



# Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA  
PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi*

**CONFRONTO TRA PRESA IN CARICO PRECOCE DEL  
FISIOTERAPISTA E CURE ABITUALI SULLA FUNZIONALITA' DI  
SPALLA NELLA MASTECTOMIA**

(Comparison of early physiotherapist care and usual care on shoulder function in mastectomy)

*RELATORE: Prof. Anna Sartori de Sforza*

**LAUREANDO: Luca Seccarello**

Anno Accademico 2021/2022

## **Abstract**

**Obiettivo:** L'obiettivo di questa revisione della letteratura è quello di ricercare evidenze riguardo l'efficacia dell'intervento riabilitativo precoce e strutturato con il supporto del fisioterapista rispetto alle cure abituali, relativo al trattamento delle complicazioni funzionali all'arto superiore e dell'impatto di esse sulla Qualità della Vita nelle donne operate di mastectomia.

**Metodi:** È stata condotta una ricerca sulle banche dati PubMed, PEDro e Cochrane Library utilizzando parole chiave quali: Mastectomy, e Shoulder dysfunction, Shoulder Rehabilitation e Prevention associate tra loro tramite operatori booleani. Non sono stati posti limiti temporali e sono stati inclusi articoli in lingua italiana, cinese e inglese.

**Risultati:** Tre studi sono stati considerati eleggibili per questa revisione della letteratura, tutti aventi come soggetto donne operate di mastectomia entro due mesi rispetto all'inizio dell'intervento. In tutti gli studi il trattamento ha portato a miglioramenti statisticamente rilevanti tra prima e dopo il trattamento per quanto riguarda i parametri selezionati (ROM articolare, dolore, funzionalità della spalla e Qualità della vita) nonostante l'utilizzo di scale di valutazione differenti per ogni studio. Il follow-up è stato eseguito per due studi a 6 mesi e per uno a 12 mesi.

**Conclusioni:** Lo studio ha evidenziato come il trattamento precoce e strutturato abbia effetti maggiori rispetto alle cure abituali e evidenziando come il supporto psicologico del terapeuta abbia un ruolo importante nel recupero. Nonostante ciò a causa della mancanza di descrizione dettagliata degli interventi eseguiti e della scarsità quantitativa sono necessari ulteriori studi in merito.

**Aim:** The aim of this literature review is to search for evidence regarding the effectiveness of early, structured rehabilitation intervention with physiotherapist support compared to usual care, on the treatment of functional upper limb complications and their impact on Quality of Life in women who have undergone mastectomy.

**Methods:** A search of the PubMed, PEDro and Cochrane Library databases was conducted using keywords such as: Mastectomy, and Shoulder dysfunction, Shoulder Rehabilitation and Prevention associated with each other using Boolean operators. No time limits were set and articles in Italian, Chinese and English were included.

**Results:** Three studies were considered eligible for this literature review, all of them involving mastectomy women within two months after the start of the operation. In all studies the treatment resulted in statistically significant improvements between before and after treatment with regard to selected parameters (joint ROM, pain, shoulder function and Quality of Life) despite the use of different rating scales for each study. Follow-up was performed for two studies at 6 months and one at 12 months.

**Conclusion:** The study showed that early and structured treatment has greater effects than usual care and highlighted how the therapist's psychological support plays an important role in recovery. Despite this, due to the lack of detailed description of the interventions carried out and the paucity of quantitative data, further studies are needed.

## **INDICE:**

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>Capitolo 1: CARCINOMA MAMMARIO</b> .....	2
<b>1.1: il Carcinoma Mammario</b> .....	2
<b>1.2: Dati Epidemiologici</b> .....	2
<b>1.3: Fattori di Rischio</b> .....	3
<b>1.4: Screening</b> .....	4
<b>1.5: Inquadramento Diagnostico</b> .....	4
1.5.1: Classificazione Molecolare.....	4
1.5.2: Classificazione secondo il sistema TMN.....	5
1.5.3: Esami richiesti per la stadiazione.....	7
<b>1.6: Fattori Prognostici</b> .....	8
1.6.1: Dimensione del tumore.....	8
1.6.2: Attività Proliferativa (Ki67).....	8
1.6.3: Tipo Istologico.....	9
1.6.4: Stato di HER2.....	9
1.6.5: Stato dei Recettori Ormonali (ER e PrG).....	9
1.6.6: Multifocalità.....	10
<b>1.7: Trattamento Locale e Sistemico</b> .....	11
1.7.1: Terapia Locale: Radioterapia.....	12
1.7.2: Terapia Sistemica.....	13
<b>Capitolo 2: MATERIALI E METODI</b> .....	16
<b>2.1: Criteri di Eleggibilità degli studi</b> .....	16
<b>2.2: Fonti e strategie di ricerca</b> .....	17
<b>2.3: Metodo di selezione degli studi</b> .....	18
<b>2.4: Estrazione dei dati</b> .....	18
<b>2.5: Valutazione della qualità metodologica di selezione degli studi</b> .....	19
<b>Capitolo 3: RISULTATI</b> .....	21
<b>3.1: Selezione degli Studi</b> .....	21
<b>3.2: Qualità metodologica degli studi</b> .....	22
<b>3.3: Caratteristiche degli studi</b> .....	23
<b>3.4: Risultati e limiti degli studi</b> .....	23
Cinar et. al. (2008).....	24
Zhou et. al. (2019).....	24
Bruce et. al. (2021).....	26
<b>Capitolo 4: DISCUSSIONE</b> .....	27
<b>4.1: Limiti della revisione</b> .....	27
<b>4.2: Sintesi delle Evidenze</b> .....	30
<b>Capitolo 5: CONCLUSIONI</b> .....	33

<b>Bibliografia.....</b>	<b>35</b>
<b>Allegati.....</b>	<b>37</b>

# Introduzione

L'idea di questa ricerca nasce dall'esperienza diretta che ho potuto sperimentare all'interno del servizio di riabilitazione della Casa della Salute di Schio, dove ho avuto la possibilità di seguire il trattamento due pazienti con problematiche alla spalla sviluppate dopo l'inserimento di protesi mammaria. In entrambi i casi si era sviluppata una sindrome da "Spalla Congelata" che gradualmente ne aveva compromesso la mobilità e la funzionalità, portando l'arto alla quasi totale esclusione dalle attività di vita quotidiana.

Attualmente le Linee Guida<sup>(1)</sup> non definiscono un percorso di trattamento riabilitativo post-intervento per la prevenzione delle complicazioni ed è perciò lasciato alla paziente che, terminato il ricovero ospedaliero, riceve un opuscolo con le indicazioni e gli esercizi per il mantenimento della mobilità. Questo tipo di intervento non permette di poter monitorare il recupero e di adattare gli esercizi al percorso della paziente, oltre a non poterle fornire il sostegno psicologico adeguato.

L'obiettivo di questa tesi è, perciò, quello di ricercare evidenze riguardo l'efficacia dell'intervento riabilitativo precoce e strutturato con supporto del fisioterapista rispetto alle cure abituali, sul trattamento delle complicazioni funzionali all'arto superiore e dell'impatto di esse sulla Qualità della Vita nelle donne operate di mastectomia.

# Capitolo 1

## IL CARCINOMA MAMMARIO

### **1.1: il Carcinoma Mammario**

Per "carcinoma mammario" si intende un complesso di malattie oncologiche epiteliali che coinvolgono diversi tessuti della zona del seno.

È dovuto alla moltiplicazione incontrollata di alcune cellule della ghiandola mammaria che si trasformano in cellule maligne e acquisiscono la capacità di staccarsi dal tessuto che le ha generate per invadere quelli circostanti e, col tempo, anche organi più lontani.

Tutte le cellule presenti possono dare origine ad una massa tumorale, ma nella maggior parte dei casi il cancro ha origine dai lobuli o da quelle che formano la parete dei dotti. Il carcinoma viene, perciò, classificato in base al tipo di tessuto in cui la massa cresce.<sup>(2)</sup>

Circa l'85% dei carcinomi in situ interessa i dotti (carcinoma duttale in situ), può coinvolgere anche una vasta area del seno e sviluppare nel tempo foci invasivi microscopici. Può essere diagnosticato tramite mammografia o attraverso la palpazione.

L'altra tipologia per importanza è il carcinoma lobulare in situ, un tipo di carcinoma non maligno ma che aumenta sensibilmente il rischio di sviluppare tumori invasivi ad entrambe le mammelle.

Può essere multifocale e bilaterale e si divide in classico e pleomorfo, il cui comportamento si avvicina di più a quello di un carcinoma duttale in situ.

In genere non è palpabile e viene diagnosticata tramite la biopsia.

Quelle che invece possono essere considerate le forme più rare di carcinomi comprendono quelli: midollari che si presentano nel 3-5% dei casi, mucinosi (detti anche colloidali) che si presentano nel 2% dei casi, tubulari che si presentano nel 2% dei casi con una prevalenza maggiore nelle donne con età maggiore di 50 anni, metaplastici che sono un tipo di tumore molto raro (<1%) in cui le cellule del seno si sono trasformate in cellule di altri tessuti, cribriforme (4%) e che spesso si associa ad altre forme e papillare, un tipo di tumore molto raro (<2%) spesso associato ad un carcinoma duttale in situ.

### **1.2: Dati Epidemiologici**

Ogni anno l'Istat in associazione con il Ministero della Salute redige il "Numeri del Cancro in Italia"<sup>(3)</sup> in cui vengono analizzati i dati riguardanti i tumori. Tale report del 2021 conferma che il tumore mammario è la neoplasia con più diagnosi nelle donne, in almeno 1 caso su 3.

Considerando le frequenze nelle varie età i tumori alla mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne: il 41% nella fascia 0-49 anni, 35% nella fascia 50-69 anni e il 22% nelle donne con +70 anni.<sup>(1)</sup>

Nel solo 2020 sono state stimate circa 55.000 nuove diagnosi di carcinomi della mammella femminile e circa 12.500 decessi e con una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi dell'88%, la sopravvivenza è in forte aumento (+45% negli ultimi 10 anni). I dati relativi al 2018 evidenziano come questo carcinoma sia la prima causa di morte per tumore nelle donne con 13.076 decessi. In totale si stimano in Italia circa 834.200 le donne sopravvissute dopo una diagnosi di tumore della mammella.

Un dato, però, allarmante legato alla diagnosi del tumore alla mammella è quello legato allo stadio di avanzamento del tumore che nel 6-7% dei casi si presenta metastatico già alla diagnosi e che quindi comporta un maggior rischio di decesso.

Per quanto riguarda i dati relativi all'intervento di mastectomia, non sono stati trovati dati ufficiali sul numero in Italia ma si possono analizzare delle stime secondo la quale tra il 2001 e il 2008, le mastectomie effettuate in Italia sono state circa 117.762 che in media rappresentano poco più di 14.500 ogni anno. Un numero da non considerare sovrapponibile a quelli attuali, anche viste le nuove tecniche di screening, ma che ci può dare un'indicazione sulla dimensione del problema.

### **1.3: Fattori di Rischio**

Il rischio di ammalarsi di carcinoma alla mammella incrementa con l'aumentare dell'età, con la probabilità di sviluppo del cancro del 2,3% fino ai 49 anni (1 donna su 43), del 5,4% nella fascia 50-69 (1 donna su 18) e del 4,5% nella fascia 70-84 (1 donna su 22). Come osservato la curva di incidenza cresce esponenzialmente fino agli anni della menopausa (intorno ai 50-55 anni), poi rallenta fino al plateau dopo la menopausa, per poi risalire verso i 60 anni.

Tra i fattori di rischio correlati al tumore alla mammella troviamo molti aspetti comuni ad altri tipi di carcinoma come l'ereditarietà e la familiarità, i fattori ormonali, dietetici e metabolici; ai quali si aggiungono alcuni specifici come: i fattori riproduttivi, la presenza di una pregressa radioterapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie.

Come per altri tumori, accanto a fattori ambientali, esistono anche fattori di rischio onco-genetici individuali (predisposizione genetica). Nel 5-10% dei casi, il tumore della mammella è associato a una mutazione genetica ereditaria presente su due geni (BRCA1 e BRCA2), che predispongono la



donna allo sviluppo sia di tumore del seno che di tumore dell'ovaio.

Altri fattori ereditari che aumentano il rischio sono le mutazioni genetiche del gene ATM o del gene CHEK2, le mutazioni del gene PALB2, la Sindrome di Li-Fraumeni, la Sindrome di Cowden e la Sindrome di Peutz-Jeghers.

## **1.4: Screening**

In Italia le linee guida prevedono l'esecuzione uno screening mammografico ogni due anni per le donne con età compresa tra i 50 e i 69 anni, anche se in alcune regioni possiamo trovare programmi di screening che estendono l'età minima a 45 anni e la massima a 74 anni.

Tra i 40 e 45 anni non è obbligatoria l'attività di screening mentre dai 45 e 69 anni viene raccomandata ogni 2-3 anni e tra i 70 e i 74 anni ogni 3 anni.

Un report dell'American Cancer Society che ha analizzato l'impatto dello screening precoce negli Stati Uniti tra il 2010 e il 2020 ha riportato un aumento del detection rate da 0,5 a 2,7 per mille donne sottoposte all'esame e una riduzione del tasso di richiamo da 3,6 a 0,8 per cento donne sottoposte.<sup>(4)(6)</sup>

Molto incoraggianti risultano essere i dati relativi alla prevenzione e allo screening dei tumori femminili (carcinoma mammario e cervice uterina): nel 2019 il 70,9% delle donne di 50-69 anni in Italia ha dichiarato di essersi sottoposta a uno screening mammografico entro i due anni dall'intervista rappresentando un +14 punti percentuali rispetto al 2013.<sup>(3)</sup>

## **1.5: Inquadramento Diagnostico**

Per quanto riguarda la classificazione del tumore mammellare ne esistono molte tipologie basate sulle sue diverse caratteristiche. La più importante ed utilizzata in campo diagnostico e prognostico è quella istologica, la quale si basa, come già descritto nel paragrafo [1.1], sulla sede del tumore e sul tipo di tessuto interessato.<sup>(4)</sup>

### **[1.5.1: Classificazione Molecolare]**

Un altro tipo di classificazione è quella molecolare che è stata resa possibile dallo sviluppo delle tecnologie di analisi di espressione genica, in particolare tramite la metodica di "Microarray", che ha permesso di indentificare circa 496 geni correlati allo sviluppo di carcinoma.<sup>(8)</sup>

Da queste analisi sono stati estratti 4 sottotipi di carcinomi invasivi:

- . Luminali A: neoplasie con marcata espressione dei recettori ormonali;
  - . Luminali B: neoplasie che, pur esprimendo marcatamente i recettori ormonali, hanno un maggior rischio di recidiva a causa dell'elevato indice di proliferazione correlato all'alta espressione dei geni di proliferazione;
  - . HER2: correlati all'espressione del gene HER2;
  - . Basal Like: gruppo caratterizzato dalla mancata espressione dei recettori ormonali e del gene HER2 e caratterizzati da un'aumentata espressione delle citocheratine basali.
- Questa classificazione si è rivelata importante anche a livello prognostico essendo i Luminali A a prognosi favorevole, decisamente migliori rispetto ai Luminali B, Basal-Like e HER2 positivi.

### [1.5.2: Classificazione secondo il sistema TMN]

Un altro tipo di classificazione è quello del sistema TMN rivisto dall'American Joint Committee on Cancer, si basa sull'estensione anatomica del carcinoma mammario ed una classificazione prognostica (Prognostic Stage Group), viene utilizzata solo negli USA.

Tabella 1: Classificazione TMN – AJCC 2017

<b>Classificazione del Tumore primitivo (T)</b>	
<b>Tx:</b>	Tumore primitivo non definibile
<b>T0:</b>	Non evidenza di tumore
<b>T1s:</b>	Carcinoma in situ
<b>T1:</b>	Tumore della dimensione massima di 20 mm
<b>T1mic:</b>	Tumore della dimensione $< 0 = a$ 1 mm
<b>T1a:</b>	Tumore della dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm
<b>T1b:</b>	Tumore della dimensione compresa tra 5 mm e 10 mm
<b>T1c:</b>	Tumore della dimensione compresa tra 10 mm e 20 mm
<b>T2:</b>	Tumore della dimensione compresa tra 20 mm e 50 mm
<b>T3:</b>	Tumore della dimensione superiore a 50 mm
<b>T4:</b>	Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute

T4a:	Estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)
T4b:	Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema cutaneo che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio
T4c:	Presenza contemporanea di T4a e T4b
T4d:	Carcinoma infiammatorio
<b>Classificazione dei Linfonodi Regionali (N)</b>	
Nx:	Linfonodi regionali non valutabili
<b>N0:</b>	Linfonodi liberi da metastasi
<b>N1:</b>	Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili
N1mic:	Presenza di micrometastasi (approssimativamente 200 cellule)
<b>N2:</b>	Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi ascellari
N2a:	Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro ad altre strutture
N2b:	Metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari
<b>N3:</b>	Metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III) con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari del I o II livello; o nei linfonodi interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari di I o II livello; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni
N3a:	Metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali
N3b:	Metastasi nei linfondi mammari interni e ascellari
N3c:	Metastasi nei linfonodi sovraclaveari
<b>Classificazione delle Metastasi distanti (M)</b>	
Mx:	Metastasi distanti non accertabili
<b>M0:</b>	Non evidenza clinica della presenza di metastasi distanti
<b>M1:</b>	Presenza di metastasi a distanza evidenziate mediante esami clinici e radiologico e/o dimostrate di dimensioni superiore a 0,2 mm

Tabella 2: Classificazione in Stadi del Carcinoma Mammario – AJCC 2017

<b>Stadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadio IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadio IB</b>	T0 T1*	N1mi N1mi	
<b>Stadio IIA</b>	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
<b>Stadio IIB</b>	T2 T3	N1 N0	M0
<b>Stadio IIIA</b>	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
<b>Stadio IIIB</b>	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
<b>Stadio IIIC</b>	Ogni T	N3	M0
<b>Stadio IV</b>	Ogni T	Ogni N	M1

\*T1 include anche T1mic

\*\* i tumori T0 e T1 con sole metastasi linfonodali sono esclusi dallo stadio IIA e sono classificati come IB

### [1.5.3: Esami richiesti per la stadiazione]

Secondo le Linee Guida<sup>(1)</sup> AIOM del 2020 per le Neoplasie alla Mammella l'esame obiettivo per tutte le pazienti con diagnosi di tumore alla mammella operate risulta essere l'emocromo completo e il profilo biochimico completo in associazione alla mammografia ed all'ecografia mammaria.

Un altro esame utilizzato è la tomosintesi (DBT) che ha un'accuratezza diagnostica almeno equivalente alle proiezioni mammografiche aggiuntive della mammografia digitale e che riduce allo stesso tempo la dose radiante. In donne sintomatiche l'accuratezza diagnostica è molto

migliorata tramite il DBT con un forte impatto nelle biopsie non necessarie (sensibilità 88%).<sup>(4)</sup>

## **1.6: Fattori Prognostici**

I fattori prognostici che si sono rivelati importanti e utili nella scelta del trattamento, non in ordine di importanza, sono<sup>(6)</sup> :

- . Dimensioni del tumore
- . Stato dei linfonodi ascellari
- . Grado istologico
- . Attività proliferativa (Ki67)
- . Tipo istologico
- . Invasione vascolare
- . Stato di HER-2
- . Stato dei recettori ormonali
- . Multifocalità
- . Età del paziente (< 35 anni, prognosi peggiore)
- . Profili di espressione (Luminali A, Luminali B, Basal-like, HER-2)

### **[1.6.1: Dimensione del tumore]**

Nonostante sia difficile individuare un valore soglia che definisca la prognosi del carcinoma, studiare l'estensione del tumore nei tessuti (associandola ad altri fattori) ci permette di comprendere e di prevedere quale ne sarà l'esito. La statistica comunque tende a dare ragione all'assioma "Maggiore è la dimensione del carcinoma, peggiore sarà la prognosi associata" rendendo questo fattore prognostico uno dei più importanti nella valutazione diagnostica.

La dimensione inoltre deve essere associata allo stato dei linfonodi ascellari, che da sola non sembra essere rilevante per poter prevedere l'esito della prognosi (presenza delle cellule tumorali isolate o in metastasi).<sup>(1)(6)</sup>

### **[1.6.2: Attività Proliferativa (Ki67)]**

L'attività proliferativa viene misurata tramite l'espressione del Ki67 (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina MIB 1 codificata dal gene MIB1) ed è uno dei fattori prognostici più importanti.

In uno studio condotto su 357 tumori della mammella studiati con i profili dell'espressione genica, nei 144 casi identificati come luminali di base è stato identificato all'immunoistochimica un cut-off del Ki67 pari al 14%.

Ciò permette di differenziare i casi luminali A dai luminali B/HER2-negativi (che come detto hanno prognosi negativa rispetto ai Luminali A [1.5.1]).

Ad oggi non si è riusciti ancora ad identificare un valore soglia nel quale si possa definire una bassa o un'alta attività proliferativa al fine di predire l'efficacia della chemioterapia o della ormonoterapia.<sup>(1)(6)</sup>

### [1.6.3: Tipo Istologico]

Come già precedentemente accennato nel paragrafo [1.1], molto importante al fine prognostico è la localizzazione istologica del carcinoma.

Negli istotipi tubulari, cribriforme e adenoideo-cistico la prognosi è favorevole così come il carcinoma NST a pattern "midollari" (dato associabile alla presenza o meno della componente infiammatoria).

Per quanto riguarda il carcinoma lobulare i dati relativi risultano controversi, con una prognosi favorevole rispetto alle forme NST nei primi 10 anni dalla prima diagnosi ma che diventano sovrapponibili e in certi casi peggiori dopo 10 anni di follow-up. Inoltre il carcinoma lobulare si presenta in molte varianti diverse, ognuna con esiti specifici della localizzazione istologica, oltre ad essere un carcinoma di diagnosi insidiosa e che quindi viene riconosciuto in stadi più avanzati rispetto agli altri.<sup>(1)(6)</sup>

### [1.6.4: Stato di HER2]

La sovraespressione di HER2 all'immunoistochimica e l'amplificazione genica di HER2, presenti in circa 13-15% dei casi, rappresentano oramai un fattore prognostico confermato e assodato.

Tra i metodi i più utilizzati sono: l'immunoistochimica, che valuta l'eventuale sovraespressione del recettore HER2, e l'ibridazione (FISH) in situ, che misura l'amplificazione del gene. Il tumore viene definito HER-positivo se viene riscontrata una positività valutata come score 3+ o se viene identificata un'ampliazione FISH.<sup>(1)(6)</sup>

### [1.6.5: Stato dei Recettori Ormonali (ER e PrG)]

Molti studi evidenziano una relazione tra i livelli di positività dei recettori e i benefici ottenuti con i trattamenti ormonali sia nella malattia metastatica che nella terapia adiuvante e neoadiuvante. Per tale motivo è importante definire lo stato dei recettori estrogenici e progestinici e riportare la percentuale delle cellule positive (vengono considerati positivi se ne risultano positivi l'1% dei recettori).<sup>(1)(6)</sup>

### [1.6.6: Multifocalità]

Per multifocalità si intende la presenza di più focolai di tumori separati dal parenchima e ha un impatto sulle metastasi linfonodali, sull'aumento delle recidive e sull'aumento del tasso di decesso di 4,14 volte.

Inoltre esiste anche il "Carcinoma diffuso" intendendo come tale un tumore a crescita di solito lobulare che si diffonde comprendendo uno o più quadranti e che aumenta il rischio di 2,75 volte il rischio di morte.<sup>(1)(6)</sup>



## **1.7: Trattamento Locale e Sistemico**

La prima forma di terapia locale che è stata e viene tutt'ora utilizzata è la Chirurgia Locale che ha permesso di curare la maggior parte dei carcinomi duttali in situ (DCIS). L'asportazione del tessuto permette di guarire dal carcinoma, ma non previene dalle recidive che, secondo i dati, si presentano nel 40% dei casi.

La Mastectomia Semplice consiste nella rimozione di tutto il seno senza asportazione di ghiandole linfatiche (linfonodi) e muscoli ed è un tipo di trattamento che viene utilizzato se: la malattia è troppo estesa per essere trattata conservativamente, se non ci sono margini di resezione negativi e in caso di controindicazione alla radioterapia.

Esistono due forme di chirurgia mammaria:

### **1) Chirurgia conservativa**

Ampia exeresi/quadrantectomia: asportazione del tumore con un'area di tessuto circostante (nel caso della quadrantectomia consiste solitamente nell'asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria pari ad un quadrante). L'intervento può essere considerato radicale se i margini chirurgici risultano "no ink on tumor", ovvero non infiltrati dal tumore.

### **2) Chirurgia demolitiva**

Mastectomia totale: asportazione della ghiandola mammaria, della cute sovrastante e del complesso areola-capezzolo.

Mastectomia con risparmio di cute ("skin-sparing"): asportazione della ghiandola mammaria e del complesso areola-capezzolo, conservando tutto o parte del rivestimento cutaneo della mammella.

Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo ("nipplesparing"): asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo.

Inoltre il "Ministero della salute" ha classificato i diversi tipi di interventi di Mastectomia classificandoli in:

#### **1) Mastectomia semplice monolaterale**

Mastectomia SAI

Mastectomia completa

#### **2) Mastectomia semplice bilaterale**

Mastectomia bilaterale completa

#### **3) Mastectomia semplice allargata monolaterale**

Mastectomia allargata semplice SAI

Mastectomia radicale modificata

Mastectomia semplice con asportazione di linfonodi regionali

- 4) Mastectomia semplice allargata bilaterale
- 5) Mastectomia radicale monolaterale

Asportazione di mammella, muscoli pettorali e linfonodi regionali [ascellari, clavicolari, e sopraclavicolari]

Mastectomia radicale SAI

- 6) Mastectomia radicale bilaterale
- 7) Mastectomia radicale monolaterale allargata

Asportazione di mammella, muscoli e linfonodi [ascellari, clavicolari, sopraclavicolari, mammari interni e mediastinici]

Mastectomia radicale allargata SAI

- 8) Mastectomia radicale bilaterale allargata

### [1.7.1: Terapia Locale: Radioterapia]

Per quanto riguarda le forme di DCIS a stadio intermedio/avanzato, dopo la chirurgia conservativa viene associata la Radioterapia per ridurre il rischio di recidiva mammaria omolaterale.<sup>(5)</sup>

Si tratta di una pratica terapeutica che utilizza radiazioni ad alta energia con l'intento di distruggere le cellule tumorali e al tempo stesso di non arrecare danno ai tessuti sani. Vengono eseguite 5 sedute a settimana per un periodo compreso tra le 3 e le 7 settimane in base agli schemi prescritti. La radioterapia può avere uno scopo: adiuvante, neoadiuvante, curativo, profilattico e palliativo.

Una metanalisi su 4 studi randomizzati ha evidenziato come tale terapia post-escissione della mammella residua riduca il tasso assoluto di recidiva a 10 anni dall'operazione del 15,2% (dal 28,1% con la sola chirurgia al 12,9%) senza però andare ad impattare la mortalità (che rimane all'8,4% rispetto agli 8,2% della sola chirurgia).<sup>(5)</sup>

- 1) Radioterapia a fasci esterni (o transcutanea): consiste nell'irradiare la zona interessata dall'esterno utilizzando l'acceleratore lineare (LINAC).
- 2) Brachiterapia (o radioterapia interstiziale): si esegue introducendo la sorgente radioattiva in forma sigillata direttamente nel tessuto neoplastico o nelle sue immediate vicinanze e rispetto alla radioterapia a fasci esterni ha meno effetti collaterali.
- 3) Radioterapia intraoperatoria (o IORT): un'alta dose di radiazioni è somministrata nel corso dell'intervento chirurgico, permettendo l'irradiazione del letto tumorale direttamente dopo

l'asportazione del tumore. Ha il vantaggio di ridurre la durata del trattamento, di accrescere la precisione dell'irradiazione, proteggendo dalle radiazioni i tessuti sani vicini ed evitando anche di estendere l'irradiazione a tutta la mammella, favorendo al tempo stesso il controllo della malattia.

- 4) Terapia Radiometabolica: che consiste nell'utilizzo a scopo terapeutico di radiofarmaci metabolizzato dall'organismo. Per motivi di radio protezione, visto che utilizza sorgenti radioattive non sigillate, si esegue in regimi di ricovero protetto.
- 5) Androterapia: utilizza radiazione costituite da fasci di particelle pesanti (protoni o neutroni) di altissima energia e che riesce a trattare una zona ristretta.

La radioterapia della mammella può causare arrossamento e sudorazione della cute, nausea e affaticamento; tendono a scomparire gradualmente una volta concluso il ciclo di trattamento. In casi molto rari la radioterapia può causare la rottura dei capillari lasciando di conseguenza sulla cute piccole macchie rosse.

Talvolta può provocare effetti a lungo termine quali: nevralgie, formicolio, debolezza o insensibilità al braccio o alla mano, mancanza di respiro (per danno polmonare causato dalle radiazioni) e indebolimento delle coste nell'area irradiata.

### [1.7.2: Terapia Sistemica]

Grazie ai progressi diagnostico-terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, alle migliori terapie di supporto e alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza globale delle pazienti con malattia metastatica (circa 37.000 oggi in Italia) è notevolmente aumentata. La scelta del trattamento sistemico si basa sulla valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della paziente e dei precedenti trattamenti ricevuti nel setting neoadiuvante/adiuvante.

### **Terapia Adiuvante**

La terapia sistemica adiuvante (ormonoterapia, terapia a bersaglio molecolare) viene, invece, presa in considerazione valutando nella singola paziente: il rischio di ripresa della malattia, l'entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita.<sup>(4)</sup>

L'ormonoterapia consiste nella somministrazione di farmaci che bloccano l'attività degli ormoni estrogeni, ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno un terzo dei tumori

mammari. La possibilità di essere sottoposte alla terapia ormonale dipende dalla presenza di recettori estrogenici o progestinici sulle cellule tumorali, dalla presenza o meno di controindicazioni al trattamento o di altre patologie associate. I farmaci ormonali sono somministrati tipicamente per via orale in compresse e in alcuni casi per via intramuscolare.

La durata del trattamento varia in relazione alla sua finalità e alla fase di malattia (iniziale o metastatica).

A seconda del meccanismo di azione i farmaci ormonali si distinguono in antiestrogeni (impediscono alle cellule tumorali di utilizzare gli estrogeni prodotti dall'organismo, inibendo così la loro crescita), inibitori dell'aromatasi (bloccano la produzione degli estrogeni), analoghi dell'LH-RH (detti anche down-regulator ipofisari; inducono la menopausa farmacologica attraverso il blocco degli ormoni ipofisari che stimolano la sintesi degli estrogeni).

Gli effetti collaterali all'ormonoterapia variano da soggetto a soggetto e sono generalmente lievi. Le più frequenti sono vampate di calore e/o sudore, ritenzione idrica e aumento di peso; alterazioni e/o sospensione della regolarità dei cicli mestruali, secchezza vaginale o perdite vaginali, dolore nei rapporti sessuali; nausea; crampi muscolari; cefalea, stanchezza, insonnia; alterazioni del tono dell'umore; alterazioni dei valori delle transaminasi (funzionalità epatica), del colesterolo e dei trigliceridi; disturbi della vista; ipertensione arteriosa.

Raramente alcune terapie ormonali possono determinare disturbi della vista, tromboflebiti, trombosi profonde, episodi ischemici cerebrali e embolia polmonare, ipertensione arteriosa e ischemia miocardica, carcinoma dell'utero.

Le terapie a bersaglio molecolare nascono dalle ricerche più recenti e il loro meccanismo di azione si basa sulla capacità di legarsi specificamente ai bersagli molecolari identificati nelle cellule tumorali. Questo particolare meccanismo rende altamente selettiva l'azione, lasciando del tutto inalterate le cellule sane contrariamente a quanto avviene con la chemioterapia.

Le terapie a bersaglio molecolare possono essere utilizzate nelle cellule tumorali o, in alcuni casi, nel sangue o in altri campioni biologici prelevati dal paziente.

La terapia a bersaglio molecolare consente un trattamento specifico e selettivo mirato a correggere l'espressione della mutazione genetica o alterazione molecolare che è causa della malattia attraverso l'inibizione o la stimolazione del bersaglio molecolare tipicamente alterato in quella determinata malattia. Individuare la mutazione genetica alla base della malattia è fondamentale perché ogni mutazione predispone alla risposta a una terapia specifica.

## **Terapia Neoadiuvante**

La terapia sistemica neoadiuvante trova indicazione nel trattamento iniziale del carcinoma o prima della chirurgia, nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili e del carcinoma infiammatorio oppure nelle forme resecabili ma candidate a mastectomia al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa.

Consiste nella somministrazione della chemioterapia associandola sia a chirurgia che a farmaci biologici di supporto in modo da ridurre il volume del tumore e di facilitarne l'asportazione, permettendo interventi chirurgici più conservativi.

I farmaci chemioterapici più usati sono: le antracicline (ad esempio epirubicina e doxorubicina), i taxani (docetaxel e paclitaxel), derivati del fluoro (5-fluorouracile e capecitabina), metotrexate, vinorelbina, gemcitabina, derivati del platino (ad esempio, cisplatino e carboplatino).

Le reazioni alla chemioterapia variano da soggetto a soggetto e in funzione dei farmaci utilizzati. Alcuni effetti collaterali si manifestano durante o subito dopo la chemioterapia, altri possono verificarsi a distanza di tempo e nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali sono comunque controllabili.

Gli effetti collaterali sono di varia natura come: nausea e vomito, alterazione dei valori dell'emocromo, caduta dei capelli, stipsi, diarrea e dolori addominali, diminuzione dell'appetito, modificazioni del gusto, stanchezza, dolori articolari o muscolari, crampi muscolari, alterazioni cutanee, disturbi neurologici, alterazioni della funzionalità epatica e renale, reazioni allergiche localizzate o generalizzate, alterazioni della funzionalità cardiaca, alterazioni del ciclo mestruale, menopausa precoce, infertilità. <sup>(4)</sup>

## Capitolo 2

# MATERIALI E METODI

### **2.1: Criteri di Eleggibilità degli studi**

L'obiettivo dunque di questa revisione della letteratura, oltre a porre l'accento sull'entità dei problemi riabilitativi legati alla mastectomia, è quello di produrre una sintesi sull'efficacia di un buon intervento di prevenzione sia nel pre e post intervento concentrandomi sugli RCT (Randomized Clinical Trial) con almeno un gruppo di intervento e un gruppo di controllo. Per svolgere questa review sono stati ricercati studi che comprendessero come campione quello di donne operate di mastectomia come trattamento al tumore al seno. Non sono state poste limitazioni nello stadio del tumore o nella tipologia della mastectomia eseguita.

Sono stati inclusi tutti gli studi che definivano come outcome principale di trattamento la Qualità della Vita, il dolore e la funzionalità di spalla (includendo ROM articolare e ADL) e che includessero il follow-up superiori a 6 mesi. Altri studi validati che sono inclusi riportavano come outcome osservati: la funzionalità della spalla (scala DASH), la qualità della vita, presenza di eventi avversi e se il paziente avesse usufruito del servizio sanitario nazionale dopo l'operazione. Inoltre sono stati presi in considerazione solo gli studi in cui venisse esplicitato in maniera chiara che il tipo di intervento riabilitativo utilizzato fosse un programma strutturato di esercizi.

Nella selezione degli studi sono stati esclusi gli studi osservazionali, che quindi non proponevano alcun tipo di gruppo sperimentale o di controllo o alcuna tecnica di prevenzione, systematic review e studi qualitativi (per esempio interviste). Come già descritto, il focus della ricerca è l'esercizio riabilitativo e per tale motivo sono stati esclusi gli studi che utilizzavano come intervento altri tipi di pratiche riabilitative accreditate come ad esempio il KinesioTaping o il Linfodrenaggio. Sono stati esclusi inoltre gli studi che verificavano l'efficacia di farmaci perché non strettamente inerenti alla pratica del fisioterapista.

Sono stati esclusi, infine, gli studi con punteggio 3 o inferiore nella PEDro Scale [2.5].

Sono stati esclusi studi che riportavano outcomes non misurabili o qualitativi (i quali sono stati ammessi solo se incorporati descritti tramite questionari e/o interviste).

Non sono stati posti limiti temporali e sono stati compresi studi pubblicati in lingua inglese e italiana.

## **2.2: Fonti e strategie di ricerca**

Sono stati ricercati articoli principalmente sulla banca dati di letteratura biomedica PubMed<sup>(9)</sup> associando poi ricerca nella "The Cochrane Library"<sup>(10)</sup> (Cochrane Central Register of Controlled Trials) e "PEDro"<sup>(11)</sup> (Physiotherapy Evidence Database). La ricerca è stata effettuata senza limiti temporali e nelle lingue inglese e italiano ed è stata condotta tramite le seguenti parole chiave:

- . Mastectomy
- . Post Mastectomy
- . Breast Cancer
- . Shoulder rehabilitation
- . Shoulder pain
- . Shoulder dysfunction
- . Upper limb
- . Early rehabilitation
- . Prevention

Sono state utilizzate più parole legate alla funzionalità della spalla per poter descrivere e integrare al meglio i vari problemi che si producono dopo l'intervento.

Le stringhe sono state generate tramite associazione tra le parole chiave sopracitate con operatori booleani.

La stringa utilizzata nella banca dati PubMed<sup>(9)</sup> è dunque:

*"Mastectomy (Or Breast Reconstruction) AND Shoulder Rehabilitation (OR Shoulder Pain OR Shoulder Dysfunction) AND Prevention"*

Mentre in PEDro e Cochrane Library sono state utilizzate:

*"Mastectomy AND Shoulder Rehabilitation"*

*"Mastectomy AND Shoulder Dysfunction"*

*"Mastectomy AND Shoulder Pain"*

### **2.3: Metodo di selezione degli studi**

La ricerca è stata condotta tramite le banche dati Cochrane<sup>(10)</sup>, Pubmed<sup>(11)</sup> e PEDro<sup>(10)</sup>, è iniziata Luglio 2022 e termina nel Settembre 2022. Per la selezione degli studi sono stati utilizzati i criteri del diagramma di flusso PRISMA<sup>(14)</sup>.

Applicando la stringa di ricerca riportata su Pubmed<sup>(9)</sup> e stringhe simili sulle altre banche dati è stata fatta una prima selezione degli articoli riguardanti l'area di interesse di questa revisione sistematica.

Una lettura completa degli articoli disponibili in full-text ha permesso di escludere quelli non rispondenti ai criteri di eleggibilità degli studi per questa revisione. Sono stati inoltre presi in considerazione studi presenti nella bibliografia di altre revisioni sistematiche.

### **2.4: Estrazione dei dati**

La ricerca e la selezione degli studi è stata condotta da un solo revisore indipendente e potrebbe perciò essere soggetta a bias. Per diminuirne l'impatto la stessa ricerca è stata ripetuta al termine del periodo di selezione degli studi a distanza di una settimana ed ha prodotto i medesimi risultati della prima ricerca, poi riportati in questa revisione.

### **2.5: Valutazione della qualità metodologica di selezione degli studi**

La qualità metodologica degli studi selezionati è stata valutata tramite la PEDro Scale<sup>(12)</sup>. La PEDro Scale è una scala emendata nel 1999 e validata in italiano nel 2014 per la valutazione metodologica degli RCT. L'obiettivo della scala PEDro è quello di valutare la validità esterna ed interna dello studio e se esso contenga informazioni statistiche sufficienti per renderne i risultati interpretabili. È composta da 11 items per ciascuno dei quali, se soddisfatto, viene affidato un punto, per un punteggio complessivo che varia da 0 a 10, in quanto il primo item non viene calcolato nel punteggio finale. Il punteggio 0 indica la qualità metodologica minima, il punteggio 10 la qualità metodologica massima. Nella pratica fisioterapica effettuare uno studio che soddisfi i criteri 5 e 6 (cecità dei terapisti e cecità dei soggetti trattati) è spesso arduo, per questo si considerano di alta qualità metodologica gli studi che conseguano un punteggio maggiore o uguale a 7, buona qualità metodologica gli studi con un punteggio 5-6 e bassa qualità metodologica gli studi con un punteggio uguale o inferiore a 4.



### **Scala di PEDro – italiano**

1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati

no  si

2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento)

no  si

3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta

no  si

4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici

no  si

5. Tutti i soggetti erano "ciechi" rispetto al trattamento

no  si

6. Tutti i terapisti erano "ciechi" rispetto al tipo di trattamento somministrato

no  si

7. Tutti i valutatori erano "ciechi" rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio

no  si

8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi

no  si

9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) a cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per "intenzione al trattamento"

no  si

10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali

no  si

11.Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali

no  si

# Capitolo 3

## RISULTATI

### 3.1: Selezione degli Studi

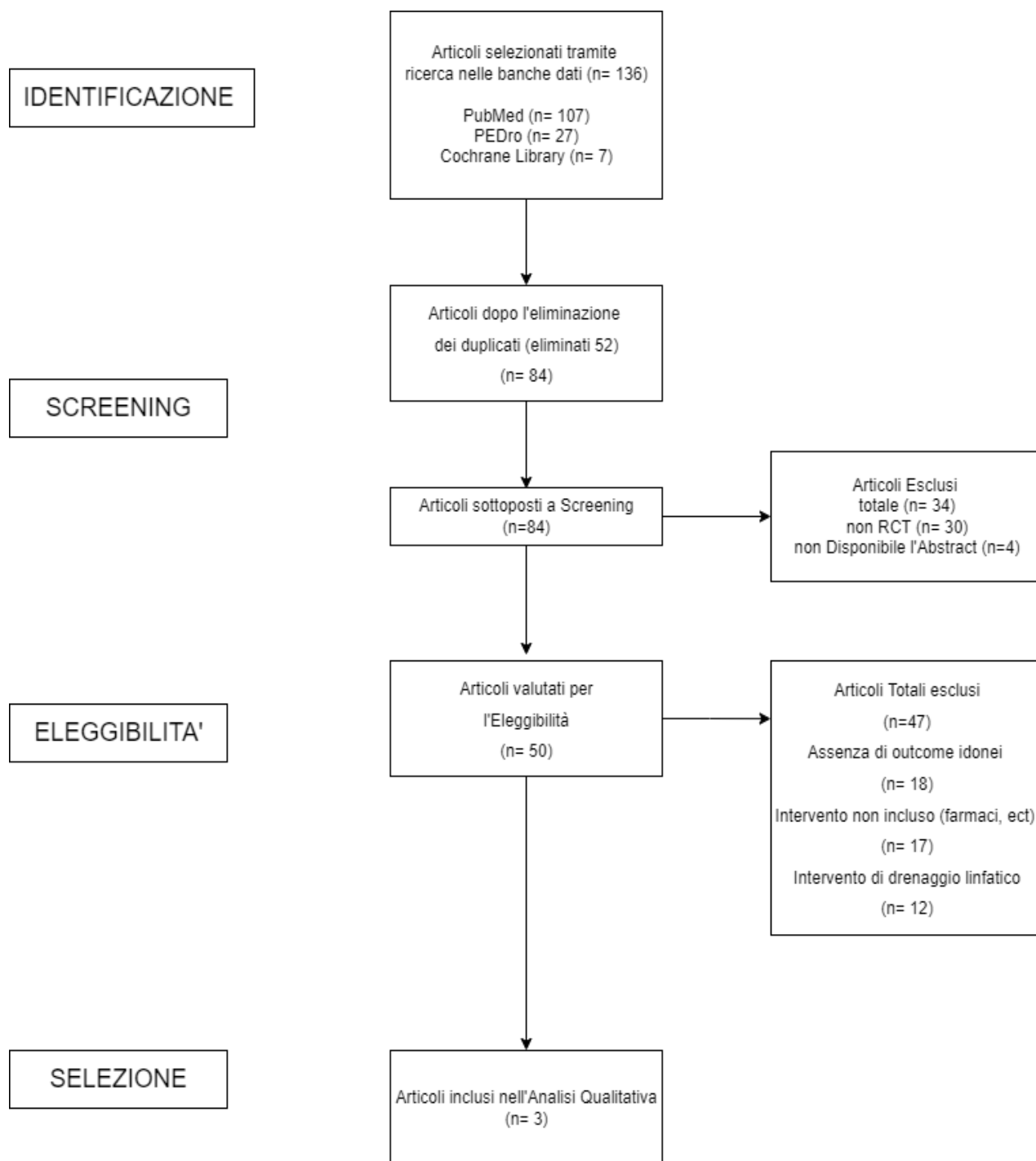


Diagramma di flusso *PRISMA 2009*

Come riportato la ricerca nelle banche dati ha fornito i seguenti dati: su Pubmed sono stati trovati 107 studi, PEDro ne ha prodotti 27 e Cochrane Library 7 studi. Sono stati poi rimossi i doppioni riducendo il numero da 136 studi a 84 i quali poi sono stati sottoposti allo Screening che ne ha eliminati 34 portando il numero di studi a 50.

Ai 50 studi sono stati applicati i criteri di eleggibilità descritti nel capitolo precedente e si è andati a selezionare 3 studi, poi riportati nell'analisi qualitativa.

### **3.2: Qualità metodologica degli studi**

La qualità metodologica degli studi selezionati è stata valutata tramite la PEDro scale totalizzando per i 3 studi selezionati<sup>(14)(15)(16)</sup> una media di 6/10 con un articolo che ha totalizzato un punteggio di 7, uno 5 e uno 6. Qui sotto viene riportato nella Tabella 2 l'analisi eseguita negli RCT selezionati.

Tabella 2: Analisi degli studi

	<i>Bruce et. al.</i> (2021)	<i>Cinar et. al.</i> (2008)	<i>Zhou et.al.</i> (2019)
Criterio 1	Si	No	Si
Criterio 2	<b>Si</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
Criterio 3	<b>Si</b>	No	No
Criterio 4	<b>Si</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
Criterio 5	No	No	No
Criterio 6	No	No	No
Criterio 7	No	<b>Si</b>	<b>Si</b>
Criterio 8	<b>Si</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
Criterio 9	No	No	<b>Si</b>
Criterio 10	<b>Si</b>	No	<b>Si</b>
Criterio 11	<b>Si</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
Totale	6/10	5/10	7/10
Qualità	Alta	Media	Alta

### **3.3: Caratteristiche degli studi**

I tre studi selezionati sono stati pubblicati in Regno Unito<sup>(14)</sup>, Turchia<sup>(15)</sup> e Cina<sup>(16)</sup> in lingua inglese tra il 2008 e il 2021. Tutti gli studi sono risultati essere RCT a due bracci nei quali viene confrontato un programma riabilitativo strutturato eseguito nel periodo di ospedalizzazione e seguito da un professionista che fornisce supporto psicologico versus la riabilitazione eseguita nel periodo post ospedaliero in privato e senza un controllo da parte del terapeuta.

La popolazione di analisi è risultata essere, per i tre studi analizzati, omogenea con donne dai 18 anni in su e che avessero eseguito un intervento di mastectomia nei 2 mesi precedenti all'inizio dello studio.

Tutti si focalizzavano al follow-up di outcome comuni come la funzionalità dell'arto superiore, espressa in termini di scale valutative validate (DASH, FACT-Bv 4.0), l'analisi della Qualità della Vita (CMS) e del dolore percepito fino a 6 mesi dopo l'intervento.

Infine tutti gli interventi descritti sono stati eseguiti entro i 15 giorni, rientrando perciò nella fase ospedaliera, per la riabilitazione intensiva e poi fino a tre mesi per la fase di inserimento a casa.

L'analisi delle caratteristiche dei singoli studi è riportata nella Tabella 3.

### **3.4: Risultati e limiti degli studi**

Gli articoli sono stati analizzati e disposti in ordine cronologico.

#### **Cinar et. al. (2008)**<sup>(15)</sup>

L'obiettivo di questo trial è confrontare il TG (gruppo di trattamento) che ha ricevuto le cure fisioterapiche già nella fase ospedaliera rispetto al gruppo di controllo CG che invece ha ricevuto solo delle indicazioni di esercizi da eseguire a casa tramite opuscoli. Gli outcome analizzati sono il ROM della spalla (flessione, estensione, abduzione e adduzione, rotazione interna ed esterna), della funzionalità della spalla (espresso come un questionario scritto) e della differenza di circonferenza dell'arto superiore.

Al termine l'analisi dei dati ha evidenziato un miglioramento sul ROM in tutti i movimenti analizzati rispetto al CG ( $P < 0,001$ ), con punteggi al termine dell'analisi mediamente più alti (in termini di angolo articolare) e che si discostano meno rispetto al punteggio medio (Deviazione Standard minore). Tali dati sono confrontabili e correlabili con il punteggio del questionario sulla funzionalità che rivela come già al follow-up a tre mesi il TG avesse già punteggi medi paragonabili a quelli prima dell'intervento, mentre il CG a sei mesi mediamente non aveva ancora raggiunto il punteggio prima dell'intervento.

Infine nello studio il 19,2% dei pazienti presentava un edema linfatico lieve o moderato, nel CG i cambiamenti legati al tempo erano statisticamente significativi, indicando che l'aumento della differenza circonferenziale era elevato, ma non c'era una differenza statisticamente significativa nella differenza circonferenziale tra i gruppi.

I limiti riscontrati all'interno dello studio sono principalmente due: il primo è la mancanza della descrizione del programma riabilitativo utilizzato nel periodo ospedaliero e della descrizione degli opuscoli utilizzati nel gruppo di controllo, rendendo lo studio soggetto a maggiori bias e la sua riproposizione impossibile.

Il secondo limite riscontrato è la mancanza negli outcome del dolore associato alle varie fasi di follow-up che quindi rende meno precisa l'analisi (in quanto elemento importante da correlare).

#### **Zhou et. al. (2019)**<sup>(16)</sup>

Il trial confronta due pratiche riabilitative in cui le pazienti nel gruppo di intervento ricevono cure riabilitative in fase ospedaliera con indicazione di esercizi da eseguire già in fase pre-operatoria, rispetto al gruppo di controllo che ha ricevuto solo indicazioni di esercizi senza supervisione.

Le due scale utilizzate per il calcolo dei risultati sono state la scala CMS e la FACT-Bv4.0. Il

punteggio di Constant-Murley (CMS) è una scala di 100 punti che definisce il livello di dolore e la capacità di svolgere le normali attività quotidiane del paziente (assieme a: dolore, ADL, ROM articolare, forza muscolare).

La Functional Assessment of Cancer Therapy Breast version 4.0 (FACT-Bv 4.0) invece è una scala di valutazione per la funzionalità dell'arto superiore.

Per tutto il periodo di intervento, i punteggi CMS e FACT-Bv4.0 hanno mostrato una tendenza all'aumento dal basale ai test di follow-up in entrambi i gruppi, indicando che, sebbene la funzione dell'arto superiore e la qualità della vita potessero essere recuperate in modo indipendente dopo l'intervento, la riabilitazione ha fornito maggiori effetti positivi sul recupero della funzione dell'arto superiore e sullo stato di salute dei pazienti.

La CMS totale ha rivelato un miglioramento significativo per il gruppo di intervento che ha avuto un punteggio medio di CMS di 90,67 nel follow-up a sei mesi rispetto a 70,51 del gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ) indicando perciò una diminuzione media del dolore associato allo svolgimento delle attività di vita quotidiana. Lo studio evidenzia come già al terzo mese di follow-up molte pazienti del gruppo di intervento avessero già recuperato le capacità simili a prima dell'intervento chirurgico rispetto a quelli del gruppo di controllo. I pazienti del gruppo di intervento hanno anche mostrato un significativo miglioramento dei punteggi totali della FACT-Bv4.0 in tutti gli item della scala, PWB, SWB, FWB e BCS e nel punteggio totale.

Va notato che i punteggi FACT-Bv4.0 nel gruppo di controllo avevano tendenze decrescenti dal basale a 1 mese dopo l'intervento, dimostrando che i pazienti avevano una scarsa qualità della vita nella fase iniziale del post-intervento.

Infine, e cito direttamente lo studio: "il gruppo di intervento ha avuto un sollievo più significativo dal dolore al follow-up di 6 mesi, che ridurrebbe in larga misura la possibilità di sperimentare stati psicologici negativi indotti dal dolore (ad esempio, ansia e depressione), affaticamento, disturbi del sonno e disabilità funzionale dell'arto superiore" aggiungendo poi "il miglioramento delle ADL, del ROM e della forza muscolare (arto superiore del lato chirurgico) a seguito dell'intervento potrebbe aver favorito la possibilità per i pazienti di svolgere più facilmente le attività quotidiane e di cura di sé, che è un fattore predittivo positivo per il recupero delle funzioni fisiche, psicologiche e sociali dopo l'intervento".

Un limite riscontrato all'interno dello studio è la mancanza della descrizione precisa degli esercizi che vengono incorporati nelle "cure infermieristiche PULE-MRT". Gli esercizi vengono descritti solamente come "esercizi di mobilità articolare, forza e per il recupero del ROM con una

supervisione uno-ad-uno".

Questo limite porta ad un aumento di bias e all'impossibilità di riproposizione dello studio da esterni.

### **Bruce et. al. (2021)**<sup>(14)</sup>

Secondo quanto riportato nell'analisi statistica l'outcome primario, ossia la funzione degli arti superiori valutata con la scala DASH, era migliore dopo l'esercizio con una valutazione media DASH 16,3 (con Deviazione Standard DS 17,6) per l'esercizio (n=132) rispetto a quella delle cure abituali che aveva un punteggio DASH di 23,7 (DS 22,9) (n=138); la differenza media aggiustata 7,81 (P=0,001). Da questi dati si deduce che l'intervento ha portato un miglioramento sia del punteggio medio DASH che della deviazione standard, che indica quanto il dato si discosta dal dato della media, indicando che i dati raccolti dopo l'esercizio sono più omogenei risultando con una variazione minore.

Gli esiti secondari hanno mostrato che l'esercizio era superiore all'assistenza standard, inclusa una ridotta intensità del dolore a 12 mesi (differenza media aggiustata sulla scala di valutazione numerica -0,68, da -1,23 a -0,12; P=0,02) e un minor numero di sintomi di disabilità al braccio (differenza media aggiustata sulla valutazione funzionale del cancro (FACT-B +4) 2,02, da 3,11 a 0,93; P=0,02).

Ciò che traspare da questi dati è che un programma strutturato e con supporto di figure professionali adatte abbia un impatto maggiore nel migliorare funzionalità, dolore e disabilità dell'arto superiore rispetto alle cure abituali (intese come somministrazione di forniti opuscoli informativi e consigli postoperatori generici).

È inoltre riportato come ulteriore elemento una stima dei costi relativi ai due tipi di terapia, con l'analisi di costo-utilità espressa in termini di costo incrementale per Miglioramento della Qualità della vita per Anno (QALY), e viene dichiarato che il programma di esercizio fisico ha generato in media 0,029 (intervallo di confidenza al 95% da 0,001 a 0,056) QALY in più rispetto all'assistenza abituale. Si tratta di un aumento di QALY statisticamente significativo (P=0,04) con un abbassamento di costo di -387 sterline (circa 440 euro) rispetto alle cure abituali.

Le principali limitazioni riscontrate all'interno dello studio sono il feedback con il paziente raccolto via telefono o via mail e la mancanza di un confronto diretto con i fisioterapisti, aumentando il rischio di bias all'interno dei risultati.

Oltre a ciò una limitazione importante presente è che non è stato esplicitato l'iter di esercizi



proposti (piano di esercizi comuni a tutti e chiamato PROSPER<sup>(19)</sup>) ai pazienti ammettendo poi che i carichi presenti negli esercizi sono stati gradualmente aumentati ma con tempistiche diverse da paziente a paziente, riducendo l'omogeneità dei risultati.

# Capitolo 4

## DISCUSSIONE

### **4.1: Limiti della revisione**

La prima difficoltà riscontrata all'interno di questa revisione è stata quella di definire quali fossero gli outcomes da analizzare tali da poter fornire la precisa descrizione del problema preso in esame. Sono stati scelti outcomes ad esempio come il dolore, la funzionalità dell'arto superiore e altri che potessero avere un impatto sulla qualità della vita. Tali outcomes, però, non possono descrivere da soli quelle che sono le diverse complicazioni che si sviluppano per un intervento invasivo come quello della mastectomia.

Anche per tale motivo sono risultati preziosi, nella comprensione dei risultati della ricerca, quegli studi che avessero tenuto in considerazione l'aspetto psicologico alla paziente o che comprendessero un questionario qualitativo sull'esperienza.

In molti studi veniva utilizzato come unico indicatore dell'efficacia dell'intervento la presenza del linfedema, che rappresenta una grave complicanza, ma che da solo non permette di descrivere la complessità dell'intervento né delle sequele che spesso si presentano in queste pazienti.

Un altro problema all'interno della ricerca bibliografica è stata la presenza ingente di articoli riguardanti l'uso di tecniche di riabilitazione che non fossero esercizio riabilitativo (come il KinesioTaping o il Bendaggio Compressivo) o l'utilizzo di farmaci, specialmente per la gestione del dolore. Per tali motivi la scelta dei criteri di inclusione ha escluso molti studi validi e ha prodotto tre studi omogenei in cui il focus ricadeva sugli effetti a lungo termine di un programma di riabilitazione strutturato e con supporto psicologico.

Nonostante ciò questa revisione non ha prodotto una risposta certa su quale tipo di programma possa essere il più efficace, limite evidenziato in particolare nei tre studi selezionati dove manca una descrizione dettagliata dell'intervento limitando perciò l'analisi ai soli effetti riportati. Come già enunciato questa mancanza può comportare una serie di bias specifici per l'intervento (che risulta non solo non essere monitorabile nelle sue fasi ma anche non riproducibile al di fuori dello studio) e l'impossibilità di sovrapporre gli interventi eseguiti negli studi.

Gli esercizi proposti sono stati descritti come: esercizi di mobilizzazione passiva e attiva dell'arto superiore per il recupero della articularità, il drenaggio linfatico, il recupero della forza e della

funzionalità.

In tutti e tre gli studi selezionati l'intervento comincia già nella fase ospedaliera (nello studio di Zhou et. al. addirittura in fase preoperatoria) e viene proseguito anche a casa dalle pazienti mantenendo il supporto adeguato. L'intervento proposto dai tre studi era perciò indirizzato all'esercizio terapeutico riabilitativo specifico ed era associato al supporto psicologico, che ha giocato un ruolo importante nell'intervento.

Tale omogeneità sia della popolazione che nelle tempistiche di erogazione dell'intervento ha permesso di estrarre dai tre studi alcuni dati che sono per lo più sovrapponibili e che hanno permesso di comprendere l'effetto reale di un tale intervento. I risultati, che verranno commentati in seguito, riportano miglioramenti nel lungo periodo, tali miglioramenti sono misurabili e risultano essere mediamente migliori rispetto al gruppo di controllo.

Il limite più grande che si è riscontrato all'interno della ricerca è dovuto all'esigua quantità di studi presenti in letteratura funzionali ai criteri ricercati. Per tale motivo i risultati presi in esame non possono rappresentare statisticamente tale problema, ma sono solo indicatori di un aspetto riabilitativo che dovrebbe esser studiato e analizzato con una maggiore attenzione.

## **4.2: Sintesi delle evidenze**

Lo scopo di questa revisione sistematica della letteratura è quello di appurare se una riabilitazione preventiva eseguita nella fase pre o post operatoria abbia un effetto migliore sul dolore, sulla funzionalità e sulla qualità della vita rispetto alle cure abituali. Le cure standard a cui ci riferiamo sono quelle comunemente erogate dal Sistema Sanitario Nazionale e si focalizzano sull'indicazione per la prosecuzione della riabilitazione a domicilio tramite opuscoli o indicazioni verbali.

Gli studi inclusi in questa revisione confrontano e analizzano tale quesito sulla base della distinzione tra "cure riabilitative strutturate" e "cure abituali" in cui il paziente da solo deve seguire un programma (o a volte dei consigli) per la riabilitazione postoperatoria.

I tre studi presi in esame sono concordi nel definire che il programma di riabilitazione postoperatoria precoce abbia l'effetto di migliorare la funzionalità dell'arto superiore, di ridurre il dolore e di migliorare la qualità della vita, evidenziando come nel gruppo di controllo i dati avessero mediamente punteggi peggiori (esempio: punteggi di disabilità e di percezione del dolore maggiori e di funzionalità minori).

È curioso, inoltre, notare come il miglioramento non sia stato solo nei punteggi medi ma anche negli indici di Deviazione Standard DS che indicano quanto i dati si discostano dal dato medio come già evidenziato nel capitolo precedente.

Ciò indica che abbiamo mediamente una variazione minore e dati più omogenei nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo: quest'ultimo più soggetto a fattori intrinseci del singolo paziente (ad esempio il numero di giorni settimanali impiegati nella riabilitazione) rispetto ad un programma strutturato.

Si può ipotizzare, perciò, che la maggiore omogeneità dei dati derivi in parte, o sia condizionata da un tipo di intervento preciso e guidato da un agente esterno alla persona che deve seguirlo.

L'effetto di un intervento riabilitativo programmato con esercizi specifici sulla gestione del dolore e della mobilità articolare è già stato ampiamente studiato in numerosi trial e trova una conferma anche in questa review. Tali dati non possono presi singolarmente, ma risulta importante contestualizzarli all'interno del quadro del paziente.

L'esecuzione delle attività di vita quotidiana (come può essere cambiarsi, lavarsi e mangiare) invece è un parametro importante nel recupero di queste pazienti che spesso si trovano ad escludere l'arto e a sviluppare sindromi dolorose (osservabili anche dopo un anno dall'intervento).

La review non riesce a fornire dati completamente sovrapponibili su questo aspetto, in quanto

vengono utilizzate scale differenti per la valutazione della funzionalità e dell'integrazione dell'arto superiore nella vita di tutti i giorni.

In Bruce et. al. (2021) viene utilizzata la DASH e le relative sotto scale, questa è una scala validata e utilizzata anche in Italia che permette di raccogliere dati numerici sulle attività della vita quotidiana e sulla percezione del paziente riguardo tali attività. Cinar et. al. (2008) invece presenta un questionario sulla funzionalità dell'arto superiore il cui contenuto riprende molti item dalla scala DASH (come pettinarsi o utilizzare utensili per mangiare) e che riesce a produrre un risultato numerico.

Differentemente dai due precedenti Zhou et. al. (2019) utilizza la La Functional Assessment of Cancer Therapy Breast version 4.0 (FACT-Bv 4.0) e il punteggio di Constant-Murley (CMS). Tali scale, che hanno item diversi rispetto a quelli della DASH, sono il punto di maggior disomogeneità della review per quanto riguarda gli outcome osservabili.

Reputo però che in questo caso i dati possano comunque essere associabili non in senso assoluto, ma lo possano essere in senso relativo rispetto al problema della funzionalità e dell'attività di vita quotidiana.

Nello studio di Bruce et. al. (2021) viene utilizzato come elemento di analisi il costo incrementale per Miglioramento della Qualità della vita per Anno (QALY) che viene utilizzato nella valutazione economica per valutare il valore degli interventi medico-sanitari. I punteggi QALY vanno da 1 (salute perfetta) a 0 (morte) e comprendono sia la qualità che la quantità di vita vissuta. Nonostante venga criticato per l'eccessiva semplificazione, un aspetto complesso come quello della Qualità della Vita di un individuo, è il dato che più si avvicina a descrivere il problema preso in analisi. Il calcolo di un QALY interpone due input: il valore di utilità (o peso di utilità), che deriva da studi e test clinici specifici; ed il valore medio per la specifica patologia nello specifico stato.

Nello studio viene dichiarato che l'intervento ha generato in media 0,029 QALY in più rispetto all'assistenza abituale che può rispondere in maniera precisa sull'efficacia dell'intervento, soprattutto se si considerano i punti forza di questo studio: ossia il numero di pazienti presi in analisi, l'essere multicentrico e il coinvolgimento di più professionisti per l'analisi dei dati.

Inoltre lo studio utilizza il dato QALY per studiare il rapporto costi-benefici dei due iter, arrivando alla conclusione che l'iter di intervento risulta essere il più conveniente a livello di costi determinando, come già descritto, una riduzione dei costi di 387 sterline.

In generale, nonostante il ridotto numero di studi presi in esame, il trattamento riabilitativo precoce e strutturato si è rivelato migliore rispetto a quello "abituale" (che viene erogato anche in

Italia). Sarebbe necessario fossero prodotti un maggior numero di studi specifici in maniera tale che ci sia una comprensione più approfondita del problema riabilitativo.

## Capitolo 5

# CONCLUSIONI

In base alla sintesi delle evidenze presenti in letteratura riguardo l'efficacia del trattamento precoce nella prevenzione delle complicanze legate alla mastectomia possiamo affermare che, in base alle evidenze analizzate, sarebbe meglio accompagnare la paziente in un percorso di recupero strutturato anziché lasciare a lei (o agli opuscoli) tale onere sia per quanto riguarda gli outcomes specifici (ROM articolare e dolore) che per la qualità della vita e dei costi. Il supporto psicologico percepito dal rapporto continuativo col fisioterapista in una presa a carico riabilitativa per pazienti con un vissuto di malattia difficile come quello oncologico è di vitale importanza per migliorare sensibilmente la Qualità della Vita.

Tutti gli studi analizzati presentavano all'interno dell'intervento il supporto di un intervento riabilitativo strutturato e un sostegno psicologico alle pazienti, anche se non era un requisito per i criteri di inclusione della ricerca, cosa che invece era assente in quelli di controllo. Potrebbe dunque rivelarsi importante porre l'attenzione su un aspetto spesso considerato secondario e che invece proprio per le pazienti oncologiche e chirurgiche gioca un ruolo fondamentale nella buona riuscita dell'intervento riabilitativo.

Dagli studi emerge come le indicazioni verbali o tramite opuscoli sugli esercizi da eseguire a domicilio non siano sufficienti a produrre risultati soddisfacenti, ma ci sia bisogno di sostenere e di stimolare la paziente a continuare il percorso di recupero. In questo, il ruolo che ha il fisioterapista risulta essere determinante al fine dell'ottenimento dei risultati così come viene esplicitato negli studi di Cinar et. al. (2008) e di Bruce et. al. (2021) e sottointeso nella discussione dello studio di Zhou et. al. (2019).

Inoltre le tempistiche precoci di erogazione della riabilitazione permettono di cominciare da subito il percorso di educazione del paziente e il processo di recupero e di creare un rapporto terapeutico e di supporto efficace ad una persona che si trova in uno stato di fragilità.

Come già discusso non sono presenti in letteratura un numero di evidenze sufficienti e con follow-up adeguati a trarre conclusioni assolute. I trial presi in analisi riportano comunque risultati incoraggianti, tuttavia i bias presenti all'interno degli stessi, come la mancanza di una dettagliata descrizione dell'intervento riabilitativo e la presenza in letteratura di solo tre studi, non permettono di trarre conclusioni assolute.

Rimane perciò aperta la possibilità di indagare meglio il problema al fine di poter individuare quale sia l'intervento riabilitativo che migliori la qualità della vita delle pazienti e che ne perfezioni l'iter preventivo.



## Bibliografia

1. Angiolini C., Cinieri S., Frassoldati A., Puglisi F., Meattini I., Leonardi MC., Tinterri C., Sapino A., Dessena M., Folli S., Montemezzi S., Tarantini L. (2020), *Linee Guida: Neoplasie della Mammella* Italia, AIOM
2. Ballardini B., Conte P., Dieci MV., Vernaci G., Muscaritoli M., Preziosa I. (2019), *Il cancro della mammella*. Italia, AIMAC Collana del Girasole ottava edizione
3. Beretta G., Ruge M., Sapino A. (2020), *I Numeri del Cancro in Italia*, AIOM Intermedia Editore
4. Decreto 12 marzo 2019 Nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria (GU n.138 del 14-6-2019): *Tumore operato della mammella nella donna: Valutazione del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale*, Direzione Generale della Programmazione sanitaria
5. Donato V., Muscaritoli M., Preziosa I., Brusadin G., Penduzzo G., Gardes MP., Menghini A. (2021), *La radioterapia: quando, perché, quali effetti*. Italia, AIMAC Collana del Girasole settima edizione
6. Iannucci L., Gargiulo L. (16 Dicembre 2021), *Prevenzione e Fattori di rischio per la Salute in Italia e Europa*, Istituto Nazionale di Statistica
7. Global Cancer Observatory [<https://gco.iarc.fr/>]. Accessed September 2022.
8. Fondazione AIRC per la ricerca contro il Cancro [<https://www.airc.it/>] Accessed September 2022.
9. PubMed [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>]. Accessed September 2022.
10. Cochrane Reviews | Cochrane Library [<https://www.cochranelibrary.com/>]. Accessed September 2022.
11. PEDro [<https://pedro.org.au/italian/>]. Accessed September 2022.
12. Scala di PEDro [<https://pedro.org.au/italian/resources/pedro-scale/>]. PEDro. Accessed September 2022.
13. Ministero della Salute [<http://www.salute.gov.it/portale/home.html>]. Accessed September 2022.
14. PRISMA [<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>]. Accessed

September 2022.

15. Bruce J; Mazuquin B; Canaway A; Hossain A; Williamson E; Mistry P; Lall R; Petrou S; Lamb SE; Rees S; Padfield E; Vidya R; Thompson AM. (2021). *Exercise versus Usual Care after Non-Reconstructive Breast Cancer Surgery (UK Prosper): Multicentre Randomised Controlled Trial and Economic Evaluation*. BMJ (Clinical research ed.). U.S. National Library of Medicine (2021), pag. 375
16. Cinar N; Seckin U; Keskin D; Bodur H; Bozkurt B; Cengiz O. (2007), *The Effectiveness of Early Rehabilitation in Patients with Modified Radical Mastectomy*. Cancer nursing. U.S. National Library of Medicine 31(2) (2007) Pag160-165
17. Zhou K; Wang W; An J; Li M; Li J; Li X; (2019) *Effects of Progressive Upper Limb Exercises and Muscle Relaxation Training on Upper Limb Function and Health-Related Quality of Life Following Surgery in Women with Breast Cancer: A Clinical Randomized Controlled Trial*, Annals of surgical oncology. 26(7) (2019) pag. 2156-2165
18. Inaji H; Egawa C; Komoike Y; Motomura K; Nishiyama K; Kataoka TR; Koyama H. (2006) *Function-Preserving Surgery for Breast Cancer*. International journal of clinical oncology. U.S. National Library of Medicine. (5) (2006) pag 344-50
19. Leonardis JM; Lulic-Kuryllo T; Lipps. (2020) *The Impact of Local Therapies for Breast Cancer on Shoulder Muscle Health and Function*. Elviesier U.S. National Library of Medicine. (2020) Pag 177
20. Richmond H; Lait C; Srikesavan C; Williamson E; Moser J; Newman M; Betteley L; Fordham B; Rees S; Lamb SE; Bruce J. (2018) *Development of an Exercise Intervention for the Prevention of Musculoskeletal Shoulder Problems after Breast Cancer Treatment: The Prevention of Shoulder Problems Trial (UK Prosper)*. BMC health services research. U.S. National Library of Medicine 18 (2018) Pag 463
21. Stubblefield MD. (2017) *The Underutilization of Rehabilitation to Treat Physical Impairments in Breast Cancer Survivors*. PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. Elviesier (9S2) (2017) Pag S317-S323
22. Vidt ME; Potochny J; Dodge D; Green M; Sturgeon K; Kass R; Schmitz KH. (2020) *The Influence of Mastectomy and Reconstruction on Residual Upper Limb Function in Breast Cancer Survivors*. Breast cancer research and treatment. U.S. National Library of Medicine. 182(3) (2020) Pag 531-541

# Allegato 1

Tabella 3: Caratteristiche degli studi

Studio	Partecipanti	Intervento	Confronto	Durata	Outcome
<i>Cinar et al.</i> (2008)  RCT a due bracci	57 donne con BC con esito di mastectomia radicale modificata dai 18 in su.	[TG] (n=27) pazienti che hanno ricevuto le cure fisioterapiche già nella fase ospedaliera e che poi sono stati continuati a casa tramite opuscoli e moduli di spiegazione degli esercizi e per la cura della pelle e dell'arto con l'aiuto sporadico del terapeuta.	[HG] (n=30) pazienti che non hanno eseguito riabilitazione post operatoria, ma a cui sono stati assegnati esercizi da eseguire a casa tramite opuscoli e moduli di spiegazione degli esercizi e per la cura della pelle e dell'arto.	15 sessioni individuali del programma di fisioterapia e poi 8 settimane di esercizi da eseguire a casa.  Follow up a 6 mesi	Outcomes: . Mobilità della spalla . Stato funzionale della spalla . Presenza di linfedema . Incidenza di complicanze postoperatorie
<i>Zhou et al.</i> (2019)  RCT a due bracci	102 pazienti con BC di nuova diagnosi (fasi I-III), età pari o superiore a 18 anni, sottoposta a mastectomia o chirurgia conservativa.	(n=51) il gruppo di intervento ha ricevuto oltre alle cure riabilitative PULE-MRT, una serie di esercizi da eseguire in fase pre-operatoria (sia in gruppo che da soli) e in postoperatoria e sotto la supervisione e con l'aiuto psicologico adeguato.	(n=51) gruppo di controllo educazione sanitaria di routine e fisica esercizi da eseguire in fase post-operatoria senza supervisione.	15 giorni con sedute che vanno dai 10 minuti alla mezz'ora per tutta la fase preoperatoria e postoperatoria.  Follow up a 6 mesi	Outcomes: . Funzione degli Arti Superiori (punteggi CMS e FACT-Bv 4.0)  Outcome secondari: . ADL . Forza Muscolare . Dolore . ROM

<p><i>Bruce et al.</i> (2021)</p> <p>RCT a due bracci</p>	<p>392 pazienti con carcinoma mammario invasivo o non invasivo, considerate ad alto rischio di disabilità degli arti superiori dopo l'intervento chirurgico di mastectomia totale e con età superiore ai 18 anni</p>	<p>(n= 196) al gruppo randomizzato sono stati forniti opuscoli informativi assieme ad un programma di esercizi strutturato PROSPER e supervisionato, sostenuto da strategie di sostegno motivazionale e con somministrazione di un questionario.</p>	<p>(n=196) sono stati forniti opuscoli informativi che raccomandavano o esercizi postoperatori e consigli postoperatori generici e con somministrazione di un questionario.</p>	<p>3 sessioni di riabilitazione con un fisioterapista qualificato (da sette a 10 giorni, un mese e tre mesi dopo l'intervento), con un massimo di 6 sessioni in un anno.</p> <p>Follow up a 6 e 12 mesi</p>	<p>Outcome primario: Scala DASH per la funzionalità della spalla</p> <p>Outcomes secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Sottoscale DASH (limitazioni dell'attività, impairment)</li> <li>. Dolore</li> <li>. Complicazioni di salute</li> <li>. Uso di risorse mediche</li> </ul>
---	--	--	---	---	--

## Ringraziamenti

In queste righe vorrei ringraziare tutti coloro che hanno aiutato e supportato in questo percorso.

Ricordo bene la mattina in cui ho scoperto di aver superato il test di ingresso e che la mia vita sarebbe cambiata completamente: e ora dopo tre anni mi ritrovo

Per prima cosa ci tengo a ringraziare la mia relattrice, la Professoressa Anna Sartori de Sforza, per la disponibilità e il supporto che ha sempre dimostrato durante la stesura di questa tesi.

Un sincero grazie al Dott. Sergio Pianegonda per avermi fatto da mentore durante il periodo di tirocinio e per avermi sostenuto anche nei momenti più duri.

E un grazie anche alla Dott. Elena Capovilla con la quale ho seguito un percorso parallelo a questo e che senza il quale probabilmente non sarei riuscito ad arrivare a questo risultato.

Vorrei poi ringraziare i miei genitori, Anna e Dario, e mia sorella Viola che sono sempre pronti a darmi una mano e che hanno sempre creduto in me anche quando io non lo facevo.

Grazie anche ai miei amici, la mia seconda famiglia.

A Sebastiano, Guido, Alice, Asia, Francesco, Alessandro, Giulia, Giacomo e Lucrezia.

Ai miei compagni di corso e in particolare a Riccardo, Luigi e Giacomo che si sono rivelati molto più di semplici colleghi.

Ai miei nonni Maria, Bruna, Adriano e Raoul che spero stia sorridendo.