

MATRICOLA N° 0001000635

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

**La qualità di vita nei pazienti operati con chirurgia di
salvataggio all'arto inferiore: uno studio di follow-up**

Tesi di Laurea in “Fisioterapia in geriatria e reumatologia”

Presentata da:

Valentina Cannata

Relatore:

Prof. Antonio Culcasi

Correlatore:

Dott. Riccardo Ruisi

I^a Sessione

Anno Accademico 2022/2023

ABSTRACT

Introduzione: I tumori muscoloscheletrici sono estremamente rari, e si localizzano più frequentemente a livello dell'arto inferiore. Il trattamento di elezione prevede l'intervento chirurgico di "limb-salvage" associato a chemioterapia, che ha portato ad un miglioramento di prognosi e sopravvivenza di questi pazienti. La qualità di vita è uno dei principali parametri per misurare l'efficacia del trattamento chirurgico e riabilitativo in questa popolazione. A causa della disabilità fisica che segue la chirurgia, è importante valutare anche il recupero funzionale. Inoltre, ad oggi non è definito il ruolo del recupero funzionale precoce nel miglioramento della qualità di vita.

Obiettivi: Valutare la qualità di vita nei pazienti colpiti da tumore osseo all'arto inferiore, e le possibili variabili correlate.

Materiali e metodi: Studio osservazionale di follow-up, dai 18 mesi a 5 anni. Ha una durata prevista di 24 mesi. I pazienti eleggibili sono stati individuati dalla banca dati dell'Istituto Ortopedico Rizzoli. Ai pazienti arruolati sono stati somministrati i questionari Bt-DUX e TESS. Inoltre, sono state considerate le misurazioni di ROM, 6MWT e TUG effettuate a 3 e 6 mesi dall'intervento chirurgico.

Risultati: Sono stati inclusi trentasette pazienti (23 maschi, 14 femmine), con età di mediana 26 (16-60). La mediana di follow-up è 38 mesi, mentre la mediana dei punteggi Bt-DUX e TESS rispettivamente di 61,2% e 82,2%. A punteggi TESS maggiori corrispondono punteggi più alti alla Bt-DUX ($p=0,02$). All'aumentare dell'età diminuiscono i punteggi TESS. ($p=0,003$).

Conclusioni: Il recupero funzionale è un fattore predittivo della qualità di vita. Sono necessari altri studi per indagare in modo più approfondito l'impatto di alcune variabili, quali la tipologia di intervento chirurgico, la chemioterapia e la presenza di metastasi polmonari. Nonostante la correlazione tra i due outcome, probabilmente la qualità di vita non è determinata solo dal recupero funzionale, di conseguenza merita di essere monitorata in modo più specifico non solo da un punto di vista ortopedico-riabilitativo, ma anche oncologico e psicologico.

ABSTRACT

Background: Musculoskeletal tumors are extremely rare, and are most frequently located in the lower limb. The treatment of choice involves "limb-salvage" surgery combined with chemotherapy, which has resulted in improved prognosis and survival of these patients. Quality of life is one of the main parameters for measuring the effectiveness of surgical and rehabilitative treatment in this population. Because of the physical disability that follows surgery, it is also important to assess functional recovery. In addition, to date, the role of early functional recovery in improving quality of life is not defined.

Objectives: To assess the quality of life in patients with lower limb bone cancer, and possible related variables.

Methods: Observational follow-up study, from 18 months to 5 years. It has an expected duration of 24 months. Eligible patients were identified from the database of the Rizzoli Orthopaedic Institute. Bt-DUX and TESS questionnaires were administered to the enrolled patients. In addition, ROM, 6MWT and TUG measurements taken at 3 and 6 months after surgery were considered.

Results: Thirty-seven patients (23 males, 14 females) with median age of 26 (16-60) were included. The median follow-up is 38 months, and the median Bt-DUX and TESS scores 61.2% and 82.2%, respectively. Higher TESS scores correspond to higher Bt-DUX scores ($p=0.02$). As age increases, TESS scores decrease. ($p=0,003$).

Conclusion: Functional recovery is a predictor of quality of life. More studies are needed to investigate more thoroughly the impact of certain variables, such as: type of surgery, chemotherapy, and the presence of lung metastases. Despite the correlation between the two outcomes, quality of life is probably not determined only by functional recovery, consequently it deserves to be monitored more specifically not only from an orthopedic-rehabilitation point of view, but also oncological and psychological.

Indice:

1. INTRODUZIONE	1
1.1 I tumori muscoloscheletrici	1
1.2 Razionale	3
1.3 Obiettivi	4
2. MATERIALI E METODI	6
2.1 Disegno dello studio	6
2.1 Comitato etico	6
2.2 Raccolta dati	6
2.3 Setting dello studio	6
2.4 Modalità e tempistiche di arruolamento	6
2.5 Popolazione	7
2.6 Variabili	9
2.7 Metodi statistici	11
3. RISULTATI	12
3.1 Baseline e outcome	12
3.2 Analisi univariata rispetto alla qualità di vita (Bt-DUX) ed eventuali fattori predittivi	13
3.2 Analisi univariata rispetto al recupero funzionale (TESS) ed eventuali fattori predittivi	15
3.4 Sotto-analisi tra recupero funzionale precoce e outcome	16
4. DISCUSSIONE	18
4.1 Bt-DUX, ed eventuali correlazioni con la TESS	18
3.2 TESS ed esiti funzionali precoci	19
4.3 Limiti dello studio	21
5. CONCLUSIONI	22
6. ALLEGATI	23
6.1 Allegato I – Questionario Bt-DUX	23
6.2 Allegato II – Questionario TESS	26
7. BIBLIOGRAFIA	27

1. INTRODUZIONE

1.1 I tumori muscoloscheletrici

Epidemiologia

I tumori muscoloscheletrici sono estremamente rari. Essi rappresentano meno dello 0,2% delle neoplasie maligne di tutte le età, con un'incidenza nel mondo compresa fra 0,8 e 0,9 casi ogni 100 000 abitanti all'anno⁽¹⁾, e 27.908 nuovi casi all'anno in Europa⁽²⁾. Nel 14% dei casi si tratta di sarcomi ossei, in particolare osteosarcoma e sarcoma di Ewing, che si verificano più frequentemente nei bambini e negli adolescenti.

Gli osteosarcomi sono i tumori ossei maligni più frequenti, con incidenza maggiore negli adolescenti e giovani adulti intorno ai 15-19 anni di età, con un secondo picco di incidenza negli anziani tra i 70 e 80 anni. La localizzazione del tumore a livello degli arti prevale nei pazienti più giovani; il sesso maschile viene colpito più del femminile, con un rapporto di 1,4:1. L'incidenza dell'osteosarcoma ha frequenza maggiore nelle metafisi delle ossa più lunghe, quali femore distale, tibia prossimale e omero prossimale, mentre più rare a livello della colonna vertebrale, bacino e osso sacro⁽³⁾. Si tratta di un tumore molto aggressivo, che in fase avanzata tende a dare metastasi anche al di fuori del compartimento d'origine: nel 10% dei casi è possibile evidenziare già dall'esordio metastasi polmonari.

Per quanto riguarda il sarcoma di Ewing, si tratta di un tumore osseo ad elevata malignità, costituito dalla proliferazione di piccole cellule rotonde indifferenziate. Anch'esso prevale negli adolescenti, con un picco di incidenza fra i 10 e i 20 anni, e una lieve predilezione per il sesso maschile. Gli arti vengono colpiti nel 50% dei casi, ed in particolare le sedi colpite più frequentemente sono il bacino, la diafisi delle ossa lunghe, coste e scapola⁽⁴⁾. Come l'osteosarcoma, anche il sarcoma di Ewing ha propensione a metastatizzare soprattutto al polmone.

Entrambi i tumori appena citati vengono accomunati da: la diagnosi in età adolescenziale, la frequente localizzazione a livello degli arti e la propensione a metastatizzare in sede polmonare. Invece, fra i tumori ossei con diagnosi più frequente in età adulta, identifichiamo il condrosarcoma, il secondo tumore maligno primitivo dell'osso dopo l'osteosarcoma. Si distinguono condrosarcoma primari (origine ex novo) e secondari (trasformazione maligna di preesistenti tumori cartilaginei benigni, come encondromi, esostosi); i primi, quelli primitivi,

colpiscono soprattutto i maschi in età media o avanzata, con diagnosi tra i 30 e 60 anni, interessando le parti centrali dello scheletro (cingolo pelvico, spalla, coste). La capacità del condrosarcoma di metastatizzare definisce il suo grado istologico, ed essendo un tumore resistente alla chemio- e radioterapia la metastatizzazione è difficilmente controllabile. Indipendentemente dal grado vengono tutti trattati con escissione totale per prevenire recidive locali.

Cura e percorso

Il tumore osseo solitamente si manifesta con la presenza di dolore osseo persistente e progressivo, soprattutto di notte, al quale potrebbero associarsi comparsa di tumefazione molle e dolorosa con compromissione funzionale del distretto interessato; tendendo a crescere rapidamente potrebbe manifestarsi all'esordio con fratture spontanee. Questi sono elementi che dovrebbero indurre una valutazione radiologica, utilizzata come prima indagine, alla quale seguono risonanza magnetica e TAC: la RMN rimane la migliore modalità per identificare localizzazione ed estensione del tumore, mentre la TAC è utile per la ricerca di eventuali metastasi polmonari occulte.

La diagnosi definitiva viene fatta con la biopsia del tessuto osseo o della massa tumorale, per stabilire il tipo istologico e il grado di malignità del tumore, che guideranno il piano di trattamento.

Tra i pazienti affetti da osteosarcoma circa il 50% sviluppa metastasi polmonari, ed il 30-50% muore a causa di esse⁽⁵⁾. Ad oggi le metastasi polmonari vengono rimosse attraverso un intervento chirurgico chiamato "wedge resection", che permette di raggiungere un tasso di sopravvivenza del 30-40%⁽⁶⁾. Tuttavia, in questa tipologia di pazienti, l'intervento chirurgico sembra aumentare le probabilità di liberarsi dalla malattia, rispetto coloro ai quali le metastasi colpiscono sedi differenti al polmone⁽⁷⁾.

In particolare il trattamento di elezione dell'osteosarcoma prevede chemioterapia neoadiuvante (prima della chirurgia), seguita dalla resezione chirurgica ed infine chemioterapia adiuvante (dopo la chirurgia)⁽⁸⁾: vari studi hanno dimostrato come la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante aumenti il tasso di sopravvivenza a 5 anni del 50-60% rispetto al 20% con la sola chirurgia; inoltre quest'ultima potrebbe ottimizzare il risultato della chirurgia trattando precocemente le micro-metastasi, consentendo la valutazione istologica della chemioterapia ed un eventuale correzione dell'adiuvante⁽⁹⁾.

1.2 Razionale

Fino agli anni '80 l'osteosarcoma veniva trattato amputando l'arto colpito, per poi proseguire con cicli di chemioterapia per impedire la comparsa di recidive e prolungare la sopravvivenza dei pazienti. Oggi, grazie ai protocolli chemioterapici (pre e post operatori) più recenti e progressi in campo chirurgico è possibile sia evitare la chirurgia ablativa a favore del "limb-salvage", che migliorare prognosi e sopravvivenza. È quindi necessario uno studio più approfondito e a lungo termine del loro stato di salute e della relativa qualità di vita⁽¹⁰⁾, essendo quest'ultima uno dei parametri principali per misurare l'efficacia del trattamento chirurgico e riabilitativo nella popolazione di riferimento. L'arto inferiore presenta un'incidenza di localizzazione maggiore, ed una più alta possibilità di recupero da un punto di vista riabilitativo⁽¹¹⁾.

Nell'arto inferiore, i tumori muscoloscheletrici si localizzano prevalentemente a livello metafisario del femore (42%) e della tibia (19%)⁽¹²⁾, e vengono trattati in maniera multimodale (approccio che ha portato ad un aumento della sopravvivenza da meno del 20% a oltre il 60%), attraverso chemioterapia, radioterapia e chirurgia maggiore.

I trattamenti chirurgici variano in base a diversi fattori quali la localizzazione ed il grado di malignità del tumore e l'aspettativa di vita del paziente, ed hanno lo scopo principale di salvare l'arto, sostituendo la parte di osso interessata dal tumore mediante protesi o innesti ossei.

La presa in carico da parte del team riabilitativo subito dopo la chirurgia ha lo scopo di favorire il recupero quanto più precoce della massima funzionalità. Durante la chemioterapia oltre ad un maggior livello funzionale si deve assicurare al paziente la migliore qualità di vita possibile^(13,14).

La diagnosi di tumore osseo all'arto inferiore ed il successivo trattamento, rendono necessario un intervento riabilitativo intensivo, per un appropriato re-inserimento in ambito lavorativo e sociale: è stata evidenziata la presenza di una ricaduta psicosociale sui pazienti colpiti, inerente l'immagine corporea, le attività sociali e il ritorno lavorativo⁽¹⁵⁾. Inoltre, contrariamente ad altri autori^(16,17), *den Hollander D et al.* sostengono che i pazienti sottoposti a chirurgia di salvataggio abbiano una qualità di vita migliore rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia ablativa⁽¹⁵⁾.

Alcuni autori hanno evidenziato come sia metodologicamente difficile confrontare la qualità di vita dei pazienti sopravvissuti ad un tumore muscoloscheletrico, sia con altri pazienti oncologici⁽¹⁵⁾, che con pazienti sani^(18,19).

Tuttavia, è importante sottolineare come la valutazione della qualità di vita possa giocare un ruolo fondamentale per individuare i pazienti ai quali potrebbe essere necessario un supporto

psicologico, in quanto alcuni studi hanno rilevato la tendenza all'utilizzo strategie di coping evitanti e pratiche di isolamento sociale⁽²⁰⁾ per problematiche legate all'immagine corporea e ad una più difficile mobilità.

Nello studio di *Bekkering WP 2012* la qualità di vita dei pazienti mostra un progressivo aumento soprattutto nel primo anno dopo l'intervento, mentre nel secondo anno questi miglioramenti risultano meno evidenti⁽²¹⁾, raggiungendo una sorta di plateau intorno ai 18 mesi.

Ad oggi i risultati ottenuti sono molto eterogenei. Le scale di valutazione utilizzate sono diverse tra loro, e a volte presentano un set di domini ed items non specifici per indagare la qualità di vita di questa popolazione. Per questo motivo è stata introdotta e validata nel 2013 una scala specifica per misurare la qualità di vita dei pazienti con un tumore osseo agli arti inferiori⁽²²⁾, la Bone Tumor-DUX (Bt-DUX, Allegato I), che nel 2020 è stata tradotta e validata anche in lingua italiana⁽²¹⁾.

La maggior parte degli studi considerano come variabile correlabile alla qualità di vita la chirurgia alla quale è stato sottoposto il paziente (ablattiva vs salvataggio), altri hanno rivelato una miglior qualità di vita nei pazienti maschi rispetto alle femmine e nei giovani rispetto agli anziani⁽²³⁾.

Ma non bisogna dimenticare che a seguito dell'intervento chirurgico "salva vita", questi pazienti si confrontano con un'importante disabilità fisica, che ad oggi è possibile misurare attraverso la Toronto Extremity Salvage Score (TESS, Allegato II), questionario auto-compilativo per valutare quale recupero funzionale è stato raggiunto. Questa scala ad oggi risulta una misura valida ed affidabile, capace di rilevare i cambiamenti nel tempo⁽²⁴⁾. Anche la TESS è stata tradotta e validata in lingua italiana nel 2020⁽²⁵⁾.

Bassi valori della TESS sono stati correlati da alcuni autori ad una scarsa qualità di vita misurata con la SF-36, breve ma preciso questionario per valutare lo stato di salute del paziente, in particolare l'impatto che può avere lo stato di malattia su varie dimensioni della qualità di vita⁽²⁶⁾: è stata di conseguenza associata allo stato funzionale postoperatorio⁽²⁷⁾.

Ad oggi, nessuno ha ancora considerato gli esiti funzionali precoci (ROM, TESS, TUG, 6MWT) come possibili variabili correlabili con la qualità di vita valutata a lungo termine attraverso la Bt-DUX.

1.3 Obiettivi

L'obiettivo di questa tesi è riportare i risultati preliminari di uno studio in atto, il quale si propone di descrivere tramite un follow-up, minimo di 18 mesi e massimo di 5 anni, la qualità

di vita dei pazienti sottoposti a chirurgia di salvataggio dell'arto inferiore per tumori muscoloscheletrici, e le possibili variabili correlate, attraverso la Bt-DUX.

Inoltre, è stato valutato il recupero funzionale con la TESS.

I risultati preliminari riportati faranno riferimento ai dati raccolti dal 1 gennaio 2023 al 30 giugno 2023.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Disegno dello studio

Lo studio ha un disegno di tipo osservazionale di follow-up. Il tempo di follow-up va da un minimo di 18 mesi ad un massimo di 5 anni a partire dalla data del primo intervento chirurgico di ogni partecipante. Il tempo minimo è stato stabilito sulla base delle evidenze già presenti in letteratura, nelle quali veniva indicato un anno e mezzo come “plateau” di miglioramento⁽¹¹⁾.

2.1 Comitato etico

Il protocollo di ricerca è stato approvato dal comitato etico con numero CE AVEC: 755/2022/Oss/IOR.

Lo sperimentatore responsabile ha condotto lo studio in accordo alla Dichiarazione Helsinki nella sua versione più aggiornata (Fortaleza, Ottobre 2013), nonché con tutta la normativa nazionale ed internazionale applicabile alla ricerca clinica.

Il protocollo è stato scritto e lo studio condotto secondo i principi delle ICH-GCP.

2.2 Raccolta dati

I dati clinici necessari alla ricerca sono stati rilevati dalla cartella clinica, cartella riabilitativa e valutazioni in itinere dei pazienti.

Per ogni paziente inserito in studio è stata compilata la scheda raccolta dati (Case Report Form). Nessuna raccolta dati e procedura è stata effettuata prima della firma del consenso.

2.3 Setting dello studio

Sono stati individuati attraverso la piattaforma SIR2020 dell’Istituto Ortopedico Rizzoli e tramite l’applicativo di Mysanità tutti i pazienti presenti all’interno della banca dati del reparto Clinica Ortopedica e Traumatologica III a prevalente indirizzo Oncologico dell’Istituto Ortopedico Rizzoli, operati da almeno 18 mesi fino a 5 anni prima, accedendo alla cartella clinica digitalizzata del paziente da piattaforma istituzionale.

2.4 Modalità e tempistiche di arruolamento

Sono stati successivamente selezionati coloro i quali sono stati sottoposti a intervento di resezione e ricostruzione di arto inferiore da Gennaio 2019 a Giugno 2022, seguiti presso

l'Istituto anche per le cure adiuvanti post-chirurgia e presi in carico per il trattamento fisioterapico.

Prima di essere arruolati i pazienti sono stati contattati a condizione di aver rilasciato preventivamente il proprio indirizzo e-mail personale o del tutore legale e/o il proprio numero di telefono personale o del tutore legale, e solo dopo aver verificato il consenso del paziente ad essere ricontattato ai fini di ricerca, per raccogliere la loro rispondenza ai criteri di inclusione/esclusione e verificare la loro disponibilità a partecipare allo studio.

Il valutatore ha contattato singolarmente solo i pazienti eleggibili secondo i criteri di inclusione, guidandoli all'accesso della piattaforma digitalizzata, tramite la quale una volta letto e firmato il consenso informato era possibile compilare i due questionari (Bt-DUX e TESS); il collegamento telefonico è stato interrotto solo dopo il salvataggio dei questionari, in maniera tale da poter intervenire in caso di dubbi o difficoltà da parte del paziente. Terminata la compilazione, la piattaforma restituisce automaticamente il risultato in percentuale per entrambi i questionari.

2.5 Popolazione

Sono stati reclutati pazienti con tumore muscoloscheletrico agli arti inferiori sottoposti a chirurgia di salvataggio presso la Clinica III a Indirizzo Oncologico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli da gennaio 2019 a giugno 2022 e seguiti nel reparto di Osteoncologia dello stesso Istituto per il trattamento chemioterapico e fisioterapico.

Criteri di inclusione

- Pazienti con tumore muscoloscheletrico
- Pazienti sottoposti a chirurgia di salvataggio dell'arto inferiore
- Età maggiore di 12 anni

Criteri di esclusione

- Pazienti sottoposti ad amputazione
- Pazienti con difficoltà di comprensione della lingua italiana
- Pazienti in cure palliative

Numerosità del campione

Considerando la rarità della patologia, e verificando il numero di pazienti trattati nel 2019 e 2020 pari rispettivamente a 30 e 32, si è stimato di arruolare un numero di pazienti pari a 70.

Tale dato è in linea con la numerosità campionaria stabilita da altri studi con la stessa popolazione.

Tuttavia, trattandosi della presentazione di risultati preliminari, questi riguarderanno parte del campione totale: 37 pazienti.

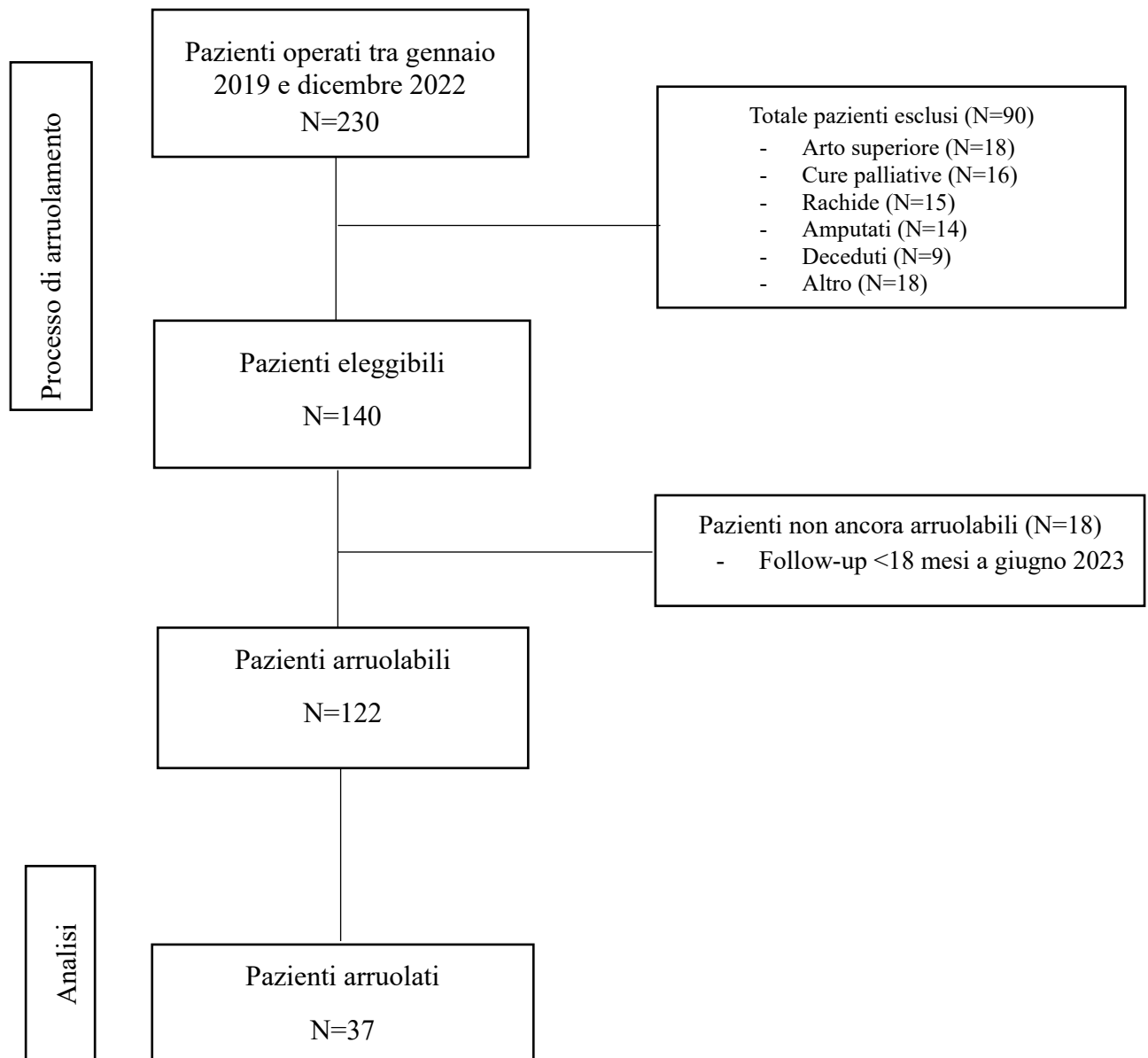


Figura 1. Processo di arruolamento

Al 31/12/2022, i pazienti presenti all'interno della banca dati del reparto Clinica Ortopedica e Traumatologica III a prevalente indirizzo Oncologico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, operati tra gennaio 2019 e dicembre 2022, erano 230.

Di questi sono stati esclusi 90 pazienti poiché non rispondenti ai criteri di inclusione stabiliti: 18 operati all'arto superiore; 16 sottoposti a cure palliative; 15 operati a livello del rachide; 14 sottoposti ad amputazione; 9 deceduti; 18 per altri motivi (localizzazione; lingua parlata; età inferiore ai 12 anni).

Dei 137 pazienti eleggibili non è stato possibile contattarne 18 per follow-up inferiore ai 18 mesi al 30 giugno 2023.

Dei 122 pazienti contattabili, ne sono stati arruolati 37 (Figura 1).

2.6 Variabili

Outcome primario

L'outcome primario è la qualità di vita valutata in un periodo compreso tra i 18 mesi ed i 5 anni dopo la chirurgia. La misura di outcome utilizzata è la scala Bt-DUX (Allegato I) validata in lingua italiana ⁽²¹⁾.

La scala Bt-DUX valuta la percezione soggettiva del paziente su un aspetto specifico, utilizzando volti astratti (emoticon) come categorie di risposta. Le espressioni da “molto felice” a “triste” (punteggio 1-5) formano una scala Likert a cinque punti. La Bt-DUX è composta da 20 domande, che coprono i domini di partecipazione sociale, emotivo, cosmetico e fisico. I punteggi dei singoli elementi vengono convertiti in punteggi totali e di dominio, che vanno da 0 a 100, con i punteggi più alti che indicano una migliore qualità di vita. La scala Bt-DUX è stata somministrata tramite piattaforma digitalizzata, la quale converte automaticamente il questionario compilato dal paziente in un punteggio in percentuale (%).

Outcome secondario

L'esito secondario dello studio è il livello di autonomia raggiunto, misurato con la TESS (Toronto Extremity Salvage Score, Allegato II).

La TESS è una scala funzionale costituita da 30 domande basata sulla definizione di impairment, disabilità e handicap, come previsto dall'ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health), sistema di classificazione della disabilità sviluppato dall'OMS nel 2001. Ad ogni item il paziente può attribuire un valore compreso tra 1 (“impossibile da svolgere”) e 5 (“per niente difficile”) oppure non attribuire nessun valore (“questa attività non mi riguarda”). Gli estremi della scala dipendono dal numero totale di

domande alle quali il paziente risponde: se risponde a tutte le domande il punteggio minimo sarà 30 ed il punteggio massimo sarà 150; il risultato finale sarà espresso in percentuale (%). Maggiore è il punteggio percentuale, maggiore è il livello funzionale raggiunto dal paziente.

Variabili da rilevare e fonte

Tramite la ricerca in letteratura e il confronto in team multidisciplinare (infermieri, fisioterapisti, oncologi, ortopedici, fisiatristi) sono state stabilite le seguenti variabili da raccogliere, reperibili dalla cartella clinica e dalle valutazioni in itinere effettuate dai fisioterapisti:

- Età
- Sesso: maschio o femmina
- Diagnosi: osteosarcoma; Ewing; altro
- Tipologia intervento oncologico: protesi; altro (innesto, protesi composita, resezione intercalare)
- Centimetri di resezione
- Localizzazione del tumore: bacino; femore; tibia; altro
- Complicanze: infezioni; recidive; altri interventi legati alla patologia oncologica e non; interessamento del sistema nervoso periferico; presenza o sviluppo di metastasi
- Chemioterapia: durata; tipologia di trattamento (se neoadiuvante e/o adiuvante)
- Recupero funzionale valutato a 3-6 mesi, attraverso l'uso di 4 test, come da pratica clinica usuale all'interno del percorso di cura fisioterapico in uso:
 - ROM (Range Of Motion): misurato con l'utilizzo di un goniometro a due bracci; è stato valutato il ROM in flessione di anca (protesi di femore prossimale e ricostruzione di bacino), in estensione di ginocchio (innesto intercalare di femore, protesi di femore distale e protesi di tibia prossimale).
 - 6MWT: il test misura la distanza in metri che un soggetto può percorrere camminando il più velocemente possibile su una superficie piana in un periodo di sei minuti, invertendo la direzione di marcia ogni 30 metri; il paziente può ridurre la velocità della marcia o fermarsi tutte le volte che ritiene opportuno durante i 6 minuti. È un test da svolgere in un ambiente chiuso, per un corridoio lungo e stretto, con superficie rigida e piana, inoltre il corridoio dovrebbe essere segnato ogni 3 metri, mentre i punti in cui il paziente deve cambiare direzione devono essere segnati con dei coni, allo stesso modo sarebbe opportuno segnare

anche la linea di inizio sul pavimento. Qualora il paziente utilizzi un ausilio per il cammino, dovrà effettuare il test con esso ⁽²⁸⁾.

- TUG (Timed Up and Go): il test misura il tempo (in secondi) che un paziente impiega per alzarsi da una sedia, camminare per 3 metri, invertire la marcia e tornare a sedersi sulla sedia. Può essere eseguito senza ausili o con l'ausilio solitamente utilizzato dal paziente per deambulare;
- TESS (Toronto Extremity Salvage Score)

2.7 Metodi statistici

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando IBM SPSS Statistics v. 21. Per la descrizione del campione alla baseline è stata eseguita un'analisi descrittiva delle variabili. Essendo il numero del campione ridotto, i dati continui sono stati espressi come mediana e range interquartile (25° e 75°), mentre le variabili categoriche sono state descritte in percentuali. È stata fatta un'analisi univariata per associazioni tra esiti (Bt-DUX e TESS) e variabili utilizzando test appropriati in base alla natura delle variabili: il test di Mann-Whitney (non parametrico) per quanto riguarda l'associazione degli esiti alle variabili categoriche, e il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman (indice di Rho) per le variabili numeriche. All'aumentare del coefficiente di Spearman aumenta la forza dell'associazione, in particolare per quanto riguarda gli studi clinici: ad un valore 0 è nulla; 0,1-0,2 bassa; 0,3-0,5 discreta; 0,7-0,8 moderata; 0,8-0,9 molto forte; 1 assoluta. Un p-value <0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

3. RISULTATI

In totale, sono stati arruolati e completati i questionari di 37 pazienti.

3.1 Baseline e outcome

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Caratteristiche		N=37
Età, in anni; mediana (min-max)		26,4 (16-60)
Sesso, N (%)	Maschi	23 (62,2)
	Femmine	14 (37,8)
BMI; mediana (min-max)		21,5 (14,4-36,6)
Follow-up, in mesi; mediana (min-max)		38 (18-62)
Follow-up	< 3 anni	17 (45,9)
	> 3 anni	20 (54,1)
Diagnosi, N (%)	OS	28 (75,7)
	Ewing	3 (8,1)
	Altro	6 (16,2)
Metastasi all'esordio, N (%)	No	28 (75,7)
	Si	9 (24,3)
Terapie neo-adiuvanti, N (%)*	No	4 (10,8)
	Si	32 (86,5)
Localizzazione, N (%)	Bacino	5 (13,5)
	Femore	23 (62,2)
	Tibia	8 (21,6)
	Altro	1 (2,7)
Lesioni SNP*, N (%)	No	34 (91,9)
	Si	3 (8,1)
Tipo intervento, N (%)	Protesi	26 (70,3)
	Altro	11 (29,7)
Reintervento non oncologico, N (%)	No	22 (59,5)
	Si	15 (40,5)
Infezione, N (%)	No	30 (81,1)
	Si	7 (18,9)
Chemioterapia per recidiva, N (%)	No	34 (91,9)
	Si	3 (8,1)
Chirurgia toracica, N (%)	No	27 (73)
	Si	10 (27)
Chemioterapia, N (%)	< 12 mesi	33 (89,2)
	> 12 mesi	4 (10,8)
Sviluppo metastasi, N (%)	No	28 (75,7)
	Si	9 (24,3)

Sviluppo di recidive, N (%)	No	33 (89,2)
	Si	4 (10,8)

*presenza di un missing: per un paziente non è stato trovato il dato

**Sistema Nervoso Periferico (SNP)

Sono stati inclusi 37 pazienti: 23 maschi e 14 femmine, con una mediana di età di 26 (16-60).

La mediana di follow-up del campione è di 38 mesi.

Il 75% della popolazione ha ricevuto diagnosi di osteosarcoma.

Nel 62% la localizzazione era a livello femorale.

Il 70% dei pazienti ha subito intervento di tipo protesico.

Il 40% del campione è stato sottoposto a reintervento di tipo non-oncologico (fallimento meccanico o complicanze infettivologiche).

Il 10,8% ha sviluppato recidive, ed il 27% ha subito chirurgia toracica per metastasi polmonari (Tabella 1).

Tabella 2. Mediana dei punteggi Bt-DUX e TESS e correlazione tra esiti.

Punteggi		Correlazione Bt-DUX e TESS	
Bt-DUX	61,2 (3-91)	Indice di Rho	0,488
TESS	82,3 (30-99)	p-value	0,02

Da un punto di vista puramente descrittivo, la mediana dei punteggi Bt-DUX è del 61,2% e quella TESS dell'82,3%. Analizzando la correlazione tra i due outcome Bt-DUX e TESS vi è significatività statistica nell'associazione fra i due esiti, con un p-value di 0,02, ed un indice di Rho di 0,488 e dunque una discreta forza dell'associazione (Tabella 2).

3.2 Analisi univariata rispetto alla qualità di vita (Bt-DUX) ed eventuali fattori predittivi

Tabella 3. Analisi univariata Bt-DUX e variabili

	Indice di Rho	p-value
Età	0,001	0,997
BMI	0,152	0,375

	Mediana, range		
Sesso	Maschi	67,5 (23,8)	0,054
	Femmine	58,7 (12,2)	
Diagnosi	OS	61,2 (22,2)	0,655
	Ewing	75 (23,8)	
	Altro	61,9 (27,2)	
Metastasi all'esordio	No	65,6 (22,2)	0,645
	Si	58,7 (19,4)	
Localizzazione	Bacino	58,7 (21,9)	0,416
	Femore	66,2 (21,2)	
	Tibia	61,9 (32,5)	
	Altro	/	
Follow-up	<3	65 (18,2)	0,552
	>3	60 (23,1)	
Lesioni SNP	No	65,6 (20,6)	0,242
	Si	55 (7,5)	
Tipo intervento	Protesi	60,6 (21,8)	0,464
	Altro	65 (23,8)	
Reintervento non oncologico	No	63,1 (19,3)	0,865
	Si	61,2 (31,3)	
Infezioni	No	63,1 (20,3)	0,771
	Si	56,2 (41,3)	
Chirurgia per recidiva	No	63,1 (21,9)	0,978
	Si	61,2 (21,2)	
Chirurgia toracica	No	61,2 (22,5)	0,281
	Si	66,9 (23,1)	
Chemioterapia	>12 mesi	60 (26,9)	0,788
	<12 mesi	65 (21,9)	
Sviluppo di metastasi	No	61,2 (23,1)	0,296
	Si	66,2 (25,5)	
Sviluppo di recidiva	No	65 (21,3)	0,448
	Si	58,1 (29,8)	

Il punteggio Bt-DUX è stato associato alle variabili numeriche (età e BMI) e categoriche (Tabella 3). I risultati non sono statisticamente significativi, se non per la variabile “sesso” che si avvicina alla significatività statistica con un p-value di 0,054 dove quello maschile mostra una mediana maggiore rispetto al femminile.

3.2 Analisi univariata rispetto al recupero funzionale (TESS) ed eventuali fattori predittivi

Tabella 4. Analisi univariata TESS e variabili.

	Indice di Rho		<i>p-value</i>
Età	-0,475		0,003
BMI	-0,264		0,119

	Mediana, range		
Sesso	Maschi	82,6 (22,9)	0,364
	Femmine	82,1 (23,4)	
Diagnosi	OS	82,5 (22,5)	0,290
	Ewing	84,6	
	Altro	72,7 (51,5)	
Metastasi all'esordio	No	82,2 (23,2)	0,288
	Sì	90,2 (26,3)	
Localizzazione	Bacino	82,1 (43,8)	0,472
	Femore	82,6 (22,6)	
	Tibia	80,7 (18,8)	
	Altro	/	
Follow-up	<3	82,6 (17,4)	0,542
	>3	82,2 (24,9)	
Lesioni SNP	No	82,5 (23,6)	0,676
	Sì	82,1 (15,0)	
Tipo intervento	Protesi	82,5 (22,5)	0,583
	Altro	82,1 (33,7)	
Reintervento non oncologico	No	82,2 (21,1)	0,963
	Sì	82,6 (27,8)	
Infezioni	No	82,5 (22,5)	0,587
	Sì	81 (33,7)	
Chirurgia per recidiva	No	82,5 (23,6)	0,846
	Sì	82,1 (6,6)	
Chirurgia toracica	No	81 (27,5)	0,156
	Sì	84,4 (8,3)	
Chemioterapia	<12 mesi	82,6 (24,8)	0,353
	>12 mesi	75 (14,6)	
Sviluppo di metastasi	No	82,4 (22,3)	0,763
	Sì	82,3 (34)	
Sviluppo di recidiva	No	82,6 (22,5)	0,607
	Sì	81,9 (24,1)	

Nell'associazione delle variabili con il punteggio TESS l'unico risultato statisticamente significativo deriva dalla variabile "età", con un p-value di 0,003 (Tabella 4).

L'associazione presenta un indice di Rho di -0,475 che essendo un valore negativo indica la proporzionalità inversa presente tra le due variabili (TESS ed età): all'aumentare dell'età diminuisce il punteggio TESS. Si attribuisce una forza discreta alla correlazione in quanto il coefficiente di Spearman è compreso tra 0,3 e 0,5.

3.4 Sotto-analisi tra recupero funzionale precoce e outcome

È stata condotta una sotto-analisi dei pazienti per i quali erano presenti le valutazioni a 3 e 6 mesi.

Tabella 5. Analisi descrittiva degli esiti funzionali precoci.

	<i>Valutazione a 3 mesi</i>				<i>Valutazione a 6 mesi</i>			
	ROM1 (N=20)	TUG1 (N=19)	6MWT1 (N=16)	TESS1 (N=20)	ROM2 (N=19)	TUG2 (N=17)	6MWT2 (N=13)	TESS2 (N=19)
Mediana (min-max)	90° (3-120)	12 (5-39)	194 (46-400)	66 (7-100)	105 (15-135)	8 (4-24)	388 (129-500)	68 (35-97)

Da un punto di vista descrittivo si rileva un miglioramento di tutte le variabili tra la misurazione a 3 e 6 mesi (Tabella 5).

Il Range Of Motion (ROM) è aumentato di 15°.

I secondi di esecuzione del Timed Up and Go (TUG) sono diminuiti di 3 (da 12 a 8).

I metri di percorrenza nel Six-Minute Walking Test sono raddoppiati (da 194 a 388).

Il punteggio TESS ha avuto un incremento di 2 punti in percentuale (dal 66% al 68%).

Tabella 6. Correlazione Bt-DUX e TESS alle variabili misurate a 3 e 6 mesi dall'intervento chirurgico.

		Bt-DUX		TESS	
		Indice di Rho	<i>p-value</i>	Indice di Rho	<i>p-value</i>
<i>A 3 mesi</i>	ROM1	-0,71	0,766	0,280	0,232
	TUG1	-0,270	0,264	0,146	0,552
	6MWT1	-0,212	0,430	-0,063	0,816
	TESS1	0,372	0,106	0,438	0,054*
<i>A 6 mesi</i>	ROM2	-0,127	0,605	0,424	0,070*
	TUG2	-0,295	0,250	0,182	0,485
	6MWT2	-0,190	0,535	-0,380	0,201
	TESS2	0,057	0,816	0,316	0,188

Nella correlazione tra i due outcome (punteggi Bt-DUX e TESS) con le variabili misurate a 3 e 6 mesi dall'intervento di "limb-salvage" nessun valore risulta statisticamente significativo (Tabella 6).

In correlazione ai punteggi TESS sono presenti due variabili* che si avvicinano alla significatività statistica: TESS1 e ROM2, ovvero, il punteggio TESS a 3 mesi dall'intervento, e il ROM misurato a 6 mesi dallo stesso. Nei due valori l'indice di Rho è di circa 0,4; di conseguenza all'associazione è attribuibile una forza "discreta". Il ROM a 6 mesi presenta una mediana di 105°, mentre la TESS a 3 mesi un punteggio del 66%.

4. DISCUSSIONE

Il principale scopo della tesi è quello di valutare la qualità di vita nei pazienti con tumore osseo all'arto inferiore sottoposti a chirurgia di salvataggio, e successivamente identificare eventuali associazioni con le possibili variabile correlate.

4.1 Bt-DUX, ed eventuali correlazioni con la TESS

Nonostante siano ancora poche le evidenze rispetto alla Bt-DUX, due autori hanno già utilizzato questa scala per valutare qualità di vita a lungo termine nel paziente affetto da tumore osseo, e correlata con la TESS. Negli studi in questione^(21,29) il follow-up considerato è di 12-60 mesi, quasi sovrapponibile a quello del presente studio. La mediana dei punteggi Bt-DUX era del 70% mentre per quelli TESS dell'89%.

Il punteggio TESS è stato utilizzato per osservare l'andamento della qualità di vita in due sottogruppi: chi aveva un punteggio TESS <89% riportava una Bt-DUX del 63%, chi una TESS>89% una Bt-DUX dell'83,8% nel primo studio e del 76,6% nel secondo. È stata dunque correlato un maggior recupero funzionale ad una migliore qualità di vita.

I dati raccolti in questa tesi risultano parzialmente sovrapponibili con le evidenze già presenti. Da un punto di vista descrittivo, i punteggi delle due scale di misura hanno una differenza del 10% circa. Lo studio di *Morri et al. 2014* ha una numerosità campionaria maggiore; un'età espressa in mediana minore di 6 anni (20 vs 26); una maggioranza di innesti ossei come intervento chirurgico rispetto le protesi. Osservandone però la sotto analisi rispetto ai punteggi TESS maggiori e minori dell'89%, i dati risultano sovrapponibili: nel presente studio la mediana dei punteggi Bt-DUX è del 61,2% in una popolazione con TESS inferiori all'89%.

Il punteggio Bt-DUX correlato al sesso è quello che più si avvicina alla significatività statistica ($p=0,054$): i maschi sembrano avere una qualità di vita migliore delle femmine, con una con una differenza di 9 punti.

Osservando le differenze di punteggio, è plausibile ipotizzare un'influenza dell'intervento chirurgico sulla qualità di vita a lungo termine. In particolare, nei pazienti in cui è stata impiantata la protesi il punteggio Bt-DUX risulta inferiore di 5 punti rispetto agli altri (intercalari, innesti ossei; altro). Quanto appena descritto si potrebbe associare alla differenza di punteggio presentata tra i pazienti che hanno sviluppato o meno infezioni. Chi ha sviluppato infezioni presenta punteggi Bt-DUX di circa 7 punti inferiori dei pazienti che non ne hanno riscontrate. È verosimile che problemi di tipo infettivo si presentino più frequentemente in chi ha impiantato una protesi, e di conseguenza si manifesta la tendenza ad una qualità di vita

inferiore sia nei protesizzati che negli infetti. Punteggi Bt-DUX inferiori si mantengono anche in coloro che hanno eseguito reintervento non oncologico. Si può dunque considerare l'ipotesi che la presenza della protesi possa rendere più difficoltoso il recupero, in quanto maggiormente soggette a reintervento, per problemi di tipo meccanico o infettivo.

Un'altra differenza si riscontra rispetto alla durata della chemioterapia. I punteggi Bt-DUX migliorano di 5 punti nei pazienti che hanno eseguito chemioterapia per un periodo inferiore ai 12 mesi, rispetto a chi l'ha effettuata per tempi maggiori. Tra gli studi considerati sono assenti evidenze inerenti all'impatto della chemioterapia sulla qualità di vita dei pazienti che hanno subito intervento chirurgico di "limb-salvage" all'arto inferiore per tumore osseo. Non è quindi possibile confrontarne i risultati.

Rispetto alle metastasi polmonari, le evidenze disponibili descrivono l'impatto negativo che esse hanno sulla qualità di vita e sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore osseo; tuttavia, i dati analizzati non si sovrappongono a quanto descritto da altri autori.

Chi ha sviluppato metastasi polmonari e/o subito chirurgia toracica mostra punteggi Bt-DUX superiori di 5 punti rispetto chi non ne ha presentate né ha subito intervento di asportazione. Mentre chi le presentava già all'esordio risulta avere una qualità di vita inferiore di 7 punti rispetto agli altri.

Da questi dati, emerge l'ipotesi che l'intervento di chirurgia toracica non sia un fattore prognostico negativo nella valutazione della qualità di vita a lungo termine, così come lo sviluppo di metastasi successivo alla diagnosi; mentre chi presenta metastasi polmonari all'esordio può risentirne negativamente. La considerazione che si può fare a riguardo è che nei pazienti in cui le metastasi si sono sviluppate successivamente alla diagnosi, l'intervento sia stato più efficace, in quanto la tempestività della chirurgia toracica veniva associata alla chemioterapia già in atto. Diversamente, metastasi già presenti all'esordio, indicano una diagnosi tardiva e di conseguenza maggiore possibilità di diffusione per la malattia.

3.2 TESS ed esiti funzionali precoci

Il recupero funzionale misurato con la TESS trova maggiore spazio in letteratura.

In particolare, è presente uno studio trasversale che ha somministrato il questionario ad un campione di pazienti in cui venivano esclusi amputati e minori di 18 anni ad una distanza temporale inferiore ai 24 mesi dal primo intervento chirurgico. Rispetto alla mediana del 100% ottenuta dal gruppo di controllo nella TESS, i pazienti operati riportavano un 78%. Lo studio ha anche valutato la relazione presente tra recupero funzionale, vari aspetti quali forza, ROM e

dolore rispetto la qualità di vita misurata con la EORTC QLQ-C30, scala per pazienti oncologici. Anche in questo studio punteggi TESS più alti portavano ad una qualità di vita migliore. Inoltre, sono stati identificati come fattori predittivi per il recupero funzionale il dolore, il ROM in abduzione di anca (34°), in flessione di ginocchio (108° - 113°) dell'arto operato, e la forza dei gruppi muscolari associati a questi movimenti, in quanto ad un loro peggioramento corrispondeva una diminuzione dei punteggi TESS⁽³⁰⁾.

Nel presente studio, dai risultati ottenuti rispetto gli esiti funzionali precoci, la TESS misurata a 3 mesi ed il ROM misurato a 6 sembrano essere i fattori predittivi più significativi per il recupero funzionale a lungo termine. Il ROM ha una mediana di 105° ($+15^\circ$ rispetto alla valutazione a 3 mesi), quasi sovrapponibile a quella dello studio sopra citato.

In un altro studio è stata valutata la funzionalità con la TESS in un follow-up superiore ai 20 anni dalla chirurgia, in un gruppo di 87 pazienti con tumore osseo, 78 dei quali agli arti inferiori. La mediana del punteggio TESS era dell'82% ed hanno evidenziato l'abbassarsi dei punteggi all'aumentare dell'età⁽³¹⁾.

Alcuni autori hanno incluso pazienti sottoposti a chirurgia di "limb-salvage" sia all'arto superiore che inferiore, in un follow-up di 12 mesi dall'intervento, valutandone il recupero funzionale con la TESS. Anche in questo studio è stata osservata una diminuzione del punteggio TESS all'aumentare dell'età, mentre non era presente significatività rispetto a differenze nel genere⁽³²⁾.

Anche uno studio condotto su pazienti australiani e britannici ha mostrato come l'unica differenza statisticamente significativa nel questionario TESS era quella presente tra fasce di età differenti⁽³³⁾.

Dai risultati ottenuti (Tabella 4), si osserva una differenza statisticamente significativa tra i punteggi TESS rispetto alla variabile età (in un follow-up superiore ai 18 mesi), consolidando quanto già presente in letteratura. Per cui, l'età anagrafica risulta essere l'unico fattore predittivo nella determinazione del punteggio TESS.

Ma alcuni autori hanno identificato anche nel sesso un fattore predittivo del recupero funzionale, in particolare il sesso maschile ha evidenziato punteggi maggiori del femminile⁽³⁴⁾.

Nonostante la mediana dei punteggi TESS risulti simile tra i due gruppi "protesi" e "altro intervento", in letteratura si evidenzia un peggioramento funzionale dovuto all'infezione protesica, con punteggi TESS a lungo termine minori nel gruppo degli infetti, anche a seguito della risoluzione dell'infezione⁽³⁵⁾.

Nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico superiore ai 12 mesi, la TESS si abbassa di circa 7 punti. In letteratura non sono presenti differenze significative nei punteggi TESS in relazione alla durata della chemioterapia. Viene evidenziata solamente la possibilità di un recupero funzionale migliore in chi esegue chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante rispetto a chi no⁽³²⁾.

4.3 Limiti dello studio

Il primo limite deriva dalla bassa numerosità campionaria, tuttavia era stato previsto considerando la rarità della patologia. Inoltre, sono stati presi in analisi risultati preliminari, ottenuti in 6 mesi, rispetto ai due anni di durata dello studio.

La somministrazione dei questionari tramite piattaforma digitalizzata, può risultare meno fruibile per chi ha meno dimestichezza con la tecnologia oppure impossibilità a collegarsi online. Ne consegue un rischio di selection bias.

Infine, tra gli esiti funzionali precoci non è stata misurata la forza.

5. CONCLUSIONI

In conclusione, esiste una correlazione tra la qualità di vita ed il recupero funzionale nei pazienti con tumore osseo sottoposti a chirurgia di salvataggio dell'arto inferiore. L'età sembra essere il fattore principale ad influire sulla funzionalità a lungo termine. I fattori predittivi più importanti nella determinazione del punteggio TESS sono il ROM raggiunto a 6 mesi dal primo intervento ed il punteggio TESS a 3 mesi.

Andrebbe approfondito il ruolo di alcune variabili considerate, come la tipologia di intervento chirurgico, la durata della chemioterapia e la presenza di metastasi polmonari, in quanto sono emerse differenze di punteggio che meritano un'indagine più specifica.

Ad un follow-up con mediana di 38 mesi dalla chirurgia corrisponde un punteggio Bt-DUX del 61,2% e TESS dell'82,3%: un recupero funzionale medio-alto non sembra associarsi ad altrettanto alti punteggi nella Bt-DUX. Dunque, il recupero funzionale potrebbe non essere l'unico fattore ad impattare sulla qualità di vita.

In futuro, sarà necessario valutare l'impatto che hanno interventi differenti da quello ortopedico-riabilitativo, come quello psicologico ed oncologico.

6. ALLEGATI

6.1 Allegato I – Questionario Bt-DUX











<h1>Bt-DUX</h1> <p>Questionnaire for Children and Adolescents after Bone Tumor Surgery © LUMC Physical Therapy / Medical Psychology WP Bekkering / HM Koopman</p>

Spiegazione:











Ci piacerebbe sapere come ti sei sentito/a di recente.
Per ogni domanda, cerchi la faccina che meglio rappresenta come ti sei
sentito/a.

Ogni domanda ha 5 faccine tra cui puoi scegliere.
Questo è un esempio.

<p>Se sei stato/a molto felice o soddisfatto/a, colora la faccia felice</p> <p></p>
<p>Se sei stato/a molto triste o deluso/a, colora la faccia triste</p> <p></p>
<p>Se ti sei sentito/a indifferente, colora la faccia neutra</p> <p></p>
<p>Se sei stato/a un po' felice, colora la faccina "abbastanza felice"</p> <p></p>
<p>Se sei stato/a un po' triste, colora la faccina "abbastanza triste"</p> <p></p>

Come ti sei sentito/a di recente?	
1	Quando penso a come usare la mia gamba dopo l'operazione, mi sento ... 
2	In generale, le cose vanno ... 
3	Quando penso a come sembro quando cammino, mi sento ... 
4	Quando penso alle possibilità di fare sport, mi sento... 
5	Quando penso a trovare un fidanzato/a, mi sento ... 
6	Quando penso a come mi guardano gli altri, mi sento ... 
7	Quando penso alle persone a scuola o al lavoro, mi sento ... 
8	Quando penso alla mia vita ora, mi sento ... 
9	Quando penso a fare nuovi amici, mi sento ... 
10	Quando penso alle mie capacità nello sport, mi sento ... 

Come ti sei sentito/a di recente?

11	Quando penso al mio aspetto, mi sento ... 
12	Quando penso alle possibilità che ho a scuola o al lavoro, mi sento ... 
13	Quando penso alle altre persone, mi sento ... 
14	Quando penso alle cose che posso fare ora, mi sento ... 
15	Quando penso a me stesso, mi sento ... 
16	Quando penso alla mia forma fisica, mi sento ... 
17	Quando penso alle cose che non posso fare, mi sento ... 
18	Quando penso alla mia salute, mi sento ... 
19	Quando penso ai miei amici, mi sento ... 
20	Quando penso al futuro, mi sento ... 

6.2 Allegato II – Questionario TESS (Toronto Extremity Salvage Score)

		Impossibile da svolgere	Molto difficile	Moderatamente e difficile	Leggermente difficile	Per niente difficile	Questa attività non mi riguarda
		1	2	3	4	5	99
1	Mettersi un paio di pantaloni è						
2	Mettersi le scarpe è						
3	Mettersi i calzini o le calze è						
4	Fare la doccia è						
5	Fare dei leggeri lavori domestici come rassettare o spolverare è						
6	Giardinaggio e lavoro esterno sono						
7	Preparare i pasti è						
8	Andare a fare compere è						
9	Pesanti lavori domestici come dare l'aspirapolvere e spostare mobili è						
10	Entrare e uscire dalla vasca è						
11	Scendere dal letto è						
12	Alzarsi dalla sedia è						
13	Inginocchiarsi è						
14	Chinarsi per raccogliere qualcosa da terra è						
15	Salire le scale è						
16	Scendere le scale è						
17	Guidare è						
18	Camminare in casa è						
19	Camminare fuori è						
20	Stare seduti è						
21	Camminare in discesa o salita in collina o sulle rampe è						
22	Stare in piedi è						
23	Alzarsi da inginocchiati è						
24	Salire e scendere dalla macchina è						
25	Svolgere attività sessuali è						
26	Svolgere le abituali mansioni al lavoro è						
27	Lavorare le ore abituali è						
28	Svolgere i passatempi abituali è						
29	Socializzare con amici e parenti è						
30	Svolgere le abituali attività sportive è						

7. BIBLIOGRAFIA

1. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Dec;32(12):1520–36.
2. Heyberger C, Auberger G, Babinet A, Anract P, Biau DJ. Patients with Revision Modern Megaprotheses of the Distal Femur Have Improved Disease-Specific and Health-Related Outcomes Compared to Those with Primary Replacements. *J Knee Surg*. 2018 Oct;31(9):822–6.
3. A L, Pa M, I L, H J. Osteosarcoma treatment - where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treat Rev [Internet]*. 2014 May [cited 2023 Oct 21];40(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345772/>
4. Ferguson JL, Turner SP. Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles. *Am Fam Physician*. 2018 Aug 15;98(4):205–13.
5. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, Ayala A, Shochat SJ, Ferguson WS, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3641–8.
6. Liu Z, Yin J, Zhou Q, Yang J, Zeng B, Yeung SCJ, et al. Survival after pulmonary metastasectomy for relapsed osteosarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Feb;163(2):469-479.e8.
7. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):675–82.
8. Fagioli F, Biasin E, Mereuta OM, Muraro M, Luksch R, Ferrari S, et al. Poor prognosis osteosarcoma: new therapeutic approach. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jun;41 Suppl 2:S131-134.
9. Sugito W, Kamal AF. Clinical Outcome Following Prolonged Neoadjuvant Chemotherapy and Delayed Surgery in Osteosarcoma Patients: An Evidence-based Clinical Review. *Acta Medica Indones*. 2022 Jan;54(1):142–50.
10. Bekkering WP, Vliet Vlieland TPM, Koopman HM, Schaap GR, Beishuizen A, Anninga JK, et al. A prospective study on quality of life and functional outcome in children and adolescents after malignant bone tumor surgery. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jun;58(6):978–85.
11. Morri M, Forni C, Ruisi R, Giamboi T, Giacomella F, Donati DM, et al. Postoperative function recovery in patients with endoprosthetic knee replacement for bone tumour: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Oct 2;19(1):353.

12. Sadykova LR, Ntekim AI, Muyangwa-Semenova M, Rutland CS, Jeyapalan JN, Blatt N, et al. Epidemiology and Risk Factors of Osteosarcoma. *Cancer Invest.* 2020 May;38(5):259–69.
13. Punzalan M, Hyden G. The role of physical therapy and occupational therapy in the rehabilitation of pediatric and adolescent patients with osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;152:367–84.
14. Kim TWB, Kumar RJ, Gilrain KL, Kubat E, Devlin C, Honeywell S, et al. Team Approach: Rehabilitation Strategies for Patients After Osteosarcoma Reconstructive Surgery. *JBJS Rev.* 2020 Oct;8(10):e19.00225.
15. den Hollander D, Van der Graaf WTA, Fiore M, Kasper B, Singer S, Desar IME, et al. Unravelling the heterogeneity of soft tissue and bone sarcoma patients' health-related quality of life: a systematic literature review with focus on tumour location. *ESMO Open.* 2020 Oct;5(5):e000914.
16. Robert RS, Ottaviani G, Huh WW, Palla S, Jaffe N. Psychosocial and Functional Outcomes in Long-Term Survivors of Osteosarcoma: A Comparison of Limb-Salvage Surgery and Amputation. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Jul 1;54(7):990–9.
17. Bekkering WP, van Egmond-van Dam JC, Bramer J a. M, Beishuizen A, Fiocco M, Dijkstra PDS. Quality of life after bone sarcoma surgery around the knee: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017 Jul;26(4).
18. Eiser C. Assessment of health-related quality of life after bone cancer in young people: easier said than done. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 Jul;45(10):1744–7.
19. Bekkering WP, Vliet Vlieland TPM, Koopman HM, Schaap GR, Schreuder HWB, Beishuizen A, et al. Quality of life in young patients after bone tumor surgery around the knee joint and comparison with healthy controls. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 May;54(5):738–45.
20. Mei J, Zhu XZ, Wang ZY, Cai XS. Functional outcomes and quality of life in patients with osteosarcoma treated with amputation versus limb-salvage surgery: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014 Nov;134(11):1507–16.
21. Morri M, Bekkering PW, Cotti M, Meneghini M, Venturini E, Longhi A, et al. Cross-Cultural Validation of the Italian Version of the Bt-DUX: A Subjective Measure of Health-Related Quality of Life in Patients Who Underwent Surgery for Lower Extremity Malignant Bone Tumour. *Cancers.* 2020 Jul 23;12(8):2015.
22. Bekkering WP, Billing L, Grimer RJ, Vlieland TPMV, Koopman HM, Nelissen RGHH, et al. Translation and preliminary validation of the English version of the DUX questionnaire for lower extremity bone tumor patients (Bt-DUX): a disease-specific measure for quality of life. *J Surg Oncol.* 2013 Mar;107(4):353–9.
23. Barrera M, Teall T, Barr R, Silva M, Greenberg M. Health related quality of life in adolescent and young adult survivors of lower extremity bone tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Feb;58(2):265–73.

24. Davis AM, Wright JG, Williams JI, Bombardier C, Griffin A, Bell RS. Development of a measure of physical function for patients with bone and soft tissue sarcoma. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 1996 Oct;5(5):508–16.
25. Rossi L, Boffano M, Comandone A, Ferro A, Grignani G, Linari A, et al. Validation process of Toronto Extremity Salvage Score in Italian: A quality of life measure for patients with extremity bone and soft tissue tumors. *J Surg Oncol.* 2020 Mar;121(4):630–7.
26. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992 Jul 18;305(6846):160–4.
27. Liu Y, Hu A, Zhang M, Shi C, Zhang X, Zhang J. Correlation between functional status and quality of life after surgery in patients with primary malignant bone tumor of the lower extremities. *Orthop Nurs.* 2014;33(3):163–70.
28. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111–7.
29. Bekkering WP, Vlieland TPMV, Koopman HM, Schaap GR, Schreuder HWB, Beishuizen A, et al. The Bt-DUX: development of a subjective measure of health-related quality of life in patients who underwent surgery for lower extremity malignant bone tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Sep;53(3):348–55.
30. Fernandes L, Holm CE, Villadsen A, Sørensen MS, Zebis MK, Petersen MM. Clinically Important Reductions in Physical Function and Quality of Life in Adults with Tumor Prostheses in the Hip and Knee: A Cross-sectional Study. *Clin Orthop.* 2021 Oct 1;479(10):2306–19.
31. Tunn PU, Pomraenke D, Goerling U, Hohenberger P. Functional outcome after endoprosthetic limb-salvage therapy of primary bone tumours--a comparative analysis using the MSTs score, the TESS and the RNL index. *Int Orthop.* 2008 Oct;32(5):619–25.
32. Bamdad K, Hudson S, Briggs T. Factors associated with functional outcome in patients having limb salvage surgery for primary malignant bone sarcoma using TESS. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(5):986–90.
33. Clayer M, Doyle S, Sangha N, Grimer R. The toronto extremity salvage score in unoperated controls: an age, gender, and country comparison. *Sarcoma.* 2012;2012:717213.
34. Heaver C, Isaacson A, Gregory JJ, Cribb G, Cool P. Patient factors affecting the Toronto extremity salvage score following limb salvage surgery for bone and soft tissue tumors. *J Surg Oncol.* 2016 Jun;113(7):804–10.
35. Ajit Singh V, Balakrishnan SD, Dhanoa A, Santharalinggam RD, Yasin NF. Functional outcome of infected endoprosthesis: A 20-year retrospective analysis. *J Orthop Surg Hong Kong.* 2022;30(1):10225536221091666.