Universiteit Leiden
The Netherlands

Quality of life, functional ability and physical activity in children and adolescents after lower extremity bone tumour surgery

Bekkering, W.P.

Citation

Bekkering, W. P. (2011, December 14). *Quality of life, functional ability and physical activity in children and adolescents after lower extremity bone tumour surgery*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/18243

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/18243

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 10

NEDERLANDSE SAMENVATTING EN DISCUSSIE

NEDERLANDSE SAMENVATTING EN DISCUSSIE

Samenvatting

Voor de chirurgische behandeling van kwaadaardige bottumoren in de onderste extremiteit zijn momenteel een aantal opties beschikbaar, namelijk ledemaat sparende en ablatieve ingrepen. Door verbeteringen op het gebied van de chemotherapie, radiotherapie, chirurgie en beeldvormende technieken zijn de overlevingskansen van patiënten met kwaadaardige maligne bottumoren aanzienlijk toegenomen. Als gevolg van deze ontwikkelingen wordt voor de chirurgische behandeling van kinderen en adolescenten met kwaadaardige bottumoren steeds vaker gekozen voor ledemaat sparende ingrepen en worden steeds nieuwe ledemaat sparende chirurgische technieken ontwikkeld.

Tot de ledemaat sparende ingrepen behoren de reconstructies met behulp van een allo- / autograft of de plaatsing van een endoprothese. Tot de ablatieve ingrepen behoren een amputatie van de extremiteit tot boven het niveau van de bottumor of een reconstructie van het been met behulp van een omkeerplastiek. Elk van deze opties heeft haar eigen indicaties en daarnaast voor- en nadelen die verschillen per ingreep. In elk individueel geval moet steeds worden overwogen of de patiënt het meeste gebaat is met een ledemaat sparende of een ablatieve chirurgische oplossing. Daarom is het van belang om zowel chirurgen en oncologen, alsook de patiënten en hun ouders, te voorzien van duidelijke informatie over de consequenties van de verschillende chirurgische ingrepen.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was om bij kinderen, adolescenten en jong volwassenen die vanwege botkanker een operatie aan het been ondergingen de kwaliteit van leven, het fysiek functioneren en de mate van lichamelijke activiteit na verschillende chirurgische ingrepen te beschrijven en deze te vergelijken met die van gezonde leeftijdsgenoten.

Daartoe werden een dwarsdoorsnede- en een prospectieve studie uitgevoerd in alle Nederlandse universitaire centra waar patiënten met botkanker worden behandeld. Tevens werd een systematische review naar kwaliteit van leven, fysiek functioneren en lichamelijke activiteit in deze patiëntengroep verricht. De resultaten van deze studies worden in dit proefschrift gepresenteerd in zes afzonderlijke hoofdstukken.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie van de epidemiologie en de chemotherapeutische en de chirurgische behandeling van kwaadaardige bottumoren bij kinderen, adolescenten en jong volwassenen. Daarnaast worden in dit hoofdstuk de doelstellingen van het proefschrift weergegeven.

In *hoofdstuk 2* worden de resultaten van een systematische review gepresenteerd. Deze review was_gericht op in de afgelopen 10 jaar gepubliceerde studies waarin kwaliteit van leven, fysiek functioneren en/of de mate van fysieke activiteit werd vergeleken tussen patiënten die tengevolge van een kwaadaardige bottumor van het been verschillende chirurgische ingrepen ondergingen. De geselecteerde studies gaven aan dat de resultaten in verschillende chirurgische groepen vergelijkbaar waren wat betreft de kwaliteit van leven en de hoeveelheid lichamelijke activiteit terwijl de waargenomen verschillen in fysiek functioneren inconsistent waren. Omdat de geïncludeerde studies allen een niet-gecontroleerde opzet hadden dienen vergelijkingen tussen behandelgroepen binnen de studies met grote voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Daarnaast werden onderlinge

vergelijkingen tussen de uitkomsten van de studies bemoeilijkt door de overwegend matige methodologische kwaliteit, onder andere veroorzaakt door het gemiddeld geringe aantal patiënten in de studies, het gebruik van verschillende meetinstrumenten en onvolledige beschrijving van de kenmerken en het ziektebeloop van de patiënten.

In *hoofdstuk 3* worden de resultaten beschreven van een prospectieve, multicenter studie naar de kwaliteit van leven, het fysiek functioneren en de hoeveelheid lichamelijke activiteit van 44 kinderen, adolescenten en jong volwassenen in de eerste twee jaar na een chirurgische ingreep in verband met een kwaadaardige bottumor van het been. In de eerste twee jaar na de ledemaat sparende of ablatieve chirurgie verbeterden de patiënten op vrijwel alle geëvalueerde domeinen, met uitzondering van de kwaliteit van leven scores die betrekking hadden op het mentaal functioneren Deze verbeteringen waren het meest uitgesproken in het eerste jaar na de operatie.

In *hoofdstuk 4* wordt een dwarsdoorsnede studie beschreven waarin de kwaliteit van leven van 81 kinderen en adolescenten gemiddeld 2.8 jaar na een operatie ten gevolge van een kwaadaardige bottumor rond het kniegewricht werd vergeleken met die van gezonde leeftijdsgenoten. In het algemeen, bleek de kwaliteit van leven van de patiënten voor wat betreft de sociale, emotionele en cognitieve domeinen vergelijkbaar te zijn met die van gezonde leeftijdsgenoten. Op het gebied van fysiek functioneren was de kwaliteit van leven van patiënten echter significant lager dan die van gezonde leeftijdsgenoten. Dit resultaat werd zowel binnen de jongere (onder de 16 jaar) als de oudere leeftijdsgroep waargenomen. Uit een bij de patiënten afgenomen interview bleek eveneens dat vooral lichamelijke beperkingen en beperkingen in het sporten door de patiënten als negatieve gevolgen van de operatie werden ervaren Er waren in het algemeen geen verschillen in kwaliteit van leven tussen patiënten die een ledemaat sparende of een ablatieve chirurgische ingreep ondergingen en tussen vrouwelijke of mannelijke patiënten.

Hoofdstuk 5 omvat een dwarsdoorsnede onderzoek naar het fysiek functioneren en de mate van lichamelijke activiteiten van dezelfde 81 patiënten als beschreven in hoofdstuk 4. Met behulp van vragenlijsten en functietesten werden het fysiek functioneren en de mate van fysieke activiteit gemeten bij (1) patiënten die een ledemaat sparende of een ablatieve chirurgische ingreep ondergingen en (2) patiënten die een allo- / autograft reconstructie, endoprothese plaatsing, amputatie of een omkeerplastiek ondergingen. De resultaten van deze studie gaven kleine verschillen aan tussen het fysiek functioneren van kinderen en jongeren die een ledemaat sparende of die een ablatieve ingreep ondergingen; de meeste van deze verschillen waren echter niet statistisch significant. Wel hadden patiënten die een ledemaat sparende ingreep ondergingen een statistisch significant betere score bij twee van de vijf functie testen (traplopen en lopen).

In *hoofdstuk 6* wordt een studie naar de ontwikkeling en validering van een nieuw, ziektespecifiek kwaliteit van leven instrument beschreven. Uit deze cross-sectionele studie bleek dat de ontwikkelde vragenlijst, de DUX voor bottumoren (Bt-DUX), een praktisch goed toepasbaar instrument was, met een goede interne betrouwbaarheid, constructieve en discriminatieve validiteit.

In *hoofdstuk 7* wordt de vertaling en validering van de Engelse (UK) versie van de Nederlandse ziektespecifieke kwaliteit van leven vragenlijst (Bt-DUX) beschreven. Uit dit onderzoek bleek dat de Engelse vertaling van de Bt-DUX vragenlijst een goede interne

betrouwbaarheid en constructieve als discriminatieve validiteit had, met resultaten die vergelijkbaar waren met die van de Nederlandstalige versie. De Bt-DUX is daardoor nu ook te gebruiken onder Engels sprekende patiënten.

ALGEMENE DISCUSSIE

Dit proefschrift beschrijft de kwaliteit van leven, het fysiek functioneren en de mate van lichamelijke activiteit van patiënten die in verband met een kwaadaardige bottumor van het been een operatie aan de onderste extremiteit ondergingen.

De patiënten in de verschillende onderzoeken waren allen kinderen, adolescenten en jong volwassenen van 8 tot 25 jaar oud, die minder dan 5 jaar geleden geopereerd waren. Omdat kwaadaardige bottumoren relatief zeldzaam zijn werd gekozen voor een multicenter design, waarbij alle vijf Nederlandse universitaire medische centra waar patiënten met bottumoren worden behandeld (Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam (AMC), Erasmus Medisch Centrum – Sophia kinderziekenhuis (EMC), Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Universitair Medisch Centrum Nijmegen – St. Radboud (UMCN) en het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)) werden betrokken. Daarnaast werd een deel van het onderzoek in het Verenigd Koninkrijk (het Royal Orthopaedic Hospital in Birmingham) uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

Uitvoerig onderzoek en beschrijving van de functionele uitkomsten na verschillende extremiteit sparende en ablatieve chirurgische technieken maakt het voor de orthopedisch chirurg mogelijk om patiënten en hun ouders beter voor te bereiden op de ingreep en hen te voorzien van de benodigde informatie over de functionele prognose na de ingreep.

Het ontwerpen maar ook interpreteren van onderzoek naar de resultaten van chirurgische ingrepen voor kwaadaardige bottumoren van het been is om een aantal redenen niet gemakkelijk.

Ten eerste wordt het maken van directe vergelijkingen tussen de uitkomsten van verschillende chirurgische techniek groepen binnen studies bemoeilijkt doordat de keuze voor een operatie is gebaseerd op veel factoren, zoals het type tumor, de omvang, de lokalisatie (boven of onder de knie), de “cultuur” binnen een land of centrum, de beschikbaarheid van middelen om ledemaat sparende reconstructies te kunnen uitvoeren, de leeftijd van de patiënt en voorkeur van de patiënt en zijn of haar ouders. Vanwege de complexiteit van de keuze voor een chirurgische behandeling is het uitvoeren van een gerandomiseerde, gecontroleerde studie onmogelijk, waardoor alle studies waarin de chirurgische mogelijkheden worden vergeleken werden en worden gehinderd door “confounding door indicatie”.

Ten tweede is het moeilijk om de resultaten van studies onderling te vergelijken. Dit komt onder andere door de variatie in het definiëren en indelen van de chirurgische ingrepen, incomplete beschrijving van de patiëntenpopulatie, en verschillen in duur van de follow-up en meetmethoden.

Ten derde is door de relatieve zeldzaamheid van de aandoening de steekproefomvang van de meeste studies betrekkelijk klein. Dit wordt, naast de lage incidentie van de aandoening, mede veroorzaakt door het hoge percentage patiënten dat na de chirurgische ingreep overlijdt of ten gevolge van een verslechterende gezondheidstoestand niet meer kan deelnemen aan onderzoek.

Gezien de bovenstaande beperkingen is voor onderzoek in deze patiëntenpopulatie nationale en internationale samenwerking van groot belang, waardoor in de eerste plaats voldoende aantallen patiënten worden bereikt. Voor dergelijke grootschalige studies is daarnaast consensus over een kernset van meetinstrumenten (die op gestandaardiseerde tijdstippen bij iedere patiënt afgenomen dienen te worden) noodzakelijk. Daarnaast moet aandacht worden besteed aan een uniforme en uitgebreide beschrijving van patiënt kenmerken, zoals het type tumor, de omvang, lokalisatie, en aard van de chirurgische procedure die werd uitgevoerd, het optreden van (chirurgische) complicaties, de chemotherapeutische behandeling voor en na de operatie, het optreden van bijwerkingen van de medicijnen en het optreden en de behandeling van eventuele metastasen. Verder moeten ook overwegingen die ten grondslag liggen aan de keuze voor de specifieke chirurgische technieken op een gestandaardiseerde manier worden geregistreerd.

Toekomstige studies dienen een follow-up duur van tenminste 5 jaar te hebben [1]. Dit is nodig omdat het postoperatieve beloop van een deel van de procedures problematisch kan zijn. Na ledemaat sparende reconstructies treden relatief vaak vroeg na de operatie complicaties op zoals allograft infectie, allograft breuk, allograft non-union, endoprothese falen of problemen met zenuwen en bloedvaten, waardoor nieuwe ingrepen noodzakelijk zijn. Na ablatieve ingrepen kunnen patiënten meerdere aanpassingen aan hun prothese nodig hebben en ook zij kunnen daardoor in de eerste jaren na de operatie hun optimale niveau van functioneren nog niet hebben bereikt.

Uitkomstmaten

De huidige meetinstrumenten voor kwaliteit van leven van patiënten na bottumor chirurgie zoals de Short Form-36 (SF-36) [2], Quality of Life-Cancer Survivors (QoL-CS) [3], European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) [4], zijn veelal gericht op specifieke leeftijdsgroepen. Dit vormt een beperking voor vergelijkbaarheid binnen en tussenstudies naar de kwaliteit van leven van patiënten met botkanker, die meestal wordt gediagnosticeerd tijdens de kindertijd of adolescentie. Bovendien kunnen patiënten binneneen prospectieve studie, zoals die bijvoorbeeld wordt beschreven in hoofdstuk 3 van dit proefschrift, tijdens de studie van de ene naar een andere leeftijdsgroep overgaan, waardoor de evaluatie van de veranderingen in de tijd wordt bemoeilijkt.

Kwaliteit van leven instrumenten met aparte modules voor zowel kinderen als (jong) volwassenen, zoals de TNO-AZL Children's Quality of Life Questionnaire (TACQOL) [5], de TNO-AZL Questionnaire for Adult's Quality of Life (TAAQOL) [6] en de Kanker module van de Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) [7] kunnen mogelijk een oplossing bieden voor dit probleem.

Over het geheel genomen is de vergelijkbaarheid tussen verschillende generieke instrumenten voor kwaliteit van leven beperkt. In de in dit proefschrift beschreven

prospectieve studie is getracht om dit probleem op te lossen door het berekenen van fysieke en mentale samenvattende scores voor de TACQOL en de TAAQOL vragenlijsten. Voor de SF-36 is het berekenen van deze samenvattende scores een algemeen aanvaarde procedure [2]. Ondanks de toepassing van deze procedure voor de TACQOL en TAAQOL in een eerdere studie [8], is deze methode voor dit meetinstrument nog niet gevalideerd. Toekomstig onderzoek naar de optimale samenstelling en naar de validiteit en de betrouwbaarheid van deze samenvattende schalen is dan ook gewenst.

Omdat operaties in verband met een bottumor aan de onderste extremiteit grote gevolgen kunnen hebben op het gebied van de lichamelijke activiteit, sport, het lichaamsbeeld en het uiterlijk, is het belangrijk om deze domeinen in te passen in ziektespecifieke kwaliteit van leven instrumenten voor deze populatie. In de generieke meetinstrumenten voor de kwaliteit van leven die vaak worden gebruikt bij deze groep patiënten, zoals de SF-36, zijn deze domeinen echter nauwelijks vertegenwoordigd. Om deze reden werd de ziektespecifieke Bt-DUX vragenlijst ontwikkeld. Ondanks de tijdens deze studie als voldoende beoordeelde praktische toepasbaarheid, interne betrouwbaarheid, en constructieve en discriminatieve validiteit, moet dit instrument nog getest worden in grotere patiëntenpopulaties.

Voor de evaluatie van fysiek functioneren wordt in het merendeel van de studies een speciaal voor botkanker operaties ontwikkelde vragenlijst gebruikt, de Toronto Extremity Salvage Score (TESS) [9]. Deze TESS kent echter relatief weinig taken die typisch zijn voor jongere patiënten. Het verdient dan ook aanbeveling om de waarde van andere vragenlijsten, zoals de Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI) [10] en de Activiteiten Schaal voor Kinderen (ASK) [11], bij kinderen, adolescenten en jong volwassen patiënten na chirurgie in verband met botkanker van de onderste extremiteit nader te onderzoeken [12].

Ten aanzien van het meten van de mate van lichamelijke activiteit werden in de studies die beschreven zijn in dit proefschrift twee instrumenten gebruikt: een subjectief instrument, de Baecke vragenlijst [13] en een objectief instrument, de ActiLog© versnellingsmeter [14].

Met betrekking tot de Baecke vragenlijst moet worden opgemerkt dat dit instrument is ontwikkeld voor gezonde kinderen of adolescenten en niet gevalideerd is voor gebruik bij patiënten met kanker. Er moet nog worden nagegaan of andere vragenlijsten voor het meten van lichamelijke activiteit, zoals de Physical Activity Scale for Individuals with Physical Disability (PASIPD) [15], de Short Questionnaire to Assess Health-enhancing physical activity (SQUASH) [16] of de International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [17] beter zouden voldoen in deze populatie. Echter, vanwege de diversiteit in de beschikbare vragenlijsten en de teleurstellende resultaten wat betreft de betrouwbaarheid en validiteit van de momenteel beschikbare instrumenten bij kinderen en adolescenten met andere aandoeningen [18], is het nemen van een beslissing over welke vragenlijst voor lichamelijke activiteit te gebruiken in onderzoek nog steeds een uitdaging.

De in onze studies toegepaste ActiLog© versnellingsmeter bleek, in tegenstelling tot andere uitkomstmaten, niet in staat de veranderingen in lichamelijke activiteit in de tijd of tussen de patiëntengroepen te kunnen detecteren. Het is niet duidelijk in hoeverre de positionering van de ActiLog© versnellingsmeter, aan de niet-aangedane zijde, en het asymmetrische looppatroon van de patiënten deze resultaten kunnen hebben beïnvloed. Bovendien hebben eendimensionale versnellingsmeters het nadeel dat ze worden beïnvloed door factoren zoals lichaamsgrootte (staplengte) en de snelheid van voortbewegen [19].

Hierdoor zijn ze waarschijnlijk minder geschikt om verschillen in fysieke activiteit binnen populaties met personen die niet vergelijkbaar zijn met betrekking tot leeftijd, lichaamslengte en gewicht te kunnen beoordelen. Er moet nog worden vastgesteld of andere versnellingsmeters dan degene die in onze studie werd toegepast of stappentellers, die valide meetinstrumenten bleken te zijn bij gezonde kinderen en adolescenten [20], beter zouden presteren in deze populatie.

Bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen in verband met botkanker van de onderste extremiteit wordt bij de beoordeling van het functionele en cosmetische resultaat van de ingreep zelden rekening gehouden met de invloed van het geslacht van de patiënt. Beperkingen in het fysiek functioneren en het cosmetische resultaat kunnen echter mogelijk een ander effect op de kwaliteit van leven van mannen hebben dan op die van vrouwen [21,22]. Meer inzicht in de invloed van het geslacht op de beoordeling van het functionele en cosmetische resultaat kan van belang zijn in de besluitvorming over keuze voor de operatie.

Daarnaast is het noodzakelijk om rekening te houden met eventuele moeilijkheden die adolescenten ondervinden bij de overgang naar de volwassen wereld op het gebied van arbeid en sociale relaties. De bij deze studies te gebruiken meetinstrumenten moeten voldoende aandacht besteden aan en gevoelig zijn voor deze en andere ontwikkelingsvraagstukken. Er geen empirisch bewijs over de wijze waarop kinderen en jongeren zich in deze levensfase weten aan te passen aan de situatie na dergelijke ingrijpende operaties en of dit verschilt ten opzichte van volwassenen. Meer kennis op dit gebied is nodig om specifieke problemen en behoeften van jonge patiënten te kunnen signaleren en om goede revalidatieprogramma's te ontwikkelen die jonge patiënten ondersteunen om een succesvolle aanpassing aan de nieuwe situatie te bewerkstelligen.

Een ander aspect waarmee rekening moet worden gehouden, zijn de verwachtingen van de patiënten over het te bereiken resultaat. In de praktijk wordt vaak gezien dat patiënten die een ledemaat sparende ingreep ondergaan hoge verwachtingen koesteren over het fysiek functioneren en het cosmetisch resultaat van de operatie [23]. Dit zou kunnen betekenen dat zij uit teleurstelling over het uiteindelijke functionele en cosmetische resultaat een relatief lagere kwaliteit van leven ervaren. Anderzijds verwachten patiënten die een ablatieve ingreep ondergaan vaak grote beperkingen in het functioneren en een verminkend effect van de operatie [22]. De sportieve mogelijkheden, het fysiek functioneren en de maatschappelijke acceptatie die ze na de operatie ervaren kan hen dan positief verrassen. Deze observaties impliceren dat meer onderzoek naar de invloed van preoperatieve verwachtingen op kwaliteit van leven, functionele vaardigheid en lichamelijke activiteit scores na de bottumor operatie nodig is.

Revalidatie

In de dagelijkse praktijk zullen de meeste patiënten en hun ouders worden behandeld door een interdisciplinair team dat bestaat uit zorgverleners met verschillende professionele achtergronden. De samenstelling van dit team tijdens het behandelingsproces en de individuele taken binnen dit team kunnen sterk verschillen tussen de verschillende centra.

Het is verrassend dat er zo weinig bekend is over de effectiviteit van de revalidatie na de in dit proefschrift beschreven operaties. In geen van de studies die tot nu toe naar deze

groep patiënten is uitgevoerd werd de inhoud van het revalidatieprogramma beschreven. Als eerste stap zou het nuttig zijn om uniform en systematisch de structuur en inhoud van momenteel voor de verschillende chirurgische ingrepen toegepaste revalidatie-programma's te beschrijven en deze onderling te vergelijken.

CONCLUSIE

De in dit proefschrift beschreven onderzoeken hebben inzicht gegeven in de kwaliteit van leven, fysiek functioneren en de hoeveelheid lichamelijke activiteit bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen na bottumor chirurgie aan de onderste extremiteit.

De resultaten van de studies kunnen bijdragen aan een goed geïnformeerde preoperatieve besluitvorming door de patiënten, hun ouders, de oncoloog en de chirurg. Een proces dat als uiteindelijke doel heeft: het kiezen van de chirurgische procedure die een maximaal mogelijke kans op genezing combineert met een acceptabel esthetisch resultaat, optimaal lange termijn fysiek functioneren en kwaliteit van leven voor de individuele patiënt.

Bovendien onderstrepen de resultaten van de studies de noodzaak om grotere, longitudinale studies op te zetten, met voldoende grote aantallen patiënten, een adequate beschrijving van de patiëntkenmerken en het ziektebeloop, de behandeling en de complicaties, met behulp van een vooraf gedefinieerde set van meetinstrumenten, een passende beschrijving van de overwegingen die ten grondslag liggen aan de keuze van de chirurgische techniek, en een voldoende lange looptijd. Naast studies die gericht zijn op de chirurgische en medicamenteuze behandeling moet ook meer onderzoek gedaan worden naar de optimale revalidatie in deze patiëntengroep.

REFERENTIES

1. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol* 2002;20:4493-4501
2. Ware JE , Sherbourne CD. The MOS 36 Item Short Form Health Survey (SF 36). 1. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992; 30:473-483
3. Ferrell BR, Dow KH, Grant M. Measurement of the quality of life in cancer survivors. *Qual Life Res* 1995;4:523–531
4. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI* 1993;85:365-376
5. Verrips GH, Vogels AGC, Verloove-Vanhorick SP, et al. Health-Related Quality of Life Measure for Children—the TACQOL. *J Appl Ther* 1997;1:357-360
6. Fekkes M, Kamphuis RP, Ottenkamp J, et al. Health-related quality of life in young adults with minor congenital heart disease. *Psychol Health* 2001;16:239–251
7. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL™ in Pediatric Cancer: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer* 2002;94:2090-2106
8. Maurice-Stam H, Oort FJ, Last BF, Brons PPT, Caron HN, Grootenhuis MA. Scholl-aged children after the end of successful treatment of non-central nervous system cancer: longitudinal assessment of health-related quality of life, anxiety and coping. *European Journal of Cancer Care* 2009;18:401-410
9. Davis AM, Wright JG, Williams JI, et al. Development of a measure of physical function for patients with bone and soft tissue sarcoma. *Qual Life Res* 1996;5:508-516

10. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America. *J Pediatr Ortho.* 1998;18:561-571
11. Young NL, Yoshida KK, Williams JI, Bombardier C, Wright JG. The role of children in reporting their physical disability. *Arch of Phys Med Rehab 1995;76; 913-918*
12. Pakulis PJ, Young NL, Davis AM. Evaluating physical function in an adolescent bone tumor population. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:635-643
13. Baecke JA, Burema J and Frijters JE, A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies, *Am J Clin Nutr* 1982;36:936–942
14. Montoye HJ, Washburn R, Servais S, Ertl A, Webster JG, Nagle FJ. Estimation of energy expenditure by a portable accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:403–7
15. Washburn RA, Zhu W, McAuley E, Frogley M, Figoni SF. The Physical Activity Scale for Individuals With Physical Disabilities: Development and Evaluation. Arch *Phys Med Rehabil* 2002;83:193-200
16. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Saris WH, Kromhout D. Reproducibility and relative validity of the short questionnaire to assess health-enhancing physical activity. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1163-1169
17. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-1395
18. Chinapaw MJ, Mokkink LB, van Poppel MN, van Mechelen W, Terwee CB. Physical activity questionnaires for youth: a systematic review of measurement properties. *Sports Med* 2010;40:539-563
19. Freedson P, Pober D, Janz KF. Calibration of accelerometer output for children. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(11 Suppl):S523-530
20. McNamara E, Hudson Z, Taylor SJ. Measuring activity levels of young people: the validity of pedometers. *Br Med Bull* 2010;95:121-137
21. Christ GH, Lane JM, Marcove R. Psychosocial adaptation of long-term survivors of bone sarcoma. *J Psychosoc Oncol* 1995;13:1-21
22. Eiser C, Cool P, Grimer RJ, Carter SR, Cotter IM, Ellis AJ, Kopel S. Quality of life following treatment for a malignant primary bone tumour around the knee. *Sarcoma* 1997;1:39-45
23. Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Ewerbeck V, Sabo D. Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. *Br J Cancer* 2004;91:1012-1014
24. Ginsberg JP, Rai SN, Carlson CA, Meadows AT, Hinds PS, Spearing EM, Zhang L, Callaway L, Neel MD, Rao BN, Marchese VG. A comparative analysis of functional outcomes in adolescents and young adults with lower-extremity bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Dec;49(7):964-969