possibili sono quella polmonare, cardiaca e renale, che si manifesta con ritenzione urinaria e disuria. Esiste inoltre la probabilità di sviluppare un secondo tumore, essendo il Thiotepa un noto carcinogeno per l'uomo, problematiche oftalmiche (congiuntiviti) o neurotossicità (come l'encefalopatia), i cui sintomi sono capogiri, cefalee e visione offuscata, presente soprattutto in pazienti precedentemente trattati con irradiazione cerebrale o craniospinale. Per tutelare il sistema riproduttivo, che può venire compromesso in entrambi i sessi, "manifestandosi nelle donne con amenorrea e i sintomi tipici dell'età pre-menopausale (quali vampate di calore, sudore e secchezza vaginale) e negli uomini con sterilità, si propone l'opportunità di preservare lo sperma presso la banca del seme prima di iniziare la chemioterapia." (AIMAC,2015)⁹ Tra tutte le tossicità sopraelencate, quelle rilevate con maggior frequenza sono: infezioni, citopenia, GVHD, patologie gastrointestinali e infiammazione delle mucose. Per quanto riguarda queste ultime, è stato dimostrato in particolare che "Thiotepa può produrre iperpigmentazione al di sotto della aree occluse. Altre reazioni cutanee riportate frequentemente includono eritema, desquamazione e prurito. Essendo escreto attraverso il sudore, è stato postulato che questo meccanismo è il responsabile della tossicità del farmaco. "(Reyes Habito CM, 2014)¹⁹ "Comunemente si pensa che le reazioni di richiamo cutaneo si verificano maggiormente a seguito della combinazione di chemioterapia e radioterapia, con una reazione infiammatoria indotta dalla chemioterapia nei siti precedentemente irradiati. L'iperpigmentazione cutanea può manifestarsi con una varietà di presentazioni, ad esempio scolorimento della pelle, delle membrane cutanee, unghie e capelli. Il meccanismo della tossicità non è stato studiato o stabilito, ma si suppone essere un risultato della tossicità diretta ai melanociti, che vengono stimolati ad incrementare la produzione di melanina.

Le aree più comunemente interessate sono quelle sottoposte a maggior pressione, inclusi dita, gomito e ginocchio; sebbene possa manifestarsi anche una iperpigmentazione generalizzata. Le lesioni potrebbero essere annunciate da prurito, infatti è stato documentato che si verificano spesso in presenza di placche orticanti.



Figura 3 : Iperpigmentazione cutanea in seguito alla presenza di medicazione oclusiva



Figura 4 : Iperpigmentazione dell'area inguinale

La condizione di eritema acrale invece, si riferisce allo sviluppo di disestesia a livello palmo plantare, seguito da rigonfiamento o la formazione di macchie eritematose in zone ben circoscritte. Queste lesioni possono evolversi e includere l'intero palmo e pianta, nonché la superficie dorsale di mani e piedi. L'eritema potrebbe essere seguito da vesciche, desquamazione superficiale e coinvolgimento di altre aree corporee come il tronco o il dorso. La fisiopatologia non è attualmente conosciuta. E' stato ipotizzato che i responsabili dell'effetto tossico sulla pelle, con fattore di temperatura, siano i differenti spessori dello strato corneo, l'assenza di ghiandole sebacee e follicoli piliferi, e la più elevata concentrazione di ghiandole eccrine. Non esiste un metodo effettivo per prevenire l'eritema, sebbene la vitamina B6 sembra portare un modesto beneficio. Le lesioni si risolvono tipicamente in una o due settimane dal ritiro dell'agente, possono però persistere disestesia e cambiamenti nella pelle." (Sanborn R.E, 2008)²⁰



Figura 5 : Eritema palmare



Figura 6: Eritema del dorso

"Tra le reazioni cutanee severe sono stati inclusi la Sindrome di Stevens-Johnson e la necrosi epidermica." (Van Schandevyl G, 2018)²¹ La sindrome di Stevens-Johnson è una reazione immunitaria al farmaco che provoca una eruzione cutanea e a volte anche ulcerazione delle membrane mucose. "Si manifesta con dei sintomi simil influenzali, quali febbre, congestione oculare pruriginosa, fastidio alla deglutizione. Poi si aggiungono lesioni cutanee e sintomi precoci su viso e tronco, palmi delle mani, eritema ed erosione della mucosa orale e genitale, nonché edema palpebrale e congiuntivite. Questo succede nel 90% dei pazienti; in alcuni casi durante questa fase possono comparire anche manifestazioni respiratorie e gastrointestinali." (Sotelo Cruz N, 2012)²² "I pazienti che ricevono agenti alchilanti possono sperimentare dolore e flebiti nella zona di infusione, e nel tempo, possono sviluppare sclerosi e iperpigmentazione lungo la vena. Reazioni di ipersensibilità potrebbero inoltre verificarsi durante la somministrazione." (Reyes Habito CM, 2014)¹⁹ Nel caso in cui si presentino, i segni saranno: edema laringeo, sibili respiratori, reazioni allergiche, rash cutaneo, orticaria, asma e nei casi più gravi reazioni anafilattiche.

4. GESTIONE INFERMIERISTICA DEL PAZIENTE PEDIATRICO

4.1 Nursing del paziente pediatrico oncoematologico

La gestione infermieristica è rivolta principalmente a tutelare l'apparato tegumentario dalle reazioni cutanee legate all'eliminazione del farmaco. Si inizia da una prevenzione che viene eseguita già nei giorni che precedono l'infusione, andando ad educare il bambino e la famiglia su come eseguire le normali attività di igiene quotidiana, in quanto è necessario fare attenzione che la pelle non venga irritata o lesa prima di iniziare il trattamento. A questo scopo vengono date delle istruzioni da seguire, spiegandone la motivazione, fra cui:

- lavare la cute con detergenti a ph neutro, non irritanti per la pelle
- mantenere la cute idratata
- evitare il contatto con elementi potenzialmente irritanti
- fornirsi di abiti non aderenti da utilizzare poi nel periodo della somministrazione

Prima di iniziare la somministrazione è importante eseguire oltre una prevenzione, anche una "premedicazione con antistaminici e corticosteroidi. Essenziali per migliorare la qualità di vita del paziente con cancro ed evitare cambi di dosaggi non necessari che potrebbero influire sul risultato del trattamento." (Reyes-Habito C.M, 2014)¹⁹ Durante l'assunzione del farmaco, "le indicazioni che vengono date dalle linee guida sono :

- eseguire al bambino un bagno dalle tre alle quattro volte al giorno, iniziando dopo 3/4 ore dalla prima somministrazione e terminando a 36 ore dall'ultima
- lavare soltanto con acqua
- durante il lavaggio, porre particolare attenzione alle aree della pelle in cui ci sono delle pieghe come l'inguine, l'ascella e il ginocchio
- lavare ogni parte del corpo e asciugare attentamente tamponando con un asciugamano soffice. Evitare lo sfregamento perché potrebbe danneggiare la cute

- non applicare deodoranti o prodotti non traspiranti
- non utilizzare idratanti (come creme, lozioni, unguenti, oli etc..) durante la somministrazione e nelle successive 36 ore dall'ultima
- se il bambino indossa il pannolino, cambiarlo appena possibile quando bagnato o sporco
- non usare salviette
- cambiare sia la biancheria che i vestiti dopo ogni bagno
- evitare abiti stretti

Inoltre i pazienti verranno istruiti ad evitare di toccare gli altri mentre stanno ricevendo il farmaco." (Van Schandevyl G, 2018)²¹ Questo potrebbe essere difficile nel caso di bambini molto piccoli o in generale non in grado di autogestirsi. Al genitore verrà quindi spiegata l'importanza di utilizzare dei dispositivi di protezione, come camice o guanti, nel momento in cui debba entrare in contatto con il bambino o con qualsiasi oggetto sia stato a contatto con lo stesso. Lo scopo in questo caso è proteggere il genitore, in quanto il contatto con l'escrezione del farmaco potrebbe causargli delle reazioni cutanee o comunque effetti tossici indesiderati ed evitabili. Come già spiegato precedentemente, l'infusione di Thiotepa ha una durata di circa tre giorni consecutivi, ma il tempo di eliminazione del farmaco in modo completo è di ulteriori 48 ore almeno. Questo spiega la necessità di dover includere nei giorni di attenzione e cura della cute anche i successivi alla somministrazione vera e propria. In particolare, "i pazienti vengono istruiti ad eseguire doccia o bagno almeno due volte al giorno per le successive 48 ore dopo la somministrazione di Thiotepa. Le medicazioni occlusive devono essere cambiate e la pelle che era coperta, va pulita almeno due volte al giorno per le 48 ore di cui prima. Inoltre, la biancheria del letto va sostituita quotidianamente." (Van Schandevyl G, 2018)²¹ Vari studi dimostrano che seguendo le indicazioni delle linee guida, l'incidenza del numero di reazioni viene ridotto significativamente, e soprattutto si riduce la gravità delle stesse. Tuttavia, qualora dovesse presentarsi l'iperpigmentazione inizierà "da aree intertriginose, occluse, tronco, faccia o testa, superfici palmo plantari e in qualche caso anche a livello delle cosce.

In media, l'esordio è a circa sei giorni dalla prima dose di Thiotepa, in un range dai tre ai nove giorni. Tipicamente, la progressione dai sintomi iniziali al coinvolgimento diffuso impiega dai due ai quattro giorni. L'iperpigmentazione viene descritta di color bronzo o simile ad un'abbronzatura, parte da una forma diffusa e diventa poi irregolare o a macchie nelle settimane/mesi a causa del fatto che nel tempo sbiadisce."



Figura 7: Fase di guarigione della lesione da iperpigmentazione

E' importante mantenere la cute idratata per cercare di prevenirle, ma qualora questo non fosse sufficiente le lesioni verranno trattate con delle medicazioni avanzate e potrebbe essere necessario somministrare antibiotici, immunoglobuline ed antidolorifici per evitare le complicazioni più pericolose quali sepsi, disidratazione ed insufficienza multiorgano. Un altro aspetto fondamentale riguarda la gestione del catetere venoso centrale, in particolare la medicazione, in quanto rappresenta una sede di deposito del farmaco eliminato per via cutanea. La conseguenza è che la zona della medicazione è appunto quella maggiormente esposta al rischio di lesioni.

Le linee guida suggeriscono di valutare quotidianamente il sito di fuoriuscita del catetere attraverso la scala VIPS (in allegato), evitare medicazioni troppo larghe ed occlusive, ma anzi preferire se possibile quelle in poliuretano più traspiranti, "cambiarle dopo ogni bagno per prevenire l'accumulo di sudore durante la somministrazione e fino a 36 ore dopo il termine dell'assunzione di Thiotepa." (Van Schandevyl G,2018)²¹ Infine è importante tenere sotto controllo l'andamento del dolore attraverso una delle scale di valutazione in allegato. Il dolore non è legato molto all'eliminazione del farmaco, quanto più agli effetti collaterali che esso provoca sulla mucosa gastrointestinale. Come sappiamo, la mucosite insorge solitamente a 3 o 4 giorni dall'inizio della chemioterapia, con un picco intorno al settimo giorno che perdura costante per un'ulteriore settimana. La diminuzione delle lesioni e di conseguenza dei sintomi si hanno intorno alle tre settimane dal termine delle terapie. Durante questo lungo periodo di tempo, il bambino potrebbe avere problemi ad alimentarsi, bere ma anche parlare qualora la mucosa colpita sia quella orale. E' possibile eseguire una prevenzione mantenendo un buon livello di idratazione, eseguendo un'attenta igiene del cavo orale accompagnata dall'uso di collutorio alla clorexidina oppure sottoponendo il paziente a terapie specifiche. Un esempio è la crioterapia, in cui tramite l'utilizzo del ghiaccio si va a raffreddare la mucosa orale provocando vasocostrizione e quindi riduzione dell'afflusso sanguigno e dei farmaci chemioterapici disciolti in esso. In tal modo, avendo meno tempo per poter agire, anche gli effetti collaterali saranno notevolmente ridotti. Nel caso in cui invece venga colpita soltanto la mucosa del tratto digerente, è probabile che il paziente manifesti dolori dovuti all'irritazione o all'eliminazione, che solitamente peggiorano durante il transito di cibo. Per questo motivo a volte il medico decide di sospendere la normale alimentazione per via orale e sostituirla con quella parenterale, che viene gestita dall'infermiere insieme alle altre linee infusive. Terminati i giorni di infusione si proseguirà con il monitoraggio quotidiano dello stato della cute e l'eventuale comparsa di effetti collaterali, nonché la condizione medica generale attraverso prelievi ematici e la valutazione dei parametri vitali.

Inoltre, non va mai dimenticato che anche l'aspetto psicologico è parte della gestione infermieristica. Il quadro che ci troviamo di fronte è quello di un bambino ricoverato quindi già di per sé posto in una condizione di distacco dal suo ambiente abituale, lontano da affetti giochi e spazi familiari, per di più a confronto con figure estranee che seppur per un fine positivo, eseguono su di lui procedure spesso spiacevoli. In aggiunta va considerata la lunghezza complessiva del percorso, che comprende il periodo di trattamento iniziale, a cui fa seguito il periodo in cui viene effettuata la terapia di condizionamento, che nel caso del Thiotepa implica una serie di norme difficili da rispettare per un bambino (ma anche per il genitore), in particolare le spugnature che è necessario eseguire più volte al giorno, comprese le ore notturne. Inevitabilmente il piccolo paziente sarà più stanco, irritabile, nervoso e triste. Impera perciò la necessità di eseguire ogni attività con competenza, magari provando a trasformare in gioco le pratiche assistenziali così da non creare traumi al piccolo paziente e al contempo assicurarne il corretto e agevole adempimento.

5. REVISIONE DELLA LETTERATURA

5.1 Obiettivo

Analisi della letteratura riguardo la gestione infermieristica del paziente pediatrico sottoposto a trattamento chemioterapico con Thiotepa, al fine di evidenziare quali attività riducano le complicanze e garantiscano un miglioramento in termini di qualità di vita.

5.2 Materiali e metodi

Per rispondere al quesito di ricerca è stata condotta una revisione della letteratura attraverso la consultazione di banche dati on-line, quali PubMed e Google Scholar. In aggiunta è stata eseguita poi una ricerca libera in rete al fine di ottenere informazioni riguardanti le caratteristiche dei tumori cerebrali candidati all'utilizzo del Thiotepa e dati concernenti le proprietà farmacologiche dello stesso. I risultati considerati maggiormente eleggibili per questo tipo di studio derivano dai siti AIRC (Associazione italiana Ricerca Cancro) e AIFA (Associazione Italiana del Farmaco). Sono stati inoltre consultati i protocolli medici internazionali di trattamento delle neoplasie cerebrali di interesse, presso la SOD di Oncoematologia Pediatrica del Salesi di Ancona.

Per la costruzione delle stringhe di ricerca è stato utilizzato il metodo PICOM, escludendo il confronto con altri interventi.

Tabella 1: Struttura del PICOM utilizzato per la ricerca

P - POPOLAZIONE	Pazienti pediatrici con tumore cerebrale
I - INTERVENTO	Gestione infermieristica legata alla somministrazione di Thiotepa
C - CONFRONTO	/
O - OUTCOME	Minori effetti collaterali
M - METODO	Revisione della letteratura

Le parole chiave (Thiotepa, cutaneous toxicity, children, medulloblastoma, stem cell transplant, nurse management) sono state utilizzate come termini liberi e in associazione fra loro attraverso gli operatori booleani :

" Thiotepa AND children "

" Medulloblastoma AND Thiotepa "

" Medulloblastoma AND children "

" Cutaneous effects AND Thiotepa"

I filtri utilizzati sono stati due, in particolare il testo completo gratuito e le pubblicazioni degli ultimi trenta anni, ovvero dal 1991.

5.3 Risultati

Di seguito è riportato il diagramma di ricerca per la selezione degli studi.

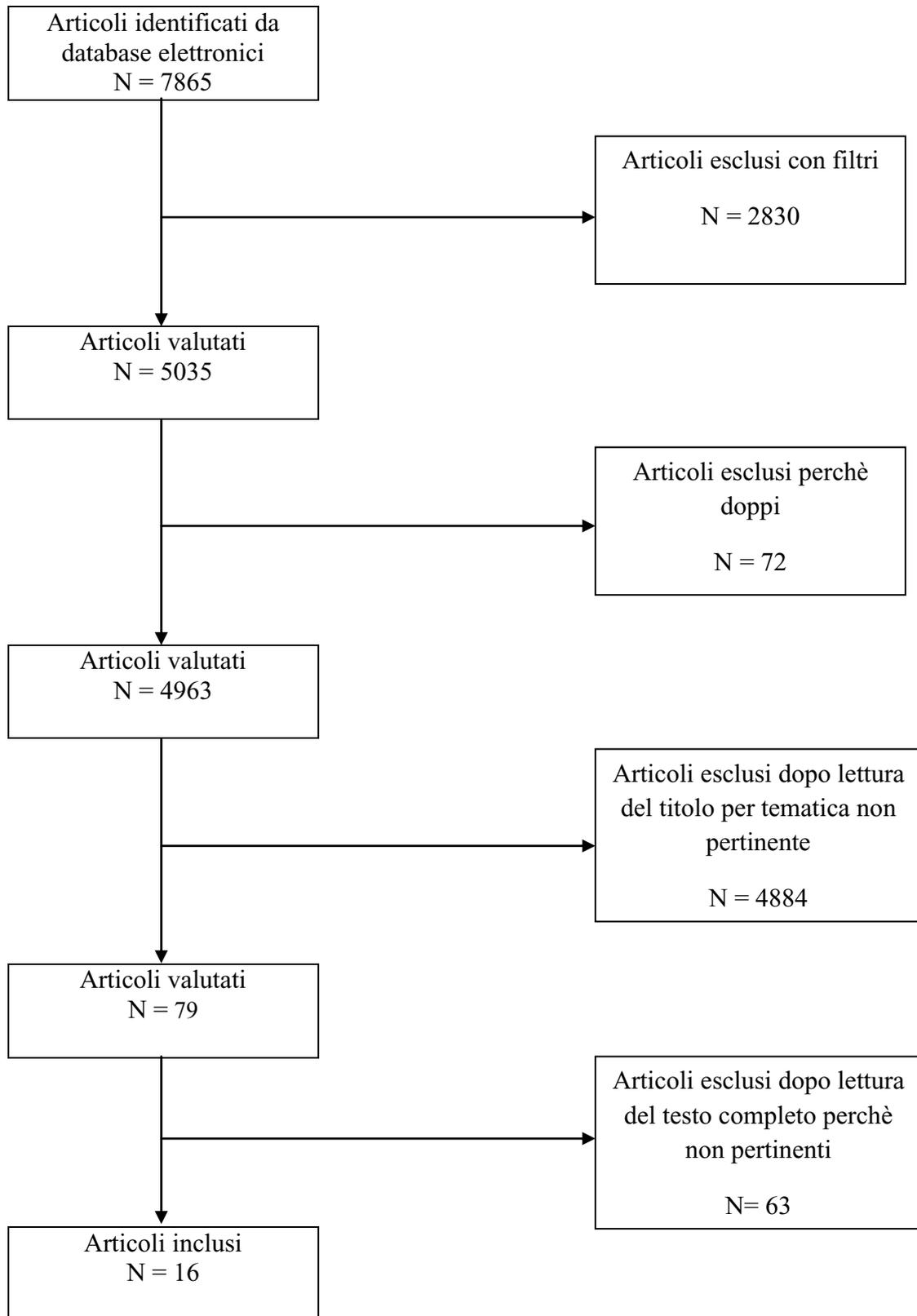


Tabella 2: Risultati ottenuti attraverso l'utilizzo delle diverse stringhe di ricerca

Banca dati	Stringa	Risultati con filtri	Articoli eliminati dopo lettura del titolo perché poco pertinenti	Articoli valutati tramite lettura dell'intero testo	Articoli selezionati come appropriati
PubMed	Thiotepa AND children	490	446	7	2
PubMed	Medulloblastoma AND children	1810	1792	18	4
PubMed	Medulloblastoma AND Thiotepa	27	12	4	1
PubMed	Cutaneous effects AND Thiotepa	22	18	10	2
PubMed	Thiotepa AND stem cell transplantation	256	212	14	4
Google Scholar	Cutaneous effects of Thiotepa	2430	2404	26	3

Ai 16 articoli ottenuti, sono stati aggiunte informazioni ottenute tramite ricerca libera ed inoltre sono stati consultati vari volumi, in particolare il Manuale di Nursing Pediatrico ed EBMT Handbook, per un totale di 22 fonti.

5.4 Conclusioni

Dalle informazioni ottenute tramite revisione della letteratura si evince che con una conoscenza appropriata degli effetti indesiderati legati al Thiotepa e con un'adeguata formazione del personale infermieristico, è possibile ridurre il numero di casi, garantendo così una migliore qualità di vita in termini sia fisici che psicologici.

CONCLUSIONI

Come dimostrato dagli studi, i pazienti con neoplasia cerebrale candidati a questa tipologia di trattamento hanno buone possibilità in termini di sopravvivenza e soprattutto una valida alternativa alla radioterapia, cosa che nei bambini più piccoli può divenire una terapia salvavita. L'assistenza infermieristica di cui parla la letteratura è un tipo di assistenza in cui vengono richieste non solo conoscenze, competenze e capacità specifiche di tipo tecnico, ma anche e soprattutto abilità sul fronte relazionale. Ho avuto la possibilità, o meglio la fortuna, di poter conoscere il Dottor Paolo Pierani dell'Oncoematologia del Salesi; Un uomo straordinario che per quasi quaranta anni ha fatto del lavoro la sua passione. Un giorno, in uno degli interventi che è stato chiamato a fare durante un evento benefico, ha affermato che curare un bambino significa anche curare la sua famiglia, perché dal momento della diagnosi la malattia diventa di tutto il nucleo familiare che lo circonda. Queste parole, oltre che piantare in chi le ascolta il seme della riflessione, si rifanno al concetto base della pediatria che è quello dell'assistenza globale. La tecnica è sicuramente la base da cui partire per sviluppare un professionista che sia degno di tale nome, ma per poterlo completare le abilità relazionali sono essenziali, soprattutto in questo caso trattandosi di pazienti pediatrici. Mettere in atto empatia, comprensione, ascolto e rispetto dei tempi del bambino risulta fondamentale per ottenere la sua fiducia e quella del genitore o caregiver che lo assiste. Anche quest'ultimo, trovandosi in una situazione nuova e di totale impotenza, ha bisogno di essere sostenuto e informato sulle modalità assistenziali che verranno messe in pratica quotidianamente. Nel tempo si potrà ricercare anche la sua collaborazione per renderlo più partecipe e facilitare contemporaneamente lo stesso lavoro dell'operatore, in quanto il genitore o caregiver spesso risulta un buon tramite per raggiungere la serenità del bambino (che probabilmente è più difficoltosa fino a che non comprende cosa stia accadendo) verso una serie di azioni mediche e infermieristiche routinarie specifiche dell'ambiente ospedaliero. Come emerge dalla revisione, grazie a questo approccio assistenziale gli effetti collaterali dovuti alla somministrazione del Thiotepa possono essere nella maggior parte dei casi prevenuti o ridotti al minimo.

Tutto ciò nel complesso lo traduciamo in una migliore qualità di vita del piccolo paziente, durante e dopo la permanenza in ospedale, obiettivo primario per i professionisti della salute impegnati quotidianamente in reparto.

ALLEGATI

il sito di inserzione appare integro	0	nessun segno di flebite OSSERVARE LA CANNULA
leggero dolore oppure leggero arrossamento	1	possibile primo segno di flebite OSSERVARE LA CANNULA
ci sono due di questi segni: dolore - eritema - gonfiore	2	primo stadio di flebite RIMUOVERE LA CANNULA
sono presenti tutti questi segni: dolore lungo il decorso della vena - eritema - indurimento	3	flebite ad uno stadio medio RIMUOVERE LA CANNULA probabile necessità di trattare la flebite
sono presenti tutti questi segni: dolore lungo il decorso della vena - eritema - indurimento - cordone palpabile	4	flebite in stato avanzato o inizio di tromboflebite RIMUOVERE LA CANNULA necessario trattamento della flebite
sono presenti tutti questi segni: dolore lungo il decorso della vena - eritema - indurimento - cordone palpabile - febbre	5	tromboflebite in stato avanzato RIMUOVERE LA CANNULA Trattamento della flebite

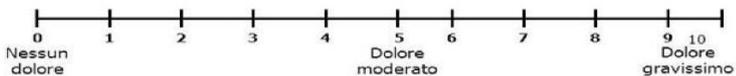
Figura 8: Scala di valutazione del punto di fuoriscita del catetere venoso centrale (VIPS)

Scale di intensità del dolore

Scala¹ di intensità del dolore a descrizione semplificata



Scala¹ di intensità del dolore numerica da 0-10



Scala² analogica visiva (VAS)



1. Se usata come scala grafica, è consigliata una linea di base di **100 mm (= 10 cm)**.
2. Per le scale VAS, si consiglia una linea di base di **100 mm (= 10 cm)**.



Figura 9 : Scale di valutazione del dolore

ACRONIMI

OMS : Organizzazione mondiale della Sanità

HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation

WNT: Wingless pathway

SHH: Sonic hedgehog pathway

GVHD: Graft versus host disease

HSC: Hematopoietic stem cell

DNA: Acido desossiribonucleico

VIPS : Visual infusion phlebitis score

SOD: Strutture organizzative dipartimentali

EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation

BIBLIOGRAFIA

1. Badon P, Cesaro S - Manuale di Nursing Pediatrico, Zanichelli, 2002
12. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N - The EBMT Handbook, 2019
 - Saiani L, Brugnolli A - Trattato di cure infermieristiche, 2020
 - Craven R, Hirnle C, Henshaw C.M - Principi fondamentali dell'assistenza infermieristica, 2019
 - Mortari L, Saiani L - Gesti e pensieri di cura, 2013
 - Wessel S - Primary nursing, 2018
 - Berman A, Snyder S, Frandsen G - Fondamenti di assistenza infermieristica, 2017
 - Wilkinson J. M - Processo infermieristico e pensiero critico, 2013
 - Carpenito Moyet L. J - Piani di assistenza infermieristica, 2019
 - Chochimov H.M - Terapia della dignità, 2015
 - Lattarulo P - Bioetica e deontologia professionale, 2021

SITOGRAFIA

Accesso ai dati da maggio 2021 ad ottobre 2021.

2. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W - Symptomatic diagnosis of cancer of the brain and central nervous system in primary care: a systematic review, 2015

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467645/>

3. Ljungman P et al - Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009, 2010

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584824/>

4. AIRC.it - Medulloblastoma del bambino, 2019

www.airc.it - <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori-pediatrici/medulloblastoma-del-bambino>

5. De Braganca K.C, Millard N.E - Medulloblastoma, Journal of Child Neurology, 2017

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26336203/>

6. Pollack I.F, Agnihotri S, Broniscer A - Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions, 2019

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835699/>

7. Ramaswamy V et al - Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus. Acta Neurophatologica, 2017

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040285/>

8. Bouffet E - Management of high risk medulloblastoma, Paediatric Neuro-Oncology Program, 2019

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229532/>

9. AIMAC.it - La radioterapia per i tumori cerebrali, 2015

www.aimaic.it - <https://www.aimac.it/libretti-tumore/tumore-cervello/radioterapia-tumori-cerebrali>

10. Kalifa C et al - High dose chemotherapy in childhood brain tumours, 1999

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10550581/>

11. Barriga F, Ramirez P, Wietstruk W, Rojas N - Hematopoietic stem cell transplantation : clinical use and perspectives, 2012

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23283440/>

13. Grovas A.C et al - Regimen related toxicity of myeloablative chemotherapy with BNCU, Thiotepa and Etoposide followed by autologous stem cell rescue for

children with newly diagnosed Glioblastoma Multiforme: report from Children's Cancer Group - Medical and Pediatric Oncology, 1999

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10398181/>

14. AIMAC.it - Thiotepa, 2016

www.aimac.it - <https://www.aimac.it/farmaci-tumore/chemioterapici/tiotepa-thioplex>

15. Heideman R.L et al - A phase 2 evaluation of Thiotepa in pediatric central nervous system malignancies, 1993

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8508417/>

16. Kokolo M.B et al - Effectiveness and safety of thiotepa as conditioning treatment prior to stem cell transplant in patients with central nervous system lymphoma, 2014

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491026/>

17. AIFA.it - Thiotepa, 2021

www.aifa.it

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002749_039801_RCP.pdf&sys=m0b113

18. Kondo E et al - Pharmacokinetics of thiotepa high dose regimens for autologous hematopoietic stem cell transplant in Japanese patients with pediatric tumors or adult lymphoma, 2019

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31428821/>

19. Reyes Habito C.M, Roh E.K - Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer, 2014

www.google scholar.it

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962214013644?casa_token

=8beI3sFYw7IAAAAA:bCWXbeoRY2jIPjx5R_iCYLFfMHzxZLNiOYX1GGd0jz
p0OVJpOHKYp7sF8zfQ9SzuqLnoJybg

20. Sanborn R.E, Sauer D.A - Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood, 2008

www.google scholar.it

-
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863507000964?casa_token=fcPECeIJuUkAAAAA:KpsOuX5aZGZizmZMCPNp8J7IMzETsbxw4IG2SWXIBOIGvGWqREaSjHdTbnCWakLxqnwUL2JQ

21. Van Schandevyl G, Bauters T - Thiotepa induced cutaneous toxicity in pediatric patients: case report and implementation of preventive care guidelines, 2018

www.google scholar.it

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1078155218796905>

22. Sotelo Cruz N - Sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica nei bambini, 2012

www.pubmed.gov - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22820360/>

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Direttore del Corso di Laurea Maurizio Mercuri e le tutor di tirocinio Mara Marchetti, Anna Rita Lampisti, Claudia Giacani e Sabina Strologo. Ringrazio inoltre la relatrice, Prof.ssa Silvia Giacomelli, per avermi permesso la trattazione di questo tema nonostante fosse distante dalla sua materia d'insegnamento e soprattutto per avermi spinto a credere in me stessa.

Mamma e papà, grazie per avermi dato la possibilità di studiare e avermi incoraggiata facendo leva sui miei punti di forza nonostante foste perfettamente a conoscenza delle debolezze e degli ostacoli che tuttora vivono dentro di me. Senza di voi non ce l'avrei mai fatta, siete il porto sicuro in cui so di poter sempre tornare.

Emma (sorcius) per aver sopportato ore e ore di ripetizioni a voce alta.. "chiuditi in camera che mi fanno impressione quelle cose!!!!!" Sei la mia spalla e lo sarai per tutti i giorni che verranno. Poter condividere con te questo traguardo lo rende ancora più speciale. Grazie per essere la mia casa ovunque io mi trovi.

I miei adorati nonni, Fiora e Biscottino, per avermi accolta durante i lunghi mesi di tirocinio come fosse un regalo che io facevo a voi anziché il contrario. Vi siete presi cura di me in tutto e per tutto come farebbero una madre e un padre, o forse di più. So di essere impegnativa fisicamente e psicologicamente ma siete stati capaci di non farmelo mai pesare. Grazie per essere la personificazione dell'amore incondizionato, gran parte di questa laurea è vostra, vi meritereste tutto l'alloro del mondo.

Claudia, ti metto qui vicino ai familiari perché credo fermamente che la famiglia non sia composta solo da chi possiede il tuo stesso sangue. Da quando ci siamo conosciute e scelte con te è stato sempre sole. E' di questo che sei fatta, di luce, intelligenza e una delle sensibilità più rare e speciali mai incontrate. La tua presenza negli anni è stata costante in mille modi e figure diverse.. che fosse madre, sorella, amica o insegnante, hai saputo trovare le parole giuste in ogni situazione, come se per magia mi leggessi al solo guardarmi. Questo sanno farlo solo i cuori speciali, grazie per avermi mostrato tanta bellezza.

A tutta la restante parte della mia meravigliosa famiglia, zii di sangue e acquisiti, siete un immenso dono.

Al mio 3C, senza cui non sarei qui. Siete in ogni cosa che faccio, in ogni meta che raggiungo, in ogni sogno che ho. Nel male della sofferenza non avrei potuto chiedere persone migliori. Grazie per averci messo tecnica e cuore, tantissimo cuore. Sarete l'esempio a cui cercherò di assomigliare ogni giorno indossando la divisa.

Alle mie compagne universitarie, è stato bello poter condividere tutto questo percorso così intenso, pieno di alti e bassi che ci hanno sì spesso atterrito ma anche fortificato e reso la versione migliore di noi stesse. Sono orgogliosa di dove siamo arrivate, insieme si raggiunge sempre un orizzonte più lontano.

Ad Amah, sicuramente è con te che esce la mia parte più allegra e spontanea. Grazie per esserci da tutte le regioni d'Italia, la nostra amicizia sa sfidare il tempo ma ancora meglio le distanze.

Alla Spuri, la miglior ingegnera psicologa che si sia mai vista in circolazione. Grazie per saper sempre ascoltare e dare una visione intelligente delle situazioni. A volte guardarti è come guardarmi allo specchio, le vecie avevano ragione (ma questo è meglio non dirglielo altrimenti si montano la testa!).

A Brodi, i nostri sguardi sanno capirsi senza bisogno di parole, abbiamo ferite complementari che sanno sostenersi a vicenda e la stessa incontenibile voglia di vita. Ce la meritiamo, e voglio che tu sappia che in qualunque strada essa ci porterà, il mio cuore sarà sempre ad un millimetro dal tuo.

Alla Vitaz, con me letteralmente dalla nascita. E' stato importante crescere insieme, così diverse eppure così simili. Spero che potremo continuare ad aggiungere anni e soprattutto aperitivi alla nostra amicizia!

Alla Frax, mia alleata in un mare di scherzi e riscaldamenti pre partita. Grazie per avermi insegnato la spensieratezza e regalato quintali di sorrisi. Non è stato facile farti aprire piccola vongola, ma ne è valsa la pena.

A Betto, Alepazz, Pier, Guerro e tutta la compagnia per avermi fatto vivere due bellissime estati, non ve l'ho mai detto ma siete stati l'allegria di cui avevo bisogno in quei mesi. Spero che il futuro ce ne riservi molte altre!

A Mish, Frenchus, Greta e Sonia, anche se non ci vediamo tutti i giorni sono molto felice di avervi nella mia vita.

Ai professionisti che ho incontrato nei tre anni di tirocinio, a chi ha avuto la pazienza e la voglia di trasmettere la passione per questo lavoro e anche a chi non l'ha avuta. In entrambi i casi ho imparato qualcosa.

A chiunque abbia fatto parte di questo viaggio.

Se dovessi parlare alla me di qualche anno fa le direi di continuare a credere nei sogni, che va bene piangere, concedersi uno stop, purché poi si ritrovino sempre la voglia e la forza di ripartire, solo così si arriva in alto. L'importante però, qualsiasi cosa accada, è non smettere di circondarsi di belle persone, ed io questo l'ho fatto. Siete tutti qui davanti e non potrei sentirmi più fortunata di così.

Grazie di cuore.