



## 根治術を予定する大腸癌患者におけるヘモグロビン値と6分間歩行距離と生存率との関連：前向きコホート研究\*

柳澤卓也<sup>1) 2)</sup>・立松典篤<sup>3)</sup>・浅野詩歩<sup>4)</sup>・堀内濤子<sup>2)</sup>・右高沙妃<sup>2)</sup>  
安田尚太郎<sup>2)</sup>・板津敬太<sup>5)</sup>・窪田智行<sup>6)</sup>，杉浦英志<sup>3)</sup>

### 【要旨】

【目的】根治術予定の大腸癌患者における術前ヘモグロビン（Hemoglobin；以下，Hb）値と術前6分間歩行距離（6-minute walk distance；以下，6MWD），術前の貧血および低6MWDと3年全生存率（以下，生存率）との関連について明らかにすることを目的とした。【方法】前向きコホート研究であり，Hb値と6MWDとの関連を重回帰分析（解析1），貧血および低6MWDと生存率との関連をlog-rank検定とCox比例ハザードモデル回帰分析（解析2）を用いて検証した。【結果】129例が対象となり，解析1ではHb値は6MWDと関連を認めた。解析2では，貧血は生存率との関連を認め，低6MWDは生存率との関連を認めなかった。一方で，貧血と低6MWDの有無で4群に分けた場合，貧血と低6MWDの両方に該当の場合のみ生存率低下と関連を認めた。【結論】Hb値と6MWDは関連し，貧血に低6MWDが合併すると生存率低下リスクが上昇する可能性が示唆された。

キーワード：大腸癌，ヘモグロビン値，6分間歩行距離

### はじめに

大腸癌は，世界において罹患者数が第3位，死亡者数が第2位に位置するがん種である<sup>1)</sup>。大腸癌患者では腫瘍部位からの慢性の出血や栄養欠乏等により貧血を呈し<sup>2)</sup>，術前の貧血の罹患者率は約40-50%<sup>3-5)</sup>であること，術前の貧血が術後合併症の発生や短期・長期生存率と関連する<sup>6) 7)</sup>ことが

報告されている。したがって，術前の貧血は大腸癌治療において重要な着目点の1つである。

近年，運動耐容能を含む術後経過を改善することを目的として術前からリハビリテーションを実施するプレハビリテーションが注目されており<sup>8)</sup>，運動耐容能の指標である6分間歩行距離（6-minute walk distance；以下，6MWD）は大腸疾患患者の術

\* The association between hemoglobin levels, 6-minute walk distance, and survival in patients who undergo radical surgery for colorectal cancer: a prospective cohort study

1) 星城大学 リハビリテーション学部 理学療法専攻  
(〒476-8588 愛知県東海市富貴ノ台2-172)  
Takuya Yanagisawa, PT, PhD: Faculty of Rehabilitation and Care, Seijoh University

2) 社会医療法人愛生会総合上飯田第一病院  
リハビリテーション科  
Takuya Yanagisawa, PT, PhD, Mioko Horiuchi, PT,  
Saki Migitaka, PT, Shotaro Yasuda, PT: Department of Rehabilitation, Kamiida Daiichi General Hospital

3) 名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻  
Noriatsu Tatematsu, PT, PhD, Hideshi Sugiura MD, PhD:  
Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine

(受付日 2024年6月10日/受理日 2024年9月6日)

4) 豊橋市民病院 リハビリテーションセンター  
Shiho Asano, PT, MSc: Department of Rehabilitation,  
Toyohashi Municipal Hospital

5) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 外科  
Keita Itatsu, MD, PhD: Department of surgery, Kamiida  
Daiichi General Hospital

6) 社会医療法人愛生会 総合上飯田第一病院 乳腺外科  
Tomoyuki Kubota MD: Department of breast surgery,  
Kamiida Daiichi General Hospital

# E-mail: yanagisawa1204@gmail.com

後経過を判定する指標として用いられている<sup>9)10)</sup>。また、大腸疾患患者において6MWDは最大酸素摂取量と関連すること<sup>11)</sup>、慢性閉塞性肺疾患患者や同種造血幹細胞移植前患者においてヘモグロビン(hemoglobin; 以下, Hb) 値と貧血は6MWDと関連する<sup>12)13)</sup>ことが示されているが、大腸癌患者においては明らかではない。したがって、大腸癌患者に対して運動耐容能を含めた術後経過を改善するためのプレハビリテーションを検討する上で、Hb 値と6MWDとの関連を明らかにすることは非常に重要である。

加えて、肝胆膵領域の癌と食道癌患者において、術前の6MWDは全生存率と関連する<sup>14)15)</sup>ことが報告されている。大腸癌患者においても術前の貧血のみでなく、6MWDも生存率と関連する可能性が考えられるが、検証した報告は見当たらない。これらの関係を検証し、基礎的なデータを蓄積することは極めて重要である。

したがって、本研究の目的は、術前のHb 値と6MWDとの関連、術前の貧血および6MWDと3年全生存率(以下, 生存率)との関連について明らかにすることとした。

## 対象および方法

### 1. 研究デザイン, 対象, 倫理

本研究は単施設前向きコホート研究であり、2016年10月から2022年1月に社会医療法人愛生会総合上飯田第一病院にて根治術が予定された大腸癌患者155例を対象とした。除外基準は1) 術前より自立歩行困難、2) 術前より認知機能障害あり、3) 重複癌、4) 病理学的検査にて良性腫瘍もしくは原発癌ではないと診断、5) 何らかの欠損値を認めた場合とした。

本研究は社会医療法人愛生会総合上飯田第一病院倫理委員会の承認を得て実施し(承認番号: 2801)、対象者にはヘルシンキ宣言に基づいて研究の趣旨を十分に説明し、文書による同意を得た。

### 2. 術前 Hb 値の収集と術前貧血の定義

術前 Hb 値は電子カルテより収集し、世界保健機関の基準<sup>16)</sup>に基づき、男性は13.0 g/dL未滿、女性は12.0 g/dL未滿を貧血と定義した。

### 3. 術前 6MWD の計測と低 6MWD の定義

6MWDは手術前1週間以内に米国胸部学会のガイドライン<sup>17)</sup>に従い、患者に最大努力下で40 mのトラックを6分間歩行するよう指示して測定した。測定された6MWDの第1四分位範囲を低

6MWDと定義した。

### 4. 3年生存期間

生存期間と死因は電子カルテの通院歴から収集し、手術日から何らかの原因で死亡した日までの日数として計算し、3年以内の最終追跡調査時に患者が生存していた場合はその時点でデータを打ち切りとした。

### 5. 交絡因子と患者特性

潜在的な交絡因子として、年齢、性別、BMI、American Society of Anesthesiologists physical status、腫瘍部位(結腸または直腸または多発)、病理学的進行度(以下, 進行度)、C反応性蛋白値、総身体活動量、骨格筋量を電子カルテより収集もしくは計測した。身体活動量はInternational Physical Activity Questionnaire short version usual week(以下, IPAQ-SV)を用いて術前に評価した。IPAQ-SVは普段の1週間における高強度の身体活動、中強度の身体活動、歩行活動を評価する質問紙である<sup>18)</sup>。総身体活動量はIPAQ-SVのプロトコール<sup>19)</sup>に従って計算した。骨格筋量は、手術前30日以内に撮像された腹部Computed Tomography画像の第3腰椎レベルの骨格筋横断面積を画像解析ソフトウェアSlice-O-Matic(トモビジョン社, カナダ)を用いて計測された値とした。画像解析は癌患者において妥当性が得られている-29から150 Hounsfield unitsを骨格筋として定義する方法で行った<sup>20)</sup>。

患者特性として、手術方法(開腹手術または腹腔鏡下手術)、手術時間、術中出血量、術中輸血の有無、術後在院日数、補助化学療法の有無を電子カルテより収集した。

### 6. 統計解析

連続変数とカテゴリー変数はそれぞれ中央値[四分位範囲]と患者数(%)で示した。術前Hb値と術前6MWDとの関連を明らかにするため、従属変数を6MWD、独立変数をHb値とした重回帰分析を実施した(解析1)。術前の貧血および低6MWDと生存率との関連を明らかにするため、従属変数を生存率、独立変数を貧血の有無または低6MWDの有無または貧血の有無と低6MWDの有無の混合としたカプランマイヤー生存曲線解析およびlog-rank検定、Bonferroni法による多重比較検定とCox比例ハザードモデル回帰分析を実施した(解析2)。重回帰分析とCox比例ハザードモデル回帰分析においては交絡因子にて調整を行なった。

統計解析には EZR<sup>21)</sup> version 1.63 (自治医科大学附属さいたま医療センター, 日本) を用い, 有意水準は 5% とした。

## 結果

患者フローダイアグラムを示す (図 1)。155 例中, 26 例が除外基準に該当し, 129 例が取り込まれた。

表 1 に患者特性を示す。年齢と BMI の中央値はそれぞれ 70 歳 [63-77] と 22.5 kg/m<sup>2</sup> [20.0-24.9] であり, 女性は 40 例 (31.0%) であった。腫瘍部位は結腸が 83 例 (64.3%), 直腸が 41 例 (31.8%), 多発が 5 例 (3.9%) であった。進行度は Stage 0 が 7 例 (5.4%), Stage 1 が 20 例 (15.5 例), Stage 2 が 46 例 (35.7%), Stage 3 が 45 例 (34.9%), Stage 4 が 11 例 (8.5%) であった。術前の Hb 値の中央値は 13.1 g/dL [11.2-14.4] であり, 術前の貧血を呈する患者は 56 例 (43.4%), 術前の 6MWD の中央値は 470 m [400-540] であった。開腹手術患者が 46 例 (35.7%), 腹腔鏡下手術患者は 83 例 (64.3%) であり, 術後在院日数の中央値は 12 [10-18] 日, 術後補助化学療法が施行された患者は 63 例 (48.8%) であった。

表 2 に解析 1 の結果を示す。重回帰分析において, 術前の Hb 値は術前の 6MWD と関連を認めた (調整済み非標準化回帰係数: 9.29 [95% 信頼区間: 0.91-17.67], 標準誤差: 2.19,  $p = 0.030$ )。

術前の 6MWD の分布を示す (図 2)。第 1 四分位範囲である 400 m 未満を低 6MWD と定義した。

解析 2 の Kaplan-Meier 生存曲線および log-rank 検定の結果を示す (図 3)。術後 3 年間の追跡期間中, 129 例中 14 例 (10.8%) が死亡し, 死因は大腸癌の進行が 8 例, その他の癌の進行が 1 例, 腎不全が 1 例, 原因不明が 4 例であった。術前の貧血は生存率低下と関連を認めた ( $p = 0.003$ ) (図 3A) が, 術前の低 6MWD は生存率低下との関連を認めなかった ( $p = 0.255$ ) (図 3B)。術前の貧血の有無と低 6MWD の有無の混合にて患者を 4 群に分類した場合, 群間に有意な差を認め ( $p = 0.019$ ) (図 3C), Bonferroni 法による多重比較検定にて貧血なしかつ低 6MWD なし群と比較し, 貧血ありかつ低 6MWD あり群は有意に生存率が低値 ( $p = 0.026$ ) であったが, その他の群間においては生存率に有意な差は認めなかった。

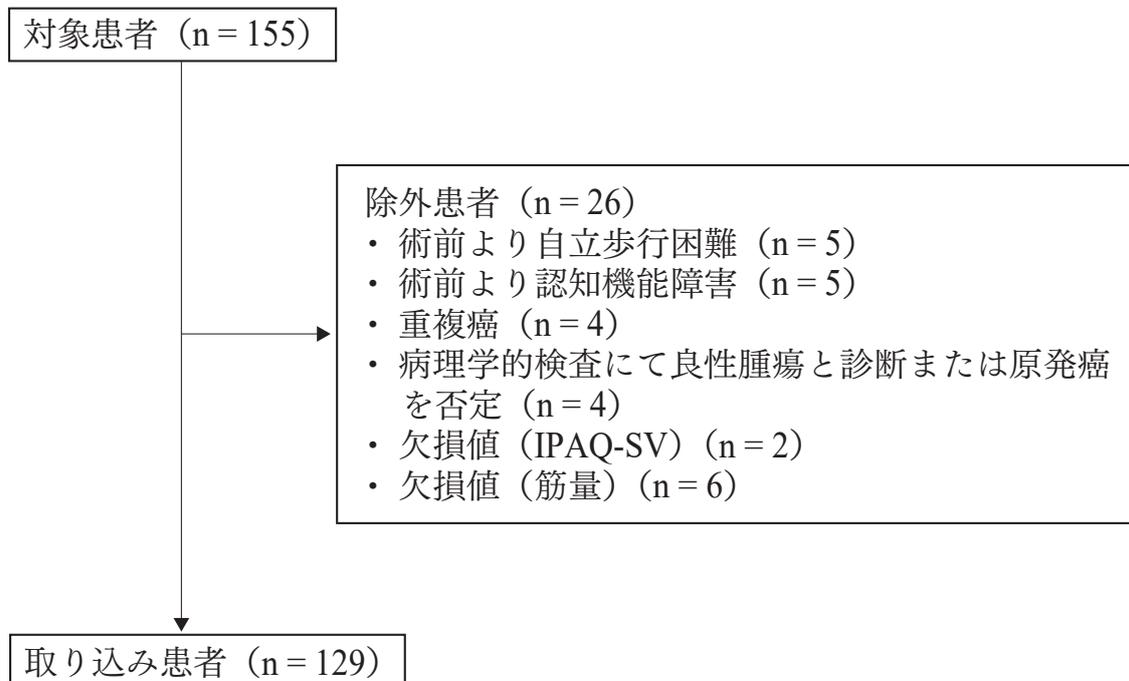


図 1. 患者フローダイアグラム

表 1. 患者特性

	全例 (n = 129)
年齢, 歳	70 [63-77]
女性, n (%)	40 (31.0)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.5 [20.0-24.9]
ASA-PS, n (%)	
1	31 (24.0)
2	95 (73.6)
3	3 (2.3)
腫瘍部位, n (%)	
結腸	83 (64.3)
直腸	41 (31.8)
多発	5 (3.9)
進行度, n (%)	
0	7 (5.4)
1	20 (15.5)
2	46 (35.7)
3	45 (34.9)
4	11 (8.5)
Hb, g/dL	13.1 [11.2-14.4]
貧血, n (%)	56 (43.4)
CRP, mg/dL	0.16 [0.07-0.38]
総身体活動量, METs-minutes/week	1131 [360-2712]
骨格筋量, cm <sup>2</sup>	112.8 [89.5-131.8]
6MWD, m	470 [400-540]
手術方法, n (%)	
開腹手術	46 (35.7)
腹腔鏡手術	83 (64.3)
手術時間, 分	277 [204-339]
術中出血量, mL	39 [12-162]
術中輸血, n (%)	5 (3.9)
術後在院日数, 日	12 [10-18]
術後補助化学療法, n (%)	63 (48.8)

連続変数は中央値 [四分位範囲], カテゴリー変数は n (%) で示した.

ASA-PS : American Society of Anesthesiologists physical status, Hb : Hemoglobin, CRP : C-reactive protein, 6MWD : 6-minute walk distance

表 2. 術前のヘモグロビン値と術前の6分間歩行距離との関連 (n = 129)

	非標準化回帰係数 (95% 信頼区間)	標準誤差	P 値
Hb 値, per 1 g/dL	9.29 (0.91-17.67)	2.19	0.030

従属変数: 術前の6MWD 独立変数: 術前のHb 値  
上記モデルは, 年齢, 性別, BMI, ASA-PS, 腫瘍部位, 進行度, CRP 値, 総身体活動量, 骨格筋量にて調整した.  
6MWD : 6-minute walk distance, Hb : Hemoglobin,  
ASA-PS : American Society of Anesthesiologists physical status, CRP : C-reactive protein

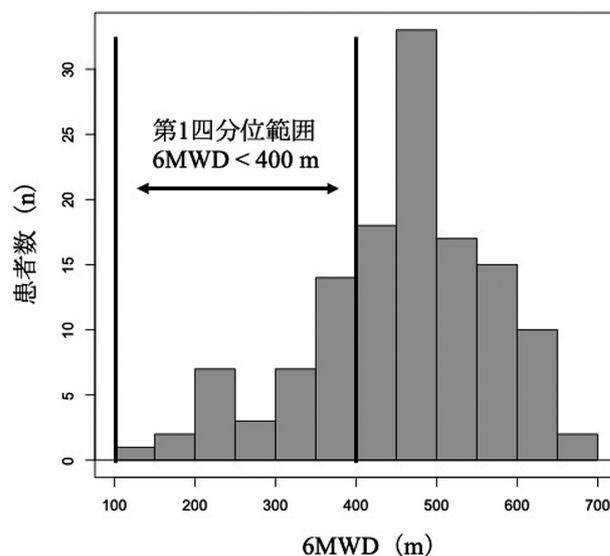


図 2. 術前の6分間歩行距離の分布 (n = 129)

6MWD : 6-minute walk distance

表 3 に解析 2 の Cox 比例ハザードモデル回帰分析の結果を示す. 術前の貧血は生存率低下と関連を認めた (調整済みハザード比 : 5.11 [95% 信頼区間 : 1.32-19.85], p = 0.018) が, 術前の低6MWDは生存率低下との関連は認めなかった (調整済みハザード比 : 1.43 [95% 信頼区間 : 0.38-5.30], p = 0.593). 一方, 術前の貧血の有無と低6MWDの有無の混合で患者を4群に分けた場合, 貧血と低6MWDの両方に該当する場合 (調整済みハザード比 : 5.95 [95% 信頼区間 : 1.02-34.58], p = 0.046)のみ生存率低下と関連を認めた.

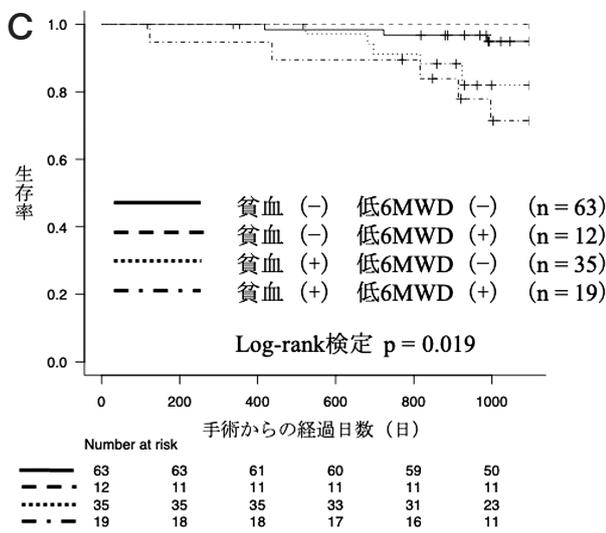
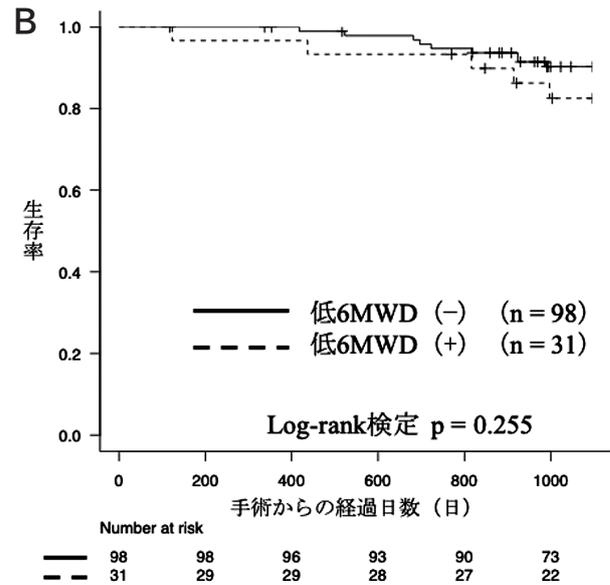
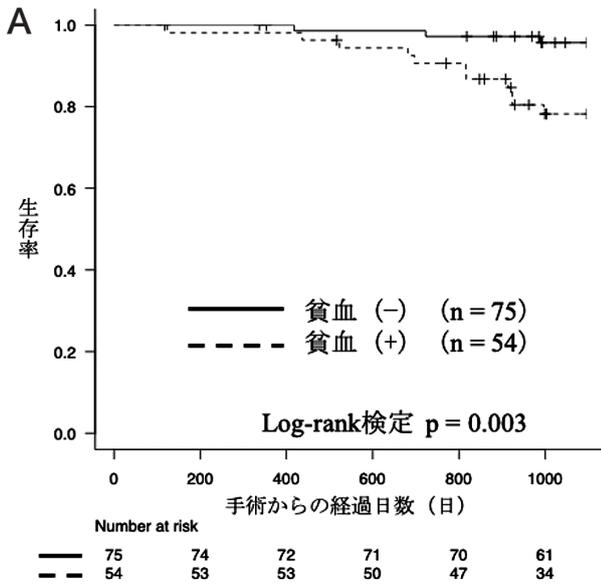


図3. 術前の貧血の有無および術前の低6分間歩行距離の有無またはそれぞれの混合における各群のカプランマイヤー生存曲線 (n = 129)

6MWD : 6-minute walk distance

表3. 術前の貧血の有無, 低6分間歩行距離の有無およびこれらの混合と生存率との関連 (n = 129)

Model	独立変数	ハザード比 (95% 信頼区間)	P 値
Model 1	貧血 (-)	Reference	
	貧血 (+)	5.11 (1.32-19.85)	0.018
Model 2	低6MWD (-)	Reference	
	低6MWD (+)	1.43 (0.38-5.30)	0.593
Model 3	貧血 (-) 低6MWD (-)	Reference	
	貧血 (-) 低6MWD (+)	0.00 (0-Inf)	0.997
	貧血 (+) 低6MWD (-)	3.07 (0.66-14.14)	0.149
	貧血 (+) 低6MWD (+)	5.95 (1.02-34.58)	0.046

従属変数 : 生存率

独立変数 : 術前の貧血の有無 (Model 1), 術前の低6MWDの有無 (Model 2), 術前の貧血の有無および術前の低6MWDの混合 (Model 3)

上記3つのモデルは年齢, 性別, BMI, ASA-PS, 腫瘍部位, 進行度にて調整した.

6MWD : 6-minute walk distance, ASA-PS : American Society of Anesthesiologists physical status

## 考察

本研究は、根治術予定の大腸癌患者において、術前のHb値と6MWDとの関連ならびに術前の低6MWDと生存率低下との関連について検証した初めての研究であり、本研究の結果は根治術予定の大腸癌患者において重要な基礎的データを提供している。

6MWDは大腸癌患者におけるプレハビリテーションの効果検証<sup>22)</sup>や大腸疾患患者における術後経過を判定する指標<sup>9) 10)</sup>として用いられている。したがって、大腸癌の周術期リハビリテーションにおいて6MWDに着目することは重要であり、大腸癌患者に多く認める術前の貧血と6MWDとの関連は非常に重要な知見と言える。大腸疾患患者においても最大酸素摂取量と6MWDが関連する<sup>11)</sup>ことが示されており、高齢者を対象とした先行研究にて最大活動時の最大酸素摂取量と筋酸素飽和度の変化が関連する<sup>23)</sup>ことも報告されている。加えて、造血幹細胞移植前患者においてHb値と6MWD、筋酸素飽和度は相関関係を示すことが報告されている<sup>13)</sup>。以上の知見から、Hb値が低下することで筋に供給される酸素量が減少し、運動耐容能は低下すると考えられる。したがって、根治術を予定する大腸癌患者の6MWDを評価、結果を解釈する際にはHb値の影響を考慮する必要がある。

本研究では術前の貧血は生存率低下と関連を認めしたが、術前の低6MWDは生存率低下との関連を認めなかった。本研究の結果は、先行研究<sup>7)</sup>の結果を支持するものであるが、一方で他の消化器領域の癌患者において術前の低6MWDと生存率低下との関連を示した先行研究<sup>14) 15)</sup>の結果を支持するものではなかった。本研究にて術前の貧血を呈する患者の割合は43.4%であり、先行研究の結果<sup>3-5)</sup>と同程度である。また、低6MWDの判定に関しても先行研究<sup>14) 15)</sup>の低6MWDの判定と同様であった。したがって、貧血の割合や6MWDの分布について本研究の対象集団は先行研究の集団と比較して明らかな偏りはなかったと考えられる。一方、大腸癌は肝胆膵領域の癌や食道癌と比較し生存率が比較的良好<sup>24)</sup>である点や本研究では生存期間を5年ではなく3年で検討した点が、低6MWDと生存率低下との関連について先行研究<sup>14) 15)</sup>と異なる結果になったことに影響している可能性が考えられる。

本研究では低6MWDは生存率低下との関連を認めなかったが、貧血と低6MWDの両方を呈する場合のみ生存率低下リスクが上昇することが示され

た。この点については非常に興味深い詳細な機序は明らかではなく、今後詳細な研究が必要である。一方、低強度から中強度の運動療法を主体としたリハビリテーションは、心疾患患者の6MWDの改善に有効であり、貧血の有無にかかわらず6MWDの改善量に大きな差がない<sup>25)</sup>ことが報告されている。したがって、貧血を有する術前の大腸癌患者においても低強度から中強度の運動療法は6MWDを改善できる可能性があり、本研究の結果も踏まえると術前の6MWDの改善によって生存率低下リスクを軽減できる可能性が考えられる。近年、stage IIIの大腸癌患者に対するプレハビリテーションは術前の6MWD<sup>26)</sup>および無病生存率を改善した<sup>27)</sup>との報告がある。しかしながら、プレハビリテーションによる術前の6MWD改善による生存率の改善効果はまだ検証されておらず、今後の研究が望まれる。

本研究にはいくつかの研究限界が存在する。1点目に、サンプルサイズが小さく、Cox比例ハザードモデル回帰分析の解析結果が不安定である点が挙げられる。しかしながら、本研究の結果は根治術予定の大腸癌患者における重要な知見を提供している。2点目に、未計測の交絡因子が存在する可能性があり、多変量解析にて調整が不十分である可能性がある点が挙げられる。3点目に、自立歩行が困難な患者は解析から除外されているため、本研究の結果は自立歩行困難な患者には当てはまらない可能性がある。

## 結論

根治術予定の大腸癌患者において、術前のHb値と6MWD、術前の貧血と生存率低下は関連を認めなかった。一方で、貧血と低6MWDの有無で4群に分類した場合、貧血と低6MWDの両方に該当する場合のみ生存率低下リスクは上昇する可能性が示唆された。

## 謝辞

本研究にご協力いただいたすべての患者様、本研究に多大な協力をいただいた社会医療法人愛生会総合上飯田第一病院外科の医師ならびに診療放射線技師の方々に深く感謝いたします。

## 【文献】

- 1) Sung H, Ferlay J, et al.: Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185

- countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249.
- 2) Muñoz M, Gómez-Ramírez S, et al.: Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 1972-1985.
  - 3) Kwon YH, Lim HK, et al.: Impacts of anemia and transfusion on oncologic outcomes in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2020; 35: 1311-1320.
  - 4) Ristescu I, Pintilie G, et al.: Perioperative anemia and transfusion in colorectal cancer patients. *Chirurgia (Bucur).* 2019; 114: 234-242.
  - 5) Altintas MM, Kaya S, et al.: Does preoperative anaemia have an effect on the perioperative period in colorectal cancer surgery? *Niger J Clin Pract.* 2022; 25: 1102-1106.
  - 6) El Ghouayel M, Hamidi M, et al.: Surgical outcomes in patients with preoperative anemia undergoing colectomy for colon cancer. *J Surg Res.* 2022; 273: 218-225.
  - 7) Wilson MJ, van Haaren M, et al.: Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017; 26: 96-104.
  - 8) Minnella EM, Carli F.: Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44: 919-926.
  - 9) Moriello C, Mayo NE, et al.: Validating the six-minute walk test as a measure of recovery after elective colon resection surgery. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89: 1083-1089.
  - 10) Pecorelli N, Fiore JF Jr, et al.: The six-minute walk test as a measure of postoperative recovery after colorectal resection: further examination of its measurement properties. *Surg Endosc.* 2016; 30: 2199-2206.
  - 11) Lee L, Schwartzman K, et al.: The association of the distance walked in 6 min with pre-operative peak oxygen consumption and complications 1 month after colorectal resection. *Anaesthesia.* 2013; 68: 811-816.
  - 12) Ferrari M, Manea L, et al.: Anemia and hemoglobin serum level are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 58.
  - 13) Morishita S, Wakasugi T, et al.: Relationship between exercise capacity and muscle O<sub>2</sub>Hb saturation in patients before hematopoietic stem-cell transplantation. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1232: 215-221.
  - 14) Hayashi K, Yokoyama Y, et al.: Preoperative 6-minute walk distance accurately predicts postoperative complications after operations for hepato-pancreato-biliary cancer. *Surgery.* 2017; 161: 525-532.
  - 15) Sugimura K, Miyata H, et al.: Impact of preoperative skeletal muscle mass and physical performance on short-term and long-term postoperative outcomes in patients with esophageal cancer after esophagectomy. *Ann Gastroenterol Surg.* 2022; 6: 623-632.
  - 16) World Health Organization.: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1> Accessed 10 January 2024.
  - 17) American Thoracic Society.: Guidelines for six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 166: 111-117.
  - 18) Craig CL, Marshall AL, et al.: International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 1381-1395.
  - 19) IPAQ Research Committee.: Guidelines for data processing analysis of the international physical activity questionnaire (IPAQ). <https://sites.google.com/view/ipaq/score> Accessed 10 January 2024.
  - 20) Mourtzakis M, Prado CM, et al.: A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33: 997-1006.
  - 21) Kanda Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 452-458.
  - 22) Li C, Carli F, et al.: Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg Endosc.* 2013; 27: 1072-1082.
  - 23) Takagi S, Kime R, et al.: Skeletal muscle deoxygenation and its relationship to aerobic capacity during early and late stages of aging. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1269: 77-82.
  - 24) Allemani C, Matsuda T, et al.: Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14

- (CONCORD-3) : analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391: 1023-1075.
- 25) Bellotto F, Palmisano P, et al.: Anemia does not preclude increments in cardiac performance during a short period of intensive, exercise-based cardiac rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18: 150-157.
- 26) Minnella EM, Bousquet-Dion G, et al.: Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta Oncol*. 2017; 56: 295-300.
- 27) Trépanier M, Minnella EM, et al.: Improved disease-free survival after prehabilitation for colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2019; 270: 493-501.