

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Systematische Übersichtsarbeit zu  
Bewegungsinterventionen für  
ausschließlich bestrahlte Krebspatientinnen und -patienten**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Ronja Lea Elisabeth Rupp, geb. Heeren

aus Aurich

promoviert am 10. Februar 2022

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

---

**Dekan:**                    **Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink**

**1. Gutachter:**           **Universitätsprofessor Dr. Sportwiss. F. T. Baumann**

**2. Gutachter:**           **Universitätsprofessor Dr. med. H.-G. Predel**

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. med. M. Trommer

Herr T. Niels

Frau J. Platt

Frau Prof. Dr. med. N. Skoetz

Herr Univ.-Prof. Dr. Sportwiss. F. T. Baumann

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Die Ausarbeitung des Themas sowie die Formulierung der konkreten Ein- und Ausschlusskriterien wurden in Zusammenarbeit von Maïke Trommer, Freerk Baumann und meiner Person vorgenommen.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Suchprotokolle wurden ohne meine Mitarbeit von der spezialisierten Mitarbeiterin der Cochrane Gruppe Joanne Platt aufgestellt. Sie hat die Suchprotokolle erstellt und in den Datenbanken angewendet, die durch händische Suchergebnisse von mir ergänzt wurden.

Alle Ergebnisse der Literaturrecherche wurden von Timo Niels und mir unabhängig voneinander mit der Internetsoftware Covidence gescreent, bewertet und eingeordnet. Mögliche Unstimmigkeiten wurden diskutiert und gemeinsam gelöst.

Die Evidenzbewertung mit der MagicApp hat in Zusammenarbeit mit Maïke Trommer und Nicole Skoetz stattgefunden.

Die Ausarbeitung und Verschriftlichung dieser Arbeit wurden von mir allein durchgeführt.

### **Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis**

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.05.2021

Unterschrift:

---

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Freerk Baumann für die unkomplizierte und freundliche Betreuung. Er stand mir stets als Ansprechpartner zur Verfügung und hat mir mit diesem Thema ermöglicht trotz Kindern, Familie und Job die Doktorarbeit abzuschließen. Bei Georg Predel möchte ich mich noch einmal für die Annahme des Gutachtens und die angenehme Planung und Durchführung rund um die Verteidigung bedanken. Außerdem danke ich Maike Trommer für eine sehr effiziente und herzliche Zusammenarbeit bei der Erstellung der Veröffentlichung.

Des Weiteren danke ich Timo Niels für die gemeinsame Durchführung der Literaturrecherche und Datenverarbeitung, sowie den Mitarbeiterinnen der Cochrane Gruppe Joanne Platt, die dafür gesorgt hat, dass keine Studie übersehen wird und Nicole Skoetz für die freundliche Begleitung bei der Erstellung des Cochrane Reviews.

Meinem Mann Matthias und meinen Kindern Maila und Emil danke ich für ihre Geduld und zeitlichen Freiräume, die sie mir immer wieder eingeräumt haben. Meiner Schwiegermutter Irmgard danke für ihre tatkräftige Unterstützung während des PJs. Ohne ihren Einsatz hätte ich mit Kind nicht so früh wieder in mein Studium zurückkehren können. Und ich danke meinen Großeltern Eva und Onno, die mir immer ein zweites zu Hause gegeben haben. Insbesondere meine Oma Eva hat mir von Kind auf an vorgelebt, dass man mit Struktur, Mut und Zielstrebigkeit viel im Leben schaffen kann. Diese Arbeit ist auch ein bisschen für sie geschrieben.

Und ohne meine Eltern Anette und Hansjörg Heeren wäre ich gar nicht so weit gekommen. Natürlich danke ich beiden von Herzen für die durchgehende und bedingungslose Unterstützung während meines gesamten Werdegangs.

---

## Widmung

Ich widme diese Arbeit meiner Tochter Maila. Sie hat mich im Alter von 3 Jahren mit folgendem Zitat zum Abschluss meiner Promotion angespornt:

„Mama, wenn ich mal groß bin, will ich auch Ärztin werden ... oder Doktor, so wie Papa!“

---

# Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	8
<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>12</b>
2.1 Wirkungsweisen der Strahlentherapie .....	13
2.2 Verschiedene Arten und Techniken der Strahlentherapie .....	14
2.3 Indikationen primärer und adjuvanter Radiotherapie .....	17
2.4 Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	18
2.5 Supportive Bewegungstherapie in der Onkologie.....	20
2.6 Zielsetzung dieser Arbeit .....	23
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
3.1 Vorstellung der Cochrane Gruppe.....	25
3.2 Review-Methoden .....	25
3.3 Suchstrategie .....	27
3.3.1 Datenbanken .....	27
3.3.2 Verarbeitung der Suchergebnisse .....	29
3.4 Auswahl der eingeschlossenen Studien .....	29
3.5 Datenextraktion der eingeschlossenen Studien.....	30
3.6 Beschreibung des systematischen Fehlers (risk of bias).....	31
3.7 Umgang mit fehlenden Daten.....	32
3.8 Anwendung des GRADE-Systems.....	32
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
4.1 Suchergebnisse .....	35
4.2 Charakteristika der ausgeschlossenen Studien .....	36
4.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	36
4.3.1 Merkmale des Proband*innenklientels.....	39
4.3.2 Art und Zeitpunkt der Intervention.....	40
4.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	41

---

4.3.4	Primäre und sekundäre Endpunkte.....	42
4.3.5	Gemessene Effekte der Bewegungstherapie.....	44
4.3.6	Analyse des systematischen Fehlers (risk of bias).....	45
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>48</b>
5.1	Bewertung des Evidenzniveaus.....	49
5.2	Vollständigkeit der Literaturergebnisse .....	52
5.3	Übereinstimmungen und Unstimmigkeiten mit anderen Studien oder Reviews ..	53
5.4	Ausblick .....	57
<b>6</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>59</b>
<b>7</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>66</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	66
7.2	Tabellenverzeichnis .....	66
7.3	Suchstrategien .....	66
<b>8</b>	<b><i>Vorabveröffentlichungen</i></b> .....	<b>71</b>



---

## Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy
6MWT	6 minutes walk test
ADT	Androgen deprivation therapy
AGSMO	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie
ALND	Axillary lymph node dissection
AMSSM	American Medical Society for Sports Medicine
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
BCS	Breast Conserving Surgery
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BET	Brust-erhaltende Therapie
BFI	Brief Fatigue Inventory
BMI	Body-Mass-Index
Ca	Carcinoma
CI	Confidence Interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CIO	Centrum für Integrierte Onkologie
CLE	Consecutive late effects
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRF	Cancer related fatigue
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
FACT-G /-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – General /–Prostate
Gy	Gray
HDR	High-dose-rate-therapy
HF	Herzfrequenz
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDR	Low-dose-rate-therapy
METS	Respective metabolic equivalents
MRM	Modified radical mastectomy
n	Stichprobengröße
n. r.	not reported

## Abkürzungsverzeichnis

NEBKO	Nationale Expertengruppe für Bewegungstherapie und körperliche Aktivität in der Onkologie
PFS	Piper Fatigue Scale
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QoL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
ROM	Range of motion
RT	Radiotherapie
SD	Standard deviation
SLNB	Sentinel lymph node biopsy
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual analog score
VMAT	Volumetric arc therapy
VO <sub>2max</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life (short version)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Zusammenfassung

## Einleitung

Jede zweite an Krebs erkrankte Person wird sich im Laufe der Erkrankung einer Strahlentherapie (syn.: Radiotherapie, RT) unterziehen. Die alleinige RT wird bei der Behandlung verschiedener Krebsarten in unterschiedlichen Stadien eingesetzt. Obwohl sie als lokale Behandlung gilt, bei der die Nebenwirkungen hauptsächlich im Strahlenfeld vorkommen, können auch systemische Symptome wie Fatigue, Übelkeit und Fieber auftreten. Daraus resultierend kann es bei Betroffenen zu einer reduzierten, körperlichen Leistungsfähigkeit und eingeschränkten Lebensqualität kommen. Die aktuelle Literatur deutet unter anderem darauf hin, dass Krebspatient\*innen, die sich vermehrt bewegen, ein geringeres Risiko für Rezidive und eine verbesserte Lebensqualität aufweisen.

## Methodik

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war es, die Auswirkungen von Bewegungsinterventionen für erwachsene Krebspatient\*innen, die eine alleinige Strahlentherapie ohne zusätzliche Systemtherapie erhalten, zu bewerten. Dazu wurden die folgenden Datenbanken durchsucht: CENTRAL, Medline, Embase (Ovid) und CINAHL. Die Suchergebnisse wurden mit händischer Suche durch die Konferenzberichte der ESTRO, der ASTRO und der AMSSM und durch verschiedene Studienregister ergänzt.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (engl: randomized controlled trial, RCT), die strahlentherapierte Patientinnen und Patienten mit jeglichen Arten und Stadien einer Krebserkrankung eingeschlossen haben. Untersucht wurde jede Art von Bewegungsintervention zusätzlich zur Standardbehandlung. Ausgeschlossen wurden alleinige Physiotherapie und Entspannungsprogramme sowie Kombinationsprogramme aus Bewegung und beispielsweise diätetischen Einschränkungen.

Eine Reviewerin und ein Reviewer überprüften die Titel und Abstracts aller gefundenen Treffer, wählten die Studien für den Einschluss aus, extrahierten die Daten und bewerteten das Risiko einer Verzerrung und die Sicherheit der Evidenz für jeden berichteten Endpunkt.

## Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab 131 Studien basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien im Titel- und Abstract-Screening. Zur Analyse verblieben nach Abschluss aller Selektionsprozesse drei Studien mit insgesamt 130 Brustkrebspatientinnen oder Prostatakrebspatienten. Alle eingeschlossenen Studien waren zweiarmige RCTs. Die

Interventionsgruppen nahmen über fünf bis acht Wochen drei bis fünf Mal wöchentlich an einem betreuten Übungsprogramm teil.

Alle eingeschlossenen Studien zeigten deutliche Vorteile für die Interventionsgruppen: Die Fatigue ließ sich durch die Bewegungstherapie signifikant reduzieren und die Lebensqualität verbesserte sich ebenfalls mit statistisch signifikanten Werten. Verschiedene weitere Vorteile wurden von jeder einzelnen Studie berichtet. Es wurden keine trainingsbedingten, unerwünschten Ereignisse berichtet.

### **Schlussfolgerung**

Bewegungsprogramme bei Patientinnen und Patienten, die eine alleinige RT erhalten, scheinen sicher und vorteilhaft zu sein. Insgesamt werden zu diesem Thema qualitativ hochwertige Studien mit größeren Proband\*innenzahlen benötigt.

## 2 Einleitung

Weltweit steigen die Krebszahlen kontinuierlich. In 91 von 172 Ländern stellt eine Krebserkrankung sogar die häufigste oder zweithäufigste Todesursache im Alter von unter 70 Jahren dar. Die Gründe dafür sind komplex. Da die Entstehung einer Krebserkrankung auf zufälligen Zellmutationen beruht, wird das Auftreten durch den allgemeinen Anstieg der Lebenserwartung und dem weltweiten Bevölkerungswachstum begünstigt <sup>1,2</sup>. Auch in den bisher weniger betroffenen Entwicklungsländern steigen die Inzidenzraten. Die Statistiken zeigen hier eine zunehmende Verbreitung verschiedener Krebsrisikofaktoren, u. a. Bewegungsmangel, Adipositas, Nikotinabusus und ein erhöhtes mütterliches Alter bei Geburten <sup>3</sup>. Doch die medizinischen Therapieansätze werden immer vielversprechender und die Überlebenschancen immer höher. Während in Deutschland vor den 1980er Jahren noch mehr als zwei Drittel aller Betroffenen an ihren Krebserkrankungen verstarben, kann heute über die Hälfte der Patientinnen und Patienten auf eine dauerhafte Heilung hoffen <sup>4</sup>. In Abbildung 1 wird die weltweite Inzidenzrate geschlechtsübergreifend für alle Krebsarten im Jahr 2020 abgebildet. Abbildung 2 stellt die dazugehörige Sterberate dar. Ein Vergleich beider Abbildungen lässt darauf schließen, dass die Überlebenschancen im direkten Zusammenhang mit dem Entwicklungsstand des jeweiligen Landes steht. Denn obwohl in Europa, Australien, Kanada und den USA die höchste Inzidenzstufe ( $\geq 257,1/100.000$ ) erfasst wurde, liegen die meisten dieser Länder in der Sterblichkeitsrate zwei bis drei Stufen weiter unten.

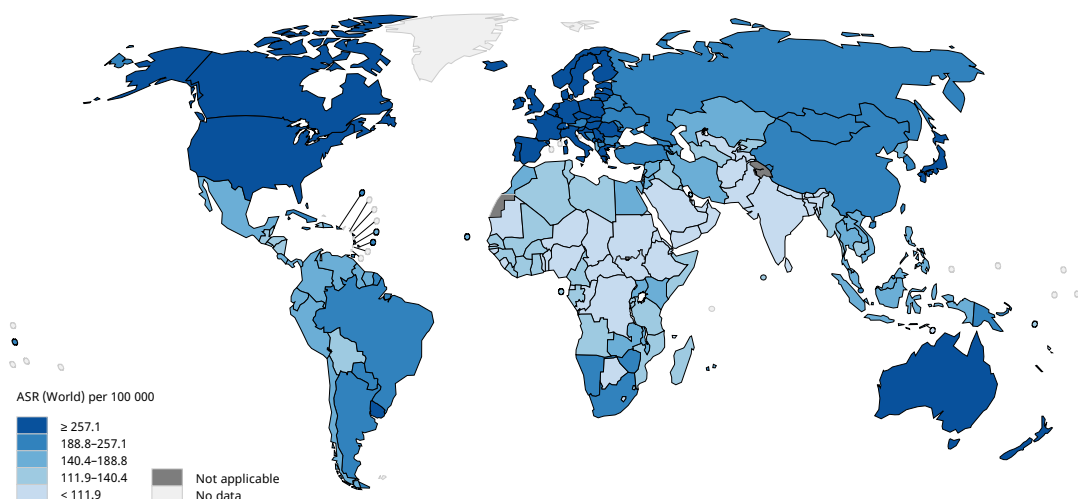


Abbildung 1 Weltweite Inzidenzrate geschlechtsübergreifend für alle Krebsarten in 2020 <sup>5</sup>

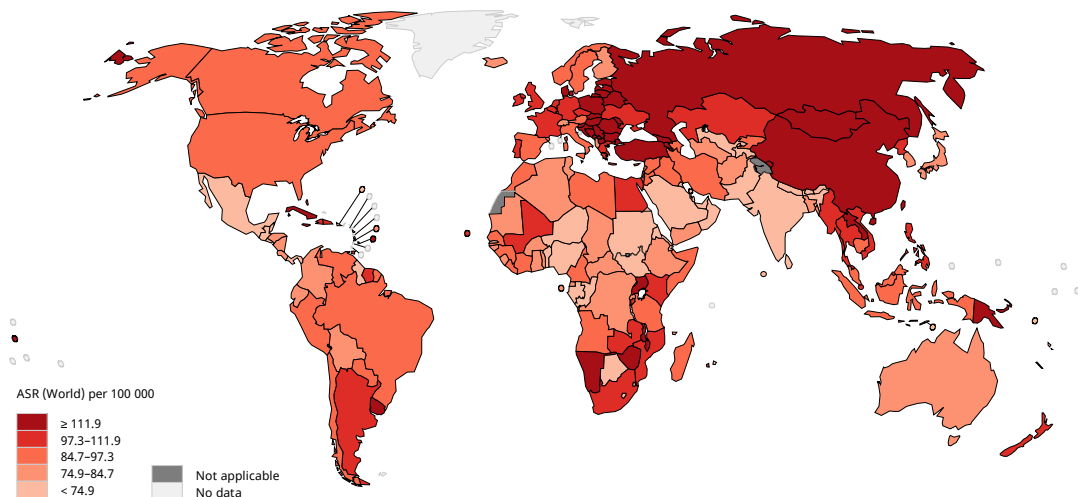


Abbildung 2 Weltweite Mortalitätsrate geschlechtsübergreifend für alle Krebsarten in 2020 <sup>5</sup>

Die größten Säulen der Krebstherapie sind neben dem chirurgischen Ansatz die Chemotherapie und die Radiotherapie (RT, syn.: Strahlentherapie). Eine weitere, wachsende Säule stellt die Immuntherapie dar. Sie verwendet unter anderem Antikörper oder Viruspartikel, um das eigene Immunsystem der betroffenen Person dahingehend zu stimulieren, dass Tumorzellen angegriffen und zerstört werden <sup>5</sup>. Die Chemo- und die Immuntherapie sind als systemische Ansätze, die über das Blut durch den gesamten Körper laufen, zu verstehen. Dagegen gilt die Radiotherapie als lokale Therapie, bei der die tumorzerstörende Wirkung auf einen festgelegten Bereich, das sogenannte Strahlenfeld, begrenzt ist. Im Laufe einer Krebserkrankung erhält ungefähr jede zweite betroffene Person eine Strahlentherapie, oftmals kombiniert als Radiochemotherapie oder auch gekoppelt an eine Immun- oder Hormontherapie <sup>6</sup>. Während die Wissenschaft die Therapiemöglichkeiten für Krebserkrankungen immer weiter vorantreibt, entwickelt sich parallel ein Interesse an supportiven, nicht-medikamentösen Ansätzen, um therapiebedingte Nebenwirkungen abzuschwächen.

## 2.1 Wirkungsweisen der Strahlentherapie

Aufgrund der Tatsache, dass sich mit fast 50 Prozent ein so großer Anteil aller Krebspatientinnen und -patienten im Laufe der Krankheitsgeschichte mit einer Strahlentherapie auseinandersetzen muss, macht es Sinn, an dieser Stelle einmal genauer auf die Wirkungsweisen dieser wichtigen Therapiesäule einzugehen.

Es gibt unterschiedliche Strahlenarten, die zum Einsatz kommen: Die energiereiche Photonenstrahlung (Röntgenstrahlung) entsteht durch das Beschleunigen und plötzliche

Abbremsen von Elektronen. Diese Bremsstrahlung eignet sich für die Bestrahlung von tiefliegenden Strukturen. Bei der Elektronenstrahlung dringen die Elektronen mit relativ geringer Reichweite ins Gewebe ein. Sie kommt bei oberflächlicheren Bestrahlungszielen zum Einsatz. Als dritte Art ist die radioaktive Strahlung zu nennen, die aus dem Zerfall instabiler Atomkerne hervorgeht. Sie kommt in der nuklearmedizinischen Krebstherapie zum Beispiel bei Schilddrüsenkrebskrankungen zum Einsatz. Alle drei Arten wirken ionisierend und erzeugen freie Radikale, die anschließend lebenswichtige, zelluläre Komponenten schädigen und zu Einzel- oder Doppelstrangbrüchen, Quervernetzungen (engl.: crosslinks) oder Basenschäden führen. Diese bewirken eine Hemmung der Mitose (deutsch: Zellteilung). Die geschädigten Zellen erleiden mit kurzer Latenzzeit den Zelltod. Gesunde Zellen hingegen können schnell und gezielt die DNA-Schäden reparieren, sodass das Tumorgewebe durch die Strahlung stärker angegriffen wird als das periphere, gesunde Gewebe<sup>7</sup>. Aus dieser Erkenntnis heraus entstand das Konzept der Fraktionierung: Indem die Strahlendosis, also die Energiemenge, die bei der RT auf den Körper einwirkt, auf mehrere Sitzungen aufgeteilt wird, kann das gesunde Gewebe in der Zeit zwischen den Sitzungen regenerieren. Im Tumorgewebe hingegen fehlen solche spezifischen Reparaturmechanismen oder laufen zu langsam ab. Der bisher limitierende Faktor für eine erfolgreiche RT ist also die Reparaturfähigkeit der gesunden Gewebezellen. Nur solange sich das umliegende Gewebe in der Zwischenzeit erholt, unterliegt das Risiko für bleibende Schäden und Spätkomplikationen dem Nutzen der Tumorzerstörung. Durch präziser werdende Ein- und Abgrenzungen kann gesundes Gewebe jedoch immer besser geschont werden. Neue Techniken erlauben so eine zielgenauere Bestrahlung und somit weniger Mitbestrahlung des Normalgewebes. Die Reparaturfähigkeit der gesunden Zellen wird somit weniger strapaziert und verliert die zentrale Bedeutung in der Bestrahlungsplanung.

## 2.2 Verschiedene Arten und Techniken der Strahlentherapie

In diesem Kapitel werden die unterschiedlichen Formen der Strahlentherapie erläutert. Grundsätzlich lassen sich zwei Arten unterscheiden: die Teletherapie und die Brachytherapie.

Bei der Teletherapie liegt die Strahlenquelle außerhalb des Körpers. Bei einem Linearbeschleuniger wird durch Teilchenbeschleunigung ionisierende Strahlung erzeugt. Die zu behandelnde Person liegt dabei in der gleichbleibenden Position, während der bewegliche Beschleunigerarm („Gantry“, engl. für Fahrgestell eines Krans) in Position und Winkel zum Zielgewebe verändert werden kann. Das Bestrahlungsfeld, also die Fläche, die betroffen ist,

wenn die Strahlen aus einer bestimmten Richtung auf den Körper treffen, kann innerhalb einer Sitzung mehrfach verändert werden. Die Entscheidung dafür oder dagegen wird je nach Lage und Komplexität des Tumors getroffen. Dort, wo sich die Strahlen der verschiedenen Einstellungen kreuzen, wirkt die höchste Strahlendosis auf das Gewebe. Dieser Vorgang nennt sich Mehrfeldertechnik (3D-konformale Strahlentherapie, 3D-CRT). Er ermöglicht eine höhere Gesamtstrahlendosis, da das gesunde Gewebe geschont wird, während die Einstellungen der Bestrahlungsfelder so gewählt werden, dass das Zielvolumen durch Überlagerung der Dosisbeträge aller Felder in Summe von der höchsten Strahlendosis getroffen wird. In speziellen Softwaresystemen mit physikalischen Berechnungsalgorithmen wird im Vorfeld individuell anhand verschiedener Bildgebungen der optimale Bestrahlungsplan für jede einzelne zu behandelnde Person erstellt. Neben der 3D-CRT stellen eine statische intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und eine dynamische, volumenoptimierte Rotationsbestrahlung (engl.: volumetric arc therapy, VMAT) weitere Möglichkeiten der Bestrahlungsplanung dar <sup>8</sup>, die aufgrund der präziseren Bestrahlungsmöglichkeit und größtmöglichen Schonung des Normalgewebes mehr und mehr die 3D-CRT als Standard ablösen.

Da die Strahlen bei der Teletherapie von außen über die Haut in den Körper eindringen, spricht man auch von einer perkutanen Strahlentherapie. Diese Art ist mit 95 Prozent aller Bestrahlungsanwendungen die häufigste Form der RT <sup>9</sup>. Die Strahlendosis wird in Gray (Gy) angegeben. Ein Gray entspricht einem Joule pro Kilogramm und beschreibt die Energie, die pro Masse absorbiert wird. Bei einem kurativen Ansatz liegt die Gesamtdosis je nach Tumorgröße und -entität und körperlichem Zustand zwischen 40 und 70 Gy, welche normalerweise an fünf Tagen der Wochen in jeweils 1,8 bis 2,0 Gy pro Sitzung aufgeteilt werden (sog. Normofraktionierung/konventionelle Fraktionierung). Bei einer Hypofraktionierung wird die Strahlendosis in weniger Sitzungen mit höheren Einzeldosen ( $\geq 2,5$  Gy) aufgeteilt. Die Gesamtdosis kann dadurch niedriger gehalten werden und die Behandlungszeit verkürzt sich.

Eine geringere Strahlendosis ( $\leq 1,5$  Gy) pro Bestrahlung mit einer größeren Sitzungsanzahl (häufig zwei Bestrahlungen pro Tag) entspricht einer Hyperfraktionierung. Im gleichen Bestrahlungszeitraum kann so eine höhere Gesamtdosis erreicht werden, ohne dass das Risiko für Spätkomplikationen erhöht wird <sup>10,11</sup>.

Bei kleinen, gut abgrenzbaren Tumoren kann auch eine stereotaktische Bestrahlung zum Einsatz kommen. Dabei wird mit einer sehr hohen Strahlendosis zielgenau bestrahlt (Hochpräzisionsbestrahlung), während angrenzendes, gesundes Gewebe verschont bleibt. Häufige Einsatzbereiche sind beispielsweise Hirnmetastasen oder frühe Stadien des nicht-



kleinzelligen Lungenkarzinoms. Die Stereotaxie kann an einem Behandlungstag (Radiochirurgie) oder verteilt auf mehrere Behandlungstage (fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie) eingesetzt werden.

Bei der Brachytherapie, auch interventionelle Strahlentherapie genannt, handelt es sich im Gegensatz zur Teletherapie um eine RT von innen. Verwendet werden sogenannte Radionuklide als Strahlenquellen mit einer Reichweite von wenigen Millimetern bis Zentimeter, beispielsweise reiskorngroße Seeds (engl. für Samen), Nadeln oder Plastik-Mini-Katheter. Durch das Einbringen in vorgegebene Körperhöhlen oder -öffnungen wird eine Bestrahlung aus nächster Nähe (griechisch: „brachys“: kurz, nah) ermöglicht. Somit wird so wenig gesundes Gewebe wie möglich belastet. Durch diese unmittelbare örtliche Nähe dauert eine Sitzung meist nur wenige Minuten und beansprucht den Körper deutlich weniger als die konventionelle RT. Die Indikationen sind von vielen Faktoren abhängig: Lage, Größe und Ausbreitung des Tumors sind mitentscheidend. Häufige Einsätze gibt es in der gynäkologischen und urologischen Onkologie, beispielsweise postoperativ beim Mammakarzinom (engl.: carcinoma, Ca) nach einer brusterhaltenden Therapie (BET) oder auch beim lokalbegrenzten Prostata-Ca, da die Risiken für Inkontinenz und Impotenz wesentlich geringer sind als durch eine Operation <sup>12</sup>. Auch bei Lungenkrebs kann die strahlende Substanz direkt in die Trachea oder bei Ösophaguskarzinomen in die Speiseröhre eingebracht werden. Ebenso sind die Kopf-Hals-Tumoren in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde ein weiterer Einsatzbereich. Durch die gute Kontrolle bei niedriger Komplikationsrate bietet sich diese hocheffektive, gezielte Bestrahlung in dieser Region besonders an. Um einen verbesserten Strahlenschutz sowohl für das medizinische Personal als auch für die erkrankte Person zu gewährleisten, wurde das sogenannte Nachladeverfahren (engl.: afterloading) entwickelt. Mit dieser Technik werden zunächst Applikatoren in die Zielposition gebracht und erst im Anschluss das Radionuklid computergesteuert über einen Schlauch eingefügt <sup>13</sup>.

Neben der oben beschriebenen intrakavitären oder auch intraluminalen Brachytherapie gibt es aber auch noch die Möglichkeit der interstitiellen Brachytherapie, bei der die Strahlenquellen direkt ins Tumorgewebe eingeführt werden. Unterformen davon sind die temporären oder auch permanenten Seed-Implantationen. Nach Sitzungsende wird dabei das strahlende Material entweder wieder aus dem Gewebe entfernt (engl.: high-dose-rate-therapy, HDR), die Führungshülsen bleiben dabei jedoch im Gewebe zurück oder die kleinen Kapseln verbleiben dauerhaft an ihrer Position (engl.: low-dose-rate-therapy, LDR), wodurch eine langfristige Bestrahlung ermöglicht wird. Da die verwendeten Radionuklide

jedoch schnell zerfallen, nimmt die Strahlendosis bereits in den ersten Tagen deutlich ab. In den meisten Fällen geht von der behandelten Person, auch aufgrund der geringen Strahlenreichweite, keine nennenswerte Strahlung aus<sup>14</sup>.

Auch wenn sie im Vergleich zur perkutanen RT nur einen geringen Anteil der Strahlentherapie ausmacht, gilt die Brachytherapie mit dem geringen Nebenwirkungslevel bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit als eine vielversprechende, zusätzliche Behandlungsoption für mehrere Krebsarten. Als Beispiel wurde in einer retrospektiven Studie von Niehoff (2018) gezeigt, dass bei einem Endometriumkarzinom im Stadium III die Kombination einer externen Bestrahlung mit einer vaginalen Brachytherapie einen klaren Überlebensvorteil bringt<sup>15</sup>.

### **2.3 Indikationen primärer und adjuvanter Radiotherapie**

Häufig wird in der heutigen Onkologie eine Therapie aus einer Kombination verschiedener Therapiesäulen aufgebaut. Es gibt allerdings auch Fälle, bei denen die ausschließliche Bestrahlung als primärer Ansatz gewählt wird, wie zum Beispiel bei lokalen Formen des Prostata-<sup>16</sup>, Larynx-<sup>17</sup> oder Endometriumkarzinoms<sup>18</sup>. Des Weiteren kann die alleinige Radiotherapie in Fällen eingesetzt werden, in denen Menschen aufgrund von Komorbiditäten, Ablehnung systemischer Behandlungsmethoden oder aus anderen Gründen nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen<sup>19</sup>.

Als adjuvante Therapieform wird sie u. a. standardmäßig in der Gynäkologie nach einer BET eingesetzt, wodurch die Anzahl der Lokalrezidive signifikant gesunken ist<sup>20</sup>. In einer umfangreichen schwedischen Studie von Killander et al. (2016) zeigen die Ergebnisse nach 15 Jahren follow-up eine signifikant erniedrigte Rezidivrate des Mammakarzinoms bei den RT-Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe, die ausschließlich operiert wurde. Der Haupteffekt der Bestrahlung wird in den ersten fünf Jahren der Nachbeobachtung verzeichnet. Allerdings hat die adjuvante Radiatio keinen Einfluss auf die krebsspezifische Mortalität<sup>21</sup>. Eine weitere postoperative Einsatzmöglichkeit ist die definitive Strahlentherapie mit kurativem Ansatz bei Lungenkarzinomen im Stadium III<sup>22</sup>.

Die Einsatzmöglichkeiten sind vielfältig und die technischen Entwicklungsschritte, die die Nebenwirkungen in ihrer Ausprägung abmildern, heben die Vorteile einer lokalen, adjuvanten Therapie zumindest in den frühen Krebsstadien eindeutig hervor.

## 2.4 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

In diesem Abschnitt wird ein kurzer Überblick über häufige Komplikationen der Strahlentherapie gegeben.

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie lassen sich nach ihrem zeitlichen Auftreten in akute Nebenwirkungen und Spätfolgen einteilen. Als konsekutive Spätfolgen (engl.: consequential late effects, CLE) werden Schäden bezeichnet, deren zeitlich verzögertes Auftreten aus einer akuten Nebenwirkung resultiert. Besonders anfällig dafür sind der Darm, die Harnblase und die Mundschleimhaut. In diesen Geweben ist die akute Strahlenreaktion mit einem Abbau der Barrierefunktion verbunden, wodurch sekundäre Schäden der Gefäße und des Bindegewebes möglich sind <sup>23</sup>.

Die akute Strahlentoxizität tritt innerhalb von Wochen (per definitionem bis max. 90 Tage) nach der Behandlung auf und betrifft in der Regel Zellen mit einer hohen Teilungsrate innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Späte Komplikationen treten ab drei Monaten bis Jahre nach der Exposition auf und können nahezu jedes im Strahlenfeld liegende Organ betreffen. Trotz der lokalen Wirkung treten auch systemische Symptome nach einer Bestrahlung auf. In Tabelle 1 sind häufige Nebenwirkungen der Strahlentherapie zusammengefasst.

*Tabelle 1 Nebenwirkungen der Radiotherapie*

Akute Nebenwirkungen <sup>24</sup>	Spätfolgen <sup>24</sup>	Systemische Symptome <sup>25,26</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haarausfall</li> <li>• Orale Mukositis</li> <li>• Strahlendermatitis</li> <li>• Anämie, Leukopenie</li> <li>• Diarrhoe</li> <li>• Zystitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfibrose</li> <li>• Fisteln</li> <li>• Ödeme</li> <li>• Nephropathie</li> <li>• Darmobstruktion</li> <li>• Harnleiterstriktur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Fieber</li> </ul>

*Quelle: Eigene Darstellung*

### Krebsbedingte Fatigue

Da die krebssbedingte Fatigue (engl.: cancer related fatigue, CRF) als primärer Endpunkt in dieser Arbeit festgelegt ist, wird diese Nebenwirkung noch einmal explizit erläutert.

Krebsbedingte Müdigkeit ist definiert als körperliche, emotionale und kognitive Müdigkeit oder Erschöpfung im Zusammenhang mit Krebs oder einer Krebsbehandlung <sup>27</sup>. Sie hält über einen längeren Zeitraum an und kann auch durch Ruhe oder Schlaf nicht gelindert werden. Zwischen 60 und 90 Prozent der Menschen mit Krebs können während oder nach

der Krebsbehandlung unter CRF leiden, davon mehr als 30 Prozent bereits im ersten Jahr nach der Diagnose<sup>28,29</sup>. Die genauen Ursachen der CRF gelten weiterhin als ungeklärt. Häufig wird ein multifaktorieller Erklärungsansatz gewählt:

- Krebszellen verbrauchen Energie, die den gesunden Zellen dadurch vorenthalten wird.
- Durch die Bestrahlung entstehen große Mengen an Zelltrümmern, die abgebaut werden müssen. Das beansprucht zusätzlich Energie.
- Durch eine Beeinträchtigung des Knochenmarks (bei Metastasen oder Mitbestrahlung) kann die Blutbildung gehemmt werden. Nimmt die Erythrozytenanzahl im Blut ab, leidet die Sauerstoffversorgung des Körpers und die Leistungsfähigkeit wird eingeschränkt. Auch das Immunsystem kann von einer gehemmten Blutbildung betroffen sein.
- Immer wieder werden Zytokinprofilveränderung bei Fatigue-Patient\*innen beschrieben. Auf Zellebene zeigt sich ein proinflammatorisches Profil mit Auswirkungen auf das Immunsystem. Ein verändertes Verhalten der natürlichen Killerzellen kann unter anderem ein vermehrtes Auftreten von Infektionskrankheiten und Fieber zur Folge haben<sup>30</sup>. Außerdem werden Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) beschrieben. Dadurch können Gedächtnisleistung und Stimmungen eingeschränkt sein<sup>31</sup>.
- Nicht zuletzt könnte die psychische Belastung durch das Wissen der Erkrankung und den möglichen Nebenwirkungen eine zentrale Rolle in der Entstehung der CRF einnehmen.

In der Arbeit von Hsiao et al. (2013) wird eine strahlungsbedingte, mitochondriale Dysfunktion als mögliche Ursache der CRF angeführt<sup>32</sup>. Die Herabregulierung mitochondrialer Marker, die am Zelltod beteiligt und für die Aufrechterhaltung der mitochondrialen Membranintegrität und die Regulierung der Apoptose verantwortlich sind, könnte die Verschlimmerung der Fatigue-Symptome während der RT beeinflussen.

Mock et al. (1997) waren unter den ersten, die eine Studie über die Auswirkungen von Bewegung auf Fatigue, körperliche Funktionsfähigkeit und emotionale Belastung während einer Strahlentherapie bei Brustkrebs durchführten. Diese Studie zeigt in den Ergebnissen der Bewegungsinterventionsgruppe signifikant höhere Werte bei der körperlichen Funktionsfähigkeit und Verbesserungen der Symptomintensität, insbesondere bei Fatigue, Angst und Schlafstörungen. Fatigue ist das am häufigsten und am intensivsten berichtete, subjektive Symptom<sup>33</sup>. 2005 untermauern Mock et al. die Ergebnisse in einer weiteren

randomisierten kontrollierten Studie, in welcher die Auswirkungen von Bewegung auf das Fatigue-Niveau bestimmt werden sollen. Das Probandinnenklientel besteht aus 119 Brustkrebspatientinnen, die adjuvant mit einer Radio- oder Chemotherapie behandelt werden. Es zeigt sich ein klinisch wichtiger und statistisch signifikanter Effekt der Übungen auf die Veränderung der Müdigkeitswerte in den Vorher-Nachher-Messungen. Die Teilnahme an einem häuslichen Lauftrainingsprogramm mit moderater Intensität kann demnach die starke Müdigkeit, die während der Krebsbehandlung auftritt, wirksam lindern<sup>34</sup>.

Derzeit führt das Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) der Uniklinik Köln unter dem Akronym FatiGo-Studie eine Evaluation verschiedener Trainingsintensitäten auf das Fatigue-Syndrom bei Krebsnachsorge-Patient\*innen durch. Die insgesamt 120 Teilnehmer\*innen werden in fünf Gruppen aufgeteilt. Dabei werden Ausdauer- und Kraftgruppen unterschieden mit jeweils moderater und hoher Intensität und eine Kontrollgruppe. Das Training findet supervidiert in der onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie über einen Zeitraum von vier Wochen statt. Ziel ist es, die unmittelbare Wirksamkeit zielgerichteter Bewegungstherapie auf das Fatigue-Syndrom zu bewerten<sup>35</sup>. Erste Veröffentlichungen bleiben abzuwarten.

All diese krebs- oder behandlungsbedingten Nebenwirkungen, einschließlich kognitiver Beeinträchtigungen, Schlafstörungen, Depressionen, Schmerzen, Ängste und körperlicher Störungen, können zu einer reduzierten körperlichen Aktivität, einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit und einer eingeschränkten Lebensqualität (engl.: quality of life, QoL) führen. Um diese Nebenwirkungen einzuschränken, gilt regelmäßige Bewegung als eine wirkungsvolle Bewältigungsstrategie.

## 2.5 Supportive Bewegungstherapie in der Onkologie

Die Studienanzahl zu dem Thema „Bewegungstherapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten“ ist in den letzten zehn Jahren rasant gestiegen. Allein in der Pubmed Datenbank gibt es aktuell zum Thema Krebs und Bewegung ca. 800 RCTs und über 7.000 Publikationen (Stand: 26.05.2020). Zusammengefasst zeigen die Studienergebnisse, dass für Betroffene ein Übungskonzept mit aerobem und/oder Widerstandstraining bei moderater Intensität mindestens dreimal pro Woche, mit 30 Minuten pro Sitzung, für mindestens acht bis zwölf Wochen die häufigsten behandlungsbedingten Symptome und Nebenwirkungen nachhaltig verbessern kann<sup>36</sup>.

Das American College of Sports Medicine (ACSM) als gemeinnützige Organisation für Sportmedizin und Arbeitsphysiologie hat 2018 eine internationale, multidisziplinäre Round-Table-Konferenz einberufen. Ausgewertet wurden alle zugänglichen Daten rund um das Thema „Bewegung und Krebs“. Außerdem wurde das Evidenzniveau sowohl für Bewegung als Prävention für verschiedene Krebsentitäten als auch in der Nachsorge für Krebsüberlebende bewertet. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Evidenz für krebsspezifische Outcomes in der Nachsorge zusammengefasst. Während ein hohes Evidenzniveau für eine laut Studienlage gesicherte Verbesserung der gelisteten Outcomes spricht, ist die Datenlage bei einem niedrigen Evidenzniveau noch nicht ausreichend, um klare Aussagen bezüglich der gesicherten Wirksamkeit von Bewegung bei Krebsüberlebenden treffen zu können.

*Tabelle 2 Evidenzniveau zur Wirkungsweise der Bewegungstherapie auf krebsspezifische Outcomes in der Nachsorge*

Hoch	Moderat	Niedrig
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ängste</li> <li>• Depressive Symptome</li> <li>• Fatigue</li> <li>• Gesundheitsbezogene QoL</li> <li>• Lymphödem</li> <li>• Körperliche Leistungsfähigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochengesundheit</li> <li>• Schlaf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiotoxizität</li> <li>• Chemo-induzierte periphere Neuropathie</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Stürze</li> <li>• Übelkeit</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Sexualfunktion</li> <li>• Therapieverträglichkeit</li> </ul>

*Quelle: Modifiziert nach Campbell et al., 2019, Rehabilitation Oncology* <sup>36</sup>

Trotz der Erkenntnis, dass Bewegung während oder nach einer Krebstherapie vorteilhaft für die Patientinnen und Patienten ist, wird dieser Aspekt von den Betroffenen oftmals nicht im ausreichenden Maße beachtet. Die Patientinnen und Patienten berichten von einem signifikanten Rückgang der körperlichen Aktivität nach der Diagnose, wobei weniger als die Hälfte (32 bis 48 Prozent) ein angemessenes Maß an Bewegung ausübt <sup>37-39</sup>. Die Forschung zu den Einflüssen auf das Bewegungsniveau ist begrenzt. CRF ist offensichtlich einer der einschränkenden Faktoren, der das Bewegungsniveau senkt. In der Arbeit von Servaes et al. (2001) wird unter anderem untersucht, ob die Stärke der Fatigue mit der Krebsentität, der vorausgegangenen Therapieart, der Therapiedauer oder dem zeitlichen Intervall zwischen

Therapieende und Befragung in einem kausalen Zusammenhang steht, was jedoch nicht bestätigt wurde <sup>40</sup>. Eine anhaltende Diskussion betrifft die Frage, ob Patient\*innen sich ausruhen oder trotz Unwohlsein das Training fortsetzen sollten. Unwohlsein nach dem Training ist bei Fatigue-Betroffenen ein häufiger Grund, ein Trainingsprogramm abzubrechen <sup>41</sup>, weshalb diese Angabe während einer Einheit in der üblichen Praxis die Trainingsgrenze darstellt.

Eine sportliche Intervention im Sinne einer Bewegungstherapie ist eine geplante, strukturierte, sich wiederholende und zielgerichtete körperliche Aktivität, die auf die Verbesserung oder Aufrechterhaltung einer oder mehrerer Komponenten der körperlichen Fitness ausgerichtet ist <sup>42</sup>. Für diese Übersichtsarbeit wird der Begriff "körperliche Aktivität" als Bewegung, im Sinne einer Intervention in einem medizinischen Setting verwendet. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization, WHO) gehört eine niedrige, körperliche Aktivität zu den theoretisch vermeidbaren Risikofaktoren der Krebsentstehung. Zusammen mit Adipositas wird dieser mit 20 bis 33 Prozent aller Brust-, Nieren- und Magen-Darm-Krebserkrankungen in Verbindung gebracht <sup>43</sup>.

Frühere Berichte, die darauf hinweisen, dass Bewegung während einer Krebstherapie schädlich sein könnte und dass sich Betroffene bis zur vollständigen Remission ausruhen sollten, haben keine wissenschaftliche Grundlage <sup>44,45</sup>. Es wurden Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Bewegung auf das Überleben von Krebspatienten zu untersuchen. Die aktuelle Literatur zeigt eine erhöhte Überlebensrate bei Menschen mit Mamma-, Kolon- oder Rektumkarzinom, die auf ein höheres Aktivitätsniveau gebracht wurden <sup>46</sup>. In der Studie von Meyerhardt et al. (2006) werden bei Frauen, die ihr Aktivitätslevel nach der Krebsdiagnose angehoben haben, die krebspezifische Mortalität durch die Bewegungsintervention in Kombination mit der Standardtherapie deutlich gesenkt <sup>47</sup>.

Die systematische Übersichtsarbeit von Cormie et al. (2017) untersucht alle verfügbaren Belege für die Bedeutung supportiver Bewegungsmaßnahmen in der Krebstherapie, ohne zwischen Tumorlokalisierung oder Stadium bzw. Grad zu unterscheiden. Die Autorenschaft dieser Übersichtsarbeit zeigt einen anhaltenden Trend zur Verringerung des Risikos der krebspezifischen Mortalität, der Rezidivkrankung und der Gesamtmortalität bei Teilnehmenden mit einem erhöhten Aktivitätslevel nach einer Krebsdiagnose. Die eingeschlossenen Studien berichten über einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der körperlichen Betätigung und der Krebssterblichkeit bei erkrankten Personen mit Mamma-, Kolon- und Prostatakarzinom sowie bei weiteren Krebsarten <sup>48</sup>.

Bisherige Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass Bewegung sicher und vorteilhaft ist, um das Auftreten verschiedener krebs- und therapiebedingter Nebenwirkungen zu verbessern. In der Metaanalyse von Mustian et al. (2017) wird festgestellt, dass die Auswirkungen der Bewegung auf die Fatigue abhängig vom Trainingsbeginn sind. Als optimal für die Bewegungsintervention zeigt sich ein paralleler Beginn zu der Krebstherapie, wohingegen psychologische Behandlungsmaßnahmen größere Auswirkungen nach Therapieende bewirken<sup>49</sup>. Aerobes Training, Krafttraining und deren Kombinationen, sowie Yoga und Tai-Chi werden als wirksam angesehen, um krebserkrankten Menschen zu helfen, mit ihrer Diagnose umzugehen<sup>49</sup>.

In dem Review von Friedenreich et al. (2002) werden unter anderem Erklärungsansätze für den Zusammenhang der körperlichen Aktivität und einer Krebserkrankung angeboten. Demnach könnten Veränderungen des endogenen Sexual- und Stoffwechselformonspiegels und der Wachstumsfaktoren, eine Verringerung von Übergewicht und zentraler Adipositas und möglicherweise Veränderungen der Immunfunktion eine Rolle spielen. Besonderes Augenmerk legt die Autorenschaft dabei auf die Gewichtskontrolle, da Zusammenhänge zwischen Übergewicht und erhöhtem Krebsrisiko als gesichert gelten und zentrale Adipositas besonders mit der Förderung von Stoffwechselbedingungen in Verbindung gebracht werden, die für die Krebsentstehung geeignet sind<sup>50,51</sup>.

## **2.6 Zielsetzung dieser Arbeit**

In verschiedenen aktuellen Studien, beispielsweise Baumann et al. (2017) oder Prakash et al. (2020), wird bereits gezeigt, dass der Einsatz regelmäßiger, sportlicher Bewegungsinterventionen einen positiven Einfluss auf die tumorassoziierte Fatigue und die QoL der Patient\*innen hat<sup>52,53</sup>. In den meisten Studien liegt der Fokus dabei jedoch allgemein auf der Krebserkrankung, gekoppelt an eine sportliche Intervention, wie auch die Reviews von Fukushima et al. (2021) und Cormie et al. (2017) zeigen<sup>48,54</sup>. Ein Ansatz vieler onkologischer Studien ist es, durch regelmäßige, sportliche Interventionen, das Befinden der Patient\*innen zu verbessern und Nebenwirkungen der kraftraubenden Krebstherapien abzumildern. Neben CRF und QoL sind u. a. körperliche Fitness, psychisches Wohlbefinden und die Gesamtmortalität regelmäßig untersuchte Endpunkte. Darüber hinaus gibt es bereits Übersichtsarbeiten zu Bewegungstherapien bei Krebspatient\*innen, die operiert, mit einer Chemo- oder Hormontherapie behandelt wurden<sup>55-57</sup>.



In dieser Arbeit hingegen werden gezielt Studien selektiert, die den Einfluss regelmäßiger, sportlicher Aktivität auf eine krebsbedingte, primäre oder adjuvante Radiotherapie ohne zusätzliche Systemtherapie wie Chemo-, Hormon- oder Immuntherapie (im Folgenden als „alleinige Strahlentherapie“ bezeichnet) und deren Nebenwirkungen untersuchen. Die Radiotherapie, als lokale Behandlungsmethode mit einem eigenen Spektrum an sowohl lokalen als auch systemischen Nebenwirkungen, kann nicht direkt mit anderen Krebstherapien verglichen werden. Durch die Kombination von Kollektiven mit Proband\*innen unterschiedlicher Behandlungen und Krebsarten ist es schwierig abzugrenzen, welche speziellen Therapien durch die Bewegung positiv beeinflusst werden können. Zwar ist das Kollektiv für diese Art der Therapie eher klein, dennoch gilt es herauszustellen, ob verschiedene Interventionen unterschiedlich wirken, da die durchgeführte Bestrahlung den Körper auf ganz andere Art und Weise belastet als eine Chemo- oder Hormontherapie. Zielsetzung dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, anhand einer umfangreichen Literaturrecherche den aktuellen Forschungs- und Wissensstand zum Thema sportlicher Interventionen bei Krebspatient\*innen mit alleiniger Strahlentherapie herauszuarbeiten. Eingeschlossene Studien werden nach Cochrane-Kriterien analysiert und bewertet. Fundierte Erkenntnisse dieser Arbeit, die außerdem in einem Cochrane-Review mit dem Titel „Exercise interventions for adults with cancer receiving radiotherapy alone“<sup>58</sup> veröffentlicht werden, könnten zukünftig in die Überarbeitung der Leitlinien zur Bestrahlung bei Krebspatient\*innen mit einfließen.

## 3 Material und Methoden

Da die vorliegende Übersichtsarbeit die Grundlage für die Veröffentlichung des o. g. Cochrane-Reviews darstellt, beginnt dieses Kapitel mit der Vorstellung des internationalen Forschungsnetzwerks. Im Anschluss werden die Review-Methoden, die genutzten Programme und die Vorgehensweisen, die zur Auswahl der eingeschlossenen Studien und zur Auswertung eben dieser Studien geführt haben, benannt und genauer erläutert.

### 3.1 Vorstellung der Cochrane Gruppe

Die Cochrane Gruppe, oder auch Cochrane Collaboration genannt, ist ein internationales, unabhängiges Netzwerk, das durch die Erstellung und Verbreitung hochwertiger, systematischer Übersichtsarbeiten die Grundlage für eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung in medizinischen Fragen schafft. Gegründet wurde die Plattform 1993 von einer Gruppe britischer Ärzte in Oxford. Namensgeber war der bereits verstorbene schottische Arzt Archie Cochrane, der 1972 mit seinem Buch „Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services“ einen Meilenstein für die evidenzbasierte Medizin publizierte. Die Kernaussage des Buches ist, dass die Bewertung medizinischer Verfahren von den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien abhängen sollte. Daher sind die Grundprinzipien der heutigen Cochrane Gruppe Aktualität, Unabhängigkeit (frei von kommerziellen Interessenkonflikten) und einer streng wissenschaftlichen Methodik folgend<sup>59</sup>.

Cochrane Reviews gelten weltweit als vertrauenswürdige Informationsquellen aus der Medizin und angrenzenden Fachgebieten.

### 3.2 Review-Methoden

Als Archie Cochrane nach mehr Zusammenfassungen und Bewertungen der aktuellen Studienlage verlangte, wurden ca. zehn bis zwanzig Studien pro Tag veröffentlicht. Heutzutage findet man im Durchschnitt 75 Studien die täglich publiziert werden<sup>60</sup> und wie in der Einleitung bereits vorgestellt wird auch die Studienlage zum Thema Bewegungstherapie für Krebsbetroffene immer breiter. Um bei dieser Menge den Überblick zu behalten und für bestimmte Fragestellungen auf dem neuesten Wissensstand zu bleiben, wird der Bedarf an hochwertigen, systematischen Reviews immer größer.

Das PICO(S)-Modell bietet in der evidenzbasierten Gesundheitsversorgung eine Strategie zur präzisen Formulierung von Fragestellungen und Suchstrategien sowie zur Charakterisierung von klinischen Studien oder Meta-Analysen. PICO(S) steht für vier bzw. fünf verschiedene Komponenten einer klinischen Fragestellung:

- P - Patient\*in oder Population: Was sind die Charakteristika des\*der Patient\*in oder der Population (Demographie, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, etc.)?
- I - Intervention: Welche Intervention wird für diese\*n Patient\*in oder diese Population in Betracht gezogen?
- C - Comparator (engl. für Vergleich): Was ist die Alternative zur Intervention (z. B. Placebo, anderes Medikament, Standardtherapie)?
- O - Outcome/Endpunkt: Was sind die relevanten Endpunkte (z. B. Fatigue, Lebensqualität, Morbidität, unerwünschte Nebenwirkungen)?
- (S) - Studiendesign: Welches Studiendesign wird betrachtet (z. B. Cross-over-Studie oder randomisierte kontrollierte Studie)?

Um den Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft nicht zu verlieren, bieten systematische Reviews eine Hilfestellung, alle verfügbaren Primärstudien durch eine systematische Literatursuche zu identifizieren und unter Anwendung zuvor festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien auszuwählen <sup>61</sup>.

In der untenstehenden Tabelle wird die Fragestellung dieser Arbeit im angewandten PICOS-Schema dargestellt.

*Tabelle 3 Angewandtes PICOS-Schema*

<b>P:</b> population	Krebspatient*innen mit alleiniger Strahlentherapie
<b>I:</b> intervention	Körperliche Aktivität
<b>C:</b> comparator	Standardtherapie
<b>O:</b> outcome	Primär: Krebsbedingte Müdigkeit (CRF); sekundär: Lebensqualität, körperliche Leistungsfähigkeit, psychosoziale Auswirkungen
<b>S:</b> study design	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

*Quelle: Eigene Darstellung*

Der Informationsgehalt eingeschlossener Publikationen wird anschließend extrahiert, analysiert und bewertet, sodass sich niedergelassene Ärzte, Wissenschaftler und andere

Interessenten in kurzer Zeit einen Überblick über den aktuellen Wissensstand verschaffen können.

Grundlage und Anleitung für das Protokoll und die Methodik ist das Cochrane Handbuch zur Erstellung systematischer Reviews <sup>62</sup>. Das Reviewer\*innen-Team besteht aus einem erfahrenen Reviewer (PD Dr. F. Baumann) als Betreuer und drei weiteren unabhängigen Personen (Dr. M. Trommer (MT), T. Nils (TN), R. Rupp (RR)), die das Screening durchführen. Die Suchstrategien werden in Zusammenarbeit mit einer Cochrane-Mitarbeiterin (J. Platt) als Informationsspezialistin aufgestellt. So werden Vollständigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gesichert. Bei der Aufstellung des Protokolls und den Analysen für die Publikation unterstützt Frau Prof. Dr. N. Skoetz als Senior Editor des Netzwerks „Cochrane Cancer“.

### 3.3 Suchstrategie

Eine umfassende, eindeutig dokumentierte Suchstrategie ist Voraussetzung für die Durchführung eines systematischen Reviews. Um als Cochrane-Review, wobei Umfang und Präzision in der Literaturrecherche die Basis des wissenschaftlichen Arbeitens darstellen, angenommen zu werden, werden weit gefasste Suchstrategien in den unten genannten Datenbanken angewendet.

#### 3.3.1 Datenbanken

Um alle veröffentlichten Studien zu dem Thema Sport bei Krebspatientinnen und -patienten mit Bestrahlung zu finden, werden die folgenden Datenbanken vom jeweiligen Beginn bis August 2020 durchsucht:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 2020, Ausgabe 9; enthält zusätzlich die Ergebnisse von [www.apps.who.int/trialsearch](http://www.apps.who.int/trialsearch) und [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
- MEDLINE (Ovid) (1946 bis August 2020)
- Embase (Ovid) (1980 bis August 2020)
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)

Zusätzlich zu den großen Datenbanken werden händische Suchen in Studienregistern (ISRCTN Registry und [Clinicaltrialregister.eu](http://Clinicaltrialregister.eu)) und in den Abstractbüchern der Jahreskonferenzen der großen Gesellschaften für Radiologie, Onkologie und Sportmedizin (ESTRO, ASTRO, AMSSM) durchgeführt. Suchdetails hierzu befinden sich im Anhang.

Als Beispiel für die Suchstrategien gestaltet sich die MEDLINE Suche wie nachfolgend in Tabelle 4 beschrieben. Die Strategien für die weiteren Datenbanken werden entsprechend angepasst und sind ebenfalls detailliert im Anhang zu finden.

*Tabelle 4 Medline Suchstrategie*

1.	exp Neoplasms/
2.	(neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or cancer* or tumor* or tumour* or oncolog*).ti,ab.
3.	1 or 2
4.	exp Radiotherapy/
5.	radiotherapy.fs.
6.	(radiotherap* or irradiat* or radiat* or stereotactic* or radiosurgery* or cyberknife* or brachytherapy* or "rapid arc" or EBRT or "external beam radiation therapy" or VMAT or "volumetric modulated arc therapy" or IMRT or "intensity modulated radiotherapy").ti,
7.	4 or 5 or 6
8.	3 and 7
9.	exp Exercise/
10.	exp Exercise Therapy/
11.	exp Exercise Movement Techniques/
12.	Physical Fitness/
13.	exp Physical Endurance/
14.	exp Muscle Strength/
15.	(exercis* or resistance* or movement* or stretch* or aerobic* or anaerobic* or flexibility*).ti,ab.
16.	((physical* or resistance*) adj3 (activ* or therap* or exercise* or endurance* or education* or fitness* or train*)).ti,ab.
17.	((balance* or coordination* or strength*) adj3 (train* or exercise*)).ti,ab.
18.	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19.	8 and 18
20.	randomized controlled trial.pt.
21.	controlled clinical trial.pt.

22.	randomized.ab.
23.	placebo.ab.
24.	drug therapy.fs.
25.	randomly.ab.
26.	trial.ti.
27.	groups.ab.
28.	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29.	(animals not (humans and animals)).sh.
30.	28 not 29
31.	19 and 30

Quelle: Trommer et al., 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews* <sup>63</sup>

### 3.3.2 Verarbeitung der Suchergebnisse

Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Originaltexte in nicht englischer Sprache werden entsprechend übersetzt. Des Weiteren werden alle Geschlechter und ethnische Zugehörigkeiten eingeschlossen.

Alle Suchergebnisse werden bei der Software Covidence <sup>64</sup>, einem Literaturverwaltungsprogramm für systematisches Reviews, eingespeist und von zwei unabhängigen Personen (RR, TN) anhand des Titels und der Zusammenfassung als „passend“ oder „unpassend“ eingestuft. Wenn ein Treffer unterschiedlich bewertet wird, wird er als „Konflikt“ aufgedeckt und erneut in Zusammenarbeit der Reviewerin und des Reviewers eingeordnet. Für alle zur Kategorie „passend“ ausgewählten Studien werden die Volltextversionen gesucht und hinterlegt. In den Fällen, in denen die Volltexte auch über das Universitätsnetzwerk nicht zur Verfügung stehen, werden die Studienautorinnen und -autoren kontaktiert. Die vollständigen Publikationen werden auf die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (s. 2.4.1 und 2.4.2) untersucht und entweder unter Angabe des Exklusionsgrundes ausgeschlossen oder final in unsere Datenextraktion und Studienanalyse aufgenommen.

### 3.4 Auswahl der eingeschlossenen Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Übersichtsarbeit sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 zusammengefasst.

Die Einschlusskriterien umfassen folgende Punkte:

*Tabelle 5 Einschlusskriterien dieser Arbeit*

<b>Einschlusskriterien</b>
• Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
• Krebsdiagnose jeglicher Entität, stadienunabhängig
• Bestrahlung jeglicher Art als Therapieform
• Studienteilnehmer*innen $\geq 18$ Jahre
• Jede Form von Bewegung als Intervention (vor, während oder nach der Bestrahlung), mit oder ohne Supervision

*Quelle: Eigene Darstellung*

Die Ausschlusskriterien umfassten folgende Punkte:

*Tabelle 6 Ausschlusskriterien dieser Arbeit*

<b>Ausschlusskriterien</b>
• Expert*innenmeinungen, Übersichtsarbeiten, Studienprotokolle
• Studien ohne Kontrollgruppen
• Tierversuche
• Einsatz zusätzlicher Systemtherapie (Chemo-, Hormon- oder Immuntherapie)
• Vorgegebene Ernährungseinschränkungen oder Diäten
• Physiotherapie und Entspannungsprogramme
• Multimodale Ansätze

*Quelle: Eigene Darstellung*

### 3.5 Datenextraktion der eingeschlossenen Studien

Die Extraktion der studienspezifischen Daten wird ebenfalls mit Covidence<sup>64</sup> durchgeführt. Die Vorgaben dieser Software stimmen mit den Empfehlungen der Cochrane Gruppe überein<sup>62</sup>. Demnach werden die Studiendaten in fünf Kategorien erfasst: Identifikation, Methoden, Proband\*innenklientel, Interventionen und Endpunkte.

In der ersten Kategorie werden die allgemeinen Studiendetails wie Studiensetting, Land, mögliche Sponsorinnen und Sponsoren und die Autorinnen- und Autoreninformationen (Name, Institution, Emailkontakt und Adresse) genannt. In der zweiten Kategorie wird lediglich das Studiendesign benannt. In der dritten Kategorie werden alle Informationen aufgelistet, die von den Probandinnen und Probanden vorliegen. Hier geht es um die studienspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien, Gruppenunterschiede, sowie um die Ausgangscharakteristiken der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer (Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, Vorerkrankungen etc.). Die vierte Kategorie umfasst die Interventionen. Hier werden die genauen Angaben bezüglich des Durchführungsprotokolls gegenübergestellt, sowohl der Interventions- als auch der Kontrollgruppe. In der fünften und letzten Kategorie der Datenextraktion werden alle Endpunkte, die in der Studie untersucht wurden, aufgelistet und sowohl zwischen den Gruppen, als auch zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (beispielsweise vor und nach der Bestrahlung) gegenübergestellt.

### **3.6 Beschreibung des systematischen Fehlers (risk of bias)**

Die Qualitätsbewertung in Form einer Analyse auf systematische Fehler erfolgt erneut über Covidence<sup>64</sup>. Die vorgegebenen Bewertungen entsprechen den Empfehlungen der Cochrane Gruppe<sup>62</sup> und enthalten die sieben häufigsten Fehlerquellen. Bei der Analyse bewerten eine Reviewerin und ein Reviewer (RR, TN) unabhängig voneinander das Risiko des Vorhandenseins eines systematischen Fehlers in den einzelnen Kategorien. Anhand der Angaben in der jeweiligen Veröffentlichung wird das Fehlerrisiko für die Studie als „hoch“, „niedrig“ oder „unklar“ bewertet. Etwaige Konflikte werden diskutiert und gemeinsam entschieden.

Diese häufigsten Fehlerquellen beziehen sich auf die Auswahl und Gruppenzuordnung der Studienteilnehmer\*innen (Selektionsbias), deren Verblindung, sowie die Verblindung der Untersucher\*innen (Performance Bias) und der Ergebnisprüfer\*innen (engl: outcome assessor) (Detektionsbias). Letztere können sowohl die Probandin oder der Proband selbst sein, beispielsweise wenn es ein von der Teilnehmerin oder dem Teilnehmer eigens gemeldetes Ergebnis ist, wie es bei dem Ausfüllen von Fragebögen oder Schmerzangaben der Fall ist. Oder aber es ist die Untersucherin oder der Untersucher bzw. die Interventionsanbieterin oder der Interventionsanbieter, bei denen das Ergebnis aus einer klinischen Untersuchung resultiert. Als dritte und letzte Möglichkeit kann die Ergebnisprüferin oder der Ergebnisprüfer auch durch eine oder einen unabhängige\*n



Beobachter\*in dargestellt werden, die oder der mit der Intervention selbst nichts zu tun hat und die Ergebnisse lediglich aufzeichnet <sup>62</sup>.

Außerdem wird bewertet, wie mit unvollständigen Datensätzen durch Terminausfälle, Studienabbrecher\*innen oder Todesfälle umgegangen wurde (Attrition Bias). Wurde ggf. vom ursprünglichen Studienprotokoll abgewichen? Hat es eine nachträgliche Anpassung der zu untersuchenden Endpunkte gegeben oder gab es Abweichungen von den ursprünglich geplanten Interventionen (Reporting Bias)? Waren die Rahmenbedingungen für beide Gruppen gleich? Wann hat beispielsweise das Ausfüllen der Fragebögen für die Gruppen stattgefunden? Kann der Zeitpunkt die Antworten beeinflusst haben? Die Ergebnisse dieser Analysen wurden in Tabelle 9 zusammengefasst und sind im Abschnitt 3.3.6 dargestellt.

### **3.7 Umgang mit fehlenden Daten**

Es gibt viele potenzielle Quellen für fehlende Daten, die auch in Kapitel 16 des Cochrane Handbuchs für Systematische Interventionsreviews <sup>62</sup> vorgeschlagen werden, und zwar auf Studienebene, Ergebnisebene und auf der Ebene der zusammenfassenden Daten. Um weitere Informationen zu wichtigen Studienmerkmalen zu erhalten und um fehlende numerische Outcome-Daten anzufordern, werden die ursprünglichen Kontaktpersonen der Studien per Email angeschrieben. Bei ausbleibenden Reaktionen auf gestellte Anfragen, werden spekulative Annahmen für die verwendeten Methoden getroffen und begründet, wie zum Beispiel, dass die Daten als zufällig fehlend angenommen werden. Mögliche Auswirkungen fehlender Daten auf die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit werden in der Diskussion angesprochen. Wenn numerische Ergebnisdaten wie Standardabweichungen (engl. standard deviation, SDs) fehlen, werden sie aus anderen verfügbaren Statistiken berechnet. Wenn absolute Zahlen im Text fehlen, werden sie anhand des gegebenen Materials, beispielsweise anhand von den Skalen beschrifteter Graphen in den Abbildungen festgelegt.

### **3.8 Anwendung des GRADE-Systems**

Über den Reviewmanager RevMan web <sup>65</sup> wird die Tabelle 10 Bewertung des Evidenzniveaus für jedes Outcome“ erstellt. Sie fasst die Evidenz zu den festgelegten Endpunkten Müdigkeit, Lebensqualität, körperliche Leistungsfähigkeit, psychosoziale Effekte, Gesamtüberleben, anthropometrische Messungen, Reintegration ins Arbeitsleben und unerwünschte Ereignisse zusammen.

Betrachtet werden die klinischen Daten, anhand derer die Qualität der Evidenz gemäß dem GRADE-System (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) für jedes Outcome von zwei Reviewerinnen (MT, RR) als „hoch“, „moderat“, „niedrig“ oder „sehr niedrig“ eingestuft wird <sup>66</sup>. Die interne Validität wird anhand der Kategorien „risk of bias“, „inconsistency“, „indirectness“, „imprecision“, „publication bias“ eingeschätzt. Hierfür wird die MagicApp, eine digitale Autor\*innen- und Publikationsplattform für das Evidenz-Ökosystem, verwendet <sup>67</sup>. Die Qualitätsstufen definieren sich wie folgt:

- hoch: Wir sind sehr zuversichtlich, dass der wahre Effekt nahe an der Einschätzung des Effekts liegt.
- moderat: Wir sind mäßig zuversichtlich, was die Effekteinschätzung angeht. Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nahe am eingeschätzten Effekt, es besteht aber auch die Möglichkeit, dass er wesentlich anders ist.
- niedrig: Unser Vertrauen in die Effekteinschätzung ist begrenzt. Der wahre Effekt kann erheblich von der Einschätzung des Effekts abweichen.
- sehr niedrig: Wir haben sehr wenig Vertrauen in die Effekteinschätzung. Der wahre Effekt unterscheidet sich wahrscheinlich erheblich von der Effekteinschätzung.

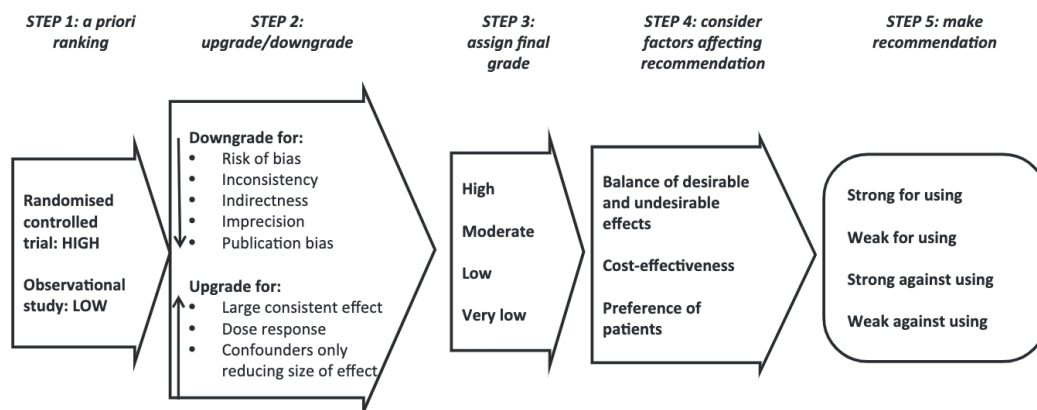


Abbildung 3 GRADE-Prozess zur Empfehlungsentwicklung <sup>66</sup>

Weil ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen werden, wird die Ausgangsbewertung mit „hoch“ festgelegt, da diese Studiendesignform als weniger anfällig für systematische Fehler gilt als Beobachtungsstudien. Das Evidenzniveau wird von "hoch" um eine Stufe für schwerwiegende oder um zwei Stufen für sehr schwerwiegende Bedenken pro Kategorie herabgestuft. Ab drei oder mehr Abstufungen wird die Evidenzqualität für das jeweilige Outcome als „sehr niedrig“ eingeschätzt.

Auf eine Meta-Analyse und die Berechnungen eines Gesamtschätzers wird aufgrund der großen Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Studien bezüglich Proband\*innenklientel, Intervention und Erhebungsinstrumente (unterschiedliche Geschlechter, Tumorentitäten und Fragebögen) verzichtet.

## 4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die eingeschlossenen Studien, die anhand der oben beschriebenen Methodik ermittelt wurden, dargestellt und die Analysenergebnisse detailliert beschrieben.

### 4.1 Suchergebnisse

Die Literaturrecherche ergibt insgesamt 5.521 Treffer, von denen, nach Ausschluss der Duplikate, anhand der Ein- und Ausschlusskriterien im Titel- und Abstractscreening 131 Studien für die Volltextsuche ausgewählt werden. Letztendlich verbleiben drei Studien, die unter dem Titel dieser Arbeit eingeschlossen und analysiert werden können. Der vollständige Bericht einer britischen Studie, für die ein internationaler Studienregistereintrag gefunden wurde <sup>68</sup>, ist auch nach Kontaktaufnahme zum Autor nicht verfügbar, weshalb diese Studie bei der Verfügbarkeitsüberprüfung zur Volltextsuche ausgeschlossen werden muss. Von zwei weiteren möglicherweise passenden Studien wurden die veröffentlichten Studienprotokolle gefunden. Beide sind zum Abgabezeitpunkt dieser Arbeit noch nicht abgeschlossen und werden in der Diskussion unter dem Punkt Ausblick beschrieben. Insgesamt schließen wir 123 Studien in der Volltextsuche aus. Die Gründe sind in dem PRISMA-Flussdiagramm in Abbildung 4 genannt. Diese Abbildung fasst den gesamten Prozess der Literatursuche zusammen.

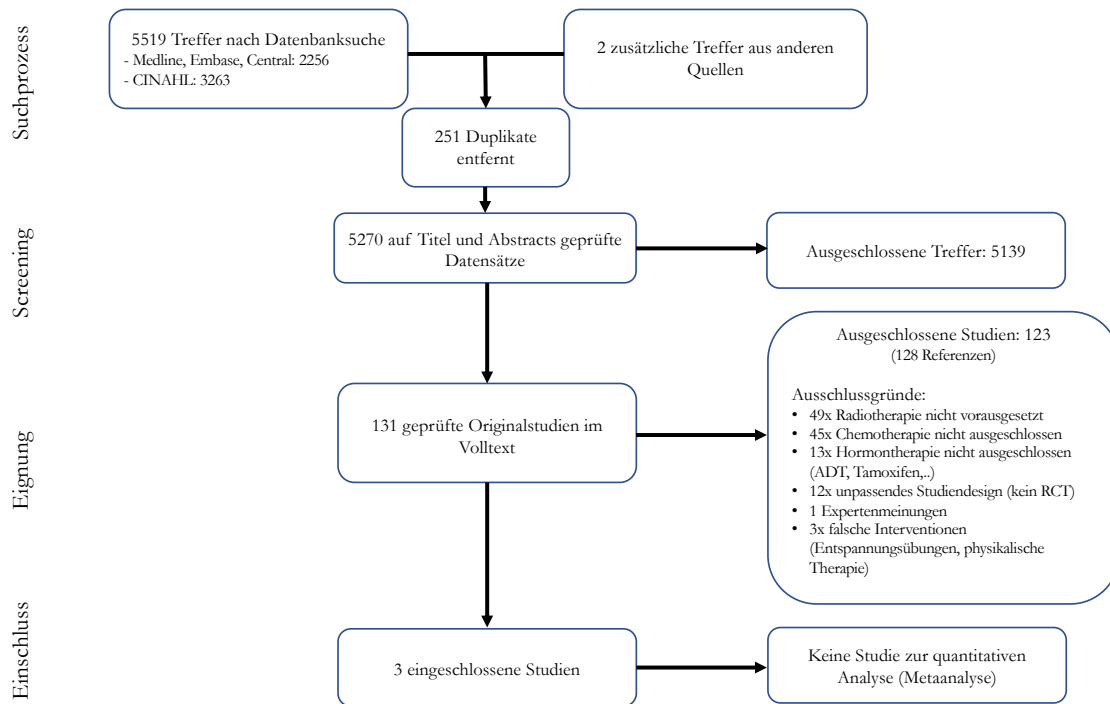


Abbildung 4 PRISMA Flussdiagramm zur Darstellung der Suchergebnisse <sup>62</sup>

## 4.2 Charakteristika der ausgeschlossenen Studien

Ausgeschlossen werden die Studien, bei denen eine Bestrahlung im Therapieplan nicht vorausgesetzt ist oder aber bei denen die Radiotherapie als Einschlusskriterium festgelegt, jedoch adjuvante Systemtherapien wie eine Chemo-, Hormontherapie- oder Immuntherapie nicht ausgeschlossen sind. Des Weiteren führt ein unpassendes Studiendesign (nicht randomisierte kontrollierte Studie) sowie eine unpassende Intervention (Physio- oder Entspannungstherapie, Massagen und Ernährungsstudien, s. Tabelle 6 Ausschlusskriterien dieser Arbeit) zum Ausschluss der jeweiligen Studie.

## 4.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Letztendlich können nach Abschluss aller Auswahlprozesse drei Studien in die Analyse eingeschlossen werden. Insgesamt umfassen diese drei Studien eine Teilnehmer\*innenzahl von 130 Personen, die entweder eine Mamma- oder Prostatakarzinomdiagnose gestellt bekommen haben. Alle drei Studiendesigns sind zweiarmige, parallele, randomisierte kontrollierte Studien. Während die Kontrollgruppen mit den üblichen Infomaterialien ausgestattet und für konventionelle Übungen geschult und angeleitet wurden, nahmen die

Interventionsgruppen über fünf bis acht Wochen drei bis fünf Mal wöchentlich an einem Sportprogramm teil. Bei Kulkarni et al. (2013) wurde in beiden Gruppen eine konventionelle Physiotherapie als Standardprogramm angeboten, wobei die Interventionsgruppe ein zusätzliches aerobes Ausdauertraining absolvierte <sup>69</sup>. In allen drei Studien kam das Laufband als Übungsgerät zum Einsatz.

Tabelle 7 Merkmale der eingeschlossenen Studien

Allgemeine Studiendetails			Studienteilnehmer*innen					Vorgaben laut Studienprotokoll				
Autor*innen	Design	Ort	Entriät	n	Geschlecht	Durchschnitts- alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Frequenz u. Dauer	Endpunkte (Messinstrument)	
Monga et al. (2007)	RCT	Texas, USA	Prostata- Ca	30	männlich	69,24 ± 4,82	81,02 ± 12,82	Aerobes kardiovas- kuläres Trainings- programm; 10 min Aufwärmen, 30 min. aerobes Segment, bestehend aus Gehen auf einem Laufband und 5 bis 10 min. Abkühlphase	Patienten- aufklärung bzgl. RT ohne Übungs- vorgaben	3x/Woche für 8 Wochen	(1) kardiovaskuläre Fitness (Bruce-Treadmill-Test + METs) (2) Dehnbarkeit (modifizierter Sit-and-Reach- Test) (3) Kraft (Stand-and-Sit-Test) (4) Fatigue (PFS) (5) QoL (FACT-P) (6) Prostata-Ca-Symptome (7) Depression (BDI)	
Hwang et al. (2008)	RCT	Südkorea	Mamma- Ca	40	weiblich	46,3 ± 8,52	n. r.	Beaufsichtigtes Trainingsprogramm; 10 min. Aufwärmen, 30 min. Training (einschl. Dehnungs-übungen mit Fokus auf den Schultern, aerobes Training mit Laufband und Ergometer sowie Kräftigungsübungen) und 10 min. Entspannungsphase	Anleitung zu Schulter-ROM- Übungen und Ermüdung zur Aufrecht- erhaltung des normalen Aktivitätsniveaus	3x/Woche für 5 Wochen	(1) QoL (WHOQOL-BREF) (2) Fatigue (BFI) (3) ROM der Schulter (4) Schmerz (VAS) (5) Unerwünschte Ereignisse	
Kulkarni et al. (2013)	RCT	Indien	Mamma- Ca	60	weiblich	45,59 ± 7,33	50,46 ± 5,33	Aerobes Training in Kombination mit konventioneller Physiotherapie Aufwärmübungen für 10 min. mit leichter Dehnung der großen Muskelgruppen, Laufband-Gehen für 10 bis 30 min. bei selbst eingestellter Geschwindigkeit, Cool- down-Übungen für 10 min.	Konventionelle Physiotherapie	5x/Woche für 6 Wochen	(1) Fatigue (BFI) (2) körperliche Leistungsfähigkeit (6-MWT) (3) Max. Sauerstoffverbrauch (VO2max) (4) QoL (WHOQOL-BREF) (5) Unerwünschte Ereignisse	

Quelle: In Anlehnung an Trommer et al., 2021, Cochrane Database of Systematic Reviews <sup>63</sup>

#### 4.3.1 Merkmale des Proband\*innenklientels

Die 2007 von Monga et al. publizierte Studie mit dem Titel „Exercise Prevents Fatigue and Improves Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Radiotherapy“<sup>70</sup> umfasste eine Teilnehmerzahl von 30 männlichen Personen, von denen zehn Teilnehmer der Kontrollgruppe mit einem Durchschnittsalter von  $70,6 \pm 5,3$  Jahren (Altersgruppe von 64 bis 80 Jahre) und elf Teilnehmer der Interventionsgruppe mit einem Durchschnittsalter von  $68 \pm 4,2$  Jahren (Altersgruppe 62 bis 77 Jahre) zugeteilt wurden. Insgesamt neun Personen brachen die Studie vorzeitig ab (vier nach Studieneinschreibung und fünf nach der Randomisierung). Sämtliche Ausgangscharakteristiken wie Hautfarbe, Herkunft und Vorerkrankungen (Hypertonus, Diabetes, KHK, COPD) waren gleichmäßig zwischen den Gruppen verteilt. Ebenso waren die prätherapeutischen Ausgangsmessungen der zu untersuchenden Endpunkte vergleichbar. Keiner der Gruppenunterschiede war statistisch relevant. Eingeschlossen wurden Probanden mit einem lokalen Prostatakarzinom und primärer Radiatio. Alle Patienten erhielten über sieben bis acht Wochen eine Strahlentherapie mit 68 bis 70 Gy, aufgeteilt in 34 bis 38 Fraktionen mit 1,80 Gy bis 2,0 Gy pro Fraktion.

Die zweite Studie wurde 2008 von Hwang et al. publiziert und trägt den Titel „Effects of Supervised Exercise Therapy in Patients Receiving Radiotherapy for Breast Cancer“<sup>71</sup>. Die Probandinnenanzahl betrug 40 Frauen mit postoperativem Mammakarzinom (MRM, BCS mit ALND oder BCS mit SLNB) und adjuvanter Bestrahlung. Drei Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe brachen die Studie ab, da sie die follow-up Messungen in der Nachsorge nicht wahrnehmen wollten. Das Durchschnittsalter in der Kontrollgruppe mit 20 Probandinnen betrug  $46,3 \pm 9,5$  Jahre und in der Interventionsgruppe mit 17 Probandinnen  $46,3 \pm 7,5$  Jahre. Die Patientinnen wurden mit einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt, aufgeteilt auf 2,0 Gy pro Sitzung über fünf Wochen.

Die dritte und aktuellste der drei eingeschlossenen Studien wurde 2013 von Kulkarni et al. veröffentlicht<sup>69</sup>. Unter dem Titel „A randomized controlled trial of the effectiveness of aerobic training for patients with breast cancer undergoing radiotherapy“ wurden insgesamt 60 Patientinnen im Alter von 30 bis 60 Jahren mit Mammakarzinom in den Stadien I und II, einseitig modifizierter, radikaler Mastektomie und Bestrahlung untersucht. Vier Probandinnen der Kontrollgruppe und zwei Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe brachen die Studie vorzeitig ab. Das Durchschnittsalter in der Kontrollgruppe ( $n = 26$ ) lag bei  $46,42 \pm 8,3$  Jahren und in der Interventionsgruppe ( $n = 28$ ) bei  $44,82 \pm 3,4$  Jahren. Alle



Ausgangscharakteristiken der beiden Gruppen waren vergleichbar und die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

#### 4.3.2 Art und Zeitpunkt der Intervention

Das Sportprogramm bei Monga et al. (2007)<sup>70</sup> wurde unter ärztlicher Aufsicht von einem Kinesiotherapeuten geleitet. Die Interventionen fanden drei Mal pro Woche über acht Wochen am Morgen der täglichen Bestrahlung statt. Eine Einheit bestand aus einem zehnminütigen Aufwärmprogramm, einem dreißigminütigen aeroben Ausdauertraining in Form von Laufbandarbeit und einer fünf- bis zehnminütigen Cool-down-Periode. Um sicherzustellen, dass die Schwelle vom aeroben zum anaeroben Energiestoffwechsel nicht überschritten wurde, wurden die Probanden angeleitet, ihre Herzfrequenz selbst zu messen und die Intensität wurde laufend angepasst. Zur Messung der Herzfrequenz wurde die folgende Formel benutzt:

$$HF_{\text{Ziel}} = 0,65 \cdot (HF_{\text{max}} - HF_{\text{Ruhe}}) + HF_{\text{Ruhe}}$$

Die maximale Herzfrequenz ( $HF_{\text{max}}$ ) wurde vor dem Interventionsbeginn während einer Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2\text{max}}$ ) ermittelt. Der Ruhepuls ( $HF_{\text{Ruhe}}$ ) und die Zielfrequenz ( $HF_{\text{Ziel}}$ ) wurden wöchentlich neu erhoben und berechnet. Die Kontrollgruppe hingegen erhielt die Standardtherapie in Form von Patientenschulung und Bestrahlung ohne die vorgeschriebene Teilnahme an den Interventionen.

In der Studie von Hwang et al. (2008)<sup>71</sup> fand das Übungsprogramm drei Mal pro Woche über fünf Wochen unter Aufsicht statt. Eine Einheit dauerte 50 Minuten und umfasste die folgenden Elemente: ein zehnminütiges Aufwärmprogramm, 30 Minuten Übungen (Schulterdehnübungen, Laufen auf dem Laufband, Fahren auf dem Ergometer, sowie Kräftigungsübungen) und eine zehnminütige Entspannungsperiode. Die Herzfrequenz wurde während des gesamten Kurses überwacht, um sicherzustellen, dass die Patientinnen mit der Zielherzfrequenz von 50 bis 70 Prozent des altersadjustierten Herzfrequenzmaximums und somit im aeroben Bereich trainierten. Dem gegenübergestellt wurden der Kontrollgruppe Beweglichkeitsübungen für die Schulter (engl.: range of motion, ROM) gezeigt. Außerdem wurden die Probandinnen angehalten mit ihren normalen Aktivitäten im Alltag fortzufahren.

Kulkarni et al. (2013)<sup>69</sup> kombinierte die konventionelle Physiotherapie in der Interventionsgruppe mit einem aeroben Ausdauertraining, wohingegen die Kontrollgruppe ausschließlich zur konventionellen Physiotherapie angeleitet wurde. Das aerobe Training

fand unter Aufsicht eines Physiotherapeuten fünf Mal pro Woche über sechs Wochen statt und dauerte 30 bis 50 Minuten. Die Zielherzfrequenz lag bei 40 bis 60 Prozent der Herzfrequenzreserve ( $HF_{\max} - HF_{\text{Ruhe}}$ ). Eine Trainingseinheit bestand aus Aufwärmübungen über zehn Minuten, inklusive leichter Dehnübungen für die großen Muskelgruppen. Es folgte eine Laufeinheit auf dem Laufband (ohne Steigung), wobei zunächst mit zehn Minuten und einer selbstregulierten Geschwindigkeit begonnen wurde. Dieses Zeitfenster wurde über die sechs Trainingswochen auf 30 Minuten ausgeweitet. In der zehnminütigen Cool-down-Periode wurde dann die Geschwindigkeit des Laufbandes zunehmend herunter reguliert und abschließend wurden Dehnungsübungen für die großen Muskelgruppen durchgeführt.

$$HF_{\text{Ziel}} = 0,4 \text{ bis } 0,6 \cdot (HF_{\max} - HF_{\text{Ruhe}}) + HF_{\text{Ruhe}}$$

$$HF_{\max} = 220 - \text{Alter}$$

### 4.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der drei eingeschlossenen Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

*Tabelle 8 Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien*

<b>Autor*innen</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Monga et al., 2007	(1) lokalisiertes Prostata-Ca (2) ausschließlich onkologische Erstdiagnosen (3) ambulant (4) in der Lage Fragebögen auszufüllen	(1) gleichzeitige Chemotherapie (2) größere gesundheitliche Einschränkungen (unkontrollierter Hypertonus, d.h. systolisch im Sitzen >160 mmHg oder diastolisch im Sitzen >90 mmHg, unkontrollierter insulinabhängiger Diabetes mellitus, schwere Arthritis und offensichtliche kognitive Funktionsstörungen) (3) plötzliches Auftreten von Kurzatmigkeit, Schwindel, verschwommenes Sehen oder Synkopen bei Anstrengung in jüngster Vergangenheit

		(4) Auftreten einer instabilen Angina pectoris, koronaren Herzkrankheit, eines Myokardinfarkts oder einer Herzinsuffizienz in jüngster Vergangenheit
		(5) akute Knochen-, Rücken- oder Nackenschmerzen oder Bewegungsunfähigkeit
Hwang et al., 2008	(1) Frauen auf der ambulanten Warteliste für eine Strahlentherapie bei Mamma-Ca	(1) akute größere Gesundheitsprobleme einschließlich - unkontrollierter Hypertonus - Herz-Kreislauf-Erkrankungen - akute oder chronische Atemwegserkrankungen - kognitive Dysfunktion
Kulkarni et al., 2013	(1) Frauen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren (2) Mamma-Ca im Stadium I oder II als klinische Diagnose (3) unilaterale modifizierte radikale Mastektomie (4) Radiotherapie	(1) jegliche kardiovaskuläre Anomalie (2) kognitive Dysfunktion (3) Erkrankungen des Bewegungsapparats (4) neurologische Störungen (5) emotionale Instabilität (6) und/oder ein sehr niedriges Aktivitätsniveau

*Quelle: Eigene Darstellung*

#### 4.3.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Alle drei Studien haben die zu untersuchenden Endpunkte zwei Mal erhoben: einmal vor Beginn der Strahlentherapie und ein zweites Mal nach Abschluss der Bestrahlungen. Während alle Studien den Vergleich zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe

zogen, führten Monga et al. (2007) zusätzlich eine Analyse innerhalb der Gruppen vor und nach der Bestrahlung durch.

Zwei Endpunkte wurden in allen drei Studien untersucht: die Fatigue und die Lebensqualität. Zu deren Erhebung nutzten Hwang et al. (2008) und Kulkarni et al. (2013) die gleichen Fragebögen:

Der Brief Fatigue Inventory (BFI) ist ein einseitiger Fragebogen, der neun Kategorien abfragt und von 0 (keine Müdigkeit) bis 10 (stärkste vorstellbare Ermüdung) bewertet. Aufgrund seiner Simplität gilt er als sehr aussagekräftig. Die geprüfte Reliabilität für diesen Fragebogen liegt bei bis zu 0,97<sup>72</sup>. Je niedriger der Wert, desto geringer die Fatigue.

Zur Erhebung der Lebensqualität nutzen sie den WHOQOL-BREF. Dies ist die Kurzform des WHOQOL-100, der ursprünglich als krankheitsunabhängiger Gesundheitsfragebogen von einer Gruppe der WHO konzipiert wurde. Der Fragebogen umfasst neben den Angaben zur allgemeinen Gesundheit und zur allgemeinen Lebensqualität auch die vier großen Domänen physiologische und psychische Gesundheit, soziale Beziehungen und Umwelt. Diese unterteilen sich dann weiter in insgesamt 24 Unterasspekte, die von 1 bis 5 bewertet werden. Je höher der Wert, desto höher die Lebensqualität.

Auch Monga et al. (2007) untersuchten diese beiden Endpunkte, allerdings nutzten sie zur Erhebung der subjektiven Müdigkeit den Piper Fatigue Scale (PFS-Revised), der speziell für Krebspatientinnen und -patienten entwickelt wurde und die vier folgenden Dimensionen erfragt: Verhalten, Affekt, Sensorik und Kognition. Die Patienten bewerteten jeden der einzelnen Unterasspekte mit einer Skala von 0 bis 10<sup>73</sup>. Je höher die Punktzahl desto größer die Fatigue.

Zur Untersuchung der Lebensqualität setzten sie den Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) ein. Dies ist eine Erweiterung der allgemeinen Version (FACT-G), die das körperliche Wohlbefinden, das Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie, das Verhältnis zu den Ärzten, seelisches Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit untersucht. In der Version für Prostatakrebspatienten wird der FACT-G um zwölf Items, die sich speziell auf die Prostataerkrankung beziehen (z. B. Sexualität, Darm- oder Blasenschwächen etc.) erweitert<sup>74</sup>.

Weitere untersuchte Outcomes waren bei Monga et al. (2007) die kardiale Leistungsfähigkeit (untersucht durch den Bruce Treadmill Test), Depressionen (durch den Beck Depression Inventory, BDI), Kraft (Stand-and-Sit-Test) und Dehnbarkeit (Sit-and-reach-Test) der unteren Extremität. Hwang et al. (2008) untersuchten neben der CRF und der QoL die Schulterbeweglichkeit und Schmerzen (per visual analog scale, VAS). Kulkarni et al. (2013)

testeten zusätzlich die körperliche Leistungsfähigkeit (anhand eines 6-Min-Walk-Tests) und die maximale Sauerstoffaufnahme (berechnet anhand der Herzfrequenz).

#### **4.3.5 Gemessene Effekte der Bewegungstherapie**

In allen drei Studien zeigten die Interventionsgruppen eine stärkere Verbesserung der Fatigue und der Lebensqualität als in den Kontrollgruppen. Während Monga et al. (2007) die unerwünschten Ereignisse unerwähnt ließen, berichteten die anderen beiden Studien von keinerlei Auftreten interventionsbezogener unerwünschter Ereignisse.

##### **Monga et al. (2007)**

Bei den Messungen nach der Strahlentherapie zeigte die Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen innerhalb der Gruppe in den folgenden Ergebnissen: kardiale Fitness, Müdigkeit, körperliches und soziales Wohlbefinden, FACT-P, Dehnbarkeit und Beinstärke. In der Kontrollgruppe kam es nach der Bestrahlung zu einer signifikanten Verschlechterung des Fatigue-Scores und einer Abnahme des sozialen Wohlbefindens. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nach der Strahlentherapie waren signifikant in Bezug auf kardiale Fitness, Kraft, Dehnbarkeit, Müdigkeit, FACT-P, körperliches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden. Die Autor\*innen kamen zu dem Schluss, dass ein achtwöchiges, kardiovaskuläres Trainingsprogramm bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die sich einer alleinigen Strahlentherapie unterzogen haben, die kardiovaskuläre Fitness, die Dehnbarkeit, die Muskelkraft und die allgemeine Lebensqualität verbessert und CRF verringert.

##### **Hwang et al. (2008)**

In der Interventionsgruppe kam es nach der Strahlentherapie zu einem Anstieg der QoL- und Schulter-ROM-Scores und zu einer Abnahme der BFI- und Schmerz-Scores. Die Patientinnen der Kontrollgruppe hingegen zeigten nach der Strahlentherapie eine Abnahme der WHOQOL-BREF- und Schulter-ROM-Scores und eine Zunahme der BFI- und Schmerz-Scores. Es gab statistisch signifikante Unterschiede in den Angaben zu QoL, CRF, Schulterbeweglichkeit und Schmerz zwischen den Gruppen. Die Autor\*innen fassten zusammen, dass es positive, physische und psychologische Vorteile eines überwachten, moderat intensiven Bewegungstrainings während der Strahlentherapie bei Brustkrebs gab. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf negative, trainingsabhängige Effekte.

**Kulkarni et al. (2013)**

Die Autorenschaft stellte eine signifikante Abnahme der Müdigkeit in der Gruppe mit aerobem Training plus konventioneller Physiotherapie fest, während die Teilnehmerinnen, die nur konventionelle Physiotherapie erhielten, keine signifikante Veränderung der Müdigkeit über den Studienzeitraum zeigten. In Bezug auf den 6-MWT und  $VO_{2max}$  war die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe signifikant. Aerobes Training plus konventionelle Physiotherapie war signifikant effektiver für die Verbesserung der Lebensqualität als alleinige, konventionelle Physiotherapie. Nach sechs Wochen Interventionsprogramm zeigten beide Gruppen signifikante Verbesserungen in der Schulterbeweglichkeit und in der Körperhaltung, während keine Brustwandadhäsionen, keine Fälle von Lymphödemen und nur minimale Weichteilverspannungen gefunden wurden. Die Interventionsgruppe schnitt im Durchschnitt bei allen von den Patientinnen bewerteten Endpunkten besser ab als die Kontrollgruppe. Obwohl letztere auch Verbesserungen in einigen Studienparametern zeigte, hatte die Behandlung keine zusätzlichen Effekte auf Parameter wie Müdigkeit und Belastbarkeit. Daher war die konventionelle Physiotherapie allein nicht hilfreich bei der Verbesserung des allgemeinen, körperlichen Zustands der Teilnehmerinnen. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass aerobes Ausdauertraining plus konventionelle Physiotherapie effektiver war als alleinige, konventionelle Physiotherapie, um die Müdigkeit zu reduzieren und die körperliche Leistungsfähigkeit,  $VO_{2max}$  und Lebensqualität bei bestrahlten Frauen mit Mammakarzinom zu verbessern.

**4.3.6 Analyse des systematischen Fehlers (risk of bias)**

Im Folgenden werden die potentiellen Fehlerquellen analysiert und abschließend bewertet. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse in einer Übersicht zusammengefasst.

**Zuordnung**

Wir schätzen das Risiko eines systematischen Fehlers in der Zuordnung der jeweiligen Gruppe (Selektionsbias) niedrig ein. Alle drei Studien beschreiben eine Randomisierung und sind in den Ausgangscharakteristiken ausgeglichen. Wie der Zuordnungsprozess jedoch genau stattfand und ob es einer Verschleierung der Zuordnungssequenz gab, wird nicht beschrieben.

**Verblindung**

Aufgrund der Tatsache, dass bei Monga et al. (2007) explizit keine Verblindung stattgefunden hat, weder der Teilnehmer noch des Personals, schätzen wir hier das Risiko des Performancebias als hoch ein. Da für die Outcomeerhebung mit vielen subjektiven Fragebögen gearbeitet wurde, könnte allein durch das Wissen über die Teilnahme und Gruppenzuordnung das Antwortverhalten beeinflusst worden sein. Bei Hwang et al. (2008) hingegen ist es unklar, ob die Studienteilnehmerinnen wussten, dass sie als Probandinnen an einer Sportstudie teilnahmen, somit kann das Biasrisiko an dieser Stelle nicht eingeschätzt werden. Außerdem bleibt die Frage nach der oder dem Ergebnisprüfer\*in offen. Es wird nicht erwähnt, von wem die Auswertungen durchgeführt wurden, sodass eine Beeinflussung nicht ausgeschlossen werden kann. Der Detektionbias wird als unklar bewertet. Nur bei Kulkarni et al. (2013) hat eine Verblindung der Teilnehmerinnen stattgefunden. Da die Kontrollgruppe ebenfalls mit konventioneller Physiotherapie behandelt wurde, lässt sich eine Erweiterung des Sportprogramms in der Interventionsgruppe ohne das Wissen der Probandinnen einbauen. Auf eine Verblindung des Personals wurde aus Praktikabilitätsgründen bei einer Interventionsstudie verzichtet. Da die untersuchten Endpunkte davon jedoch unbeeinflusst waren, schätzen wir das Risiko für einen Performancebias und Detektionsbias als gering ein.

**Unvollständige Datensätze**

Bei Monga et al. (2007) wird sehr ausführlich über die untersuchten Endpunkte berichtet. Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit. Studienabbrecher beendeten die Teilnahme bereits vor Protokollbeginn. Somit wird das Risiko des Attritionsbias durch unvollständige Datensätze als gering eingestuft. In den anderen beiden Studien hingegen wird von Studienabbrechern im Studienverlauf berichtet. Es wird jedoch nicht erklärt, wie mit den unvollständigen Datensätzen umgegangen wurde. Außerdem bleibt ungeklärt, ob alle Fragebögen vollständig ausgefüllt wurden. Das Risiko des systematischen Fehlers wird hier für beide Studien als unklar eingestuft.

**Selektives Berichten**

Begründet in der Tatsache, dass für keine der drei eingeschlossenen Studien ein Studienprotokoll zur Verfügung steht und auf Anfragen nicht reagiert wurde, stufen wir das Risiko für einen Reporting Bias als unklar ein.

### Andere potentielle Fehlerquellen

Während bei Monga et al. (2007) vor dem Zuordnungsprozess eine allgemeine Aktivitätsabfrage stattfand, sodass die Gruppen bzgl. des Sportverhaltens vor Studienbeginn ausgeglichen waren, blieb dieser Aspekt bei den anderen beiden Studien gänzlich unbeachtet. Dadurch schätzen wir das Risiko verzerrter Ergebnisse bei Monga et al. (2007) niedriger ein als bei Hwang et al. (2008) und Kulkarni et al. (2013). Abgesehen davon können wir keine weiteren potentiellen Fehlerquellen identifizieren.

Table 9 Bewertung des systematischen Fehlers (risk of bias)

	Randomisierte Zuordnung	Verschleierung der Zuordnungssequenz	Verblindung von Teilnehmern und Untersuchern	Verblindung der Ergebnisprüfer	Unvollständige Datensätze	Selektives Berichten	Andere Fehlerquellen
Monga, 2007							
Hwang, 2008							
Kulkarni, 2013							

Niedriges Risiko    
 Unklares Risiko    
 Hohes Risiko

Quelle: In Anlehnung an Trommer et al., 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews* <sup>63</sup>



## 5 Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste systematische Übersichtsarbeit, die den Effekt verschiedener Arten von körperlicher Bewegung bei Krebspatientinnen und -patienten mit alleiniger Bestrahlung untersucht. Die Datenlage stellt sich trotz umfangreicher Literaturrecherche mit nur drei passenden Studien und jeweils kleinen Proband\*innenklientelen als sehr gering dar. Eine vierte, britische Studie mit dem Titel „A pilot study to investigate the effects on fitness and quality of life on an individualised exercise programme for breast cancer patients undergoing radiotherapy“ kann aufgrund unveröffentlichter Daten nicht in diese Arbeit aufgenommen werden. Im Studienprotokoll, das 2004 veröffentlicht wurde, wird ein RCT an der Universitätsklinik von Birmingham, UK mit zehn ausschließlich bestrahlten Brustkrebspatientinnen beschrieben. Als zu untersuchende Endpunkte werden Fitness, QoL und Fatigue genannt. Die Intervention wird durch ein individualisiertes Übungsprogramm über drei Wochen dargestellt. Aufgrund des sehr geringen StudENUMfangs gehen wir nicht davon aus, dass neue Erkenntnisse durch die fehlende Veröffentlichung vorenthalten wurden.

Es stellt sich die Frage, warum so wenige Studien zum Thema Strahlentherapie mit supportiver Bewegungstherapie gefunden wurden. Die recht eng gehaltenen Einschlusskriterien sind vermutlich der Hauptfaktor für die geringe Anzahl passender Studien. Da doch die meisten Krebspatient\*innen mit einer adjuvanten Systemtherapie behandelt werden, fällt der Großteil aller Veröffentlichungen aufgrund dieses Kriteriums aus. Dennoch halten wir unser Vorgehen für gerechtfertigt, da eine Systemtherapie den Körper wie zuvor beschrieben auf eine andere Art und Weise belastet als die lokale Radiotherapie. In Studien, die die verschiedenen Therapiensäulen einschließen, wird nie klar abzugrenzen sein, aus welcher Therapiemaßnahme die Nebenwirkungen resultieren, bzw. auf welche Therapieform die supportive Bewegungstherapie einen größeren oder auch schwächeren Einfluss zeigt.

Nichtsdestotrotz ist zusammenfassend festzuhalten, dass unter den eingeschlossenen Studien bei fast allen untersuchten Endpunkten die Interventionsgruppen mit Bewegungsprogramm den Kontrollgruppen mit Standardtherapie signifikant überlegen waren. Alle Studien ließen sich durchführen und es konnten keine relevanten unerwünschten Ereignisse festgestellt werden. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Bewegungsstudien mit relativ belastbaren Patientinnen und Patienten durchgeführt werden, die in der Lage sein müssen, die festgelegten Übungseinheiten zu absolvieren, sind die Ergebnisse auf Betroffene

mit Vorerkrankungen nicht direkt übertragbar. Schwere Vorerkrankungen und Vorbehandlungen zählten bei den eingeschlossenen Studien zu den Ausschlusskriterien.

## 5.1 Bewertung des Evidenzniveaus

Wir bewerten das Evidenzniveau für die folgenden Endpunkte: Müdigkeit, Lebensqualität, körperliche Leistungsfähigkeit, psychosoziale Effekte und unerwünschte Ereignisse. Die Endpunkte Gesamtüberleben, anthropometrische Messungen und Reintegration ins Arbeitsleben wurden in den eingeschlossenen Studien nicht erhoben und können somit nicht wie ursprünglich geplant bewertet werden. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten zusammengefasst.

### **Fatigue**

Die krebisbedingte Müdigkeit nimmt in allen Interventionsgruppen signifikant ab. In den Kontrollgruppen nimmt sie zu oder bleibt im Fall von Kulkarni et al. (2013), wo die Kontrollgruppe konventionelle Physiotherapie erhielt, unverändert. Für alle drei Studien stehen keine Studienprotokolle zur Verfügung. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisberichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der fehlenden Verblindung der Studienteilnehmer\*innen und/oder des Personals, das die Intervention durchführte, stufen wir die Evidenz um ein Level herunter. Eine zweite Abstufung begründen wir mit der schwerwiegenden Ungenauigkeit (engl.: „serious imprecision“) aufgrund der kleinen Stichprobengröße in einer sehr geringen Anzahl an Studien. Somit bewerten wir das Evidenzniveau für den Endpunkt Fatigue als „niedrig“.

### **Lebensqualität**

Die Lebensqualität nimmt in allen Interventionsgruppen signifikant zu, während sie in den Gruppen mit Standardbehandlung abnimmt. Auch bei Kulkarni et al. (2013) ist die alleinige Physiotherapie der Interventionsgruppe, die zusätzlich ein aerobes Training erhielt, unterlegen. Mit denselben Gründen wie für die Fatigue, stufen wir das Evidenzniveau für den Endpunkt Lebensqualität um zwei Punkte herab. Wir bewerten die Evidenz an dieser Stelle ebenfalls als „niedrig“.

### **Körperliche Leistungsfähigkeit**

In allen Studien stieg die körperliche Fitness (ROM,  $VO_{2max}$ , Gehstrecke, Kraft) in den Interventionsgruppen signifikant an. Zusätzlich zu den oben genannten Gründen ziehen wir

an dieser Stelle einen weiteren Punkt für die Varianz der unter dem Begriff „körperliche Leistungsfähigkeit“ zusammengefassten Endpunkte ab. Wir bewerten das Evidenzniveau für die Ergebnisse zur körperlichen Leistungsfähigkeit als „sehr niedrig“.

### **Psychosoziale Effekte**

In zwei von drei Studien verbesserte sich das soziale Wohlbefinden in den Interventionsgruppen signifikant, während in den Kontrollgruppen ein Rückgang gemessen wurde. Kulkarni et al. (2013) können an dieser Stelle aufgrund der mangelhaften Darstellung der Ergebnisse nicht bewertet werden. Dadurch müssen wir zwei Punkte aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße abziehen. Ein weiterer Abzug begründet sich nach wie vor in der mangelnden Verblindung, sodass das Evidenzniveau an dieser Stelle als „sehr niedrig“ eingestuft wird.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Zwei von drei Studien berichteten keine trainingsbedingten unerwünschten Ereignisse. Es werden jedoch nur die Interventionsgruppen berücksichtigt, da es sich um trainingsbedingte Nebenwirkungen handelte. Monga et al. (2007) können an dieser Stelle nicht ausgewertet werden. Somit wird das Evidenzniveau zur Aussage über unerwünschte Ereignisse bei Bewegungstherapie für Krebspatientinnen und -patienten unter Bestrahlung als „sehr niedrig“ eingeschätzt.

### **Gesamtevidenz**

Es gibt einen offensichtlichen Mangel an Evidenz bei der Untersuchung von Krebspatientinnen und -patienten, die sich einer alleinigen Strahlentherapie unterziehen und Bewegungsinterventionen durchführen. Aufgrund der oberflächlichen Dokumentation und der daraus resultierenden unklaren Gesamteinschätzung des systematischen Fehlers bei sehr kleinen Stichprobengrößen bewerten wir die Gesamtevidenz als "sehr niedrig".

Tabelle 10 Bewertung des Evidenzniveaus für jedes Outcome

Outcome	Beschreibung	Patient*innenanzahl (eingeschl. Studienanzahl)	Evidenzstufung	Kommentar
<b>Fatigue</b>	Die Fatigue nahm in allen Interventionsgruppen signifikant ab, während sie in den Kontrollgruppen anstieg bzw. bei Kulkarni et al., wo die Kontrollgruppe als klinische Physiotherapie erhielt, blieb sie unverändert.	112 (3 Studien)	⊕⊕⊕⊕ niedrig <sup>1,2</sup>	-
<b>Lebensqualität</b>	Die Lebensqualität nahm in allen Interventionsgruppen signifikant zu, wohingegen sie in den Kontrollgruppen abnahm. Auch bei Kulkarni et al. war die alleinige Physiotherapie in der Kontrollgruppe der Interventionsgruppe mit zusätzlichem aerobem Ausdauertraining unterlegen.	112 (3 Studien)	⊕⊕⊕⊕ niedrig <sup>1,2</sup>	-
<b>Körperliche Leistungsfähigkeit</b>	In allen Studien verbesserte sich die körperliche Fitness (ROM, VO <sub>2max</sub> , Gehstrecke, Kraft) der Interventionsgruppen signifikant.	112 (3 Studien)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig <sup>1,2,3</sup>	Aufgrund der Varianz der Studienendpunkte, die unter dem Endpunkt „körperliche Leistungsfähigkeit“ zusammengefasst wurden, ist die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen reduziert.
<b>Psychosoziale Effekte</b>	Bei zwei von drei Studien verbesserte sich das soziale Wohlbefinden in den Interventionsgruppen signifikant, während in den Kontrollgruppen eine Abnahme gemessen wurde. Von Verbesserungen des psychologischen und emotionalen Wohlbefindens wurde nur bei Hwang et al. berichtet.	58 (2 Studien)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig <sup>1,4</sup>	Aufgrund der mangelhaften Ergebnisdarstellung konnten Kulkarni et al. an dieser Stelle nicht ausgewertet werden.
<b>Gesamtüberleben</b>	n. r.	-	-	Die Studien lieferten keine Daten zu diesem Endpunkt.
<b>Anthropometrische Werte</b>	n. r.	-	-	Die Studien lieferten keine Daten zu diesem Endpunkt.
<b>Reintegration ins Arbeitsleben</b>	n. r.	-	-	Die Studien lieferten keine Daten zu diesem Endpunkt.
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	In zwei von drei Studien wurden explizit keine übungsbezogenen unerwünschten Ereignisse berichtet.	45 (2 Studien)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig <sup>1,4</sup>	Da nur übungsbezogene unerwünschte Ereignisse analysiert wurden, wurden lediglich die Interventionsgruppe erbezoogen. Monga et al. liefern an dieser Stelle keine Daten.
<p><b>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE</b> <sup>[63]</sup></p> <p><b>hoch:</b> Wir sind sehr zuversichtlich, dass der wahre Effekt nahe an der Schätzung des Effekts liegt.  <b>moderat:</b> Wir sind mäßig zuversichtlich, was die Effektschätzung angeht. Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nahe am geschätzten Effekt, aber es besteht die Möglichkeit, dass er wesentlich anders ist.  <b>niedrig:</b> Unser Vertrauen in die Effektschätzung ist begrenzt. Der wahre Effekt kann erheblich von der Schätzung des Effekts abweichen.  <b>sehr niedrig:</b> Wir haben sehr wenig Vertrauen in die Effektschätzung. Der wahre Effekt unterscheidet sich wahrscheinlich erheblich von der Effektschätzung.  <sup>1</sup> Studienteilnehmer und -personal, das die Intervention durchführte, waren nicht verblindet; möglicher Reporting Bias durch fehlende Studienprotokolle. Deshalb wurde die Evidenz um ein Level herunter gestuft.  <sup>2</sup> Schwerwiegende Ungenauigkeit aufgrund der kleinen Stichprobengrößen bei einer geringen Studienanzahl. Deshalb wurde das Evidenzniveau um ein Level herabgestuft.  <sup>3</sup> Aufgrund der Varianz der Endpunkte wurde das Evidenzniveau um ein Level herabgestuft.  <sup>4</sup> Sehr schwerwiegende Ungenauigkeit aufgrund der sehr kleinen Stichprobengröße bei einer sehr geringen Studienanzahl. Deshalb wurde das Evidenzniveau um zwei Level herabgestuft.</p>				

Quelle: In Anlehnung an Trommer et al., 2021, Cochrane Database of Systematic Reviews <sup>63</sup>

Trotz sehr niedriger Gesamtevidenz halten wir auf Grundlage dieser Arbeit die folgenden Ergebnisse fest:

- Bewegungsinterventionen scheinen für Menschen mit Mamma- und Prostatakarzinomen, die sich einer alleinigen Strahlentherapie unterziehen, durchführbar und sicher zu sein.
- Hinsichtlich aller in dieser Übersichtsarbeit bewerteten Endpunkte zeigen die Interventionsgruppen durchgehend die günstigeren Ergebnisse.
- Die Studie von Kulkarni et al. (2013) berichtet außerdem, dass konventionelle Physiotherapie allein nicht hilfreich war, um den körperlichen Gesamtzustand der Teilnehmerinnen zu verbessern.
- Es gab keine Hinweise auf negative Effekte im Zusammenhang mit Bewegung bei Krebsüberlebenden.
- Bislang gibt es keine Daten, die über das Gesamtüberleben berichten.

Die positiven Ergebnisse unterstützen die Erkenntnis, dass Bewegung bei einer Krebserkrankung den Zustand der Betroffenen verbessern kann. Dennoch werden weitere, umfangreichere Studien benötigt, um die Evidenzlage zum diesem Thema auszubauen.

## 5.2 Vollständigkeit der Literaturergebnisse

Durch einen sehr ausführlichen Screeningprozess mit weitgefassten Begriffen ergab sich eine sehr große Anzahl an ersten Treffern in der Literaturrecherche. Aus unserer Sicht gibt es keinen Anhalt für unentdeckte relevante Studien.

Da wir, abgesehen von der Operation, alle weiteren Therapiemaßnahmen ausgeschlossen haben, verblieben letztendlich nur drei Studien, bei denen die Bestrahlung neben der Bewegungsintervention im Fokus stand. Die eingeschlossenen Studien umfassten ein Gesamtklientel von 130 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, von denen lediglich 112 Personen die Studien vollständig abgeschlossen haben. Wir fanden im Studienregister den Eintrag einer weiteren Studie, die jedoch nicht veröffentlicht wurde. Allerdings wird im Protokoll ein Probandinnenklientel von zehn Frauen beschrieben, daher wurde nicht erwartet, dass diese Studie einen wichtigen Einfluss auf die Gesamtergebnisse hat. Zwei weitere laufende Studien, die sich aktuell in der Rekrutierung befinden, konnten identifiziert werden und werden im Ausblick vorgestellt.

Die Tatsache, dass zwei von drei Studien voroperierte Brustkrebspatientinnen mit adjuvanter RT, die dritte aber Prostatakrebspatienten mit primärer RT untersuchte, stellt die

Teilnehmerinnen und Teilnehmer in unterschiedliche Ausgangssituationen, was die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse abschwächt.

In keiner der Studien wurde das Gesamtüberleben, welches wir mitunter als sekundären Endpunkt definiert hatten, ausgewertet. Die Zeit der Nachsorge war bei allen drei Studien sehr begrenzt (bis zu acht Wochen), sodass keine Langzeitschlüsse aus den Ergebnissen gezogen werden können. Gerade diese wären aber für die Betroffenen interessant. In der Übersichtsarbeit von Mishra et al. (2012) mit dem Titel “Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment” stellt sich heraus, dass die positiven Effekte, die nach zwölf Wochen gemessen werden konnten, zu einem späteren Zeitpunkt der Nachbeobachtungszeit nicht mehr vorhanden waren. Allerdings wird auch erwähnt, dass bei mehreren Studien eine Langzeitkontrolle fehlte, sodass die Frage nach anhaltenden Effekten oftmals nicht abschließend geklärt werden kann <sup>75</sup>. Hier werden weitere Studien mit längeren Follow-up-Zeiträumen benötigt. Für die Anleitung und Motivation der Betroffenen wäre es durchaus von Interesse einschätzen zu können, wie lange trainingsbedingte Verbesserungen in der Regel anhalten.

### **5.3 Übereinstimmungen und Unstimmigkeiten mit anderen Studien oder Reviews**

Es gibt starke Belege für den Nutzen von körperlicher Aktivität für krebsbetroffene Personen <sup>76</sup>. Ein 2017 erschienenes systematisches Review von Stout et al. stellt fest, dass Bewegung vor, während und nach der Krebsbehandlung bei allen Krebsarten und bei einer Vielzahl von krebsbedingten Nebenwirkungen von Vorteil ist. Die Autorinnen und Autoren kommen zu dem Schluss, dass Bewegungsinterventionen im Allgemeinen durchführbar und sicher sind, aber dass Patientinnen und Patienten gescreent werden sollen und die Entwicklung von klinischen Praxisleitlinien notwendig ist <sup>77</sup>. Es wurden bereits mehrere systematische Übersichtsarbeiten veröffentlicht, die die Wirksamkeit von Bewegung für Krebspatient\*innen mit einer systemischen oder multimodalen Behandlung evaluieren <sup>78,79</sup>. So stellen beispielsweise auch Cave et al. (2018) in ihrem Review zu aeroben Übungsinterventionen während zytotoxischer Chemotherapien heraus, dass Bewegung die Lebensqualität und die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert. Außerdem profitieren die Interventionsgruppen durch eine frühere Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit. Weitere Nebeneffekte sind verbesserte Abschlussraten und eine verringerte Toxizität der Chemotherapie <sup>56</sup>. Eine Krebstherapie beinhaltet in der Regel typische Behandlungsmodalitäten und -kombinationen, die auf der Entität und der Schwere der

Erkrankung basieren und zu erwartende, unerwünschte Ereignisse antizipieren. Es gibt einige Übersichtsarbeiten, die sich auf die Wirkung von Bewegung in Bezug auf eine einzelne körperliche Beeinträchtigung konzentrieren<sup>49,80,81</sup>. Meneses-Echávez et al. (2015) selektieren beispielsweise ausschließlich Studien zum Thema Auswirkungen von Bewegungstherapie auf CRF bei Brustkrebspatientinnen<sup>80</sup>. Ein weiterer häufig untersuchter Bereich ist der Einfluss von Bewegungstherapie auf das Lymphödem nach Brustkrebstherapie<sup>81</sup>. Von dieser Herangehensweise haben wir uns abgesetzt und alle Arten von körperlichen Beeinträchtigungen eingeschlossen, damit keine Studie, die die Auswirkung von Bewegungstherapie auf ausschließlich bestrahlte Krebspatient\*innen untersucht, unberücksichtigt bleibt. Die analysierten Endpunkte ergaben sich letztlich aufgrund der erhobenen Daten und festgelegten Outcomes in den eingeschlossenen Studien.

### **Krebsbedingte Fatigue**

Krebsbedingte Fatigue ist die am häufigsten untersuchte, körperliche Beeinträchtigung in systematischen Übersichtsarbeiten, die die Bedeutung von Bewegung bei Krebspatient\*innen untersuchen. In einer longitudinalen Studie zum Thema Lebensqualität bei Prostata-Ca-Patienten unter Bestrahlung, zeigen Monga et al. (2007), dass die Fatigue ohne zusätzliche Kompensationsmaßnahmen signifikant durch die Bestrahlung verschlechtert wird. In direkter Abhängigkeit zu einem hohen PFS-Score, sinkt auch die Lebensqualität der Probanden<sup>82</sup>. Die heutige Studienlage spricht dafür, dass Bewegung einen signifikanten Nutzen zur Reduktion von CRF ausmachen könnte<sup>49,80,83-88</sup>. Ein recht simpler Erklärungsansatz ist die Durchbrechung der Abwärtsspirale: Auf die Ermüdung folgt ein Bewegungsmangel, damit einher geht der Konditionsverlust, der wiederum zu einer raschen und häufigen Erschöpfung führt. Mit einem moderaten Bewegungsprogramm kann dem körperlichen Abbau gezielt entgegengewirkt werden. Neben Schmerzen und Tumorkachexie kann die CRF aktiv reduziert werden. Auch auf zellulärer Ebene zeigen sich Veränderungen durch ein regelmäßig durchgeführtes Bewegungsprogramm. In mehreren Studien wird gezeigt, dass das Migrationsverhalten und die Effektivität beispielsweise der natürlichen Killerzellen durch körperliche Interventionen gesteigert werden kann. Des Weiteren besteht die Theorie, dass sich ein antiinflammatorisches Zytokinprofil durch körperliche Aktivität hervorrufen lässt<sup>89</sup>. Der kausale Zusammenhang zur Ätiologie der CRF ist noch unklar. Jedoch werden diese Faktoren bei der Untersuchung der krebsbedingten Müdigkeit immer wieder beobachtet und berichtet.

In Übereinstimmung mit diesen Schlussfolgerungen deuten auch unsere Ergebnisse darauf hin, dass Bewegungsinterventionen während der alleinigen Strahlentherapie die CRF deutlich

verbessern. Auch wenn die genaue Pathologie der CRF bisher unzureichend geklärt und eine lückenlose Erklärung für den positiven Einfluss körperlicher Aktivität auf die Fatigue noch nicht möglich ist, so ist die Evidenzlage doch eindeutig.

### **Lebensqualität**

Der Endpunkt Lebensqualität umfasst sehr unterschiedliche Lebensbereiche und wird in den meisten Fragebögen in verschiedene Unterkategorien aufgeteilt. Der Summenwert ist dann eine Zusammenfassung, obwohl die Bewertung in den einzelnen Bereichen sehr unterschiedlich ausfallen kann. Eine scharfe Abgrenzung ist nicht immer möglich. Eine bestehende Fatiguesymptomatik kann die Lebensqualität sehr beeinträchtigen, sodass diese beiden Endpunkte oftmals zusammen analysiert werden. Die Anwendung verschiedener Fragebögen zur Erhebung mindert die Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Die Literatur liefert Hinweise darauf, dass der Einfluss von Bewegung bei Krebspatient\*innen auf die Lebensqualität tendenziell positiv ist <sup>87,90,91</sup>. Wir haben auch Übersichtsarbeiten identifiziert, die keine Hinweise auf eine signifikante Auswirkung auf die QoL gefunden haben <sup>92,93</sup>. Allerdings handelte es sich bei den beiden Reviews jeweils um eine sehr kleine Studienauswahl. Die Ergebnisse unseres Reviews deuten darauf hin, dass Bewegung einen positiven Effekt auf die Lebensqualität bei Menschen hat, die eine onkologische Strahlentherapie ohne Systemtherapie erhalten. Es könnte aber auch die Intervention selbst, als regelmäßige, strukturbringende Anwendung im Alltag, einen Einfluss auf das Wohlbefinden und somit auf die Lebensqualität haben.

### **Körperliche Leistungsfähigkeit**

Regelmäßige Bewegung und moderates Training schaffen eine Anpassung der Skelettmuskulatur, indem sie eine Erhöhung des Mitochondriengehalts und eine verbesserte Sauerstoffkapazität bewirken <sup>94</sup>. Beides kann zu einer erhöhten körperlichen Leistungsfähigkeit beitragen. Bewegungsinterventionen zeigen in der Literatur einen starken, positiven Einfluss auf verschiedene Aspekte der körperlichen Fitness. Insbesondere auf  $VO_{2max}$  <sup>90,95</sup>, Kraft <sup>87,91,96</sup>, Dehnbarkeit <sup>96</sup> und Maße der kardiorespiratorischen Fitness <sup>92,96</sup>. Positive Effekte in all diesen Bereichen wurden auch in unseren eingeschlossenen Studien berichtet. Wir verwendeten außerdem den Endpunkt „Schmerzen“, erhoben per visueller Analogskala (VAS), als Marker für die körperliche Leistungsfähigkeit.

Eine höhere körperliche Leistungsfähigkeit geht mit einer verbesserten Prognose bei Menschen mit soliden Tumoren einher <sup>97</sup>. Außerdem wird sie mit einer geringeren krebsbedingten Mortalität in Verbindung gebracht <sup>98</sup>. Auch Holmes et al. (2015) zeigen in



ihrer Studie, dass Frauen mit Brustkrebs, die mit moderater Intensität trainierten, ein geringeres Sterberisiko aufweisen<sup>99</sup>. Körperliche Leistungsfähigkeit resultierend aus körperlicher Aktivität sollte somit einen wichtigen Baustein in der supportiven, onkologischen Therapie darstellen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren, die Rate der Tumorrezidive zu verringern und das Gesamtüberleben zu verbessern<sup>100</sup>.

### **Psychosoziale Effekte**

Die Daten zu den Effekten von Bewegungsinterventionen auf die psychische Leistungsfähigkeit sind vielfältig. Es gibt Übersichtsarbeiten, die positive Effekte zeigen<sup>96,101</sup>, aber es gibt auch uneindeutige Ergebnisse zu diesem Thema<sup>102</sup>. Einige Studien berichten über nur moderate bis nicht vorhandene Verbesserungen kognitiver Funktionen durch Bewegungsinterventionen<sup>84,103</sup>. Eine Erklärung für diese uneindeutige Datenlage könnte die Vielzahl von Messinstrumenten sein, die zur Messung psychosozialer Effekte eingesetzt werden. Die Varianz mindert die Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Auch gibt es viele unterschiedliche, kognitive Beeinträchtigungen, die angesprochen werden können. Um genauere Aussagen treffen zu können, sind Studien mit gleichen Endpunkten bei übereinstimmenden Messinstrumenten notwendig. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Bewegungsinterventionen bei Krebspatient\*innen, die eine Strahlentherapie erhalten, einen positiven Effekt auf die psychosozialen Ergebnisse haben, wenn die spezifischen Beeinträchtigungen angesprochen und die entsprechenden Messinstrumente verwendet werden, wie es in unseren eingeschlossenen Studien der Fall war. Allein der regelmäßige Austausch und die sozialen Kontakte, die durch eine betreute Intervention zustande kommen, könnten positive Auswirkungen auf die Erhebung psychosozialer Effekte haben.

Zusammenfassend sprechen die Daten dafür, dass sich körperliche Aktivität und ein strukturiertes Bewegungsprogramm auf vielen Ebenen positiv auf das Nebenwirkungsprofil einer Krebstherapie auswirken. Das Gefühl aktiv etwas für das eigene Wohlbefinden tun zu können, ermutigt betroffene Personen, die sich der Krebstherapie selbst oftmals hilflos ausgesetzt fühlen. Auch auf zellulärer Ebene gilt es als bewiesen, dass das Immunsystem von regelmäßiger Bewegung profitiert. Chronische Entzündungen, die mit schlechteren Ergebnissen für die Krebserkrankung in Verbindung gebracht werden, können durch die Aktivierung antiinflammatorischer Zytokine reduziert werden<sup>104</sup>. Außerdem ist bekannt, dass körperliche Aktivität die Endorphinausschüttung im menschlichen Gehirn aktiviert<sup>105</sup>. Endorphine gelten sowohl als Glückshormone als auch als körpereigenes Schmerzmittel. Bestehende Schmerzen werden dadurch weniger wahrgenommen. Durch

Bewegungstherapie können also die onkologische Therapiewahrnehmung und die Compliance der Betroffenen sehr beeinflusst werden.

#### 5.4 Ausblick

Es wurden zwei Studienprotokolle im Register für klinische Studien (clinicaltrials.gov) gefunden, die die Einschlusskriterien erfüllen würden, aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen sind:

Die erste Studie (NCT04507789) mit dem Titel "Exercise Therapy During Radiotherapy" wird in Ankara, Türkei, durchgeführt <sup>106</sup>. Sie untersucht die Auswirkungen von Bewegungsinterventionen auf die Funktion der oberen Extremitäten bei Patientinnen, die nach einer Brustkrebsoperation eine RT in der Axillarregion erhalten. Angekündigt ist ein RCT mit 40 Teilnehmerinnen. Der Starttermin war der 10. Oktober 2020, das voraussichtliche Studienende ist der 10. April 2021. Die Autorinnen und Autoren werden die Ergebnisse in Bezug auf die Funktion der oberen Extremität zwischen beiden Gruppen und auch innerhalb der Gruppen nach Abschluss der RT vergleichen.

Die zweite Studie (NCT04506476) mit dem Titel "Trial Evaluating the Benefit of a Fitness Tracker Based Workout During Adjuvant Radiotherapy of Breast Cancer (OnkoFit I)" wird an der Universitätsklinik Tübingen, Deutschland durchgeführt <sup>107</sup>. Geplant ist ein monozentrische, dreiarmlige RCT mit 201 Teilnehmerinnen. Der Studienbeginn war der 01. August 2020 und die erwartete Studiendauer beträgt fünf Jahre. Die Autorinnen und Autoren untersuchen den Nutzen eines Aktivitätstracker-basierten Bewegungstrainings in Bezug auf krebsbedingte Fatigue während einer adjuvanten Strahlentherapie bei Brustkrebspatientinnen. Die Lebensqualität und die Intensität der Fatigue werden mit der Fatigue-Subskala des FACIT-Fragebogens drei Monate nach der adjuvanten Strahlentherapie dokumentiert.

Die Inhalte beider Studien zeigen die Aktualität des Themas „positive Auswirkungen von Bewegungstherapie bei krebsbedingter Strahlentherapie“ und könnten nach Studienabschluss die Grundlage für ein Review-Update darstellen.

Um die Worte des ACSM zu wählen: „Bewegung ist Medizin in der Onkologie.“ <sup>36</sup> Auf dieser Erkenntnis und der stark wachsenden Evidenz basierend erarbeitet zurzeit auch in Deutschland die Nationale Expertengruppe für Bewegungstherapie und körperliche Aktivität in der Onkologie (NEBKO) eine S3-Leitlinie mit dem Titel „Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen“ <sup>108</sup>. Die voraussichtliche Fertigstellung dieser Leitlinie

wird im Jahr 2023 erwartet. Die Gruppe als Teil der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) erarbeitet den aktuellen Stand der Bewegungstherapie in der Onkologie und fasst diesen für alle Krankheitsbilder und Therapien zusammen. Das Ziel dieser Leitlinie ist die feste Etablierung der onkologischen Bewegungstherapie in der Standardtherapie mit der zusätzlichen Intention der Kostenübernahme durch die Kostenträger. Um eine erfolgreiche Durchsetzung dieser Praxis erreichen zu können, sind jedoch mehrere Berufsgruppen gefragt. Ganz konkret wendet sich das ACSM mitunter an die Kliniker, Politiker und Krankenkassen, die alle im jeweiligen Bereich für eine Unterstützung des Bewegungsverhaltens der Betroffenen sorgen können: Benötigt werden Aufstellungen von Richtlinien, Erschaffungen von leicht zugänglichen Bewegungsangeboten mit Kostenübernahme in klinischen oder kommunalen Einrichtungen oder auch Anpassungen von Ausbildungsprogrammen mit Sensibilisierung für dieses Thema.

Aufgrund ansteigender Krebsraten und gleichzeitig der wachsenden Anzahl von Menschen, die eine Krebserkrankung überleben, wird die Zahl der Nachsorgepatient\*innen weltweit kontinuierlich steigen. Das Ziel, therapiebedingte Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, entspricht den Erwartungen der meisten Betroffenen. Die Etablierung von Bewegung zur Standardtherapie in der Onkologie würde neben den Krebsüberlebenden auch den Kostenträgern und somit der Gesellschaft zugutekommen. Könnte einer Tablette so viel Wirkung nachgewiesen werden, würde sie vermutlich längst als akzeptierter Teil der Standardtherapie gelten. Dieses studiengesicherte Wissen gilt es in der Bevölkerung zu verbreiten, vorzugsweise noch bevor eine Krebsdiagnose mitgeteilt werden muss.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**(6): 394-424.
2. Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 1975; **255**(5505): 197-200.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; **65**(2): 87-108.
4. Deutscher Krebsinformationsdienst. Krebsstatistiken: So häufig ist Krebs in Deutschland. 17.12.2019 2019.  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsstatistiken.php> (accessed 05.10.2020).
5. Smyth MJ. Multiple approaches to immunotherapy - the new pillar of cancer treatment. *Immunology & Cell Biology* 2017; **95**(4): 323-4.
6. Deutscher Krebsinformationsdienst. Strahlentherapie bei Krebs: Wann kommt sie infrage? Welche Nebenwirkungen können auftreten? 28.03.2018 2018.  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/aktuelles/2018/news022-strahlentherapie-nuklearmedizin-bei-krebs.php> (accessed 05.10.2020).
7. Thompson LH, Suit HD. Proliferation kinetics of x-irradiated mouse L cells studied WITH TIME-lapse photography. II. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1969; **15**(4): 347-62.
8. Bundesamt für Strahlenschutz. Ionisierende Strahlung. 09.09.2020 2020.  
<https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medicin/strahlentherapie/formen/teletherapie.html> (accessed 23.01.2021).
9. Krebsinformationsdienst. Strahlentherapie und Nuklearmedizin: Wie wirken die Strahlen gegen Krebs?  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/strahlentherapie-nuklearmedizin/ueberblick.php> (accessed 23.01.2021).
10. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **89**(1): 13-20.
11. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017; **18**(9): 1221-37.
12. Strahlenklinik Erlangen. Strahlentherapie auf den Punkt gebracht. 2010.  
<https://www.strahlenklinik.uk-erlangen.de/universitaetsmedizin/interventionelle-strahlentherapie-brachytherapie/> (accessed 23.01.2021).
13. Hall EJ, Cox JD. Chapter 1 - Physical and Biologic Basis of Radiation Therapy. In: Cox JD, Ang KK, eds. *Radiation Oncology (Ninth Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2010: 3-49.
14. Starkschall G, Dong L, Balter PA, et al. Chapter 2 - Clinical Radiation Oncology Physics. In: Cox JD, Ang KK, eds. *Radiation Oncology (Ninth Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2010: 50-91.
15. Niehoff P. Besseres Gesamtüberleben durch Brachytherapie beim Endometriumkarzinom im Stadium III. *Strahlentherapie und Onkologie* 2018; **194**(10): 958-9.

16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2019.
17. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 0.1. 2018.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. 2018.
19. Orr JW, Jr., Holimon JL, Orr PF. *Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? Am J Obstet Gynecol 1997; 176(4): 777-88; discussion 88-9.*
20. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; **366**(9503): 2087-106.
21. Killander F, Karlsson P, Anderson H, et al. No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery. Fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT. *Eur J Cancer* 2016; **67**: 57-65.
22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. 2018.
23. Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001; **61**(3): 223-31.
24. Doerr W. Pathogenesis of normal tissue side effects. *Basic Clinical Radiobiology* 2009: 169-90.
25. Schmoll HH, K Possinger, K. Prinzipien der Strahlentherapie. Kompendium Internistische Onkologie. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
26. Stöver I, Feyer P. Praxismanual Strahlentherapie. Berlin: Springer Verlag; 2018.
27. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; **13**(8): 1012-39.
28. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004; **91**(5): 822-8.
29. Weis J, Horneber M. Cancer-Related Fatigue. Berlin: Springer Healthcare; 2015.
30. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; **92**(6 Suppl): 1684-8.
31. Chen R, Liang FX, Moriya J, et al. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *J Int Med Res* 2008; **36**(5): 867-74.
32. Hsiao CP, Wang D, Kaushal A, Saligan L. Mitochondria-related gene expression changes are associated with fatigue in patients with nonmetastatic prostate cancer receiving external beam radiation therapy. *Cancer Nurs* 2013; **36**(3): 189-97.
33. Mock V, Dow KH, Meares CJ, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1997; **24**(6): 991-1000.
34. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2005; **14**(6): 464-77.
35. Baumann FTE, Thomas. Prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie zur Evaluation der unmittelbaren Wirksamkeit zielgerichtete Bewegungstherapie mit professioneller Supervision durch verschiedene Interventionen auf das

- Fatigue-Syndrom. 2019.  
[https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00007798](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00007798) (accessed 26.03.2021).
36. Campbell KL, Winters-Stone KM, Patel AV, et al. An Executive Summary of Reports From an International Multidisciplinary Roundtable on Exercise and Cancer: Evidence, Guidelines, and Implementation. *Rehabilitation Oncology* 2019; **37**(4): 144-52.
  37. Humpel N, Iverson DC. Depression and quality of life in cancer survivors: is there a relationship with physical activity? *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007; **4**: 65.
  38. Midtgaard J, Baadsgaard MT, Møller T, et al. Self-reported physical activity behaviour; exercise motivation and information among Danish adult cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2009; **13**(2): 116-21.
  39. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L, et al. Physical activity levels among breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2004; **36**(9): 1484-91.
  40. Servaes P, van der Werf S, Prins J, Verhagen S, Bleijenberg G. Fatigue in disease-free cancer patients compared with fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Support Care Cancer* 2001; **9**(1): 11-7.
  41. Van Houdenhove B, Luyten P. Chronic fatigue syndrome reflects loss of adaptability. *J Intern Med* 2010; **268**(3): 249-51.
  42. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; **100**(2): 126-31.
  43. WHO Technical Report Series. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003; **916**: i-viii, 1-149, backcover.
  44. Dimeo F, Bertz H, Finke J, Fetscher S, Mertelsmann R, Keul J. An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; **18**(6): 1157-60.
  45. Andrykowski MA, Henslee PJ, Barnett RL. Longitudinal assessment of psychosocial functioning of adult survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989; **4**(5): 505-9.
  46. Barbaric M, Brooks E, Moore L, Cheifetz O. Effects of physical activity on cancer survival: a systematic review. *Physiother Can* 2010; **62**(1): 25-34.
  47. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; **24**(22): 3527-34.
  48. Cormie P, Zopf E, Zhang X, Schmitz K. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiologic reviews* 2017; **39**: 1-22.
  49. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; **3**(7): 961-8.
  50. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; **132**(11 Suppl): 3456s-64s.
  51. IARC Working Group. Handbooks of Cancer Prevention. 2002.
  52. Baumann FT, Bieck O, Oberste M, et al. Sustainable impact of an individualized exercise program on physical activity level and fatigue syndrome on breast cancer patients in two German rehabilitation centers. *Support Care Cancer* 2017; **25**(4): 1047-54.

53. Prakash K, Saini SK, Pugazhendi S. Effectiveness of Yoga on Quality of Life of Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Randomized Clinical Controlled Study. *Indian J Palliat Care* 2020; **26**(3): 323-31.
54. Fukushima T, Nakano J, Hashizume K, et al. Effects of aerobic, resistance, and mixed exercises on quality of life in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2021; **42**: 101290.
55. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**(9): 1653-9.
56. Cave J, Paschalis A, Huang CY, et al. A systematic review of the safety and efficacy of aerobic exercise during cytotoxic chemotherapy treatment. *Supportive Care in Cancer* 2018; **26**(10): 3337-51.
57. Cavalheri V, Burtin C, Formico VR, et al. Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **6**(6): Cd009955.
58. Trommer M, Marnitz S, Skoetz N, et al. Exercise interventions for adults with cancer receiving radiation therapy alone. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; (10).
59. Cochrane Deutschland. Über Cochrane. 2021. <https://www.cochrane.de/de/ueber-cochrane> (accessed 17.12.2020).
60. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010; **7**(9): e1000326.
61. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995; **123**(3): A12-3.
62. Higgins J, Thomas J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1. The Cochrane Collaboration; 2020.
63. Trommer M, Marnitz, S., Skoetz, N., Rupp, R., Niels, T., Morgenthaler, J., Theurich, S., von Bergwelt-Baildon, M., Baues, C., Baumann, F. Exercise interventions for adults with cancer receiving radiation therapy alone. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021 - **under review**.
64. Covidence systematic review software. Covidence. Veritas Health Innovation; 2020.
65. Cochrane RevMan Web. Review Manager Web (RevMan Web). 2.3.0 ed; 2021.
66. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *Journal of Evidence-Based Medicine* 2013; **6**(1): 50-4.
67. MAGIC Evidence Ecosystem Foundation. MAGICapp. 2020 ed; 2021.
68. Chetiyawardana AD. A pilot study to investigate the effects on fitness and quality of life of an individualised exercise programme for breast cancer patients undergoing radiotherapy. 2012. <https://www.isrctn.com/ISRCTN26140710> (accessed 20.02.2020).
69. Kulkarni N, Mahajan A, Subhash K. A randomized controlled trial of the effectiveness of aerobic training for patients with breast cancer undergoing radiotherapy N Kulkarni, AA Mahajan, SM Khatri Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Women's Health. *Journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Women's Health* 2013; **113**: 42-50.
70. Monga U, Garber SL, Thornby J, et al. Exercise prevents fatigue and improves quality of life in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; **88**(11): 1416-22.

71. Hwang JH, Chang HJ, Shim YH, et al. Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Med J* 2008; **49**(3): 443-50.
72. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; **85**(5): 1186-96.
73. Reeve BB, Stover AM, Alfano CM, et al. The Piper Fatigue Scale-12 (PFS-12): psychometric findings and item reduction in a cohort of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment* 2012; **136**(1): 9-20.
74. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology* 1997; **50**(6): 920-8.
75. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**(8): Cd008465.
76. 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**(7): 1409-26.
77. Stout NL, Baima J, Swisher AK, Winters-Stone KM, Welsh J. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017). *PM&R* 2017; **9**(9): S347-S84.
78. Zeng J, Wu J, Tang C, Xu N, Lu L. Effects of Exercise During or Postchemotherapy in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews on Evidence-Based Nursing* 2019; **16**(2): 92-101.
79. Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, Davison K. Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. *Br J Sports Med* 2018; **52**(20): 1311.
80. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; **15**(1): 77.
81. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *Journal of Cancer Survivorship* 2011; **5**(4): 320-36.
82. Monga U, Kerrigan AJ, Thornby J, Monga TN, Zimmermann KP. Longitudinal study of quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing radiotherapy. *The Journal of Rehabilitation Research and Development* 2005; **42**(3): 391.
83. Loughney LA, West MA, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Exercise interventions for people undergoing multimodal cancer treatment that includes surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.
84. van Vulpen JK, Peeters PH, Velthuis MJ, van der Wall E, May AM. Effects of physical exercise during adjuvant breast cancer treatment on physical and psychosocial dimensions of cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Maturitas* 2016; **85**: 104-11.
85. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: Cd006145.
86. Larkin D, Lopez V, Aromataris E. Managing cancer-related fatigue in men with prostate cancer: a systematic review of non-pharmacological interventions. *Int J Nurs Pract* 2014; **20**(5): 549-60.



87. Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012; **43**(1): 96-110.
88. Kessels E, Husson O, van der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; **14**: 479-94.
89. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011; **17**: 6-63.
90. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj* 2006; **175**(1): 34-41.
91. Capozzi LC, Nishimura KC, McNeely ML, Lau H, Culos-Reed SN. The impact of physical activity on health-related fitness and quality of life for patients with head and neck cancer: a systematic review. *Br J Sports Med* 2016; **50**(6): 325-38.
92. Cramer H, Lauche R, Klose P, Dobos G, Langhorst J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions for colorectal cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2014; **23**(1): 3-14.
93. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2011; **72**(2): 139-53.
94. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; **56**(4): 831-8.
95. Van Dijck S, Nelissen P, Verbelen H, Tjalma W, Gebruers N. The effects of physical self-management on quality of life in breast cancer patients: A systematic review. *Breast* 2016; **28**: 20-8.
96. Cheema B, Gaul CA, Lane K, Fiatarone Singh MA. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008; **109**(1): 9-26.
97. Jones LW, Alfano CM. Exercise-oncology research: Past, present, and future. *Acta Oncologica* 2013; **52**(2): 195-215.
98. Brunelli A, Pompili C, Salati M, et al. Preoperative maximum oxygen consumption is associated with prognosis after pulmonary resection in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; **98**(1): 238-42.
99. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama* 2005; **293**(20): 2479-86.
100. Thomas RH, M; AL-Adhami, A. Physical activity after cancer: an evidence review of the international literature. *British Journal of Medical Practitioners* 2014; **7**: 708.
101. Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **1**(1): Cd010802.
102. Bergenthal N, Will A, Streckmann F, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): Cd009075.
103. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M, et al. Effects of Exercise Interventions and Physical Activity Behavior on Cancer Related Cognitive Impairments: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2016; **2016**: 1820954.

104. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2011; **104**(4): 726-34.
105. Tarr B, Launay J, Cohen E, Dunbar R. Synchrony and exertion during dance independently raise pain threshold and encourage social bonding. *Biology Letters* 2015; **11**(10): 20150767.
106. Aydin Özcan D. Exercise Therapy During Radiotherapy. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04507789> (accessed 01.03.2021).
107. Gani C. Trial Evaluating the Benefit of a Fitness Tracker Based Workout During Adjuvant Radiotherapy of Breast Cancer (OnkoFit I). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04506476> (accessed 01.03.2021).
108. Wiskemann J, Baumann F. S3-Leitlinie Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen nimmt erste Hürde. *Forum* 2020; **35**(5): 379-80.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Weltweite Inzidenzrate geschlechtsübergreifend für alle Krebsarten in 2020 <sup>5</sup></i> .....	12
<i>Abbildung 2 Weltweite Mortalitätsrate geschlechtsübergreifend für alle Krebsarten in 2020 <sup>5</sup></i> .....	13
<i>Abbildung 3 GRADE-Prozess zur Empfehlungsentwicklung <sup>66</sup></i> .....	33
<i>Abbildung 4 PRISMA Flussdiagramm zur Darstellung der Suchergebnisse <sup>62</sup></i> .....	36

### 7.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Nebenwirkungen der Radiotherapie</i> .....	18
<i>Tabelle 2 Evidenzniveau zur Wirkungsweise der Bewegungstherapie auf krebspezifische Outcomes in der Nachsorge</i> .....	21
<i>Tabelle 3 Angewandtes PICOS-Schema</i> .....	26
<i>Tabelle 4 Medline Suchstrategie</i> .....	28
<i>Tabelle 5 Einschlusskriterien dieser Arbeit</i> .....	30
<i>Tabelle 6 Ausschlusskriterien dieser Arbeit</i> .....	30
<i>Tabelle 7 Merkmale der eingeschlossenen Studien</i> .....	38
<i>Tabelle 8 Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien</i> .....	41
<i>Tabelle 9 Bewertung des systematischen Fehlers (risk of bias)</i> .....	47
<i>Tabelle 10 Bewertung des Evidenzniveaus für jedes Outcome</i> .....	51

### 7.3 Suchstrategien

#### 7.3.1 Suchstrategie Embase

**Embase.com:**

1.	exp neoplasm/
2.	(neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or cancer* or tumor* or tumour* or oncolog*).ti,ab.
3.	1 or 2
4.	exp radiotherapy/
5.	radiotherapy.fs.
6.	(radiotherap* or irradiat* or radiat* or stereotactic* or radiosurgery* or cyberknife* or brachytherapy* or "rapid arc" or EBRT or "external beam radiation therapy" or

	VMAT or "volumetric modulated arc therapy" or IMRT or "intensity modulated radiotherapy").ti,ab.
7.	4 or 5 or 6
8.	3 and 7
9.	exp exercise/
10.	exp kinesiotherapy/
11.	fitness/
12.	exp endurance/
13.	exp muscle strength/
14.	(exercis* or resistance* or movement* or stretch* or aerobic* or anaerobic* or flexibility*).ti,ab.
15.	((physical* or resistance*) adj3 (activ* or therap* or exercise* or endurance* or education* or fitness* or train*)).ti,ab.
16.	((balance* or coordination* or strength*) adj3 (train* or exercise*)).ti,ab.
17.	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
18.	8 and 17
19.	crossover procedure/
20.	double-blind procedure/
21.	randomized controlled trial/
22.	single-blind procedure/
23.	random*.mp.
24.	factorial*.mp.
25.	(crossover* or cross over* or cross-over*).mp.
26.	placebo*.mp.
27.	(double* adj blind*).mp.
28.	(singl* adj blind*).mp.
29.	assign*.mp.
30.	allocat*.mp.
31.	volunteer*.mp.
32.	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33.	18 and 32

### 7.3.2 Suchstrategie CENTRAL

#### CENTRAL search strategy (Issue 9 2020):

#1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
#2	neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan* or cancer* or tumor* or tumour* or oncolog*
#3	#1 or #2
#4	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees
#5	Any MeSH descriptor in all MeSH products and with qualifier(s): [radiotherapy - RT]
#6	radiotherap* or irradiat* or radiat* or stereotactic* or radiosurgery* or cyberknife* or brachytherapy* or "rapid arc" or EBRT or "external beam radiation therapy" or

	VMAT or "volumetric modulated arc therapy" or IMRT or "intensity modulated radiotherapy"
#7	#4 or #5 or #6
#8	#3 and #7
#9	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Exercise Movement Techniques] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Physical Fitness] this term only
#13	MeSH descriptor: [Physical Endurance] explode all trees
#14	MeSH descriptor: [Muscle Strength] explode all trees
#15	exercis* or resistance* or movement* or stretch* or aerobic* or anaerobic* or flexibility*
#16	((physical* or resistance*) near/3 (activ* or therap* or exercise* or endurance* or education* or fitness* or train*))
#17	((balance* or coordination* or strength*) near/3 (train* or exercise*))
#18	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	#8 and 18#

### 7.3.3 Suchstrategie CINAHL

#### CINAHL Search Strategy

1.	(neoplasms).mh
2.	(neoplas* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR cancer* OR tumor* OR tumour* OR oncolog*).ti,ab
3.	(1 OR 2)
4.	(Radiotherapy).mh
5.	(radiotherap* OR irradiat* OR radiat* OR stereotactic* OR radiosurgery* OR cyberknife* OR brachytherapy* OR "rapid arc" OR EBRT OR "external beam radiation therapy" OR VMAT OR "volumetric modulated arc therapy" OR IMRT OR "intensity modulated radiotherapy").ti,ab
6.	(4 OR 5)
7.	(3 AND 6)
8.	(Exercise).mh
9.	(Physical Fitness).mh
10.	(Physical Endurance).mh
11.	(Muscle Strength).mh
12.	(exercis* OR resistance* OR movement* OR stretch* OR aerobic* OR anaerobic* OR flexibility*).ti,ab
13.	(physical* N3 activ* OR therap* OR exercise* OR endurance* OR education* OR fitness* OR train*).ti,ab
14.	(resistance* N3 activ* OR therap* OR exercise* OR endurance* OR education* OR fitness* OR train*).ti,ab
15.	(balance* N3 train* OR exercise*).ti,ab
16.	(coordination* N3 train* OR exercise*).ti,ab

17.	(strength* N3 train* OR exercise*).ti,ab
18.	(8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17)
19.	(7 AND 18)
20.	(randomized controlled trials).mh
21.	(double-blind studies).mh
22.	(single-blind studies).mh
23.	(random assignment).mh
24.	(pretest-posttest design).mh
25.	(cluster sample).mh
26.	(randomised OR randomized).ti
27.	(random*).ab
28.	(trial).ti
29.	(sample size).mh
30.	(assigned OR allocated OR control).ab
31.	(29 AND 30)
32.	(placebos).mh
33.	(randomized controlled trial).pt
34.	(control W5 group).ab
35.	(crossover design OR comparative studies).mh
36.	(cluster W3 RCT).ab
37.	(20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36)
38.	(19 AND 37)

### 7.3.4 Zusätzliche Suchen

#### 7.3.4.1 ISRCTN Registry

(durchgeführt am 13.11.2020) → zwei Studien gefunden

Basissuche:

1. radiotherapy AND exercise
2. radiation therapy AND exercise
3. radiotherapy AND sport
4. radiation therapy AND sport
5. radiotherapy AND fitness
6. radiation therapy AND fitness

Erweiterte Suche:

1. Trial Status: Completed
2. Condition Category: Cancer
3. Age Range: Adult and Senior
4. Recruitment Country: see all
5. Recruitment status: see all
6. Publication Status: see all

#### 7.3.4.2 Clinicaltrialregister.eu

(durchgeführt am 13.11.2020)

Basissuche:

1. +cancer AND sport AND radiotherapy
2. +cancer AND exercise AND radiotherapy
3. +cancer AND sport AND radiotherapy
4. neoplasm OR cancer OR carcinoma AND sport OR exercise OR fitness AND radiotherapy

Erweiterte Suche:

1. Trial Status: Completed
2. Age Range: Adult and Elderly
3. Select country: see all
4. Select Trial Phase: see all
5. Select Gender: see all
6. Select Date Range: see all
7. Results Status: see all

#### 7.3.4.3 metaRegister of Controlled Trials

Diese Homepage stand am 13.11.2020 nicht zur Verfügung: „under review“.

#### 7.3.4.4 Abstractbooks of annual meetings

Von den folgenden Jahreskongressen wurden die aktuellsten Abstractbooks am 13.11.2020 per händischer Suche nach passenden Artikeln durchsucht:

- European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO2020, pdf
- American Society for Radiation Oncology, ASTRO2020

([https://www.redjournal.org/issue/S0360-3016\(20\)X0014-9](https://www.redjournal.org/issue/S0360-3016(20)X0014-9): Volume 108 Issue 3 SupplementS1 S192, e1-e929)

- American Medical Society for Sports Medicine, AMSSM2020

Gesucht wurde mittels folgender Schlagwörter: ESTRO und ASTRO: „exercise“, „sport“, „fitness“, AMSSM: „cancer“, „neoplasm“, „maligne“, „radiation“, „radiotherapy“

## 8 Vorabveröffentlichungen

**Abstractbook der DEGRO 2021** (*accepted*):

Sonderheft der Zeitschrift „Strahlentherapie und Onkologie“, Springer Verlag

Titel: Verbessert Bewegungstherapie die Lebensqualität bei Krebspatienten unter Radiotherapie? (*R. Rupp et al.*)

**Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021** (*under review*)<sup>63</sup>:

Titel: Exercise interventions for adults with cancer receiving radiation therapy alone. (*M. Trommer et al.*)



**PLOT + COPY**  
**26603 Aurich**