食道癌患者の周術期における身体機能と 倦怠感および健康関連QOLの関連

*Associations between Perioperative Physical Function, Fatigue and Health-related
Quality of Life of Patients with Esophageal Cancer*

牧浦 大祐^{1,2)} 小野 玲¹⁾ 井上 順一朗²⁾ 柏 美由紀²⁾ 宇佐美 眞¹⁾
中村 哲³⁾ 今西 達也³⁾ 黒田 大介³⁾ 三浦 靖史¹⁻³⁾

DAISUKE MAKIURA^{1,2)}, REI ONO¹⁾, JUNICHIRO INOUE²⁾, MIYUKI KASHIWA²⁾, MAKOTO USAMI¹⁾
TETSU NAKAMURA³⁾, TATSUYA IMANISHI³⁾, DAISUKE KURODA³⁾, YASUSHI MIURA¹⁻³⁾

¹⁾ Kobe University Graduate School of Health Sciences: 7-10-2 Tomogaoka, Suma, Kobe, 654-0142, Japan.

TEL+81 78-792-2555 E-mail: d.makiura@gmail.com

²⁾ Division of Rehabilitation Medicine, Kobe University Hospital

³⁾ Kobe University Graduate School of Medicine

Rigakuryoho Kagaku 27(4): 469-474, 2012. Submitted Feb. 16, 2012. Accepted Mar. 28, 2012.

ABSTRACT: [Purpose] Most cancer treatments have adverse effects, including poor physical function, fatigue, and low health-related quality of life (HRQOL). In this study, the associations among physical function, fatigue, and HRQOL of cancer patients in the perioperative period was investigated. [Methods] Forty-five patients with esophageal cancer scheduled for esophagectomy were enrolled in this study. Physical function was assessed with the 6-minute walk test (6MWT). Fatigue was measured with the Cancer Fatigue Scale (CFS) questionnaire. HRQOL was measured with the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) questionnaire. [Results] Both physical function and HRQOL decreased after esophagectomy, while CFS increased. The decrease of 6MWT distance was significantly associated with the increase in the CFS physical function subscale ($r=-0.29$) and the decrease in HRQOL physical function subscale ($r=0.31$). [Conclusions] Our results suggest that maintenance of exercise endurance in the perioperative period may minimize the increase of fatigue and the decrease of HRQOL of patients after surgery for esophageal cancer.

Key words: Esophageal cancer, Health-related quality of life, Physical function

要旨:〔目的〕食道癌患者の周術期の身体機能と倦怠感、健康関連QOLの関連を検討した。〔方法〕食道切除再建術を施行した食道癌患者45名を対象に、6分間歩行距離と倦怠感、健康関連QOLを術前と退院時に評価し、それぞれの変化の相関を検討した。倦怠感にはCancer Fatigue Scale (CFS)、健康関連QOLはFunctional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)により評価した。〔結果〕6分間歩行距離の低下は、身体的倦怠感の増加と負の相関を示し($r=-0.29$)、身体的健康感の低下と正の相関を示した($r=0.31$)。〔結語〕食道癌患者の周術期において、全身持久力低下が小さいほど倦怠感の増加や健康関連QOLの低下が小さいことが示唆された。

キーワード: 食道癌、健康関連QOL、身体機能

¹⁾ 神戸大学大学院 保健学研究科: 神戸市須磨区友が丘7-10-2 (〒654-0142) TEL 078-792-2555

²⁾ 神戸大学医学部附属病院 リハビリテーション部

³⁾ 神戸大学大学院医学研究科

I. はじめに

癌は日本人の死亡原因の第一位であり、疾病対策上の最重要課題である¹⁾。近年、診断・治療技術の進歩により、癌患者の5年生存率は着実に改善を示し^{1,2)}、癌生存者の増加に伴い、癌は治療できる疾患として「癌と共存」する時代になりつつある。しかし、治療から2年以上が経過した後も癌患者は、身体的・精神的消耗を含む衰弱として特徴づけられる主観的症状である倦怠感を有し、医療評価のためのQOLとして、個人の健康に由来する事項に限定した概念とされるHealth-related quality of life（健康関連QOL）が低下していることが報告されており³⁻⁵⁾、倦怠感と健康関連QOLの低下が癌治療における課題となっている。Courneyaら⁶⁾は、倦怠感が低く、健康関連QOLが高い癌生存者ほど運動習慣が活発であることを報告しており、Mosherら⁷⁾は、健康関連QOLが高い癌生存者ほど身体活動が高く、食事摂取量が多いことを報告している。さらに、癌患者の倦怠感と健康関連QOL、特に身体機能に関する下位尺度は生存期間との関連性が報告されており⁸⁻¹¹⁾、Djarvら¹²⁾は根治療法直後6ヶ月の身体機能に関する健康関連QOLの回復が良好なほど死亡リスクが低くなることを報告している。これらは倦怠感や健康関連QOLが、身体活動や食生活と関連し、生存期間に影響を与える可能性を示唆しており、癌患者の倦怠感と健康関連QOL維持の重要性が伺える。

近年、乳癌や前立腺癌を中心に、様々な癌患者で運動介入効果の検証が行われており、運動介入によって癌患

者の倦怠感や健康関連QOLが改善することが報告されている¹³⁻¹⁶⁾。これらは癌患者の身体機能が倦怠感や健康関連QOLと深く結び付いている可能性を示唆しているが、対象は治療後ある程度時間が経過した癌生存者に限られている。そのため、癌の周術期においては、廃用症候群予防や機能回復、活動性の向上を目的としてリハビリテーションが実施されているが、周術期の身体機能変化に関する報告は少なく、それらと倦怠感、健康関連QOLとの関連性は明らかになっていない。そこで本研究では、食道切除再建術患者を対象に周術期の身体機能、倦怠感、健康関連QOLの変化を測定し、それらの関連性を検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

対象者は2008年4月から2010年7月までの間に、神戸大学医学部附属病院食道胃腸外科にて、食道癌に対して食道切除再建術を施行し、周術期リハビリテーションを実施した患者で、術後早期死亡例、認知機能低下によるコミュニケーション不良例を除いた80名（男性70名、女性10名、年齢 65.5 ± 8.5 歳）とした。周術期リハビリテーションは、術前から退院までの期間に、入院中は理学療法士指導の下、外来通院中は自宅での自主トレーニングとして、呼吸訓練、上下肢筋力トレーニング、有酸素性運動を実施した。その詳細は我々の先行研究に示している¹⁷⁾。本研究では、対象者の中から測定変数に欠損が存在する35名を除いた45名で解析を実施した。表1に

表1 対象者の基本属性 (N=45)

年齢 (歳)		63.5 ± 8.5
性		
	男性, n (%)	37 (82.2)
	女性, n (%)	8 (17.8)
Body Mass Index (kg/m ²)		21.0 ± 2.9
Brinkman Index †		520 (0-900)
血清アルブミン値 (g/dl)		3.8 ± 0.5
TNM分類		
	I, n (%)	15 (33.3)
	II, n (%)	13 (28.9)
	III, n (%)	14 (31.1)
	IV, n (%)	3 (6.7)
術前化学放射線療法 あり, n (%)		24 (53.3)
開胸操作あるいは開腹操作の有無 あり, n (%)		13 (28.9)
手術時間 (分)		625.0 ± 107.6
出血量 (ml) †		518 (285-716)
術後呼吸器合併症の有無 あり, n (%)		5 (11.1)
術後在院日数 (日)		37.5 ± 20.5

平均値 ± 標準偏差

† 中央値 (四分位値)

45名の基本属性を示す。なお、解析を実施した45名(年齢 63.5 ± 8.5 歳)は、欠損により脱落した35名(年齢 68.2 ± 7.8 歳)と比べ高齢であったが、その他の基本属性に、統計学的な有意差は存在しなかった。対象者全員に本研究の主旨を説明し、同意を得て実施した。

2. 方法

基本属性として年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、喫煙指数(一日平均喫煙本数×喫煙年数)であるBrinkman Index (BI)、血清アルブミン値、癌の進行度分類(TNM分類)、術前化学放射線療法実施の有無、開胸・開腹操作の有無、手術時間、出血量、術後30日以内に発生した呼吸器合併症(肺炎、呼吸不全)の有無、術後在院日数を調査した。

身体機能と倦怠感、健康関連QOLは術前と退院時の2回測定した。身体機能評価として握力、等尺性膝伸展筋力、6分間歩行距離を測定した。握力の測定にはデジタル握力計Grip-D®(竹井機器工業株式会社)を使用し、静止立位で肘関節伸展位、前腕回内回外中間位にて左右各2回測定した。2回のうち成績の良い値を採用し、左右の平均値を解析に使用した。等尺性膝伸展筋力の測定にはハンドヘルドダイナモメーターmicroFET2®(NIHON MEDIX)を用い、端座位にて膝関節90度屈曲位での等尺性膝伸展筋力を測定した¹⁸⁾。等尺性膝伸展筋力も握力と同様に左右各2回測定し、左右の成績の良い値の平均値を解析に使用した。6分間歩行では、最大努力下での6分間の歩行距離を測定した。6分間歩行の測定はAmerican Thoracic Societyのガイドライン¹⁹⁾に準じて行い、測定環境として30mの歩行路を確保できなかったため歩行路を10mに変更して実施した。

倦怠感の評価にはCancer Fatigue Scale (CFS)を使用した²⁰⁾。CFSは身体的倦怠感、精神的倦怠感、認知的倦怠感の3つの下位尺度とそれらを合計した総合的倦怠感から構成され、多面的に倦怠感の評価が可能である。CFSは15項目の質問項目からなり、それぞれ1(いいえ)から5(とても)の5段階で回答する。得点は最低0点から最高で60点であり、得点が高いほど倦怠感が強いとされる。先行研究ではカットオフ値が19点となっており、19点以上で日常生活活動の障害となるほどの強い倦怠感を有するとしている²¹⁾。

健康関連QOLの評価にはFunctional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)を使用した²²⁾。FACT-Gは27項目からなる質問紙で、身体的健康感、社会・家族的健康感、心理的健康感、機能的健康感の4つの下位尺度から構成される。各質問項目は0(全くあてはまらない)から4(非常によくあてはまる)の5段階で回答され、下位尺度を合計した総合的健康感最低0点から最高で108点であり、得点が高いほど良好なQOLとされる。先行研究では、FACT-G総合的健康感

の4点の差は、貧血やEastern Cooperative Oncology GroupのPerformance Status変化と関連する臨床的に意味のある最小の差(minimal clinically important differences; MCID)であると報告されている²³⁾。

術前と退院時の身体機能、倦怠感、健康関連QOLについて正規性を確認し、術前と退院時の比較にpaired t-testを使用した。身体機能変化と倦怠感、健康関連QOL変化との関係を検証するために、身体機能の変化率(退院時評価値/術前評価値×100 [%])を求め、それらと身体的倦怠感、総合的倦怠感、FACT-Gの身体的健康感、総合的健康感の変化量(退院時評価値－術前評価値)からPearsonの相関係数を求めた。統計解析にはJMP ver 8.0.1 (SAS institute Japan)を用い、5%未満を統計学的有意とした。

III. 結果

術前と退院時における身体機能、倦怠感、健康関連QOLの変化を表2に示す。身体機能はすべて術前に比べ退院時に有意に低下しており、それぞれの変化率は、握力は90.6% (術前/退院時; $31.6 \pm 8.2 / 28.6 \pm 7.8$ kg, $p<0.01$)、等尺性膝伸展筋力は85.7% ($224.8 \pm 59.6 / 189.6 \pm 54.3$ N, $p<0.01$)、6分間歩行は93.9% ($428.3 \pm 83.2 / 396.1 \pm 74.6$ m, $p<0.01$)であった。

倦怠感身体的倦怠感($4.4 \pm 4.0 / 8.4 \pm 6.2$ 点, $p<0.01$)、総合的倦怠感($15.8 \pm 7.5 / 20.0 \pm 9.6$ 点, $p<0.01$)は有意に増加していたが、精神的倦怠感($7.8 \pm 3.3 / 8.1 \pm 3.5$ 点, $p=0.63$)、認知的倦怠感($3.6 \pm 2.7 / 3.5 \pm 3.4$ 点, $p=0.91$)の変化は小さく、統計学的に有意な変化ではなかった。解析対象者の半数以上24人(53.3%)

表2 術前と退院時における身体機能、倦怠感、健康関連QOLの変化

	術前	退院時
握力 (kg) *	31.6 ± 8.2	28.6 ± 7.8
等尺性膝伸展筋力 (N) *	224.8 ± 59.6	189.6 ± 54.3
6分間歩行 (m) *	428.3 ± 83.2	396.1 ± 74.6
Cancer Fatigue Scale (点)		
身体的倦怠感 *	4.4 ± 4.0	8.4 ± 6.2
精神的倦怠感	7.8 ± 3.3	8.1 ± 3.5
認知的倦怠感	3.6 ± 2.7	3.5 ± 3.4
総合的倦怠感 *	15.8 ± 7.5	20.0 ± 9.6
Functional Assessment of Cancer Therapy-General (点)		
身体的健康感 *	22.3 ± 5.1	18.8 ± 4.9
社会・家族的健康感 *	17.2 ± 4.4	15.9 ± 5.4
心理的健康感 *	16.8 ± 3.9	18.4 ± 4.3
機能的健康感 *	16.8 ± 6.8	14.4 ± 5.8
総合的健康感 *	73.1 ± 12.2	67.6 ± 13.1

平均値±標準偏差

* $p<0.05$

表3 身体機能変化と倦怠感、健康関連QOL変化とのPearsonの相関係数

握力		
CFS	身体的倦怠感	-0.22
	総合的倦怠感	-0.14
FACT-G	身体的健康感	0.13
	総合的健康感	0.11
等尺性膝伸展筋力		
CFS	身体的倦怠感	-0.13
	総合的倦怠感	-0.10
FACT-G	身体的健康感	0.12
	総合的健康感	0.26
6分間歩行		
CFS	身体的倦怠感 *	-0.29
	総合的倦怠感	-0.23
FACT-G	身体的健康感 *	0.31
	総合的健康感	0.05

* p<0.05

は、退院時に日常生活活動に影響を与えるほどの強い倦怠感(CFS総合的倦怠感 ≥ 19 点)を有していた。

健康関連QOLは、術前に比べ退院時に低下する傾向にあり、解析対象者の半数以上25人(55.6%)が臨床的に重要な健康関連QOLの低下(FACT-G総合的健康感変化 ≤ -4)を示した。各下位尺度の変化は、身体的健康感($22.3 \pm 5.1 / 18.8 \pm 4.9$ 点, $p<0.01$)、社会・家族的健康感($17.2 \pm 4.4 / 15.9 \pm 5.4$ 点, $p=0.03$)、機能的健康感($16.8 \pm 6.8 / 14.4 \pm 5.8$ 点, $p=0.04$)、総合的健康感($73.1 \pm 12.2 / 67.6 \pm 13.1$ 点, $p<0.01$)は術前に比べ退院時に有意に低下していたが、心理的健康感には術前に比べ退院時に有意に増加していた($16.8 \pm 3.9 / 18.4 \pm 4.3$ 点, $p=0.01$)。

身体機能変化と倦怠感、健康関連QOL変化とのPearsonの相関係数を表3に示す。6分間歩行の変化率は、身体的倦怠感変化(相関係数 $r=-0.29$, $p=0.03$)と身体的健康感変化($r=0.31$, $p=0.03$)と有意な相関を示した。その他の変数間の関係は、統計学的に有意な相関関係ではなかった。

IV. 考 察

本研究では、食道癌患者の周術期における身体機能、倦怠感、健康関連QOLの変化と、身体機能変化と倦怠感、

健康関連QOL変化の関係性を検討した。術前から退院にかけて、倦怠感は増加し、健康関連QOLは低下し、それらの変化は身体機能の低下と相関関係にあった。

術前と退院時の比較では、握力や等尺性膝伸展筋力、6分間歩行距離はすべて有意に低下し、術前の85.1~92.6%であった。一方、倦怠感は有意に増加し、健康関連QOLは有意に低下していた。さらに、半数以上の症例では、退院時に日常生活活動に影響を与えるほどの強い倦怠感を有しており、周術期にMCIDを超える健康関連QOLの低下を示した。Lagergrenら⁵⁾は、食道切除術後1.5ヶ月目の倦怠感と健康関連QOLは術前よりも不良であり、健康関連QOLは術後12ヶ月の時点でも術前レベルまで改善しないことを報告している。また、Blazebyら²⁴⁾も、術後6週目の倦怠感と健康関連QOLは術前よりも不良であり、術前レベルまでの健康関連QOLの改善は、術後半年以上かかることを報告している。これらの結果から、食道切除再建術を施行した食道癌患者は、日常生活活動に影響を与えるほどの強い倦怠感と健康関連QOLの低下を有したまま退院を迎えており、退院後の生活に長期的に影響を与える可能性が示唆された。本研究では、周術期の健康関連QOLは有意に低下していたが、興味深いことに心理的健康感だけは有意に増加していた。先行研究においても、術後の健康関連QOLの心理面の下位尺度は、術前に比べ有意な低下を認めなかったとするものや、増加したとする報告もあり^{5,24-26)}、心理面の健康関連QOLは他の下位尺度と異なる変化を示すことが推察される。癌患者は、診断において大きな心理的ストレスを受けるが、周術期には根治が得られたことにより心理的健康感が改善する可能性が考えられるが、本研究からその理由を検討するには限界がある。

倦怠感と健康関連QOLの変化は、どちらも身体面に関する下位尺度の変化が大きく影響を与えており、倦怠感と健康関連QOLそれぞれの身体面の下位尺度変化は、6分間歩行距離の変化率と有意な相関を示した。これらは周術期の全身持久力変化が、倦怠感や健康関連QOL変化と関連していることを示しており、全身持久力が維持できているほど、倦怠感の増加は小さく、健康関連QOLの低下は小さいことを示している。乳癌患者を対象に、有酸素運動を実施した先行研究でも、全身持久力の指標である最高酸素摂取量の増加は、倦怠感および健康関連QOLの改善と関連することを報告している^{13,27)}。今回、握力や等尺性膝伸展筋力の変化は、健康関連QOLの変化と有意な相関関係を認めなかった。乳癌患者を対象に、筋力トレーニングを実施した先行研究においては、介入群の筋力変化と、健康関連QOL変化との関連については一致した見解が得られていないが、除脂肪体重の変化は健康関連QOLの変化と相関を示すことで一致している^{14,27)}。以上より、周術期の倦怠感と健

健康関連QOL変化は、上肢や下肢の筋力といった局所的な変化とは関連が弱く、除脂肪体重や全身持久力といった全身的な変化との関連が強いことから、周術期の身体機能の維持の重要性が示唆された。

本研究の限界として、術前評価の評価時期が一定していないことがあげられる。Blazebyら²⁴⁾は、補助療法実施中やその後の手術までの期間に、健康関連QOLは変動することを報告しており、術前評価時期が今回の結果に影響を与えている可能性が考えられる。そのため今後は評価時期を一定にして検討することが必要である。またリハビリテーション実施の有無による倦怠感、健康関連QOL変化の違いと、リハビリテーションが退院後の倦怠感、健康関連QOLへ及ぼす影響といった長期的効果を検討することが今後の課題である。

本研究の結果より、周術期に身体機能と健康関連QOLは低下し、倦怠感は増加すること、また身体機能変化は倦怠感、健康関連QOL変化と関連することが明らかになった。周術期の身体機能を維持することで、倦怠感の増加、健康関連QOLの低下を緩和できる可能性が示唆され、周術期の身体機能への介入の重要性が示唆された。

V. 謝 辞

本研究は理学療法にかかわる研究助成と科研費（No. 20700426）の助成を受け実施した研究成果の一部である。

引用文献

- 1) 国立がん研究センター：がんの統計'05. [http:// ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2005_jp.html](http://ganjoho.jp/public/statistics/backnumber/2005_jp.html)（閲覧日2012年1月22日）。
- 2) NCI. SEER Cancer Statistics Review. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/results_merged/sect_08_esophagus.pdf（閲覧日2012年1月22日）。
- 3) de Boer A, Genovesi PIO, Sprangers MAG, et al.: Quality of life in long-term survivors after curative transhiatal oesophagectomy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg*, 2000, 87(12): 1716-1721.
- 4) Djarv T, Lagergren J, Blazeby JM, et al.: Long-term health-related quality of life following surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg*, 2008, 95(9): 1121-1126.
- 5) Lagergren P, Avery KNL, Hughes R, et al.: Health-related quality of life among patients cured by surgery for esophageal cancer. *Cancer*, 2007, 110(3): 686-693.
- 6) Courneya KS, Segal RJ, Reid RD, et al.: Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors. *J Clin Epidemiol*, 2004, 57(6): 571-579.
- 7) Mosher CE, Sloane R, Morey MC, et al.: Associations between lifestyle factors and quality of life among older long-term breast, prostate, and colorectal cancer survivors. *Cancer*, 2009, 115(17): 4001-4009.
- 8) Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, et al.: The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1355-1363.
- 9) McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, et al.: The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*, 2008, 98(5): 888-893.
- 10) Bergquist H, Johnsson A, Hammerlid E, et al.: Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(5): 385-395.
- 11) Quinten C, Coens C, Mauer M, et al.: Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*, 2009, 10(9): 865-871.
- 12) Djarv T, Metcalfe C, Avery KNL, et al.: Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1666-1670.
- 13) Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, et al.: Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol*, 2003, 21(9): 1660-1668.
- 14) Ohira T, Schmitz KH, Ahmed RL, et al.: Effects of weight training on quality of life in recent breast cancer survivors—The Weight Training for Breast Cancer Survivors (WTBS) Study. *Cancer*, 2006, 106(9): 2076-2083.
- 15) 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.
- 16) Morey MC, Snyder DC, Sloane R, et al.: Effects of home-based diet and exercise on functional outcomes among older, overweight long-term cancer survivors RENEW: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 301(18): 1883-1891.
- 17) 井上順一郎, 小野 玲, 柏美由紀・他：食道癌患者における積極的な術前呼吸リハビリテーションと術後呼吸器合併症との関係。理学療法学, 2011, 38(3): 201-206.
- 18) Bohannon RW: Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997, 78(1): 26-32.
- 19) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al.: ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117.
- 20) Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al.: Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 19(1): 5-14.
- 21) Okuyama T, Tanaka K, Akechi T, et al.: Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer: prevalence, correlated factors, and screening. *J Pain Symptom Manage*, 2001, 22(1): 554-564.
- 22) Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al.: The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 1993, 11(3): 570-579.

-
- 23) Cella D, Eton DT, Lai JS, et al.: Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the functional assessment of cancer therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*, 2002, 24(6): 547-561.
- 24) Blazeby JM, Sanford E, Falk SJ, et al.: Health-related quality of life during neoadjuvant treatment and surgery for localized esophageal carcinoma. *Cancer*, 2005, 103(9): 1791-1799.
- 25) Van Meerten E, Van Der Gaast A, Looman CWN, et al.: Quality of life during neoadjuvant treatment and after surgery for resectable esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(1): 160-166.
- 26) Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom G, et al.: Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer*, 2005, 116(2): 291-296.
- 27) 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(28): 4396-4404.