



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

FACOLTÀ DI FARMACIA E MEDICINA

**Dottorato di ricerca in  
EPATO-GASTROENTEROLOGIA SPERIMENTALE E CLINICA**

Curriculum: Epatologia Sperimentale e Clinica

XXXVII Ciclo

Coordinatore Prof. Paolo Onori

**VALUTAZIONE DI UN PROGRAMMA DI RIABILITAZIONE  
POST-OPERATORIA NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A  
CHIRURGIA RESETTIVA PER VIA LAPAROSCOPICA PER  
NEOPLASIA DEL COLON-RETTO**

Tutor  
*Prof. Lorenzo Ridola*

Candidata  
*Dott.ssa Eleonora Latini*  
Matricola: 1148469

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

## INDICE

1. Introduzione.....	3
2. Materiali e Metodi.....	10
3. Analisi statistica.....	19
4. Risultati.....	20
5. Discussione.....	43
6. Conclusioni.....	55
7. Bibliografia.....	56

## 1. Introduzione

Nel 2023 la prevalenza delle patologie neoplastiche in Italia è stata di oltre 3.700.000 casi, rappresentando il 6,4% della popolazione italiana. Di questi, circa due terzi sono considerati lungosopravvissenti, ovvero con una sopravvivenza superiore ai cinque anni dalla diagnosi, per un totale di circa 2.400.000 individui, che rappresentano il 3,8% della popolazione italiana.<sup>1</sup>

Tra le neoplasie più comuni, il carcinoma coloretale è la terza neoplasia più frequente negli uomini (12%) e la seconda nelle donne (11%), con circa 50.500 nuove diagnosi stimate nel 2023 (26.800 uomini e 23.700 donne). La sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi di carcinoma coloretale è del 65%, un risultato significativo attribuibile ai progressi nei programmi di screening e alle terapie medico-chirurgiche avanzate.<sup>1</sup>

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo per le neoplasie del colon e del retto, particolarmente nei pazienti con malattia localizzata (stadi I-III). La resezione radicale del tumore primario e dei linfonodi regionali è essenziale per ottenere il controllo della malattia e migliorare i tassi di sopravvivenza. Le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) consigliano con un forte grado di raccomandazione la chirurgia laparoscopica come alternativa preferibile alla laparotomia, grazie ai suoi vantaggi in termini di minore invasività e tempi di recupero più brevi, a condizione che l'intervento sia eseguito da chirurghi con adeguata esperienza.<sup>2</sup>

Le linee guida attuali per il trattamento chemioterapico del carcinoma colon-rettale, come quelle proposte dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e dalla European Society for Medical Oncology (ESMO), variano in base allo stadio della malattia. Nei pazienti con tumori in stadio II, il trattamento adiuvante è riservato ai casi considerati a rischio alto di recidiva, con regimi basati su fluoropirimidine, come

il 5-fluorouracile (5-FU) in combinazione con il leucovorin (LV), o la capecitabina come alternativa orale (ESMO).<sup>3</sup>

Per i pazienti con tumori in stadio III, la chemioterapia adiuvante è indicata in tutti i casi per ridurre il rischio di recidiva post-operatoria. I regimi di prima linea includono combinazioni di 5-FU, leucovorin e oxaliplatino (FOLFOX), o capecitabina e oxaliplatino (CAPOX), come raccomandato da NCCN ed ASCO (American Society of Clinical Oncology).<sup>3</sup>

Nel carcinoma metastatico (stadio IV), il trattamento si basa su regimi chemioterapici più intensivi, come FOLFOX o FOLFIRI, spesso associati a terapie mirate, come bevacizumab (anti-VEGF) o cetuximab/panitumumab (anti-EGFR), a seconda del profilo molecolare del tumore (ESMO, 2023). Inoltre, l'immunoterapia con inibitori del checkpoint immunitario può essere indicata nei pazienti con tumori caratterizzati da instabilità microsatellitare alta (MSI-H) o deficit di riparazione del mismatch (dMMR) (ESMO, 2023).<sup>4</sup> Infine, nei tumori del retto in stadio localmente avanzato II e III, un approccio combinato di chemioterapia neoadiuvante e radioterapia rappresenta il trattamento standard, con lo scopo di ridurre il volume tumorale prima della resezione chirurgica, ridurre la probabilità di recidive locali, incrementare le possibilità di salvaguardare lo sfintere anale e migliorare la sopravvivenza complessiva del paziente.<sup>5</sup> L'ottimizzazione del trattamento chemioterapico, basato su fattori prognostici e predittivi, è essenziale per migliorare l'outcome dei pazienti affetti da carcinoma colon-rettale.

Nonostante i progressi nelle terapie antitumorali abbiano migliorato la sopravvivenza, questi trattamenti possono comportare effetti collaterali significativi, sia a breve che a lungo termine, come patologie cardiovascolari, decondizionamento fisico, variazioni della composizione corporea, comparsa di fatigue e depressione. Tali complicanze contribuiscono a una riduzione della qualità di vita (QoL), e solo il 25% dei lungo sopravvissuti riesce a tornare a uno standard di vita comparabile a

quello precedente la diagnosi. Una recente review sistematica ha evidenziato che numerosi pazienti sopravvissuti a carcinoma coloretale continuano a sperimentare necessità riabilitative non adeguatamente affrontate nel periodo post-trattamento.<sup>6</sup> Molti di questi pazienti soffrono di sintomi persistenti e debilitanti, quali dolore, affaticamento cronico e disturbi gastrointestinali, anche dopo la conclusione del trattamento primario. Questi sintomi non solo compromettono gravemente la qualità di vita (QoL) dei pazienti, ma rivelano anche una carenza di supporto riabilitativo adeguato nel periodo post-operatorio.<sup>6</sup>

In questo contesto, la riabilitazione oncologica emerge come un elemento cruciale nel percorso terapeutico del paziente affetto da neoplasia del colon-retto. Essa si configura come un insieme di interventi multidisciplinari finalizzati alla gestione degli effetti collaterali dei trattamenti oncologici e al recupero delle funzioni fisiche, psicologiche e sociali dei pazienti, e a supportare il paziente nel processo di reintegrazione nella vita quotidiana. Recentemente, la letteratura oncologica ha visto un crescente interesse verso gli esiti riferiti dai pazienti, noti come Patient-Reported Outcomes (PROs), con un focus sempre maggiore sulla QoL dei pazienti all'interno degli studi clinici. In passato, questi aspetti erano spesso considerati secondari e difficili da quantificare, ma la crescente consapevolezza della loro importanza ha favorito un maggiore utilizzo dei PROs nella ricerca e nella pratica clinica, integrandoli come parte fondamentale nella valutazione dell'efficacia dei trattamenti oncologici.

Questo cambiamento è sostenuto anche dalle principali società scientifiche e dalle agenzie regolatorie. Nel 2015, la European Society for Medical Oncology (ESMO) e l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) hanno inserito la qualità di vita tra i criteri fondamentali per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti oncologici. Allo stesso modo, le agenzie regolatorie come la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e l'European Medicines Agency (EMA) in Europa hanno prodotto

linee guida che incoraggiano l'inclusione dei PROs nella ricerca clinica, specialmente per la registrazione di nuovi farmaci.

Nonostante i progressi compiuti, la raccolta e la disponibilità di dati riguardanti la QoL nei trial clinici rimangono insufficienti. Molti studi non includono ancora adeguatamente questi parametri come endpoint primari, e la pubblicazione tempestiva di tali dati è spesso carente. Tuttavia, la crescente attenzione verso la QoL sottolinea l'importanza di integrare la riabilitazione oncologica come componente essenziale del trattamento complessivo del paziente affetto da neoplasia.

Nel contesto della riabilitazione post-operatoria per neoplasia coloretale, le evidenze scientifiche supportano l'efficacia di programmi di esercizio fisico, combinati con un regime dietetico bilanciato e l'ottimizzazione degli stili di vita.<sup>7,8</sup> Questi interventi sono in grado di ridurre la fatigue, migliorare le condizioni cliniche, la fitness cardiovascolare e il metabolismo, mantenere un corretto peso corporeo (BMI) e ridurre l'incidenza di complicanze, comorbilità, recidive e nuovi tumori.<sup>7,8</sup> Inoltre, si sono dimostrati efficaci anche nel controllo dei disturbi d'ansia e della depressione, contribuendo significativamente al miglioramento del tono dell'umore e della qualità della vita (QoL) dei pazienti, facilitando il loro reinserimento sociale.<sup>7,8</sup>

Tra gli strumenti indispensabili nel percorso riabilitativo del paziente con neoplasia coloretale vi è, dunque, l'esercizio fisico, definito come un'attività fisica organizzata, strutturata e ripetitiva, che contribuisce in modo significativo al miglioramento e al mantenimento degli outcome precedentemente descritti. Uno dei meccanismi responsabili degli effetti positivi dell'esercizio fisico è la sua capacità di modulare l'infiammazione cronica di basso grado. È ampiamente riconosciuto che l'infiammazione cronica riveste un ruolo determinante nell'insorgenza, nella progressione e nel rischio di recidiva del tumore, influenzando sia la carcinogenesi che il microambiente tumorale.<sup>9,10</sup> Precedenti studi sui meccanismi molecolari dell'esercizio fisico hanno evidenziato che l'attività fisica riduce significativamente i

livelli sierici delle citochine infiammatorie TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, che sono strettamente implicate nella progressione del cancro.<sup>11,12</sup> Inoltre, le citochine pro-infiammatorie sono implicate nell'insorgenza e nel mantenimento della fatigue, nella perdita di massa muscolare e nel decondizionamento fisico.<sup>13</sup> Alcuni studi hanno dimostrato che la concentrazione di markers infiammatori, come la PCR and IL-6, e di marker nutrizionali, come l'albumina, è significativamente associata alle complicanze post-operatorie e alla sopravvivenza dei pazienti.<sup>9,10</sup>

Nel 2010, l'American College of Sports Medicine (ACSM) ha raccomandato che i sopravvissuti alla diagnosi di tumore effettuino un totale di 150 minuti a settimana di esercizio aerobico ad intensità moderata-elevata, e 2 volte a settimana di esercizi di rinforzo dei principali gruppi muscolari.<sup>14</sup> Vi è una forte evidenza che l'esercizio fisico abbia un ruolo significativo nella: (1) prevenzione primaria di vari tipi di neoplasia,<sup>15</sup> (2) prevenzione secondaria delle recidive<sup>16-19</sup> e nella (3) prevenzione o riduzione di numerosi effetti collaterali dei trattamenti anti-tumorali.<sup>20-23</sup> Tuttavia, il tipo di esercizio più appropriato in termini di "frequenza", "intensità", "durata" e "tipologie di outcome" da investigare, è ancora tema di dibattito. Vi è, quindi, una mancanza di consenso sul programma di esercizio fisico da adottare durante i trattamenti antitumorali. A tal proposito, nel 2018, l'American College of Sports Medicine ha convocato una seconda tavola rotonda con l'intento di formulare raccomandazioni e sviluppare prescrizioni specifiche per ogni tipo di neoplasia e per i vari obiettivi riabilitativi da perseguire.<sup>24</sup>

Attualmente, la maggior parte degli studi sulla riabilitazione oncologica sono stati effettuati sulle pazienti affette da neoplasia della mammella durante i trattamenti anti-tumorali, riportando importanti benefici clinici.<sup>16,17,22</sup> Vi è, dunque, la necessità di estendere gli ambiti di indagine ad una più ampia gamma di patologie oncologiche e analizzare i vari parametri dell'esercizio fisico, quali frequenza, intensità e durata, al fine di ottimizzare i protocolli di riabilitazione. Inoltre, è cruciale stabilire le

tempistiche più appropriate per l'attuazione di tali interventi, assicurando che siano efficaci e adeguati alle specifiche fasi del percorso terapeutico dei pazienti oncologici.

Alla luce di queste considerazioni, abbiamo condotto uno studio clinico con l'obiettivo di valutare il ruolo dell'esercizio fisico in una coorte di pazienti affetti da neoplasia del colon-retto, nell'immediata fase post-operatoria dopo intervento chirurgico laparoscopico. I pazienti sottoposti a chirurgia coloretale possono, infatti, sperimentare una riduzione delle capacità funzionali anche in assenza di complicanze, portando a una riduzione della qualità di vita.<sup>25</sup> Una precoce mobilitazione postoperatoria è fortemente raccomandata ed è considerata parte integrante del protocollo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) (ERAS)<sup>26</sup>. Questo protocollo rappresenta un approccio innovativo e multidisciplinare nella gestione del paziente sottoposto ad intervento chirurgico, mirato a ridurre lo stress perioperatorio, correlato sia all'ospedalizzazione che alle alterazioni fisiopatologiche associate dell'intervento chirurgico. Attualmente i programmi di esercizio fisico non sono riconosciuti come parte della pratica clinica standard che segue il trattamento chirurgico per neoplasia. Una recente revisione Cochrane sull'impatto dell'attività fisica in persone affette da neoplasia coloretale in stadio non avanzato (stadio T1-4 N0-2 M0) ha mostrato evidenza di effetti positivi dell'esercizio fisico sulla fitness cardiorespiratoria, sulla fatigue e sulla QoL<sup>27</sup>, effettuato diverse settimane o mesi dopo la chirurgia (in un range di tempo compreso tra 2 mesi e 5 anni dopo il trattamento chirurgico in 10 studi su 16). La letteratura risulta attualmente povera di studi che investigano gli effetti clinici di un programma di esercizio fisico che viene effettuato molto precocemente, ovvero subito dopo l'intervento chirurgico.<sup>28-31</sup>

Comprendere come l'esercizio fisico possa influenzare la qualità di vita e le capacità funzionali in questa fase potrebbe non solo fornire nuove evidenze per l'integrazione di protocolli di riabilitazione, ma anche migliorare significativamente il recupero del paziente. Pertanto, il presente studio si propone di esaminare gli effetti dell'esercizio



fisico nella fase immediatamente post-operatoria, con l'intento di incoraggiare la realizzazione di ulteriori studi clinici in questo settore e di contribuire allo sviluppo di linee guida basate su evidenze per la riabilitazione post-operatoria nei pazienti affetti da neoplasia coloretale.

### **Obiettivo primario dello studio**

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare gli effetti di un programma di esercizio fisico home-based supervisionato, della durata di due mesi, sulla qualità di vita (QoL) in un gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica per neoplasia del colon-retto, rispetto a quelli sottoposti alle cure standard, a 2 mesi dall'inizio dell'esercizio fisico (fine del trattamento riabilitativo) (T1) e a 2 (T2) e a 4 (T3) mesi dalla fine del trattamento stesso.

### **Obiettivi secondari dello studio**

- Valutare gli effetti dell'esercizio fisico sulla capacità funzionale del paziente, sulla performance fisica, sulla forza muscolare, sulla massa muscolare, sullo stato nutrizionale e di idratazione, sulla composizione corporea, sullo stato di ansia e di depressione, e infine sulla qualità del sonno nel gruppo di intervento (GI), rispetto al gruppo di controllo (GC) ai vari tempi di follow-up T1, T2 e T3.
- Valutare gli outcomes sopraelencati all'interno del gruppo di intervento e del gruppo di controllo nei diversi tempi di follow-up (T1, T2, T3) rispetto al baseline.
- Valutare l'incidenza e la tipologia delle complicanze postchirurgiche all'interno del gruppo di intervento e del gruppo di controllo.

- Valutare la fattibilità e la sicurezza dell'intervento di esercizio fisico nel contesto dello studio clinico, inclusi i tassi di reclutamento, l'adesione al protocollo, la tollerabilità dell'intervento e l'incidenza di eventi avversi.

## **2. Materiali e Metodi**

### **2.1 Disegno dello studio**

Lo studio è di tipo osservazionale prospettico controllato approvato dal Comitato Etico dell'Università "Sapienza" di Roma (RS 5304/2019) e condotto in conformità ai principi etici della Dichiarazione di Helsinki.<sup>32</sup>

### **2.2 Criteri di eleggibilità**

I criteri di inclusione sono stati i seguenti: età compresa tra 18 e 80 anni, diagnosi di neoplasia primitiva del colon o del retto confermata istologicamente, malattia localizzata (stadi I-III), pazienti sottoposti a chirurgia resettiva laparoscopica, pazienti fisicamente inattivi (durata dell'esercizio fisico < 150 minuti a settimana) con Karnofsky Performance Status (KPS) > 70 e capacità di camminare ≥60 m. Il Karnofsky Performance Status è una delle scale validate più utilizzate per definire lo stato funzionale del paziente oncologico.<sup>33</sup> Un KPS ≤ 70 indica l'inabilità al lavoro e una difficoltà moderata del paziente oncologico ad effettuare le attività di vita quotidiana, la cura personale e la vita lavorativa.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: chirurgia per via laparotomica, gravidanza e allattamento, recidiva di neoplasia o neoplasia metastatica, diagnosi simultanea di altre neoplasie, trattamento anti-tumorale nei 5 anni precedenti al

reclutamento, patologie cardiologiche, polmonari, ortopediche, neurologiche di grado severo, presenza di lesioni osteolitiche, decadimento cognitivo, utilizzo regolare di farmaci immunosoppressori.

### **2.3 Reclutamento**

Il reclutamento dei pazienti è stato effettuato da novembre 2022 a marzo 2024 presso l'Unità Operativa di Chirurgia d'Urgenza, l'Unità di Week-Day Surgery, l'Unità di Chirurgia Generale e l'Unità di Endoscopia Digestiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea di Roma, da un medico specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa operante presso lo stesso ospedale. Durante la fase di reclutamento, lo studio è stato spiegato in modo dettagliato ai potenziali partecipanti, e sono stati valutati i criteri di inclusione e di esclusione. Ai pazienti che hanno rifiutato di partecipare è stata richiesta la motivazione, e le loro risposte sono state registrate. Ai pazienti eleggibili, che hanno espresso la volontà di partecipare allo studio, è stato richiesto di firmare il consenso informato. Successivamente, sono stati raccolti i dati relativi alle misure di outcome al baseline. In concomitanza con la prima visita di controllo post-operatoria, effettuata circa dieci giorni dopo l'intervento chirurgico, è stata effettuata una consulenza chirurgica per valutare l'idoneità dei pazienti a partecipare al protocollo riabilitativo nel periodo post-chirurgico precoce. Inoltre, è stato eseguito uno screening cardiologico presso la Medicina dello Sport dell'Università degli Studi di Roma "Foro Italico" finalizzato alla valutazione della condizione cardiorespiratoria e alla verifica dell'idoneità all'esercizio fisico dei pazienti.

I pazienti inclusi nello studio sono stati quindi assegnati consecutivamente al gruppo di intervento (programma di esercizio fisico home-based supervisionato) e al gruppo di controllo (standard of care).

Le misure di outcome sono state valutate prima dell'inizio del programma riabilitativo (T0), a 2 mesi dall'inizio dell'esercizio fisico (coincidente con la fine del trattamento) (T1), e a 2 (T2) e 4 (T3) mesi dalla fine del trattamento. Le valutazioni a T0, T1, T2 e T3 sono state effettuate dallo stesso medico specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa.

## **2.4 Gruppo di intervento (esercizio fisico)**

I pazienti assegnati al gruppo di intervento sono stati sottoposti ad un programma di esercizio fisico della durata di 2 mesi. L'esercizio fisico è stato supervisionato e di tipo aerobico ad una intensità moderata durante il primo mese e di tipo combinato (esercizio aerobico e di rinforzo muscolare ad intensità moderata) durante il secondo mese. Le sedute di esercizio fisico sono state effettuate nell'immediata fase post-operatoria, circa 15-20 giorni dopo l'intervento chirurgico. Il programma di esercizio fisico è stato svolto presso il domicilio dei pazienti. Ogni seduta è stata supervisionata da uno specialista in Scienze Motorie, addestrato al protocollo, e da un medico specialista in Medicina Fisica e Riabilitativa, attraverso l'uso della telemedicina.

## **2.5 Tipo di esercizio fisico**

Il programma riabilitativo è stato elaborato seguendo le linee guida dell'American College of Sports Medicine<sup>14</sup> e della Canadian Society for Exercise Physiology.<sup>34</sup> Secondo le linee guida, sono raccomandati 150 minuti a settimana di esercizio

aerobico ad intensità moderata e due o tre sedute settimanali di rinforzo muscolare. Sia l'esercizio combinato che l'esercizio aerobico da solo sono risultati sicuri ed efficaci in vari studi oncologici.<sup>35-37</sup>. Ogni paziente è stato sottoposto a tre sedute settimanali di esercizio fisico, della durata di 1 ora. Ogni seduta prevedeva una fase di riscaldamento (10 minuti); esercizio aerobico (40 minuti) nel primo mese del periodo post-chirurgico e una combinazione di esercizi aerobici (20 minuti) e di potenziamento muscolare (20 minuti) nel secondo mese; defaticamento (10 minuti). Le sedute di esercizio fisico dovevano essere sospese in caso di comparsa di una di queste condizioni: eventi cardiovascolari, polmonari, traumatici, emoglobina  $\leq 10\text{g/dl}$  fino al ripristino di valori  $>10\text{g/dl}$ , neutropenia (conta assoluta dei neutrofili inferiore a  $0,5 \times 10^9 \mu\text{l}$ ), trombocitopenia (conta piastrinica inferiore a  $50 \times 10^9 \mu\text{l}$ ), insorgenza improvvisa di nausea e vomito entro 24-36 ore dall'esercizio, astenia importante, diminuzione della forza muscolare, disorientamento, diminuzione della vista, dolore, comparsa di neuropatie periferiche con riduzione della forza muscolare, atassia e perdita di equilibrio. Il programma riabilitativo poteva essere ripreso una volta risolte le condizioni sopracitate.

### **2.5.1 Esercizio aerobico**

L'esercizio aerobico è stato eseguito ad una intensità moderata, tra il 60 e il 70% della frequenza cardiaca massima del paziente determinata mediante la formula di Karvonen.<sup>38</sup> L'intensità è stata modulata sulla base dei risultati ottenuti dalla scala di Borg che indaga sullo sforzo percepito. La scala di Borg ha l'obiettivo di valutare, infatti, la percezione soggettiva dello sforzo fisico durante le varie attività.<sup>39</sup> Ai pazienti è stato fatto indossare un cardifrequenzimetro per assicurare che l'esercizio fisico venisse effettuato alla intensità programmata.

## **2.5.2 Esercizio di rinforzo muscolare**

Gli esercizi di rinforzo muscolare sono stati eseguiti al 30-50% dei valori 1-RM (One-repetition maximum) stimati mediante la formula di Brzycki<sup>40</sup>. L'1-Repetition maximum è un parametro che misura e registra la forza dinamica tramite il massimo carico che un muscolo o un gruppo muscolare può sollevare in un dato esercizio per una sola ripetizione con una corretta tecnica esecutiva. Ogni due settimane il carico veniva aumentato, appena il paziente percepiva l'esercizio come molto leggero (valore Borg CR10 = 1). Sono state eseguite due serie da dieci ripetizioni per ogni esercizio, coinvolgendo i principali gruppi muscolari.

## **2.6 Gruppo di controllo**

I pazienti del gruppo di controllo sono stati incoraggiati a mantenere uno stile di vita fisicamente attivo, ricevendo istruzioni specifiche per l'integrazione dell'attività fisica nelle loro routine quotidiane. Ad esempio, è stato raccomandato di preferire l'uso delle scale all'ascensore e di dedicare del tempo a passeggiate quotidiane, al fine di favorire la mobilità e contribuire al benessere generale. Queste attività sono state progettate per promuovere un comportamento attivo senza seguire un programma di esercizio fisico strutturato.

## **2.7 Misure di outcome**

### **2.7.1 Outcome primario**

- Scala EORTC QLQ-C30: la qualità della vita è stata valutata tramite la versione italiana della scala EORTC QLQ-C30 (questionario C30 dell'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro sulla qualità della vita), la quale è specifica per i pazienti oncologici. Il questionario EORTC QLQ-C30 è una scala validata e affidabile, che misura lo stato di salute attraverso nove scale multi-item:

5 scale funzionali (funzione fisica, di ruolo, cognitiva, emotiva, sociale); tre scale di sintomi (fatica, dolore, nausea/vomito); e una scala di stato di salute globale. Sono inoltre incluse cinque scale a singolo item che indagano la presenza di sintomi tipicamente legati alla malattia neoplastica e/o al suo trattamento (dispnea, insonnia, perdita di appetito, costipazione, diarrea), e una scala a singolo item sull'impatto economico relativo alla malattia. Un punteggio più alto della scala sulla salute globale corrisponde ad una migliore qualità di vita. Per quanto riguarda le scale funzionali, un punteggio più alto corrisponde ad una maggiore capacità funzionale. Per quanto riguarda le scale sui sintomi, un punteggio più alto indica un peggioramento dei sintomi.<sup>41</sup>

### **2.7.2 Outcome secondari**

- Six Minutes Walking Test (6MWT): La capacità funzionale del paziente è stata valutata tramite il Six-Minute Walking Test (6MWT), un test validato che misura la distanza massima percorribile in sei minuti e che rappresenta una stima della capacità di esercizio fisico submassimale, ampiamente utilizzata per monitorare il recupero post-operatorio.<sup>42-44</sup> Nel complesso il 6MWT può essere considerata una valutazione globale della capacità del soggetto di far fronte alle richieste funzionali durante l'esercizio fisico e integra le varie componenti della capacità funzionale (equilibrio, velocità e resistenza). Il test è stato effettuato presso la palestra del Poliambulatorio Universitario e di Medicina dello Sport dell'Università del Foro Italico di Roma, dove i pazienti hanno eseguito il 6MWT camminando avanti e indietro per 6 minuti in uno spazio di 20 metri, ad un ritmo sostenuto, secondo le attuali linee guida. I pazienti hanno iniziato il test dopo un periodo di riposo e, se necessario, potevano riposarsi durante l'esame.<sup>45</sup>

- Short Physical Performance Battery (SPPB): La performance fisica è stata valutata tramite la Short Physical Performance Battery (SPPB), la quale è una breve batteria di test che valuta la funzionalità degli arti inferiori. Questa batteria è composta da 3 diverse sezioni. La prima sezione consiste nel valutare l'equilibrio del paziente facendogli mantenere 3 diverse posizioni: 1) posizione con i piedi uniti per 10"; 2) posizione semi-tandem per 10" (alluce di un piede affiancato al tallone dell'altro piede); 3) posizione in tandem per 10" (alluce di un piede dietro al tallone dell'altro piede - un piede dietro l'altro). Il punteggio in questa sezione varia da 0 se il paziente non è in grado di mantenere la posizione con i piedi uniti per almeno 10", a 4 se riesce a completare tutte e tre le prove. La seconda prova ha lo scopo di valutare la velocità del passo su 4 metri lineari. Il punteggio della sezione varia da 0 se non è in grado di svolgere il test, a 1 punto se la prestazione dura più di 8,7 secondi, ad un massimo di 4 punti se riesce a completare il compito in meno di 4,8 secondi. La terza prova consiste nel sit to stand test, ovvero nel tempo impiegato per alzarsi e sedersi dalla sedia per 5 volte consecutive senza utilizzare gli arti superiori. Il punteggio varia da 0 se impossibilitato a svolgere il test o se la performance ha una durata superiore a 60 secondi, a un massimo di 4 se questo test viene eseguito in meno di 11,2 secondi. Il punteggio totale della SPPB va da 0 a 12.<sup>46</sup>
- Handgrip strength test: La forza muscolare è stata valutata mediante il test della forza di presa. La forza di presa viene valutata utilizzando un dinamometro portatile, dotato di un set di molle con una capacità di 20kg. È stato chiesto ai pazienti di sedersi su una sedia senza braccioli con il gomito flesso in una posizione ad angolo di 90° e di impugnare e stringere con la massima forza lo strumento per tre volte, osservando un minuto di riposo tra le misurazioni. Il valore finale della forza di presa corrisponde alla media aritmetica delle tre misurazioni. La misura della forza di presa è utilizzata in numerosi studi, condotti su diverse popolazioni.



È stato dimostrato che la forza degli arti superiori è strettamente correlata con la forza muscolare degli arti inferiori<sup>47-49</sup> e con la disabilità nelle attività di vita quotidiana.<sup>50</sup>

- **Indice di massa muscolare scheletrica (SMI):** la massa muscolare è stata stimata calcolando l'indice di massa muscolare scheletrica (SMI) tramite l'esame bioimpedenziometrico. Secondo la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), l'analisi bioimpedenziometrica (BIA) viene considerata un metodo rapido, facile da eseguire e non invasivo per stimare la composizione corporea.<sup>51</sup> La BIA è attualmente considerata una tecnica di valutazione della composizione corporea diffusa e validata in vari contesti clinici.<sup>52,53</sup> L'indice di massa muscolare (SMI) viene calcolato come il rapporto tra la massa muscolare scheletrica (SM) e il quadrato dell'altezza ( $h^2$ ) ( $SM/h^2$ ). Lo European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)<sup>54</sup> definisce la BIA come un "buon strumento alternativo portatile". Per la sua convenienza, portabilità e facilità di esecuzione, è raccomandato nella valutazione sistematica e ripetuta della massa muscolare nella pratica clinica.
- **Angolo di fase (PhA):** lo stato nutrizionale è stato valutato mediante la misura dell'Angolo di Fase (PhA). Questo è un valore che deriva dai parametri di reattanza ( $X_c$ ) e di resistenza (R), ottenuti durante la BIA. Il PhA viene calcolato utilizzando la formula:  $\text{arc tan}(X_c / R) \times (180 / \pi)$ , ed è considerato un prezioso indicatore della salute e dell'integrità cellulare.<sup>55</sup> Per tale motivo, il PhA è considerato un marker prognostico in diverse condizioni cliniche, incluse le patologie neoplastiche.<sup>56,57</sup>

- Composizione corporea: oltre ai dati relativi all'Indice di Massa Muscolare Scheletrica (SMI) e all'Angolo di Fase (PhA), la composizione corporea è stata valutata tramite BIA, analizzando parametri quali Resistenza (Rz), Reattanza (Xc), Massa Magra (FFM), Massa Grassa (FM), Acqua Corporea Totale (TBW), Acqua Extracellulare (ECW), Massa Cellulare Corporea (BCM), Massa Muscolare Scheletrica (SMM), Massa Muscolare Scheletrica Appendicolare (ASMM), Percentuali di Massa Grassa (FMpct) e Massa Magra (FFMpct), Indice di Massa Grassa (FMI), Indice di Massa Magra (FFMI), e Stato di Idratazione e Nutrizione, e ulteriori parametri; fornendo una visione complessiva dello stato di salute dei pazienti.
- Ansia e depressione: lo stato di ansia e depressione è stato valutato mediante la scala "Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)". La scala consta di 7 items, ognuna con un punteggio che varia da 0 a 3 punti per il grado di ansia e depressione. Dalla somma delle risposte si ottiene un punteggio che va da 0 a 21, con un valore > 8 che suggerisce la presenza di un disturbo dell'umore.<sup>58</sup>
- Qualità del sonno: la qualità del sonno è stata valutata mediante la scala di valutazione "Pittsburgh Sleep Quality Index" (PSQI). Il questionario è validato e autosomministrato e consta di 19 items i quali valutano la qualità del sonno in un intervallo di tempo di un mese.<sup>59,60</sup>
- Complicanze post-operatorie: Le complicanze chirurgiche sono state classificate sulla base della loro gravità mediante la classificazione di Dindo-Clavien. Il grado I indica una complicanza che richiede la gestione a letto del paziente, il grado II un trattamento farmacologico, il grado III un trattamento radiologico, endoscopico o chirurgico e il grado IV la terapia intensiva.<sup>61</sup>

- La fattibilità dello studio è stata valutata mediante il tasso di eleggibilità, il tasso di arruolamento e il tasso di aderenza all'esercizio. Il tasso di eleggibilità è stato misurato come rapporto tra il numero dei pazienti eleggibili e il numero totale dei pazienti valutati; il tasso di arruolamento come rapporto tra il numero dei pazienti inclusi nello studio e il numero totale dei pazienti eleggibili; il tasso di aderenza all'esercizio come il numero delle sedute di esercizio fisico effettuate sulle 24 programmate per ciascun paziente. La sicurezza è stata valutata come il numero degli eventi avversi gravi verificati durante il periodo dell'esercizio fisico.

### **3. Analisi statistica**

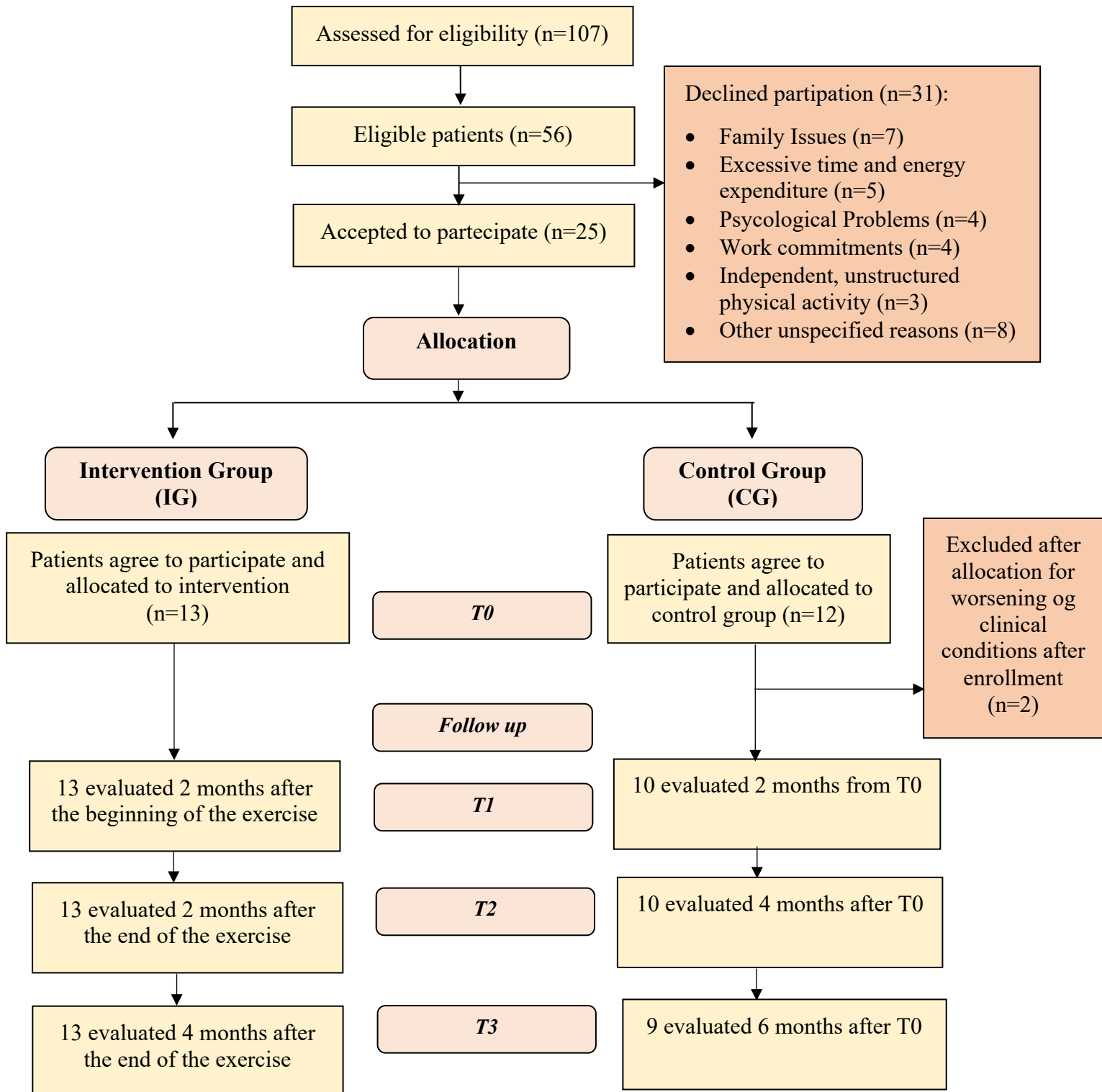
I dati sono stati presentati come mediana e range per le variabili quantitative e percentuali e tabelle di frequenza per le variabili qualitative. È stato considerato un approccio non parametrico, per il basso numero di pazienti. Il test di Mann-Whitney è stato effettuato per confrontare il gruppo di intervento con il gruppo di controllo ai tre tempi (T0, T1, T2, T3). Il test di Wilcoxon è stato effettuato per valutare la variazione dei parametri all'interno di ciascun gruppo in tutti i tempi di follow-up. Tutte le analisi sono state eseguite secondo il principio dell'intention to-treat. È stato considerato un livello di significatività  $p < 0,05$ . Il programma IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (Chicago. IL. USA) è stato utilizzato per l'analisi statistica.

## 4. Risultati

Tra novembre 2022 e marzo 2024, 107 pazienti con neoplasia del colon-retto sono stati valutati presso l'Unità Operativa di Chirurgia d'Urgenza, l'Unità di Week-Day Surgery, l'Unità di Chirurgia Generale e l'Unità di Endoscopia Digestiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea di Roma. Un totale di 56 pazienti sono risultati eleggibili per lo studio. Di questi, 25 hanno accettato di partecipare mentre 31 hanno rifiutato. I motivi riportati del rifiuto sono stati: 7 pazienti per motivi familiari, 5 pazienti perché ritenevano che il programma comportasse un eccessivo dispendio di tempo ed energie, 4 pazienti per il loro stato psicologico, 4 pazienti per impegni lavorativi, 3 pazienti preferivano eseguire attività fisica in modo autonomo e non strutturato, e 8 pazienti per altre motivazioni non specificate (**Figura 1**).

Un totale di 25 pazienti è quindi stato randomizzato nei due gruppi: 13 nel gruppo di intervento (GI) e 12 nel gruppo di controllo (GC). Tuttavia, due pazienti del gruppo di controllo sono stati esclusi dopo l'allocazione a causa del peggioramento delle loro condizioni fisiche, risultando in una popolazione finale di 13 pazienti nel GI e 10 nel GC, per un totale di 23 pazienti. Nel gruppo di intervento, 13 pazienti sono stati valutati a T1, T2 e T3, senza alcun abbandono. Nel gruppo di controllo, 10 pazienti sono stati valutati a T1 e T2, mentre a T3 sono stati valutati 9 pazienti, poiché 1 paziente non ha effettuato l'ultimo follow up. Il Consort Flow Diagram è mostrato nella **Figura 1**.

**Figura 1.** Consort flow diagram



Il 61,5% era di sesso maschile e il 38,5% di sesso femminile nel gruppo intervento, mentre il 60% di sesso maschile e il 40% di sesso femminile nel gruppo controllo. La mediana dell'età del gruppo intervento è stata di 65,0 anni (56,0- 80,0); quella del gruppo di controllo di 74,5 anni (71,0- 78,0). La mediana del BMI del GI è stata di 22,7 (20,1-25,7), quella del gruppo di controllo è stato di 26,25 (24,2-28,3). Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi ( $p>0,05$ ) nelle valutazioni al baseline. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al baseline sono riassunte nella **Tabella 1**.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da neoplasia del colon-retto al baseline

<b>Variabili</b>	<b>Gruppo di intervento (GI) n=13</b>	<b>Gruppo di controllo (CG) n=10</b>	<b>p-value</b>
Età (anni)- mediana (range)	65.0 (56.0-80.0)	74.5 (71.0-78.0)	0.580
Genere- no. (%)			
Maschile	8 (61.5)	6 (60.0)	
Femminile	5 (38.5)	4 (40.0)	
BMI- mediana (range)	22.7 (20.1-25.7)	26,25 (24.2-28.3)	0.151
Tipo di neoplasia- n. (%)			
Colon	10 (76.9)	7 (70.0)	
Retto	3 (23.1)	3 (30.0)	
Stadiazione TNM- n. (%)			
IIA	2 (15.4)	2 (20.0)	
IIB	4 (30.8)	2 (20.0)	
IIIB	7 (53.8)	6 (60.0)	
Tipo di resezione- n. (%)			
Colon*	10 (76.9)	7 (70.0)	
Retto**	3 (23.1)	3 (30.0)	
Nuova stomia- n. (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Chemioterapia- n. (%)	9 (69.2)	5 (50.0)	

#### 4.1 Outcome primario - EORTC QLQ C30

Per quanto riguarda l'outcome primario, misurato tramite l'EORTC QLQ-C30, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo a T0, indicando che i due gruppi erano omogenei all'inizio dello studio (**Tabella 2**). L'analisi between ha mostrato a T1 una differenza statisticamente significativa tra il GI e il GC, a favore di GI, nei seguenti items: funzione di ruolo ( $p=0.007$ ), funzione cognitiva ( $p = 0.013$ ); fatigue ( $p=0.004$ ); e a T2 una differenza statisticamente significativa nella funzione fisica ( $p=0.006$ ) anch'essa a favore del gruppo di intervento (**Tabella 2**).

L'analisi within nel GI ha mostrato significative variazioni nei parametri valutati ai diversi tempi di follow-up (T1, T2 e T3) rispetto al baseline (T0). Tra gli items funzionali, la qualità di vita e la funzione di ruolo hanno mostrato miglioramenti significativi in tutte le misurazioni temporali rispetto al baseline, con p-value rispettivamente di 0.014 e 0.007 a T1, 0.018 e 0.043 a T2, 0.014 e 0.012 a T3. Anche la funzione fisica ha mostrato miglioramenti significativi al T1 ( $p = 0.021$ ) e al T2 ( $p = 0.018$ ), rispetto al baseline; la funzione emozionale al T1 ( $p = 0.041$ ) e al T3 ( $p = 0.046$ ); e la funzione sociale al T2 ( $p = 0.026$ ) e al T3 ( $p = 0.011$ ).

Per quanto riguarda gli items relativi ai sintomi: il dolore ha mostrato un miglioramento significativo a T1 ( $p = 0.030$ ) e a T3 ( $p = 0.031$ ) rispetto a T0; mentre l'insonnia e la fatigue hanno evidenziato miglioramenti significativi a T3 con p-value rispettivamente di 0.015 e 0.011. (**Tabella 3**).

Nel GC le analisi within hanno mostrato alcune variazioni statisticamente significative solo a partire dal T2 rispetto al baseline (T0). In particolare, i cambiamenti hanno riguardato la funzione di ruolo ( $p = 0.043$  a T2 e  $p = 0.028$  a T3), la funzione emozionale a T2 ( $p = 0.041$ ), la funzione sociale a T3 ( $p = 0.017$ ), e la fatigue, che ha evidenziato un miglioramento a T2 ( $p = 0.046$ ) (**Tabella 4**).



**Tabella 2. EORTC QLQ-C30: analisi between nel GI e GC al baseline (T0), a 2 mesi (T1), 4 mesi (T 2) e 6 mesi (T3) dal baseline**

Variabili	p-value Analisi Between			
	T0	T1	T2	T3
<b>Qualità di vita</b>	0.169	0.155	0.291	0.686
<b>Funzione fisica</b>	0.732	0.068	<b>0.006</b>	0.558
<b>Funzione di ruolo</b>	0.574	<b>0.007</b>	0.129	0.260
<b>Funzione emozionale</b>	0.365	0.410	0.678	0.751
<b>Funzione cognitiva</b>	0.116	<b>0.013</b>	0.882	0.822
<b>Funzione sociale</b>	0.156	0.324	0.295	0.410
<b>Fatigue</b>	0.998	<b>0.004</b>	0.770	0.529
<b>Nausea e vomito</b>	0.380	0.492	0.350	0.399
<b>Dolore</b>	0.633	0.122	0.299	0.672
<b>Dispnea</b>	0.748	0.525	0.171	0.143
<b>Insonnia</b>	0.917	0.567	0.507	0.265
<b>Perdita di appetito</b>	0.690	0.561	0.171	0.713
<b>Stipsi</b>	0.454	0.142	0.507	0.998
<b>Diarrea</b>	0.823	0.782	0.562	0.412
<b>Difficoltà economiche</b>	0.862	0.258	0.507	0.338

**Tabella 3. EORTC QLQ-C30: analisi within nel GI a 2 mesi dall'inizio del programma di esercizio fisico (T1) e a 2 (T2) e 4 (T3) mesi dalla fine del programma di esercizio fisico rispetto al baseline (T0)**

Variabili (mediana, range)	Gruppo di intervento (GI)				p-value		
					within GI		
	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2	T0-T3
*Qualità di vita	66.7	70.85	83.3	83.3	0.014	0.018	0.014
	(33.3-83.3)	(58.3-100.0)	(67.0-92.0)	(67.0-100.0)			
*Funzione fisica	93	90.15	96.6	93.3	0.021	0.018	0.161
	(60.0-100.0)	(80.0-100.0)	(87.0 -100.0)	(87.0 -100.0)			
*Funzione di ruolo	75.0	100.0	100.0	100.0	0.007	0.043	0.012
	(34.0-100.0)	(83.3-100.0)	(83.3-100.0)	(100.0-100.0)			
*Funzione emozionale	87.8	95.8	87.5	91.7	0.041	0.173	0.046
	(42.0-93.0)	(75.0-100.0)	(67.0-100.0)	(83.0-100.0)			
*Funzione cognitiva	100.0	100.0	100.0	100.0	0.498	1.000	0.715
	(83.0-100.0)	(83.0-100.0)	(83.0-100.0)	(83.0-100.0)			
*Funzione sociale	75.0	100.0	100.0	100.0	0.065	0.026	0.011
	(50.0-100.0)	(66.7-100.0)	(83.0-100.0)	(100.0-100.0)			
**Fatigue	33.3	22.2	11.0	11.1	0.054	0.080	0.011
	(0.0-44.4)	(0.0-33.3)	(0.0-33.0)	(0.0-33.0)			
**Nausea e vomito	0.0	0.0	0.0	0.0	0.102	0.180	0.465
	(0.0-33.3)	(0.0-16.6)	(0.0-0.0)	(0.0-17.0)			
**Dolore	16.7	0.0	0.0	0.0	0.030	0.334	0.031
	(0.0-33.3)	(0.0-16.7)	(0.0-33.3)	(0.0-17.0)			
**Dispnea	0.0	0.0	0.0	0.0	0.102	0.180	0.157
	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)	(0.0-0.0)	(0.0-0.0)			

<b>**Insonnia</b>	53.3	0.0	0.0	0.0	0.170	0.059	<b>0.015</b>
	(0.0-66.7)	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)			
<b>**Perdita di appetito</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.072	0.102	0.121
	(0.0-66.7)	(0.0-33.3)	(0.0-0.0)	(0.0-33.0)			
<b>**Stipsi</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.096	0.317	0.131
	(0.0-33.3)	(0.0-0.0)	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)			
<b>**Diarrea</b>	33.3	16.6	0.0	0.0	0.655	0.180	0.480
	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)	(0.0-66.6)			
<b>**Difficoltà economiche</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.157	0.998	0.317
	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)	(0.0-33.0)	(0.0-33.0)			

EORTC QLQ-C30: item European Organisation Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-C30 questionnaire. I dati sono presentati come mediana e range. \*L'aumento dei valori corrisponde ad un miglioramento, \*\* L'aumento dei valori corrisponde ad un peggioramento. La significatività è stabilita per  $p < 0,05$ .

**Tabella 4. EORTC QLQ-C30: analisi within nel GC a 2 mesi (T1), 4 mesi (T 2) e 6 mesi (T3) dal baseline (T0)**

Variabili (mediana, range)	Gruppo controllo (GC)				p-value		
					within GC		
	<i>T0</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T0-T1</i>	<i>T0-T2</i>	<i>T0-T3</i>
*Qualità di vita	66.7	58.3	66.7	75.0	0.345	0.500	0.223
	(33.3-91.7)	(33.3-91.7)	(17.0-92.0)	(33.0-100.0)			
*Funzione fisica	87	80.0	73.3	87.0	0.059	0.225	0.465
	(53.3-93.3)	(53.33-87.0)	(53.0 -87.0)	(53.0 -100.0)			
*Funzione di ruolo	50.0	83.0	100.0	100.0	0.093	<b>0.043</b>	<b>0.028</b>
	(0.0-100.0)	(33.3-84.0)	(33.3-100.0)	(33.0-100.0)			
*Funzione emozionale	66.7	75.0	91.7	87.0	0.713	<b>0.041</b>	0.345
	(41.7-83.3)	(41.7-91.7)	(42.0-100.0)	(42.0-100.0)			
*Funzione cognitiva	83.3	83.0	100.0	100.0	0.276	0.066	0.066
	(66.7-100.0)	(66.6-100.0)	(67.0-100.0)	(67.0-100.0)			
*Funzione sociale	100.0	66.7	85.0	100.0	0.588	0.500	<b>0.017</b>
	(33.3-100.0)	(50.0-100.0)	(67.0-100.0)	(66.7-100.0)			
**Fatigue	44.4	44.4	22.2	33.0	0.285	<b>0.046</b>	0.080
	(22.0-77.8)	(33.3-77.8)	(11.0-78.0)	(0.0-78.0)			
**Nausea e vomito	0.0	0.0	0.0	0.0	0.998	0.317	0.785
	(0.0-33.3)	(0.0-16.6)	(0.0-33.3)	(0.0-33.0)			
**Dolore	33.3	16.7	0.0	0.0	0.273	0.074	0.066
	(0.0-66.7)	(0.0-50.0)	(0.0-50.0)	(0.0-17.0)			
**Dispnea	0.0	0.0	0.0	0.0	0.180	0.083	0.317
	(0.0-100.0)	(0.0-33.3)	(0.0-66.7)	(0.0-67.0)			

<b>**Insonnia</b>	33.3	33.3	0.0	33.3	0.998	0.246	0.998
	(0.0-66.7)	(0.0-66.7)	(0.0-33.3)	(0.0-67.0)			
<b>**Perdita di appetito</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.371	0.705	0.157
	(0.0-100.0)	(0.0-100.0)	(0.0-100.0)	(0.0-100.0)			
<b>**Stipsi</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.655	0.593	0.998
	(0.0-66.7)	(0.0-0.0)	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)			
<b>**Diarrea</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.317	0.655	0.317
	(0.0-0.0)	(0.0-33.3)	(0.0-33.3)	(0.0-66.6)			
<b>**Difficoltà economiche</b>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.317	0.157	0.285
	(0.0-33.3)	(0.0-66.7)	(0.0-33.0)	(0.0-33.0)			

EORTC QLQ-C30: item European Organisation Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-C30 questionnaire. I dati sono presentati come mediana e range. \*L'aumento dei valori corrisponde ad un miglioramento, \*\* L'aumento dei valori corrisponde ad un peggioramento. La significatività è stabilita per  $p < 0,05$ .

## 4.2 Outcomes secondari

Per gli outcomes secondari non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo a T0, indicando un'omogeneità tra i due gruppi all'inizio dello studio (**Tabella 5 e 6**).

L'**analisi between** ha rivelato una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo di intervento (GI) rispetto al gruppo di controllo (GC) per il Six-Minute Walk Test (6MWT) e la Short Physical Performance Battery (SPPB) ai diversi tempi di follow-up. In particolare, per il 6MWT, sono state osservate differenze a T1 ( $p = 0.002$ ), T2 ( $p = 0.012$ ) e T3 ( $p = 0.003$ ). Analogamente, il SPPB ha mostrato variazioni a T1 ( $p = 0.003$ ), T2 ( $p = 0.006$ ) e T3 ( $p = 0.006$ ) (**Tabella 5**). Non sono state, invece, riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nei parametri di ansia, depressione e qualità del sonno, misurati rispettivamente mediante la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (**Tabella 5**); e nei 26 parametri nutrizionali e di composizione corporea analizzati tramite bioimpedenziometria (**tabella 6**).

L'**analisi within nel GI** ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al baseline (T0) nei seguenti parametri misurati ai diversi tempi di follow-up. Il 6MWT ha mostrato differenze significative a T1 ( $p = 0.021$ ) e a T3 ( $p = 0.021$ ), mentre la SPPB ha evidenziato variazioni significative a T1 ( $p = 0.007$ ), T2 ( $p = 0.034$ ) e T3 ( $p =$

0.018), rispetto al baseline. Per quanto riguarda i parametri psicologici, i livelli di ansia misurati tramite la scala HADS sono risultati significativamente ridotti a T1 ( $p = 0.028$ ) e a T3 ( $p = 0.015$ ), mentre per la depressione è stata osservata una riduzione significativa a T3 ( $p = 0.017$ ). Inoltre, la qualità del sonno (PSQI) ha evidenziato un miglioramento significativo a T1 ( $p = 0.006$ ) rispetto al baseline (**Tabella 7**).

Relativamente agli indici bioimpedenziometrici, sia l'angolo di fase che l'angolo di fase standardizzato per sesso ed età hanno mostrato un miglioramento significativo in tutti i tempi di follow-up rispetto al baseline: T1 ( $p = 0.005$ ;  $p = 0.003$ ), T2 ( $p = 0.008$ ;  $p = 0.008$ ) e T3 ( $p = 0.005$ ;  $p = 0.005$ ). Inoltre, l'analisi ha evidenziato una riduzione significativa della percentuale di acqua extracellulare (ECWpct) e un aumento della percentuale di acqua intracellulare (ICWpct) a T1 ( $p = 0.003$ ), T2 ( $p = 0.008$ ) e T3 ( $p = 0.005$ ), associato ad un miglioramento della massa cellulare corporea (BCM) e dell'indice di massa cellulare corporea (BCMI) rispettivamente a T1 ( $p = 0.013$ ;  $p = 0.008$ ), a T2 ( $p = 0.011$  e  $p = 0.012$ ) e T3 ( $p = 0.013$ ;  $0.005$ ), rispetto al baseline. In questo contesto, l'indice di sodio/potassio (NaK) ha mostrato una riduzione significativa a T1 ( $p = 0.011$ ) e T3 ( $p = 0.010$ ), suggerendo un miglioramento dell'equilibrio elettrolitico (**Tabella 8**).

Relativamente all'indice di massa magra (FFMI), è stato registrato un miglioramento significativo nel gruppo di intervento a tutti i tempi di follow-up, T1 ( $p = 0.023$ ), T2 ( $p = 0.017$ ) e T3 ( $p = 0.016$ ) rispetto al baseline, accompagnato da un aumento significativo del metabolismo basale negli stessi tempi di valutazione, T1 ( $p = 0.013$ ),

T2 ( $p = 0.013$ ) e T3 ( $p = 0.011$ ). Inoltre, è stata osservata una variazione significativa della massa muscolare scheletrica appendicolare (ASMM) a T3 ( $p = 0.028$ ).

Si è evidenziato, infine, un miglioramento significativo dello stato nutrizionale a T1 ( $p = 0.010$ ), T2 ( $p = 0.011$ ) e T3 ( $p = 0.007$ ), e dello stato di idratazione a T1 ( $p = 0.016$ ), rispetto al baseline (**Tabella 8**).

L'**analisi within nel GC** ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al baseline (T0) in un numero limitato di parametri. In particolare, nella sottoscala ansia del Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), è stato osservato un miglioramento significativo a T2 ( $p = 0.044$ ), mentre nel Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) si sono riscontrate differenze significative a T2 ( $p = 0.027$ ) e T3 ( $p = 0.026$ ) (**Tabella 9**). Non sono state riscontrate, infine, differenze statisticamente significative nei parametri bioimpedenziometrici rispetto al baseline (**Tabella 10**).



**Tabella 5.** Outcome funzionali e psicologici: **analisi between nel GI e GC** al baseline (T0), a 2 mesi (T1), 4 mesi (T 2) e 6 mesi (T3) dal baseline

<b>Variabili</b>	<b>p-value</b>			
	<b>Analisi Between</b>			
	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>
<b>6MWT (m)</b>	0.078	<b>0.002</b>	<b>0.012</b>	<b>0.003</b>
<b>SPPB</b>	0.752	<b>0.003</b>	<b>0.006</b>	<b>0.006</b>
<b>Handgrip Strength Test (Kg)</b>	0.901	0.885	0.309	0.512
<b>HADS Ansia</b>	0.596	0.215	0.640	0.370
<b>HADS Depressione</b>	0.950	0.636	0.380	0.528
<b>PSQI</b>	0.332	0.440	0.254	0.752

6MWT: 6 Minutes Walking Test; SPPB: Short Physical Performance Battery; SMI: indice di massa muscolare scheletrica; BIA: analisi bioimpedenziometrica; PhA: angolo di fase; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index.

La significatività è stabilita per  $p < 0,05$ .

**Tabella 6.** Outcome bioimpedenziometrici: **analisi between nel GI e GC** al baseline (T0), a 2 mesi (T1), 4 mesi (T 2) e 6 mesi (T3) dal baseline

<b>Variabili</b>	<b>p-value</b>			
	<b>Analisi Between</b>			
	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>
<b>Rz</b>	0.616	0.242	0.280	0.258
<b>Xc</b>	0.973	0.938	0.817	0.671
<b>FFM</b>	0.483	0.102	0.537	0.480
<b>TBW</b>	0.570	0.119	0.537	0.479
<b>ECW</b>	0.462	0.310	0.998	0.887
<b>BCM</b>	0.973	0.243	0.440	0.396
<b>FM</b>	0.285	0.484	0.487	0.777
<b>PA</b>	0.867	0.309	0.089	0.670
<b>NaK</b>	0.370	0.936	0.449	0.821
<b>FMpct</b>	0.151	0.585	0.216	0.203
<b>FFMpct</b>	0.151	0.585	0.216	0.203
<b>TBWpct</b>	0.171	0.755	0.280	0.321
<b>ECWpct</b>	0.894	0.309	0.089	0.777
<b>ICWpct</b>	0.894	0.309	0.089	0.777
<b>MM</b>	0.920	0.243	0.440	0.357

<b>MMpct</b>	0.133	0.640	0.643	0.888
<b>Mbasale</b>	0.963	0.243	0.440	0.396
<b>BCMI</b>	0.593	0.160	0.188	0.179
<b>Hydration</b>	0.737	0.814	0.436	0.998
<b>Nutrition</b>	0.815	0.186	0.355	0.322
<b>SMI</b>	0.688	0.185	0.247	0.228
<b>SMM</b>	0.920	0.243	0.440	0.357
<b>ASMM</b>	0.504	0.185	0.537	0.479
<b>FMI</b>	0.191	0.533	0.757	0.776
<b>FFMI</b>	0.332	0.139	0.279	0.179
<b>SPA</b>	0.896	0.938	0.246	0.777

Rz: Resistenza; Xc: Reattanza; FFM: Massa magra; TBW: Acqua corporea totale; ECW: Acqua extracellulare; BCM: Massa cellulare corporea; FM: Massa grassa; PA: Angolo di fase; NaK: Rapporto Sodio/Potassio; FMpct: Percentuale di Massa Grassa; FFMpct: Percentuale di Massa Magra; TBWpct: Percentuale di Acqua Corporea Totale; ECWpct: Percentuale di Acqua Extracellulare; ICWpct: Percentuale di Acqua Intracellulare; MM: Massa muscolare; MMpct: Percentuale di Massa Muscolare; Mbasale: Metabolismo Basale; BCMI: Indice di Massa Cellulare Corporea; Hydration: Stato di idratazione; Nutrition: Stato nutrizionale; SMI: Indice di massa muscolare scheletrica; SMM: Massa muscolare scheletrica; ASMM: Massa muscolare scheletrica appendicolare; FMI: Indice di massa grassa; FFMI: Indice di massa magra; SPA: Angolo di fase standardizzato. La significatività è stabilita per  $p < 0,05$ .

**Tabella 7.** Outcome funzionali e psicologici: **analisi within nel GI** a 2 mesi dall'inizio del programma di esercizio fisico (T1) e a 2 (T2) e 4 (T3) mesi dalla fine del programma di esercizio fisico rispetto al baseline (T0)

Variabili (mediana e range)	Gruppo di intervento (GI)				p-value		
					within GI		
	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2	T0-T3
<b>6MWT (m)</b>	490.0	590	572.5	580	<b>0.021</b>	0.091	<b>0.021</b>
	(360-685)	(360-815)	(445-815)	(445-750)			
<b>SPPB</b>	10.5	11.00	11.5	12.0	<b>0.007</b>	<b>0.034</b>	<b>0.018</b>
	(7.0-12.0)	(10.0-12.0)	(10.0 -12.0)	(10.0 -12.0)			
<b>Handgrip Strength Test (Kg)</b>	57.3	57.05	56.65	55.5	0.059	0.374	0.333
	(28.3-61.7)	(28.3-61.5)	(37-62.0)	(38.6-65.3)			
<b>HADS - Ansia</b>	4.5	5.0	4.0	3.0	<b>0.028</b>	0.414	<b>0.015</b>
	(3.0-9.0)	(0.0-8.0)	(2.0-9.0)	(1.0-5.0)			
<b>HADS - Depressione</b>	3.0	3.5	1.5	2.0	0.697	0.673	<b>0.017</b>
	(2.0-9.0)	(1.0-10.0)	(0.0-16.0)	(1.0-3.0)			
<b>PSQI</b>	7.0	5.0	3.0	4.0	<b>0.006</b>	0.058	0.084
	(2.0-11.0)	(3.0-7.0)	(1.0-7.0)	(3.0-6.0)			

6MWT: 6 Minutes Walking Test; SPPB: Short Physical Performance Battery; SMI: indice di massa muscolare scheletrica; BIA: analisi bioimpedenziometrica; PhA: angolo di fase; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index. I dati sono presentati come mediana e range. La significatività è stabilita per  $p < 0,05$ .

**Tabella 8.** Outcome bioimpedenziometrici: **analisi within nel GI** a 2 mesi dall'inizio del programma di esercizio fisico (T1) e a 2 (T2) e 4 (T3) mesi dalla fine del programma di esercizio fisico rispetto al baseline (T0)

Variabili (mediana e range)	Gruppo di intervento (GI)				p-value		
					within GI		
	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2	T0-T3
<b>Rz</b>	523.0	506.2	486.6	507.7	0.062	0.066	0.203
	(478.1-583)	(436.8-557.0)	(453.0-557.0)	(493.8-561)			
<b>Xc</b>	49.6	51.25	49.5	53.6	<b>0.013</b>	0.326	0.173
	(41.0-56.3)	(44.0-60.2)	(44.0-59.3)	(49.1-59.4)			
<b>FFM</b>	54.3	53.8	52.7	54.0	0.091	0.066	0.059
	(46.1-57.2)	(48.5-61.0)	(48.2-61.0)	(47.2-58.2)			
<b>TBW</b>	39.9	39.6	38.9	39.6	0.266	0.097	0.109
	(33.9-42.0)	(35.5-44.8)	(35.3-44.8)	(34.6-42.7)			
<b>ECW</b>	19.3	18.2	18.5	18.4	<b>0.011</b>	0.343	0.236
	(16.3-22.5)	(15.6-20.5)	(15.7-20.7)	(15.7-19.9)			
<b>BCM</b>	26.5	28.1	26.6	28.5	<b>0.013</b>	<b>0.011</b>	<b>0.013</b>
	(23.0-29.8)	(26.4-34.4)	(26.4-34.4)	(25.5-31.0)			
<b>FM</b>	14.5	8.8	9.7	13.5	0.050	0.314	0.441
	(11.0-16.9)	(7.3-19.8)	(7.3-17.9)	(10.8-22.6)			
<b>PA</b>	5.6	6.1	5.8	5.9	<b>0.005</b>	<b>0.008</b>	<b>0.005</b>
	(4.1-5.7)	(5.0-6.5)	(5.0-6.5)	(5.7-6.1)			
<b>NaK</b>	1.15	1.10	1.10	1.10	<b>0.011</b>	0.059	<b>0.010</b>
	(1.1-1.4)	(1.0-1.4)	(1.0-1.4)	(1.0-1.2)			
<b>FMpct</b>	20.8	14.4	16.5	20.2	0.068	0.314	0.646
	(18.3-23.7)	(11.8-26.1)	(11.8-24.5)	(16.3-28.2)			
<b>FFMpct</b>	79.2	85.5	83.5	79.7	0.068	0.314	0.646
	(76.3-81.7)	(73.9-88.2)	(75.5-88.2)	(71.8-83.7)			
<b>TBWpct</b>	58.1	62.8	61.4	58.5	0.168	0.374	0.575
	(56.3-60.3)	(54.2-65.0)	(55.1-65.0)	(52.6-61.5)			
<b>ECWpct</b>	47.7	44.85	46.3	46.0	<b>0.003</b>	<b>0.008</b>	<b>0.005</b>
	(47.2-56.3)	(43.3-50.9)	(43.3-50.9)	(45.0-47.2)			
<b>ICWpct</b>	52.3	55.1	53.6	53.9	<b>0.003</b>	<b>0.008</b>	<b>0.005</b>
	(43.7-52.8)	(49.1-56.7)	(49.1-56.7)	(52.8-55.0)			
<b>MM</b>	26.7	25.7	26.1	25.2	0.168	0.086	0.444
	(21.1-29.1)	(22.9-32.2)	(22.6-32.2)	(21.8-29.6)			
<b>MMpct</b>	37.8	41.1	39.4	37.5	0.197	0.260	<b>0.005</b>
	(36.3-40.9)	(33.8-46.5)	(36.1-46.5)	(32.3-42.6)			
<b>Mbasale</b>	1519	1564	1521.9	1576.5	<b>0.013</b>	<b>0.013</b>	<b>0.011</b>
	(1417-1612)	(1514-1748)	(1514-1748)	(1488-1649)			

<b>BCMI</b>	9.2	10.0	9.7	9.9	<b>0.008</b>	<b>0.012</b>	<b>0.005</b>
	(7.4-10.5)	(8.7-11.2)	(8.7-11.2)	(8.8-10.7)			
<b>Hydration</b>	73.4	73.3	74.4	73.3	<b>0.016</b>	0.246	0.105
	(73.3-73.9)	(73.0-73.7)	(73.0-73.8)	(73.1-73.5)			
<b>Nutrition</b>	790.7	847.2	812.5	872.3	<b>0.010</b>	<b>0.011</b>	<b>0.007</b>
	(668.8-916)	(765-1020)	(750.0-1020)	(720.9-931)			
<b>SMI</b>	8.8	9.2	9.1	9.1	0.091	0.057	0.202
	(7.3-9.6)	(7.9-10.5)	(7.8-10.5)	(7.6-9.7)			
<b>SMM</b>	26.7	25.7	26.1	25.2	0.168	0.086	0.444
	(22.1-29.1)	(22.9-32.2)	(22.6-32.2)	(21.8-29.6)			
<b>ASMM</b>	19.65	19.5	19.1	19.9	0.091	0.051	<b>0.028</b>
	(17.1-22.8)	(18.5-24.7)	(18.1-24.7)	(17.6-23.2)			
<b>FMI</b>	4.9	3.0	3.4	4.6	0.075	0.477	0.308
	(4.0-5.4)	(2.4-7.0)	(2.4-6.3)	(3.7-8.0)			
<b>FFMI</b>	18.0	18.7	18.3	18.8	<b>0.023</b>	<b>0.017</b>	<b>0.016</b>
	(16.0-20.2)	(16.8-19.9)	(16.7-21.3)	(16.3-20.3)			
<b>SPA</b>	0.45	0.70	0.70	0.75	<b>0.003</b>	<b>0.008</b>	<b>0.005</b>
	(-2.8-1.8)	(-1.7-3.7)	(-1.7-2.6)	(-0.4-3.2)			

Rz: Resistenza; Xc: Reattanza; FFM: Massa magra; TBW: Acqua corporea totale; ECW: Acqua extracellulare; BCM: Massa cellulare corporea; FM: Massa grassa; PA: Angolo di fase; NaK: Rapporto Sodio/Potassio; FMPct: Percentuale di Massa Grassa; FFMpct: Percentuale di Massa Magra; TBWpct: Percentuale di Acqua Corporea Totale; ECWpct: Percentuale di Acqua Extracellulare; ICWpct: Percentuale di Acqua Intracellulare; MM: Massa muscolare; Mmpct: Percentuale di Massa Muscolare; Mbasale: Metabolismo Basale; BCMI: Indice di Massa Cellulare Corporea; Hydration: Stato di idratazione; Nutrition: Stato nutrizionale; SMI: Indice di massa muscolare scheletrica; SMM: Massa muscolare scheletrica; ASMM: Massa muscolare scheletrica appendicolare; FMI: Indice di massa grassa; FFMI: Indice di massa magra; SPA: Angolo di fase standardizzato. La significatività è stabilita per  $p < 0,05$ .

**Tabella 9.** Outcome funzionali e psicologici: **analisi within nel GC** a 2 mesi (T1), 4 mesi (T2) e 6 mesi (T3) dal baseline rispetto al baseline (T0)

Variabili	Gruppo di controllo (GC)				p-value		
					within GC		
	<i>T0</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T0-T1</i>	<i>T0-T2</i>	<i>T0-T3</i>
<b>6MWT (m)</b>	402.5	400.0	424.2	405	0.074	0.462	0.463
	(330-560)	(290-510)	(300-535)	(310-505)			
<b>SPPB</b>	10.5	10.00	9.5	10.0	0.480	0.301	0.394
	(8.0-11.0)	(9.0-11.0)	(9.0 -12.0)	(7.0 -12.0)			
<b>Handgrip Strength Test (Kg)</b>	41.0	41.0	40.5	40.0	0.893	0.753	0.866
	(20.7-42.9)	(18.3-42.0)	(22.0-42.0)	(19.7-42.0)			
<b>HADS - Ansia</b>	7.0	6.0	5.0	5.0	0.416	<b>0.044</b>	0.293
	(3.0-14.0)	(1.0-14.0)	(0.0-14.0)	(0.0-14.0)			
<b>HADS - Depressione</b>	6.0	6.0	4.0	5.0	0.345	0.674	0.500
	(4.0-9.0)	(1.0-9.0)	(0.0-13.0)	(0.0-9.0)			
<b>PSQI</b>	7.0	5.0	4.0	5.0	0.461	<b>0.027</b>	<b>0.026</b>
	(3.0-14.0)	(4.0-12.0)	(2.0-8.0)	(2.0-9.0)			

6MWT: 6 Minutes Walking Test; SPPB: Short Physical Performance Battery; SMI: indice di massa muscolare scheletrica; BIA: analisi bioimpedenziometrica; PhA: angolo di fase; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index. I dati sono presentati come mediana e range. La significatività è stabilita per  $p < 0,05$ .

**Tabella 10.** Outcome bioimpedenziometrici: **analisi within nel GC** a 2 mesi (T1), 4 mesi (T2) e 6 mesi (T3) dal baseline rispetto al baseline (T0)

Variabili (mediana e range)	Gruppo di controllo (GC)				p-value		
					within GC		
	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2	T0-T3
<b>Rz</b>	407.4	436.5	387.3	424.0	0.998	0.068	0.715
	(395.2-419.6)	(416.7-456.4)	(358.3-416.4)	(396.2-451)			
<b>Xc</b>	46.1	51.65	44.8	44.5	0.998	0.465	0.998
	(40.4-51.8)	(50.6-52.7)	(41.4-48.2)	(44.2-44.8)			
<b>FFM</b>	62.3	60.1	64.4	60.9	0.998	0.068	0.998
	(58.8-65.8)	(56.0-64.2)	(59.0-69.0)	(56.0-65.9)			
<b>TBW</b>	45.8	44.0	47.45	44.9	0.999	0.068	0.998
	(43.1-48.5)	(41.0-47.1)	(43.3-51.6)	(41.2-48.6)			
<b>ECW</b>	20.1	18.7	20.4	20.4	0.999	0.705	0.715
	(17.8-22.5)	(17.7-19.7)	(18.6-22.2)	(19.5-21.4)			
<b>BCM</b>	34.6	34.5	36.4	32.8	0.998	0.144	0.715
	(34.6-34.8)	(31.7-37.3)	(33.4-39.5)	(29.1-36.6)			
<b>FM</b>	10.7	13.1	8.8	12.3	0.998	0.068	0.273
	(7.2-14.2)	(10.0-16.3)	(7.0-10.6)	(10.0-14.6)			
<b>PA</b>	6.4	6.7	6.6	6.0	0.999	0.273	0.715
	(5.8-7.0)	(6.6-6.9)	(6.6-6.6)	(5.7-6.4)			
<b>NaK</b>	1.15	1.05	1.10	1.15	0.655	0.998	0.998
	(1.1-1.2)	(1.0-1.1)	(1.1-1.1)	(1.1-1.2)			
<b>FMpct</b>	14.35	17.7	11.9	16.6	0.998	0.068	0.715
	(10.9-17.8)	(15.2-20.2)	(10.7-13.2)	(15.1-18.1)			
<b>FFMpct</b>	85.6	82.3	88.0	83.4	0.998	0.068	0.715
	(82.2-89.1)	(79.8-84.8)	(86.8-89.3)	(81.9-84.9)			
<b>TBWpct</b>	63.0	60.3	64.8	61.4	0.999	0.066	0.715
	(60.7-65.3)	(58.5-62.1)	(64.0-65.6)	(60.3-62.5)			
<b>ECWpct</b>	43.9	42.4	43.1	45.7	0.998	0.357	0.715
	(41.4-46.5)	(41.8-43.1)	(43.1-43.1)	(44.1-47.3)			
<b>ICWpct</b>	56.0	57.5	56.9	54.3	0.998	0.357	0.715
	(53.5-58.6)	(56.9-58.2)	(56.9-56.9)	(52.7-55.9)			
<b>MM</b>	31.0	29.2	32.5	30.0	0.998	0.068	0.581
	(29.9-32.1)	(27.8-30.6)	(30.1-35.0)	(28.0-32.0)			
<b>MMpct</b>	42.7	40.0	44.5	41.1	0.998	0.144	0.715
	(40.1-45.3)	(3.0-42.1)	(43.5-45.6)	(39.8-42.5)			
<b>Mbasale</b>	1753.9	1749.7	1807.55	1703.6	0.998	0.144	0.715
	(1748-1759)	(1668-1831)	(1718-1896)	(1595-1811)			



<b>BCMI</b>	12.45	12.4	13.1	11.8	0.998	0.141	0.715
	(12.3-12.6)	(11.6-13.2)	(12.3-14.0)	(10.7-13.0)			
<b>Hydration</b>	73.5	73.2	73.6	73.6	0.655	0.276	0.705
	(73.2-73.8)	(73.2-73.3)	(73.4-73.8)	(73.6-73.6)			
<b>Nutrition</b>	1079.1	1073.8	1135.9	1024.0	0.998	0.144	0.715
	(1075-1083)	(995.7-1152)	(1050-1221)	(916.9-1031)			
<b>SMI</b>	11.2	10.5	11.75	10.8	0.998	0.068	0.713
	(11.0-11.4)	(10.2-10.8)	(11.1-12.4)	(10.3-11.3)			
<b>SMM</b>	31.0	29.2	32.55	30.0	0.998	0.068	0.581
	(29.9-32.1)	(27.8-30.6)	(30.1-35.0)	(28.0-32.0)			
<b>ASMM</b>	22.7	22.1	23.6	22.1	0.998	0.144	0.715
	(21.7-23.8)	(20.6-23.7)	(21.6-25.6)	(20.2-24.1)			
<b>FMI</b>	3.8	4.75	3.2	4.4	0.998	0.180	0.269
	(2.6-5.0)	(3.7-5.8)	(2.6-3.8)	(3.7-5.2)			
<b>FFMI</b>	22.4	21.7	23.25	22.0	0.998	0.068	0.998
	(21.6-23.3)	(20.6-22.8)	(21.7-24.8)	(20.6-23.4)			
<b>SPA</b>	1.4	1.8	1.6	0.9	0.998	0.197	0.715
	(0.6-2.2)	(1.7-2.0)	(1.5-1.7)	(0.6-1.3)			

Rz: Resistenza; Xc: Reattanza; FFM: Massa magra; TBW: Acqua corporea totale; ECW: Acqua extracellulare; BCM: Massa cellulare corporea; FM: Massa grassa; PA: Angolo di fase; NaK: Rapporto Sodio/Potassio; FMpct: Percentuale di Massa Grassa; FFMpct: Percentuale di Massa Magra; TBWpct: Percentuale di Acqua Corporea Totale; ECWpct: Percentuale di Acqua Extracellulare; ICWpct: Percentuale di Acqua Intracellulare; MM: Massa muscolare; MMpct: Percentuale di Massa Muscolare; Mbasale: Metabolismo Basale; BCMI: Indice di Massa Cellulare Corporea; Hydration: Stato di idratazione; Nutrition: Stato nutrizionale; SMI: Indice di massa muscolare scheletrica; SMM: Massa muscolare scheletrica; ASMM: Massa muscolare scheletrica appendicolare; FMI: Indice di massa grassa; FFMI: Indice di massa magra; SPA: Angolo di fase standardizzato. La significatività è stabilita per  $p < 0,05$ .

### **4.3 Fattibilità e sicurezza dello studio**

Lo studio ha dimostrato una buona fattibilità, con un tasso di eleggibilità del 52% (56 pazienti eleggibili su 107 valutati) e un tasso di reclutamento pari al 44.6%, con 25 pazienti su 56 eleggibili che hanno accettato di partecipare allo studio. È rilevante evidenziare che 31 pazienti hanno rifiutato la partecipazione per motivi diversi, tra cui motivazioni familiari (22.6%), la percezione di un eccessivo impegno in termini di tempo ed energie (16.1%), stato psicologico (12.9%), impegni lavorativi (12.9%), preferenza per attività fisica autonoma e non strutturata (9.7%) e altre motivazione non specificate (25.8%). Il tasso di aderenza all'esercizio fisico per il GI è stato del 98% (305 sedute effettuate su 312 sedute programmate) e non sono stati osservati effetti avversi durante le sedute. Tutti i pazienti assegnati a questo gruppo hanno completato l'intero protocollo di valutazione (T1, T2, T3) senza alcuna interruzione.

### **4.5 Complicanze post-operatorie**

Nessuna complicanza post-operatoria è stata osservata nei due gruppi di pazienti durante i follow-up, secondo la classificazione di Dindo-Clavien.

## 5. Discussione

I risultati del presente studio suggeriscono che un programma di esercizio fisico home-based combinato e supervisionato, avviato nell'immediata fase post-chirurgica, ha esercitato un impatto significativo e positivo su molteplici dimensioni della qualità della vita, della capacità funzionale e della performance fisica nei pazienti affetti da neoplasia del colon-retto sottoposti a chirurgia resettiva laparoscopica. Questi effetti benefici sono in linea con la letteratura scientifica esistente, che evidenzia come programmi di esercizio fisico strutturati e supervisionati possano favorire il recupero e contribuire al miglioramento del benessere nei pazienti oncologici. Numerosi studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico può attenuare gli effetti collaterali associati ai trattamenti anti-tumorali, migliorando in modo significativo la fitness cardiorespiratoria, la forza muscolare e, di conseguenza, la qualità della vita.<sup>62-69</sup> Tuttavia, è importante notare che la maggior parte delle ricerche si concentra su programmi di esercizio somministrati durante e/o dopo il trattamento adiuvante, solitamente a diverse settimane o mesi dall'intervento chirurgico.<sup>70</sup> In questo contesto, gli studi che investigano il ruolo della riabilitazione nell'immediato post-operatorio rimangono limitati, e le modalità ottimali di esercizio fisico necessitano di ulteriori chiarimenti.<sup>71</sup> La mobilizzazione postoperatoria precoce è fortemente raccomandata dalle linee guida Enhanced Recovery after Surgery (ERAS),<sup>26</sup> ma i programmi di riabilitazione

non sono attualmente parte della pratica standard dopo il trattamento chirurgico per la neoplasia del colon-retto.

I pazienti sottoposti a chirurgia colon-rettale spesso sperimentano una riduzione della capacità fisiologica e funzionale, anche in assenza di complicanze, con un conseguente impatto negativo sulla qualità della vita (QoL).<sup>25</sup> Una revisione sistematica ha evidenziato che la QoL tende a diminuire fino a sei mesi dopo il trattamento, per poi tornare a valori simili a quelli pre-trattamento entro un anno.<sup>72</sup> Si ipotizza che le diminuzioni della QoL nei primi sei mesi siano attribuibili agli effetti post-trattamento, che possono persistere per diversi mesi e includono sintomi quali affaticamento, perdita di appetito e ansia.<sup>73</sup>

Nel presente studio si è osservato che un programma di esercizio fisico home-based combinato e supervisionato, della durata di due mesi, ha significativamente migliorato la qualità di vita dei pazienti operati per neoplasia del colon-retto, rispetto al gruppo controllo. Una recente revisione Cochrane sull'impatto dell'attività fisica in pazienti con neoplasia del colon-retto non avanzato (classificata come T1-4 N0-2 M0) ha evidenziato effetti positivi dell'esercizio fisico sulla fitness aerobica, sulla fatigue e sulla qualità della vita al follow-up immediato e a breve termine.<sup>27</sup> Nel nostro studio, le analisi esplorative non parametriche hanno mostrato che il gruppo intervento ha avuto un miglioramento significativo in alcuni domini della qualità della vita, al termine del programma di esercizio

fisico (T1) e a 2 mesi dalla conclusione dello stesso (T2), rispetto al gruppo controllo. In particolare, a T1, sono stati riscontrati miglioramenti significativi nella funzione di ruolo (RF), nella funzione cognitiva (CF) e nella gestione della fatigue (FA), come rilevato dalla scala EORTC QLQ-C30. A T2, è stato osservato un ulteriore miglioramento nella funzione fisica (PF2), sempre a favore del gruppo di intervento. Dall'analisi intragruppo nel gruppo intervento i miglioramenti più significativi sono stati osservati nei primi 4 mesi dopo l'inizio dell'esercizio fisico, interessando gli items relativi alla qualità di vita, alla funzione di ruolo, alla funzione fisica, sociale ed emozionale, alla fatigue e al dolore; mentre altre scale sintomatiche hanno mostrato poche variazioni nel tempo (nausea/vomito, costipazione, diarrea e difficoltà finanziarie). Questi risultati sono in linea con le osservazioni di altri studi, che hanno documentato un'evoluzione simile nelle scale funzionali di qualità della vita, sottolineando il miglioramento predominante nella funzione di ruolo.<sup>74</sup> La funzione di ruolo riflette la capacità dell'individuo di adempiere ai propri ruoli sociali e professionali, nonostante le limitazioni imposte dalla malattia e dai trattamenti. In oncologia, il suo miglioramento è indicativo di un ripristino della partecipazione attiva alla vita quotidiana, con minori compromissioni nell'ambito lavorativo e relazionale.

Nel nostro studio, il gruppo di intervento ha mostrato una riduzione significativa della fatigue nella fase precoce post-operatoria, a 2 mesi dall'inizio dell'EF, e un

miglioramento significativo nella funzione fisica a 4 mesi dall'inizio dell'EF, rispetto alle cure standard. La fatigue è un sintomo comune, presente nel 60%-96% dei pazienti oncologici durante e dopo la chemioterapia, la radioterapia o la chirurgia, e il suo impatto nei pazienti affetti da carcinoma coloretale (CRC) è particolarmente rilevante.<sup>75,76</sup> Essa influisce negativamente sul tono dell'umore e sulla qualità di vita, interferendo con le attività quotidiane.<sup>77</sup> La letteratura indica che la capacità lavorativa percepita è inversamente correlata ai livelli di fatigue nei sopravvissuti al cancro.<sup>78</sup> I nostri risultati supportano l'evidenza che l'esercizio fisico supervisionato migliora la fatigue rispetto alle terapie convenzionali.<sup>79</sup> Tuttavia, è importante notare che un miglioramento della fatigue è stato registrato anche nel gruppo di controllo a quattro mesi dal baseline, nonostante l'assenza di un intervento riabilitativo. Questa osservazione è coerente con uno studio recente, che mostra come i livelli di fatigue nei pazienti oncologici possano diminuire spontaneamente dopo il trattamento antitumorale, anche in assenza di interventi specifici, probabilmente a causa della riduzione graduale dell'infiammazione associata al trattamento.<sup>80</sup> Pertanto, i risultati del presente studio suggeriscono che l'integrazione precoce di un programma di esercizio fisico possa svolgere un ruolo nell'accelerare la ripresa funzionale dei pazienti affetti da CRC. Questa osservazione, pur necessitando di ulteriori conferme attraverso studi prospettici e randomizzati, suggerisce che l'esercizio fisico supervisionato non solo contribuisce a mitigare i livelli di fatigue, ma potrebbe anche facilitare un recupero più rapido

e completo delle capacità fisiche, migliorando di conseguenza l'autonomia e la qualità della vita dei pazienti oncologici. È evidente che alcuni pazienti sono più predisposti a sviluppare fatigue correlata al cancro; diversi fattori di rischio sono stati già identificati, tra cui malattia in fase avanzata, sesso femminile, età giovane, tipologia di chirurgia e chemioterapia.<sup>81,82</sup> Questi fattori dovrebbero essere considerati durante la riabilitazione per identificare i pazienti che potrebbero necessitare di un monitoraggio più attento.

Studi precedenti hanno anche dimostrato che la fatigue nei pazienti oncologici è solitamente associata ad altri sintomi e condizioni, come dolore e depressione,<sup>78</sup> nonché a un calo delle funzioni cognitive.<sup>83</sup> Un recente studio longitudinale prospettico ha evidenziato che il 43% dei pazienti con neoplasia del colon-retto ha mostrato un deterioramento cognitivo poco dopo la diagnosi, in confronto al 15% dei controlli sani senza neoplasia.<sup>84</sup> Nel nostro studio, l'esercizio fisico supervisionato e combinato ha mostrato un ruolo promettente nel migliorare la funzione cognitiva, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per confermare tali effetti. È importante notare che l'item "funzione cognitiva" dell'EORTC QLQ-C30 non è specificamente progettato per misurare gli outcome cognitivi, ma viene comunque utilizzato in studi su pazienti oncologici.<sup>84,85</sup>

I risultati del nostro studio mostrano, inoltre, un miglioramento statisticamente significativo del Six-Minute Walking Test (6MWT) nel gruppo intervento rispetto

al gruppo di controllo, a 2, 4 e 6 mesi dal baseline. Il 6MWT è una misura clinicamente rilevante e validata<sup>86-88</sup> per stimare la capacità funzionale nei pazienti con carcinoma coloretale, rappresentando un metodo comune per stimare la funzionalità cardiorespiratoria (FCR) nella pratica clinica.<sup>89</sup> Sebbene non fornisca una stima accurata come il test da sforzo cardiopolmonare, la distanza percorsa durante il 6MWT è significativamente correlata alla  $VO_2$  max, che rappresenta il massimo consumo di ossigeno che un individuo può utilizzare durante un esercizio intenso. Entrambe le misure sono state associate a una ridotta morbilità post-operatoria.<sup>86</sup> La capacità di cammino misurata tramite il 6MWT è considerata un fattore di rischio modificabile per un miglior recupero post-operatorio nei pazienti sottoposti a chirurgia coloretale, dimostrando il suo valore predittivo nel contesto clinico.<sup>90</sup> Il declino funzionale dopo un intervento chirurgico è uno degli effetti avversi più noti in medicina<sup>91</sup> ed è fortemente legato all'infiammazione sistemica indotta dalla risposta allo stress chirurgico.<sup>92</sup> Studi precedenti hanno dimostrato come i programmi di preabilitazione, che includono sia esercizio aerobico che di resistenza, abbiano prodotto miglioramenti significativi nella capacità funzionale prima dell'intervento chirurgico, contribuendo a ridurre il rischio di complicanze post-operatorie.<sup>93-99</sup> Questo suggerisce che interventi fisici mirati possono avere effetti positivi sia nel periodo pre-operatorio che post-operatorio. In linea con queste evidenze, i nostri dati evidenziano come l'inizio precoce di un programma di esercizio fisico supervisionato nell'immediato post-



operatorio possa migliorare la capacità funzionale e favorire il recupero post-chirurgico nei pazienti affetti da CRC.

Oltre ai benefici sulla capacità funzionale, è emerso un miglioramento significativo nella Short Physical Performance Battery (SPPB) nel gruppo intervento rispetto alle cure standard in tutti i tempi di valutazione. La SPPB, che valuta equilibrio, mobilità e forza, è un indicatore della performance fisica e ha dimostrato di correlarsi significativamente con la sopravvivenza nei pazienti oncologici, come evidenziato in una revisione sistematica.<sup>100</sup> In particolare, un miglioramento di 1 punto nel punteggio totale della SPPB è associato a una riduzione relativa del rischio di morte del 12% nei sopravvissuti al cancro.<sup>101</sup> Inoltre, un recente studio prospettico mostra che una diminuzione della performance fisica, misurata tramite il test SPPB o la forza di presa manuale, è frequentemente riscontrata nei pazienti con cancro coloretale prima dell'intervento chirurgico e risulta correlata a un aumento delle complicanze postoperatorie. Queste correlazioni suggeriscono come i test di performance fisica potrebbero costituire strumenti prognostici, particolarmente nei pazienti anziani, che spesso presentano una condizione di fragilità.<sup>102</sup>

Dall'analisi dei dati di biomedica, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi analizzati. Tuttavia, all'interno del gruppo di intervento, si sono riscontrate variazioni significative che suggeriscono un

effetto positivo del programma di riabilitazione sulla composizione corporea e sulla funzionalità cellulare. Tra i parametri analizzati, l'angolo di fase (PhA) e l'angolo di fase standardizzato per sesso ed età hanno mostrato miglioramenti significativi nei vari tempi di valutazione, rispetto al baseline, indicando un miglioramento dell'integrità della membrana cellulare e della distribuzione dei fluidi corporei.<sup>103</sup> In popolazioni sane, il PhA varia tipicamente da 5 a 7, ma tende a diminuire con l'avanzare dell'età, a causa della perdita di massa muscolare e della modifica delle proporzioni di liquidi corporei.<sup>104</sup> Studi hanno dimostrato che valori più bassi di PhA sono correlati a un aumento della mortalità e della morbilità in vari gruppi di pazienti, evidenziando il suo valore prognostico nelle neoplasie e nelle malattie croniche, inclusi il carcinoma coloretale (CRC) e il carcinoma prostatico (PC).<sup>105-107</sup>

L'analisi dei dati di bioimpedenziometria nel gruppo di intervento ha rivelato cambiamenti significativi nella composizione corporea, in particolare una riduzione della percentuale di acqua extracellulare (ECWpct) e un incremento della percentuale di acqua intracellulare (ICWpct), associato ad un miglioramento della massa cellulare corporea (BCM) e dell'indice di massa cellulare corporea (BCMI) a T1, T2 e T3. Questi risultati possono essere interpretati positivamente, poiché un elevato contenuto di ECW è stato associato a prognosi sfavorevoli nei pazienti oncologici.<sup>108</sup> Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che un rapporto ECW/TBW elevato preoperatorio rappresenta un fattore predittivo per recidive e

scarsa sopravvivenza per CRC, indipendentemente dallo stadio TNM.<sup>109</sup> Parallelamente, un ridotto rapporto ICW/TBW, indicativo di una condizione di disidratazione cellulare e aumento della pressione osmotica extracellulare, è stato correlato ad un aumento della mortalità per tutte le cause.<sup>110</sup> Nel nostro studio, l'incremento significativo dell'ICW nel gruppo di intervento, osservato a tutti i tempi di follow-up, suggerisce un miglioramento della funzionalità cellulare e della sintesi proteica, indicativo di una ripresa tissutale e di un miglior bilancio idrico intracellulare.<sup>111,112</sup> Mentre la riduzione dell'ECW potrebbe riflettere una diminuzione dell'edema e dell'infiammazione, condizioni che sono state correlate a prognosi sfavorevoli nei pazienti oncologici.<sup>109</sup> Inoltre, l'incremento della BCM e del BCMI evidenzia un aumento della massa metabolicamente attiva, essenziale per la funzione muscolare e per il recupero post-chirurgico.

Relativamente all'indice di massa magra (FFMI), si è registrato un miglioramento significativo nel gruppo di intervento a tutti i tempi di follow-up, rispetto al baseline. Tuttavia, è importante notare che la valutazione della massa magra tramite bioimpedenziometria (BIA) è oggetto di dibattito. Sebbene uno studio abbia mostrato una buona concordanza tra la massa magra stimata con BIA e DXA, a condizione che vengano utilizzate le equazioni appropriate<sup>113</sup>, in uno studio successivo, Bärebring et al., hanno evidenziato limitazioni nell'accuratezza della BIA nel quantificare le variazioni della massa magra nei pazienti con CRC non metastatico.<sup>114</sup> Pertanto, nonostante il miglioramento del FFMI nel nostro studio

suggerisca un aumento della massa magra, è necessario considerare la variabilità dei metodi di misurazione utilizzati per garantire l'accuratezza dei risultati.

Infine, l'incremento significativo della massa muscolare scheletrica appendicolare (ASMM) a T3 nel gruppo di intervento, rispetto al baseline, è di ulteriore rilevanza clinica, in quanto l'ASMM rappresenta oltre il 75% della massa muscolare scheletrica totale e gioca un ruolo cruciale nel mantenimento delle capacità fisiche e nella funzionalità motoria. Un aumento della ASMM è correlato a miglioramenti nella mobilità e nella capacità di svolgere attività quotidiane, contribuendo a una migliore qualità della vita nei pazienti oncologici.<sup>115</sup> In contrapposizione, livelli ridotti di ASMM sono associati a fragilità, disabilità e a una riduzione della densità minerale ossea, aumentando il rischio di osteoporosi e fratture.<sup>116</sup> Questi dati suggeriscono che l'implementazione di interventi riabilitativi mirati possa avere effetti positivi sulla massa muscolare, con ripercussioni favorevoli sulla salute complessiva dei pazienti.

La fattibilità dei programmi di riabilitazione nella popolazione chirurgica, in particolare tra gli anziani con debolezza muscolare e inattività fisica, è frequentemente un tema di preoccupazione in ambito scientifico. Queste preoccupazioni sono amplificate dalla presenza di comorbidità nutrizionali, cardiovascolari e metaboliche, spesso riscontrate nei pazienti con CRC, che possono limitare la loro partecipazione attiva ai programmi di esercizio fisico. Tuttavia, recenti evidenze, tra cui quelle provenienti dallo studio POLARIS

(Predicting Optimal Cancer Rehabilitation and Supportive Care), suggeriscono che sono proprio i pazienti con la funzionalità fisica più bassa a sperimentare i maggiori benefici indotti dall'esercizio fisico, mostrando come un approccio riabilitativo mirato possa portare a risultati positivi anche in individui anziani con limitazioni fisiche.<sup>117,118</sup>

Il nostro studio ha mostrato una buona fattibilità, con un tasso di eleggibilità del 52% (56 pazienti eleggibili su 107 valutati) e un tasso di reclutamento del 44,6%, poiché 25 pazienti su 56 eleggibili hanno accettato di partecipare. Tali risultati sono in linea con studi precedenti sull'attività fisica nella neoplasia del colon-retto (37-41%)<sup>119,120</sup> e nella neoplasia della prostata (37%)<sup>121</sup>, e superiori rispetto a uno studio sulla neoplasia della mammella (19%).<sup>122</sup> Si è registrata un'ottima aderenza al programma di esercizio home-based supervisionato (98%). In letteratura, un'aderenza  $\geq 80\%$  è considerata elevata, secondo quanto indicato da studi precedenti sui pazienti oncologici.<sup>123-125</sup> I pazienti arruolati si sono dimostrati altamente motivati a partecipare alle sedute. Non sono stati osservati, inoltre, effetti avversi nel gruppo di intervento durante il periodo riabilitativo.

In questo studio sono state seguite le raccomandazioni dell'American College of Sports Medicine<sup>34</sup> e della Canadian Society for Exercise Physiology<sup>14</sup> per la tipologia, l'intensità e la durata dell'esercizio fisico. È stata adottata la modalità di esercizio supervisionato, il quale produce risultati migliori rispetto all'esercizio non supervisionato, come dimostrato dalla letteratura<sup>126</sup> Mentre la decisione di

optare per un intervento a distanza, tramite un programma di esercizio home-based supervisionato tramite telemedicina, è stata motivata dalla necessità di ridurre le barriere logistiche, come la distanza geografica, che in precedenti studi di fattibilità è stata frequentemente riportata come una delle principali cause di declino alla partecipazione.<sup>127,128</sup>

Lo studio effettuato presenta i seguenti limiti: il numero limitato di pazienti, la mancanza di randomizzazione e l'assenza di un valutatore in cieco. Sebbene i nostri risultati preliminari debbano essere interpretati con cautela, essi suggeriscono un effetto positivo dell'esercizio fisico nella fase precoce post-chirurgica dei pazienti affetti da neoplasia del colon-retto. I dati ottenuti dalle analisi descrittive ed esplorative di questo studio ci inducono a proseguire con un trial clinico randomizzato controllato per confermare i nostri risultati e verificare l'efficacia dell'intervento proposto. Negli studi futuri potrebbe essere considerata una valutazione prechirurgica dei pazienti, al fine di valutare ulteriormente la relazione tra chirurgia e deterioramento dello stato funzionale e della qualità della vita. La "peri-riabilitazione" è un campo emergente della riabilitazione oncologica e consiste in un processo di ottimizzazione pre e post-chirurgica, con l'obiettivo di migliorare la capacità funzionale dell'individuo e la sua tolleranza ad eventi stressanti, come possono essere l'intervento chirurgico e i trattamenti anti-tumorali successivi. Una fase riabilitativa precoce post-chirurgica potrebbe essere uno

strumento efficace per aiutare i pazienti a recuperare un equilibrio psico-fisico e prepararli in un modo ottimale alla gestione di ulteriori trattamenti anti-tumorali.

## **6. Conclusioni**

Il presente studio clinico sottolinea il potenziale contributo della riabilitazione nella gestione dei pazienti oncologici affetti da neoplasia del colon-retto nella fase precoce post-chirurgica. I nostri risultati indicano che un intervento riabilitativo può favorire il miglioramento degli esiti clinici e della qualità della vita in questa popolazione. L'intento è quello di avviare un trial clinico randomizzato controllato (RCT) su un campione più ampio di pazienti per valutare l'efficacia dell'intervento proposto e promuovere l'integrazione della riabilitazione nella pratica clinica standard.

## 7. Bibliografia

1. I numeri del Cancro in Italia 2023, AIOM-AIRTUM.
2. Linee guida 2020 per il trattamento del carcinoma del colon e del retto." Associazione Italiana di Oncologia Medica, 2020.
3. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1291-1305.
4. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Jan;34(1):10-32.
5. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv22-iv40.
6. Yi Y, Yang Y, Shi X, Yang X. The unmet rehabilitation needs of colorectal cancer survivors after surgery: A qualitative meta-synthesis. *Nurs Open.* 2024 Jan;11(1):e2051.
7. Arrieta H, Astrugue C, Regueme S. Effects of a physical activity programme to prevent physical performance decline in onco-geriatric patients: a randomized multicentre trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019 Mar 4.



8. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD007566.
9. Kumar A, Torres ML, Cliby WA, et al. Inflammatory and Nutritional Serum Markers as Predictors of Peri-operative Morbidity and Survival in Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37:3673-3677.
10. Meneses-Echavez JF, Correa-Bautista JE, Gonzalez-Jimenez E, et al. The effect of exercise training on mediators of inflammation in breast cancer survivors: A systematic review with meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1009-1017.
11. Khosr Khosravi, N., Stoner, L., Farajivafa, V., and Hanson, E. D. (2019). Exercise Training, Circulating Cytokine Levels and Immune Function in Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Brain Behav. Immun.* 81, 92–104.
12. Campbell, K. L., Makar, K. W., Kratz, M., Foster-Schubert, K. E., McTiernan, A., and Ulrich, C. M. (2009). A Pilot Study of Sampling Subcutaneous Adipose Tissue to Examine Biomarkers of Cancer Risk. *Cancer Prev. Res.* 2 (1), 37–42.
13. Bower JE, Ganz PA, Tao ML, et al. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5534-40.
14. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1409-26.
15. Wiseman N. The Second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective.* *Proc Nutr Soc.* 2008;67:253-6.
16. Holmes M, Chen WDF, Kroenke C, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005;293:2479–86.

17. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol.* 2008;26:3958–64.
18. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:3527–34.
19. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2006;24:3535–41.
20. Courneya KS, c CM, Stevinson C, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2009;27:4605-12.
21. Adamsen L, Quist M, Andersen C, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ.* 2009; 339:b3410.
22. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:4396–404.
23. Van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:1918-27
24. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51:2375-2390

25. Lawrence, V.A.; Hazuda, H.P.; Cornell J.E.; Pederson T.; Bradshaw, P.T.; Mulrow CD; et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2004, 199, 762 – 772.
26. Lassen, K.; Soop, M.; Nygren, J.; Cox, B.W.; Hendry, P.O.; Spies, C.; et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery. Enhanced recovery after surgery (ERAS) group recommendations. *Archives of Surgery* 2009, 144, 961-969.
27. McGettigan, M.; Cardwell, C.R.; Cantwell, M.M.; Tully M.A. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, 5:CD012864.
28. Mascherini, G.; Ringressi, M.N.; Castizo-Olier, J.; Badicu, G.; Iurrtia, A.; Stefani, L.; Galanti, G.; Taddei, A. Preliminary Results of an Exercise Program After Laparoscopic Resective Colorectal Cancer Surgery in Non-Metastatic Adenocarcinoma: A Pilot Study of a Randomized Control Trial. *Medicina (Kaunas).* 2020, 56, 78.
29. Min, J.H.; Ahn, K.Y.; Park, H.; Cho, W.; Jung, H.J.; Kim, N.K.; Jeon, J.Y. The Effect of Post-operative Exercise in Colorectal Cancer Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (RCT) Study. *Asian Oncol. Nurs.* 2017, 17, 29.
30. Awasthi, R.; Minnella, E.M.; Ferreira, V.; Ramanakumar, A.V.; Scheede-Bergdahl, C.; Carli, F. Supervised exercise training with multimodal pre-habilitation leads to earlier functional recovery following colorectal cancer resection. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2019, 63, 461–467.
31. Gillis, C.; Li, C.; Lee, L.; Awasthi, R.; Augustin, B.; Gamsa, A.; Liberman, A.S.; Stein, B.; Charlebois, P.; Feldman, L.S.; et al. Prehabilitation versus rehabilitation: A randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology* 2014, 121, 937–947.

32. Human, D.: Declaration of Helsinki. *Lancet* 357, 236, 2001.
33. McNair KM, Zeitlin D, Slivka AM, Lequerica AH, Stubblefield MD. Translation of Karnofsky Performance Status (KPS) for use in inpatient cancer rehabilitation. *PM R*. 2023 Jan;15(1):65-68.
34. Canadian Society for Exercise Physiology. *Canadian Physical Activity Guidelines*. Ottawa, Canada: Canadian Society for Exercise Physiology, 2011.
35. Van Waart, H.; Stuiver, M.M.; van Harten, W.H.; et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2015, 33, 1918-1927.
36. van Vulpen, J.K., Siersema P.D.; van Hillegersberg, R. et al. Physical Exercise Following Esophageal Cancer Treatment (PERFECT) study: design of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2017, 17, 552.
37. Courneya, K.S.; Friedenreich, C.M.; Quinney, H.A.; et al. A Randomized Trial of Exercise and Quality of Life in Colorectal Cancer Survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003, 12, 347-357.
38. Karvonen, M.J. The effects of training on heart rate: A longitudinal study. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn*. 1957, 35, 307–315.
39. Borg, G.: *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. Champaign, IL, Human Kinetics, 1998.
40. Mayhew, J.L.; Prinster, J.L.; Ware, J.S.; Zimmer, D.L.; Arabas, J.R.; Bembem, M.G.; Muscular endurance repetitions to predict bench press strength in men of different training levels. *J Sports Med Phys Fitness* 1995, 35, 108–113.
41. Aaronson, N.K.; Ahmedzai, S.; Bergman, B.; et al. The European Organization for Research and Treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993, 85, 365–76.

42. Unver, B.; Kahraman, T.; Kalkan, S.; Yuksel, E.; Karatosun, V. Reliability of the six-minute walk test after total hip arthroplasty. *Hip Int* 2013, 23, 541–545.
43. Moriello, C.; Mayo N.E.; Feldman, L.; Carli F. Validating the six-minute walk test as a measure of recovery after elective colon resection surgery. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89:1083–1089.
44. Pecorelli, N.; Fiore, J.F Jr.; Gillis, C.; 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.
45. Laboratories ATSCoPSfCPF (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166:111–117
46. Guralnik, J.M.; Simonsick, E.M.; Ferrucci, L.; et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994, 49, M85–
47. Luna-Heredia, E.; Martín-Pena, G.; Ruiz-Galiana, J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005, 24, 250-258.
48. Bohannon, R.W. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther* 2007, 30, 28-30.
49. Budziareck, M.B.; Roig Pureza Duarte, R.; Barbosa-Silva, M.C.G. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subject. *Clin Nutr* 2008, 27, 357-362.
50. Schlüssel, M.M.; dos Anjos L.A.; Teixeira, M.; et al. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study. *Clinical Nutrition* 2008, 27, 601607.
51. Cederholm, T.; Barazzoni R.; Austin P.; et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017, 36, 49–64.

52. Kuchnia, A.; Earthman, C.; Teigen, L.; et al. Evaluation of bioelectrical impedance analysis in critically ill patients: results of a multicenter prospective study, JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 2017, 41, 1131–1138.
53. Dehghan, M.; Merchant, A.T. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? Nutr. J. 2008, 7, 26.
54. Cruz-Jentoft, A.J.; et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010.
55. Castizo-Olier, J.; Irurtia, A.; Jemni, M.; Carrasco-Marginet M.; Fernandez-Garcia, R.; Rodriguez F.A. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in sport and exercise: Systematic review and future perspectives. PLoS ONE. 2018;13:e0197957.
56. Rinninella, E.; Ruggiero, A.; Maurizi, P.; et al. Clinical tools to assess nutritional risk and malnutrition in hospitalized children and adolescents. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017, 21, 2690-2701.
57. Gupta, D.; Lammersfeld, C.A.; Burrows, J.L.; et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. Am J Clin Nutr. 2004, 80, 1634-1638.
58. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361-70.
59. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research. 1989;28: 193–213.
60. Grandner MA, Kripke DF, Yoon IY; et al. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. Sleep and biological rhythms. 2006; 4(2): 129–139.
61. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004, 240:205-213.
62. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. Med Sci Sports Exerc 2003;35:1846–52.

63. Cheema B, Gaul CA, Lane K, et al. Progressive resistance training in breast cancer: A systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109:9-26.
64. Galvão DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:899-909.
65. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: A systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:3830-42.
66. Kuchinski AM, Reading M, Lash AA. Treatment-related fatigue and exercise in patients with cancer: A systematic review. *Medsurg Nurs.* 2009;18:174-80.
67. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 15;(8):CD008465.
68. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: Multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013 4;105:1821-32.
69. Baumann FT, Bloch W, Weissen A, et al. Physical activity in breast cancer patients during medical treatment and in the aftercare: A review. *Breast Care (Basel).* 2013;8:330-4.
70. McGettigan, M.; Cardwell, C.R.; Cantwell, M.M.; Tully, M.A. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev,* 2020, 5: CD012864.
71. Shim, Y.J.; Kim, H.J.; Oh, S.C.; Lee, S.I.; Choi, S.W.; Exercise during adjuvant treatment for colorectal cancer: treatment completion, treatment-related toxicities, body composition, and serum level of adipokines. *Cancer Manag Res.* 2019, 11, 5403-5412.

72. Cabilan, C.J.; Hines, S. The short-term impact of colorectal cancer treatment on physical activity, functional status and quality of life: A systematic review. *JBIC Database Syst. Rev. Implement. Rep.* 2017, 15, 517–566.
73. Thong, M.S.; Mols, F.; Wang, X.S.; Lemmens, V.E.; Smilde, T.J.; van de Poll-Franse, L.V. Quantifying fatigue in (long-term) colorectal cancer survivors: A study from the population-based Patient Reported Outcomes Following Initial treatment and Long term Evaluation of Survivorship registry. *Eur. J. Cancer* **2013**, 49, 1957–1966
74. Vlaski T, Slavic M, Caspari R, Fischer H, Brenner H, Schöttker B. Development Trajectories of Fatigue, Quality of Life, and the Ability to Work among Colorectal Cancer Patients in the First Year after Rehabilitation-First Results of the MIRANDA Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 13;15(12):3168.
75. Xian, X.; Zhu, C.; Chen, Y.; Huang, B.; Xu, D. A longitudinal analysis of fatigue in colorectal cancer patients during chemotherapy. *Support. Care Cancer* **2021**, 29, 5245–5252.
76. Swiatkowski,F.;Górnicki,T.;Bułdys´K.;Chabowski,M.TheQualityofLifeofPatients withSurgicallyTreatedColorectalCancer: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* **2022**, 11, 6211.
77. Stone, P.C.; Minto, O. Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer* 2008, 44, 1097-1104.
78. Curt, G.A.; Breitbart, W.; Cella, D.; Groopman, J.E.; Horning, S.J.; Itri, L.M.; et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *The Oncologist* 2000, 5, 353-360
79. Meneses-Echávez, J.F.; González-Jiménez, E.; Ramírez-Vélez, R. Effects of Supervised Multimodal Exercise Interventions on Cancer-Related Fatigue: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2015;2015:328636.



80. Poort, H.; Peters, M.; van der Graaf, W.; Nieuwkerk, P.; van de Wouw, A.; der Sanden, M.N.-V.; Bleijenberg, G.; Verhagen, C.; Knoop, H. Cognitive behavioral therapy or graded exercise therapy compared with usual care for severe fatigue in patients with advanced cancer during treatment: A randomized controlled trial. *Ann. Oncol.* 2020, 31, 115–122.
81. Laghousi, D.; Jafari, E.; Nikbakht, H.; Nasiri, B.; Shamshirgaran, M.; Aminisani, N. Gender differences in health-related quality of life among patients with colorectal cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 2019, 10, 453–461.
82. Huang, S.-T.; Ke, X.; Yu, X.-Y.; Wu, Y.-X.; Huang, Y.-X.; Liu, D. Risk factors for cancer-related fatigue in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Support. Care Cancer* 2022, 30, 10311–10322.
83. Wolvers, M.D.J.; Leensen, M.C.J.; Groeneveld, I.F.; Frings-Dresen, M.H.W.; De Boer, A.G.E.M. Longitudinal Associations Between Fatigue and Perceived Work Ability in Cancer Survivors. *J. Occup. Rehabil.* **2018**, 29, 540–549.
84. Vardy, J.; Dhillon, H.M.; Pond, G.R.; et al. Cognitive function and fatigue after diagnosis of colorectal cancer, *Ann Oncol.* 2014, 25, 2404–2412.
85. Stone, P.C.; Minto, O. Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer* 2008, 44, 1097-1104.
86. Lee, L. 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* 68, 811–816 (2013).
87. Santa Mina, D. et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Physiother. U. K.* 100, 196–207 (2013).
88. Shulman, M. A. et al. Using the 6-minute walk test to predict disability-free survival after major surgery. *Br. J. Anaesth.* 122, 111–119 (2019).
89. Moriello, C., Mayo, N. E., Feldman, L. & Carli, F. Validating the Six-Minute Walk Test as a Measure of Recovery After Elective Colon Resection Surgery. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89, 1083–1089 (2008).

90. Li, C. et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: A pilot study. *Surg. Endosc.* 27, 1072–1082 (2013).
91. Christensen T, Kehlet H. Postoperative fatigue. *World J Surg.* 1993 Mar-Apr;17(2):220-5.
92. Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth.* 2015 Feb;62(2):110-9.
93. Northgraves, M. J. et al. Feasibility of a novel exercise prehabilitation programme in patients scheduled for elective colorectal surgery: a feasibility randomised controlled trial. *Support. Care Cancer* 28, 3197–3206 (2020).
94. Bousquet-Dion, G. et al. Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial. *Acta Oncol.* 57, 849–859 (2018).
95. Minnella, E. M. et al. Effect of two different pre-operative exercise training regimens before colorectal surgery on functional capacity: A randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 37, 969–978 (2020). Page 21/25
96. Gillis, C. et al. Prehabilitation versus Rehabilitation: A Randomized Control Trial in Patients Undergoing Colorectal Resection for Cancer. *Anesthesiology* 122, 1438 (2015).
97. Karlsson, E. et al. Feasibility of preoperative supervised home-based exercise in older adults undergoing colorectal cancer surgery – A randomized controlled design. *PLoS ONE* 14, 1–21 (2019).
98. Li, C. et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: A pilot study. *Surg. Endosc.* 27, 1072–1082 (2013).
99. Van Rooijen, S. J. et al. Making Patients Fit for Surgery: Introducing a Four Pillar Multimodal Prehabilitation Program in Colorectal Cancer. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 98, 888–896 (2019).
100. Verweij, N. M., Schiphorst, A. H. W., Pronk, A., van den Bos, F., & Hamaker, M. E. (2016). Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review. *Acta Oncologica*, 55(12), 1386–1391.
101. Brown JC, Yang S, Compton SLE, Campbell KL, Cespedes Feliciano EM, Quinney S, Sternfeld B, Caan BJ, Meyerhardt JA, Schmitz KH. Effect of resistance training on physical function during chemotherapy in colon cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2024 Jul 1;8(4):pkae058.

102. Sánchez-Torralvo FJ, González-Poveda I, García-Olivares M, Porrás N, Gonzalo-Marín M, Tapia MJ, Mera-Velasco S, Toval-Mata JA, Ruiz-López M, Carrasco-Campos J, Santoyo-Santoyo J, Oliveira G. Poor Physical Performance Is Associated with Postoperative Complications and Mortality in Preoperative Patients with Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1484.
103. Barbosa-Silva M.C.G., Barros A.J., Wang J., Heymsfield S.B., Pierson R.N. Bioelectrical impedance analysis: Population reference values for phase angle by age and sex. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;82:49–52.
104. Norman K., Stobäus N., Pirlich M., Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin. Nutr.* 2012;31:854–861.
105. Norman K., Stobäus N., Zocher D., Bosy-Westphal A., Szramek A., Scheufele R., Smoliner C., Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;92:612–619.
106. Gupta D., Lammersfeld C.A., Burrows J.L., Dahlk S.L., Vashi P.G., Grutsch J.F., Hoffman S., Lis C.G. Bioelectrical Impedance Phase Angle in Clinical Practice: Implications for Prognosis in Advanced Colorectal Cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:1634–1638.
107. Gupta D., Lis C.G., Dahlk S.L., Vashi P.G., Grutsch J.F., Lammersfeld C.A. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br. J. Nutr.* 2004;92:957–962.
108. Crawford GB, Robinson JA, Hunt RW, Piller NB, Esterman A. Estimating survival in patients with cancer receiving palliative care: is analysis of body composition using bioimpedance helpful? *J Palliat Med.* 2009;12:1009–1014
109. Horino T, Tokunaga R, Miyamoto Y, Akiyama T, Daitoku N, Sakamoto Y, Ohuchi M, Ogawa K, Yoshida N, Baba H. Extracellular water to total body water ratio, a novel predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2023 Aug 8;8(1):98-106.
110. Lin SQ, Xie HL, Ge YZ, Ruan GT, Zhang Q, Song MM, Zhang HY, Zhang X, Li XR, Tang M, Shen X, Song CH, Li W, Shi HP. Association between systemic inflammation and water composition and survival in colorectal cancer. *Front Oncol.* 2022 Oct 24;12:896160.

111. Lorenzo I, Serra-Prat M, Yebenes JC. The role of water homeostasis in muscle function and frailty: A review. *Nutrients* (2019) 11.
112. Serra-Prat M, Lorenzo I, Palomera E, Ramirez S, Yebenes JC. Total body water and intracellular water relationships with muscle strength, frailty and functional performance in an elderly population. *J Nutr Health Aging* (2019) 23:96–101.
113. Ræder H., Kværner A.S., Henriksen C., Florholmen G., Henriksen H.B., Bøhn S.K., Paur I., Smeland S., Blomhoff R. Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clin. Nutr.* 2017;37:292–300.
114. Bärebring L., Kværner A.S., Skotnes M., Henriksen H.B., Skjetne A.J., Henriksen C., Ræder H., Paur I., Bøhn S.K., Wiedswang G., et al. Use of bioelectrical impedance analysis to monitor changes in fat-free mass during recovery from colorectal cancer– a validation study. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2020;40:201–207.
115. Malmstrom TK, Miller DK, Herning MM, Morley JE. Low appendicular skeletal muscle mass (ASM) with limited mobility and poor health outcomes in middle-aged African Americans. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013 Sep;4(3):179-86.
116. Xu X, Xu N, Wang Y, Chen J, Chen L, Zhang S, Chen J, Deng H, Luan X, Shen J. The longitudinal associations between bone mineral density and appendicular skeletal muscle mass in Chinese community-dwelling middle aged and elderly men. *PeerJ.* 2021 Jan 19;9:e10753.
117. Minnella EM, Awasthi R, Gillis C, et al. Patients with poor baseline walking capacity are most likely to improve their functional status with multimodal prehabilitation. *Surgery.* 2016;160:1070–1079.
118. Buffart LM, Sweegers MG, May AM, et Al. Targeting Exercise Interventions to Patients With Cancer in Need: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Nov 1;110(11):1190-1200.
119. Courneya, K.S.; Friedenreich, C.M.; Quinney, H.A.; Fields, A.L.A.; Jones, L.W.; Fairey, A.S. A Randomized Trial of Exercise and Quality of Life in Colorectal Cancer Survivors. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2003, 12, 347-357.
120. Van Waart, H.; Stuiver, M.M.; van Harten, W.H.; Geleijn, E.; de Maaker-Berkhof, M.; Schrama, J.; et al. Recruitment to and pilot results of the PACES randomized

- trial of physical exercise during adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2018, 33, 29-40.
121. Segal, R.J.; Reid, R.D.; Courneya, K.S.; Sigal, R.J; Kenny, G.P.; Prud'Homme, D.G.; et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27, 344-351.
122. Daley AJ, Crank H, Mutrie, N.; Saxton, J.M.; Coleman, R. Randomised trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; *Contemp Clin Trials.* 2007, 28, 603-13.
123. Courneya KS, et al. Predictors of supervised exercise adherence during breast cancer chemotherapy. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008;**40**:1180–1187.
124. Kampshoff CS, et al. Participation in and adherence to physical exercise after completion of primary cancer treatment. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2016;**13**:100.
125. Karlsson E, et al. Feasibility of preoperative supervised home-based exercise in older adults undergoing colorectal cancer surgery—A randomized controlled design. *PLoS ONE.*
126. Kraemer MB, Priolli DG, Reis IGM, Pelosi AC, Garbuio ALP, Messias LHD. Home-based, supervised, and mixed exercise intervention on functional capacity and quality of life of colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Feb 15;12(1):2471.
127. Heitkamp M, Spanier B, von Korn P, Knapp S, Groß C, Haller B, Halle M. Feasibility of a 12-Month Exercise Intervention in Postsurgical Colorectal Cancer Patients. *Transl Sports Med.* 2023 Jan 20;2023:4488334.
128. Ormel HL, van der Schoot GGF, Sluiter WJ, Jalving M, Gietema JA, Walenkamp AME. Predictors of adherence to exercise interventions during and after cancer treatment: A systematic review. *Psychooncology.* 2018 Mar;27(3):713-724.