

F. Dimeo

Welche Rolle spielt körperliche Aktivität in der Prävention, Therapie und Rehabilitation von neoplastischen Erkrankungen?

What is the role of physical activity in the prevention, therapy and rehabilitation of neoplastic diseases?

Institut für Sportmedizin, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin

Zusammenfassung

Die positiven Effekte körperlicher Aktivität in der Rehabilitation von onkologischen Patienten sind durch eine ausgedehnte klinische Erfahrung belegt. Die Befunde epidemiologischer Studien lassen vermuten, dass regelmäßige körperliche Aktivität auch eine Reduktion des Krebsrisikos bewirken kann. Zuletzt haben mehrere Untersuchungen die Effekte von Bewegung und Sportprogrammen bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen während und unmittelbar nach der Chemo- und Radiotherapie überprüft. Die Ergebnisse dieser Studien deuten auf eine Reduktion der behandlungsbedingten Beschwerden wie Übelkeit und Fatigue durch körperliche Aktivität hin.

In diesem Artikel diskutieren wir die Effekte von körperlicher Aktivität in den verschiedenen Etappen der Tumorerkrankung (Entstehung/Entwicklung, Therapie und Rehabilitation) und stellen die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten von körperlicher Aktivität für Patienten mit neoplastischen Erkrankungen dar.

Schlüsselwörter: Körperliche Aktivität, Krebs, Prävention, Rehabilitation

Summary

A large body of evidence documents the positive effects of physical activity in the rehabilitation of cancer patients. Furthermore, the findings of recent studies suggest that regular exercise may reduce the risk of colon and breast cancer. Finally, some clinical trials have shown the positive effects of physical activity and exercise in cancer patients during and immediately after chemotherapy and radiation. The findings of these studies suggest that physical activity may help reduce the severity of treatment-related complaints like fatigue and nausea.

In this paper, we discuss the effects of physical activity and its possible applications in the prevention, adjuvant therapy and rehabilitation of neoplastic diseases.

Keywords: Exercise, cancer, prevention, rehabilitation

Einleitung

In den letzten 10 Jahren hat sich die etablierte Meinung über die Effekte von körperlicher Aktivität bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen radikal verändert. Wurde vor einer Dekade diesen Patienten von körperlichen Anstrengungen dringend abgeraten, findet man heute bundesweit zahlreiche Initiativen, die Sport und körperliche Aktivität für Tumorpatienten in verschiedenen Situationen anbieten. Diese Neuentwicklung ist vor allem auf die Befunde von randomisierten, kontrollierten Studien über die Effekte von körperlicher Aktivität bei Patienten während und nach der onkologischen Therapie zurückzuführen. Gleichzeitig haben die Erfolge von Weltklasseathleten, die eine Krebsbehandlung hinter sich haben, das öffentliche Interesse über die Zusammenhänge zwischen Sport und Krebs erweckt. Zuletzt hat sich die Prognose von mehreren Entitäten durch Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie deutlich gebessert. Viele Patienten mit neoplastischen Erkrankungen kön-

nen heute geheilt werden oder über eine lange Zeit rezidivfrei bleiben. All diese Gründe haben dazu geführt, dass Untersuchungen über die Zusammenhänge von körperlicher Aktivität und Krebs an Aktualität und Relevanz gewonnen haben. Es ist zu erwarten, dass Sportmediziner in der nächsten Zukunft mit einer zunehmenden Anzahl von Anfragen von Sportlern und Patienten bezüglich der Effekte und der Gestaltung von Trainingsprogrammen für die Prävention und Rehabilitation von Tumorerkrankungen konfrontiert werden.

Dies wird jedoch keine leichte Aufgabe sein, denn die Interaktionen zwischen körperlicher Aktivität und neoplastischen Erkrankungen sind extrem komplex. Gleich wie der Begriff "Sport" sehr unterschiedliche Tätigkeiten erfasst, bezeichnet das Wort "Krebs" mehr als hundert unterschiedliche Entitäten mit verschiedenen Entstehungsmechanismen, Verläufen, Therapien und Prognosen. Auch der Verlauf und die Therapie derselben Krankheit ist in verschiedenen Situationen sehr unterschiedlich (z. B. akute lymphatische Leukämie

bei Erwachsenen und Kindern). Aus diesem Grund ist eine Verallgemeinerung der Zusammenhänge von körperlicher Aktivität und Krebs nicht möglich. Die Auswirkungen von körperlicher Aktivität können jedoch besser evaluiert werden, wenn man die Tumorerkrankungen als Prozess betrachtet und sie in drei Etappen, nämlich Entstehung, Therapie und Rehabilitation unterteilt.

Entstehung von Tumorerkrankungen

Ein neoplastisches Zellklon entsteht als Folge einer DNS-Mutation. Dieser Prozess kann durch die Wirkung verschiedener Faktoren (genetische Veränderungen, ionisierende Strahlung, Chemikalien, oxidativer Stress, Alkohol, Rauchen, UV-Licht, Viren wie Hepatitis B und C, HIV, Herpesvirus 2 und Epstein-Barr Virus) zustande kommen. Andere Faktoren wie Übergewicht, Sexualhormone und fett- und eiweißreiche Diät begünstigen die Entstehung von Tumorerkrankungen durch verschiedene, teilweise unbekannte Mechanismen. Körperliche Aktivität kann den Einfluss dieser Faktoren verringern oder verstärken. Regelmäßige und vor allem intensive körperliche Belastungen führen unter anderem zu einem geringeren Körpergewicht, einer Reduktion des Körperfettgehalts und einer Abnahme der Konzentration sexueller Steroide. Jedoch ist die Exposition zu potenziell Krebs auslösenden Faktoren wie Sonnenstrahlung oder der Kontakt zu Abgasen bei Menschen, die im Freien Sport treiben, deutlich erhöht. Bei einer dritten Gruppe von Faktoren ist die Rolle von körperlicher Aktivität und Sport nicht geklärt. Eine vermehrte Konzentration von Sauerstoffperoxid und damit ein erhöhter oxidativer Stress wird als mögliche Ursache der DNS-Mutation angesehen (14). Regelmäßige körperliche Aktivität führt zu einem vermehrten oxidativen Stress als Folge der Aktivierung der Energiebereitstellung; jedoch findet bei regelmäßigem Training eine Anpassung der antioxidativen Vorgänge im Körper statt, so dass bei diesen Menschen der gesamte oxidative Status unverändert ist (37). Zuletzt stehen einige Faktoren (z. B. Infekte, Kontakt mit krebserregenden Chemikalien) in keiner Beziehung zur körperlichen Aktivität.

Die Interaktion der verschiedenen Faktoren auf das Krebsrisiko ist des Weiteren unklar. Der Lebensstil von Menschen, die regelmäßig Sport treiben, unterscheidet sich häufig in vielen Aspekten (wie z. B. Diät, Alkohol- und Nikotinkonsum) vom Lebensstil ihrer inaktiven Mitbürger. Diese Unterschiede können auch teilweise die Reduktion des Krebsrisiko bei aktiven Menschen erklären. Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Entstehung von Tumoren kann auch durch indirekte Mechanismen zustande kommen. Mehrere epidemiologische Studien haben eine Reduktion des Risikos von Colonkarzinom bei körperlich aktiven Menschen gezeigt (für eine Übersicht siehe 18, 23). Regelmäßige körperliche Aktivität bewirkt eine Aktivierung der Darmperistaltik und eine schnellere Darmpassage (40). Deswegen wurde postuliert, dass die Kontaktzeit von im Stuhl vorhandenen Karzinogenen und damit ihre pathogene Wirkung bei aktiven Menschen verkürzt bzw. reduziert ist (19).

Körperliche Aktivität, Tumorentwicklung und -wachstum

Die Hypothesen über die Effekte von körperlichen Belastungen auf das Tumorstadium sind widersprüchlich. Theoretisch können physikalische Faktoren wie erhöhte Körpertemperatur, mechanische Traumen und vermehrte lokale Durchblutung eine Auswirkung auf den Primärtumor sowie auf die Entstehung und das Wachstum von Metastasen haben. Des Weiteren bewirken körperliche Belastungen eine vermehrte Sezernierung von Wachstumsfaktoren wie z. B. vascular endothelial growth factor (VEGF) insulin-like growth factor 1 (IGF-1) und Interleukin 6 (22, 35, 38, 42, 43, 54), welche die Angiogenese, die Zellreplikation und die Funktion des Immunsystems regulieren. Die Entwicklung und das Wachstum der neoplastischen Zellen können auch durch diese Mediatoren beeinflusst werden. Jedoch ist die direkte Wirkung dieser Zytokine auf die Tumorzellen bzw. ihre Interaktion in vivo unbekannt. Aus diesem Grund wird die Diskussion über potenzielle Pro und Contra von körperlicher Aktivität bei Tumorkranken meistens auf einer ideologischen Ebene geführt.

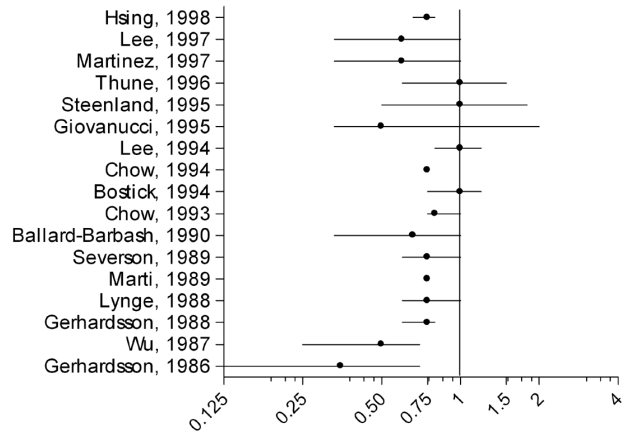
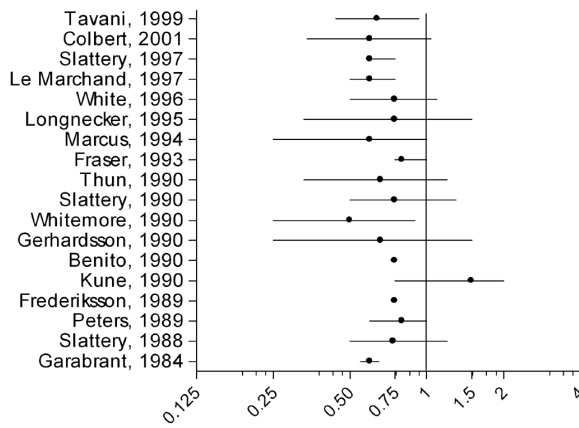
Auch die Auswirkungen von belastungsbedingten Veränderungen der Immunfunktion auf die Entwicklung und Vermehrung von Tumorzellen sind nicht bekannt. Abhängig von der Dauer und der Intensität der Belastung kann körperliche Aktivität eine Leukozytose, eine Verschiebung der verschiedenen Lymphozytensubpopulationen, eine vermehrte Aktivität von Zytokinen und eine Aktivierung einzelner zellulärer Funktionen verursachen (36). Diese Veränderungen sind jedoch kurzfristig und manchmal biphasisch: die Richtung der Veränderungen hängt sehr stark davon ab, in welchem zeitlichen Abstand nach Ende der Belastung die Messung durchgeführt wird. Deswegen ist die klinische Relevanz der belastungsbedingten Veränderungen der Immunaktivität unbekannt. Als Beispiel der unklaren Interaktionen zwischen Funktion des Immunsystems und Veränderungen der antineoplastischen Aktivität als Folge der körperlichen Belastungen kann die häufig erwähnte Zunahme der Funktion von Natural Killer (NK)-Zellen nach körperlichen Belastungen genannt werden. In Tiermodellen und bei wenigen klinischen Studien wurde gezeigt, dass ein Trainingsprogramm zu einer vermehrten NK-Zellen-Zahl Zellen und der zytolytischen Aktivität pro Zelle führt (33, 39, 49).

Diese Befunde führten in den Achtzigern und Neunzigern zu einem großen Interesse an den Möglichkeiten von körperlicher Aktivität als natürliches Immunstimulanz und damit als Therapie gegen Tumorerkrankungen. Die Hypothese, dass ein Ausdauertraining zu einer Aktivierung der Immunfunktion und damit zu einer Verlangsamung des Tumorstadiums führen kann, wurde häufig in Tiermodellen untersucht. Die Befunde dieser Studien waren jedoch sehr widersprüchlich: während bei einigen Experimenten körperliche Aktivität zu einer vermehrten Metastasierung und einer verkürzten Überlebenszeit führte, zeigten andere Untersuchungen genau das Gegenteil (2, 4, 26, 28).

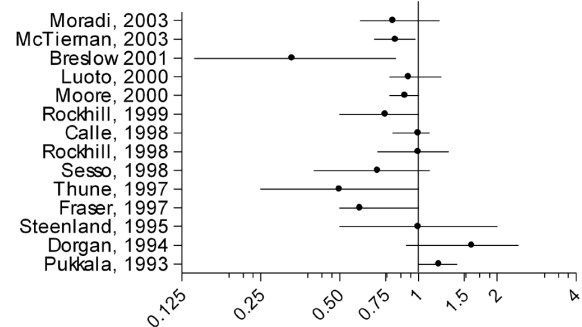
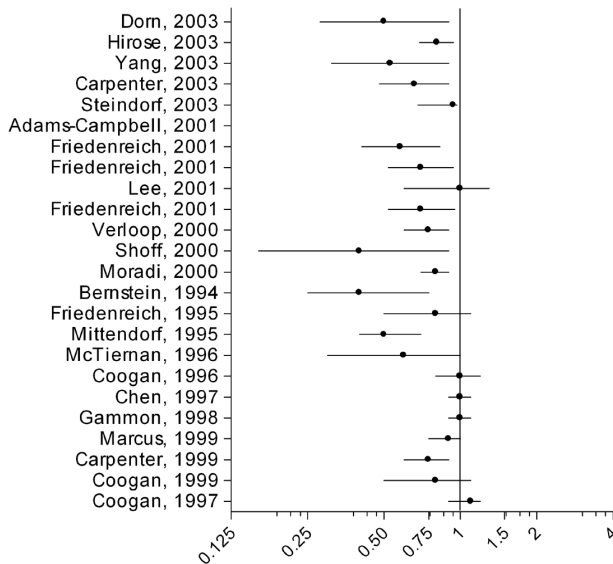
Case-control Studien

Prospektive Studien

Relatives Risiko Colontkarzinom



Relatives Risiko Mammakarzinom



Relatives Risiko Prostatakarzinom

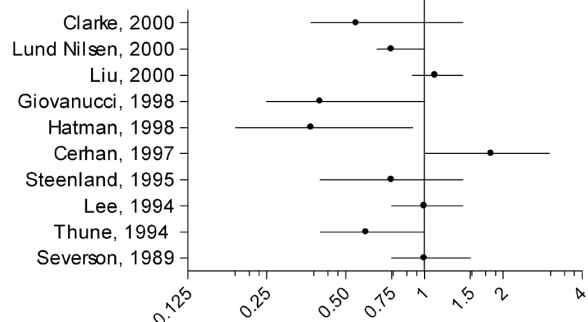
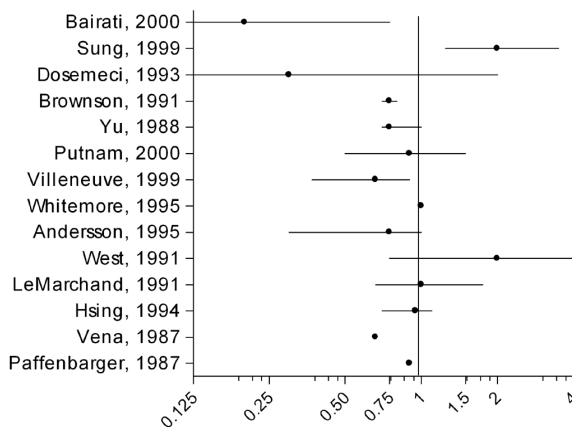


Abbildung 1: Relatives Risiko von Mamma-, Kolon- und Prostatakarzinom. Die x-Achse zeigt das relative Risiko bei körperlich aktiven Menschen im Vergleich zu inaktiven. Ein Wert von 1 bedeutet kein Unterschied zwischen beiden Gruppen, bei Werten kleiner als 1 (links von der mittleren Linie) war das Risiko bei körperlich aktiven Menschen reduziert, bei Werten größer als 1 war das Risiko bei Aktiven erhöht. Es zeigt sich eine Diskrepanz zwischen den Befunden der prospektiven und der retrospektiven (case-control) Studien

Bald wurde klar, dass die Ergebnisse von verschiedenen Variablen wie Dauer und Intensität der Belastung, Anzahl, Typ und Lokalisation der infizierten Tumorzellen sowie Art und Stamm der Tiere abhängig waren. Gleichzeitig beeinflussten die experimentellen Bedingungen (Wohndichte, Ernährung, Tag/Nacht-Rhythmus) den Ausgang der Untersuchung (24). Aufgrund der extrem komplexen Interaktion zwischen den Variablen waren die Studien bei Tieren kaum reproduzierbar (25); die Übertragbarkeit dieser experimentellen Befunde auf den Menschen ist deswegen sehr fraglich. Interessant war jedoch der Befund, dass regelmäßige körperliche Belastungen zu einer vermehrten Aktivität von NK-Zellen führten, dies jedoch das Tumorstadium nicht beeinflusste (26). Dieser Befund erschwert eine Interpretation der Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität, Veränderungen der Immunfunktion und Krebsrisiko. Das Thema der möglichen Beeinflussung der antitumoralen Aktivität des Immunsystems durch körperliche Aktivität ist jedoch von großer Relevanz (52). Neue Untersuchungen haben eine positive Korrelation zwischen rezidivfreier Zeit und Infiltration des Tumors durch T-Lymphozyten bei Patienten soliden Tumoren gezeigt (34, 57). Ob diese verbesserte Erkennung und Bekämpfung der Tumorzellen durch körperliche Belastungen aktiviert oder gehemmt wird, ist derzeit nicht bekannt. Die Empfehlung an die Tumorkranken, Sport zu treiben, um die Immunfunktion zu verbessern und das Risiko von Metastasen zu verringern, wird durch keine wissenschaftlichen Daten untermauert. Genauso wenig begründet ist der Ratschlag, körperliche Aktivität zu unterlassen, um die Funktion des Immunsystems nicht zu beeinträchtigen.

Die Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und Krebsrisiko wurden auch im Rahmen großer epidemiologischer Studien untersucht. Die methodologischen Ansätze und damit die Qualität dieser Studien ist sehr unterschiedlich, entsprechend divergent waren ihre Befunde. Die Mehrheit der Studien haben eine Risikoreduktion von Colon-, Prostata- und Mammakarzinom bei aktiven Menschen gezeigt (Abb. 1, Übersichten bei 18, 20, 21, 23). Dieser Zusammenhang wurde vor allem bei case-control-Studien gefunden. Diese retrospektive Evaluation ist jedoch meistens mit Bias behaftet; häufig haben die Betroffenen keine genauen Erinnerungen über die Häufigkeit oder die Intensität der körperlichen Aktivität in der Vergangenheit, so dass diese Daten schwer zu rekonstruieren sind (1, 51). Aus diesem Grund müssen die Ergebnisse retrospektiver Studien immer mit Zurückhaltung evaluiert werden. In der Tat haben prospektive Studien, die in der Regel aussagekräftiger sind als die retrospektiven, eine viel geringere Risikoreduktion bei körperlich aktiven Menschen als die case-control-Studien gezeigt. Da körperliche Aktivität eine kostengünstige, nebenwirkungsarme und angenehme Tätigkeit ist, besteht die Neigung, die Zusammenhänge zu vereinfachen und seine mögliche Effektivität als Maßnahme in der Krebsprävention zu überschätzen. Häufig wird jedoch nicht zitiert, dass großangelegte und sorgfältig dokumentierte Untersuchungen ein unverändertes oder sogar erhöhtes Krebsrisiko durch vermehrte körperliche Aktivität belegt haben (16, 44, 50).

Die einfache Aufzählung der Studien, die eine Risikoreduktion oder -zunahme durch körperliche Aktivität gezeigt haben und der Vergleich derer Anzahl, sind methodologisch inkorrekt. Beim Mammakarzinom zum Beispiel müssen bei der Auswertung und dem Vergleich verschiedener Studien Faktoren wie Hormonenrezeptorstatus und Alter bei der Erstdiagnose (prä- oder postmenopausal) berücksichtigt werden. Ferner ist eine Einschätzung des Ausmaßes einer eventuellen Veränderung des Risikos durch die einfache Addition der Studien mit positiven Befunden nicht möglich. Die korrekte Vorgehensweise, um eine Risikoreduktion durch körperliche Aktivität zu identifizieren und zu quantifizieren, ist eine Meta-Analyse aller Studien über das Thema. Diese Methode ermöglicht eine Berechnung des Effektes einer Intervention sowie eine Bereinigung von konfundierenden Variablen. So lange diese Evaluation nicht stattgefunden hat, ist nach Meinung mehrerer Autoren keine fundierte Aussage über die genaue Rolle von körperlicher Aktivität in der Prävention von Tumorerkrankungen möglich (15, 17).

Körperliche Aktivität als adjuvante Therapie von Tumorerkrankungen

Im Gegensatz zu der vorrangigen Rolle von körperlicher Aktivität und Bewegung in der Therapie und Rehabilitation von kardiovaskulären Erkrankungen wurde die Bedeutung dieser Anwendung in der Onkologie sehr lange unterschätzt. Dies ist wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass körperliche Aktivität, wie oben erwähnt, keine kausale Therapie gegen eine neoplastische Erkrankung ist. Diese Einstellung hatte jedoch einen deutlich negativen Aspekt: während der Chemotherapie und in den Wochen und Monaten nach ihrem Ende wurden die Patienten in eine passive Rolle gestellt. Viele von ihnen wurden sogar längerfristig aufgrund der Angst vor Überbelastungen von der Teilnahme an Sport oder anstrengenden Aktivitäten abgeraten. Initiativen wie die bundesweiten Sportgruppen für Patienten in der Krebsnachsorge, wurden vor allem mit der Absicht gegründet, Patientinnen nach abgeschlossener Behandlung eines Mammakarzinoms eine Verbesserung ihrer Lebensqualität und des allgemeinen Wohlbefindens durch die sozialen, integrativen und psychologischen Effekte des Sports zu ermöglichen.

Die begleitenden Erscheinungen der Krankheit und die Nebenwirkungen der Therapie verursachen jedoch in der Regel eine ausgeprägte Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit. Faktoren wie Anämie, Kardiotoxizität und verminderte Ejektionsfraktion, Reduktion der Vitalkapazität, Myopathie als Folge der Behandlung mit Immunsuppressiva oder Glukokortikoiden bewirken eine deutliche Leistungseinbuße (5, 27). Aufgrund dieser Defizite leiden die Patienten während der Behandlung und unmittelbar nach ihrem Ende unter Beschwerden wie Kurzatmigkeit, Tachykardie oder rasche Ermüdung. Die Ausprägung dieser Symptome kann durch Bewegungsmangel und der daraus folgende Ver-

lust an Leistungsfähigkeit verstärkt werden. Diese Faktoren führen häufig zu einem Teufelskreis von reduzierter Belastbarkeit, rascher Ermüdung und Bewegungsmangel als Folge der Erschöpfung (5). Diese Beschwerden werden seit einigen Jahren unter dem Begriff 'Fatigue' auch im deutschen Sprachraum zusammengefasst. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass das Fatigue-Syndrom das häufigste und gravierendste Problem der Tumorpatienten nach abgeschlossener Behandlung darstellt (50, 53). Derzeit wird Bewegungsmangel als eine der wichtigsten Ursache dieses Phänomens betrachtet (5, 27, 56).

Trotzdem wurde bis vor kurzem den Patienten empfohlen, körperliche Belastungen zu unterlassen, um Beschwerden zu vermeiden. Diese fest etablierte Meinung konnte durch die Befunde mehrerer Studien über die Effekte von körperlicher Aktivität bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen in verschiedenen Situationen widerlegt. Neue Untersuchungen weisen auf mehrere positive Effekte eines regelmäßigen körperlichen Trainings während der Chemo- oder Strahlentherapie hin. Ausdauertraining während oder unmittelbar nach dem Ende der Behandlungen resultiert in einer Reduktion der Beschwerden wie Übelkeit, Fatigue und Schmerz, ermöglicht eine Erhaltung der Muskelmasse und -funktion und führt zu einer schnelleren Regeneration der Hämatopoese (3, 7-11, 13, 29-32, 41, 45-48, 55). Die Studien über dieses Thema haben die Effekte vor allem von Ausdauersport bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und soliden Tumoren nach intensivierten Chemotherapien sowie bei Patientinnen mit Mammakarzinom evaluiert. Obwohl die Befunde dieser Untersuchungen den frühen Einsatz von körperlicher Aktivität in der Rehabilitation von Tumorpatienten befürworten, können sie jedoch nicht ohne weiteres auf alle Tumorerkrankungen und auf die verschiedenen therapeutischen Schemata übertragen werden. Diese Studien belegen jedoch nicht nur die positiven Effekte von körperlicher Aktivität in den oben genannten Situationen, sondern auch, dass körperliche Aktivität während der Tumorerkrankungen und ihrer Behandlung möglich ist und keine negativen Wirkungen hat. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Effektivität von anderen Trainingsformen wie Krafttraining und die Anwendbarkeit und Wirkung von Trainingsprogrammen bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen in unterschiedlichen Situationen zu überprüfen.

Sport in der Rehabilitation onkologischer Erkrankungen

Körperliche Aktivität und Sport sind in der modernen onkologischen Rehabilitation nicht wegzudenken. Die verschiedenen Defizite als Folge der Erkrankung und der Behandlung können sehr häufig durch gezielte Übungen sowie durch ein medizinisches Aufbautraining deutlich verbessert, teilweise vollständig behoben werden. Gleich wie bei anderen chronischen Erkrankungen sollte körperliche Aktivität bei onkologischen Patienten differenziert angewendet werden. Sportprogramme für diese Patientengruppe müssen die individu-

ellen Einschränkungen sowie die Vorlieben der Patienten berücksichtigen. Nach Abschluss der Behandlung sind die Patienten aufgrund der Nebenwirkungen der Therapie und der Möglichkeit einer Rezidiv sehr häufig beängstigt und verunsichert. Körperliche Aktivität, allein oder in der Gruppe, kann eine deutliche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bewirken und damit zu einer Zunahme des Selbstvertrauens und der Selbstständigkeit beitragen (12, 13). Während mittlerweile fast alle onkologischen Rehabilitationszentren ihren Patienten Sportprogramme anbieten, gibt es wegen der geringen Erfahrungen mit vielen Entitäten einen Mangel an Richtlinien über die möglichen Anwendungen von körperlicher Aktivität. Die aus unserer Erfahrung entstandenen und vorgeschlagenen Kriterien, wann körperliche Aktivität und Sport absolut oder relativ kontraindiziert sind (6), müssen noch von weiteren Forschungsgruppen kritisch analysiert werden. Die Erarbeitung dieser Richtlinien und Kriterien ist eine wichtige Aufgabe für die Sportmedizin und wird als Grundlage für eine evidenzbasierte Anwendung der körperlichen Aktivität in der Rehabilitation von Patienten mit neoplastischen Erkrankungen dienen.

Literatur

1. Ainsworth BE, Sternfeld B, Slattery ML, Dagui V, Zahm SH: Physical activity and breast cancer: evaluation of physical activity assessment methods. *Cancer* 83 (1998) 611-620.
2. Cohen LA, Choi KW, Wang CX: Influence of dietary fat, caloric restriction, and voluntary exercise on N-nitrosomethylurea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Res* 48 (1988) 4276-4283.
3. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS: Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 21 (2003) 1660-1668.
4. Deuster PA, Morrison SD, Ahrens RA: Endurance exercise modifies cachexia of tumor growth in rats. *Med Sci Sports Exerc* 17 (1985) 385-392.
5. Dimeo F: Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer* 92 (2001) 1689-1693.
6. Dimeo F: Körperliche Aktivität bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. *Dtsch Z Sportmed* 55 (2004) 106-107.
7. 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* 18 (1996) 1157-1160.
8. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J: Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 90 (1997) 3390-3394.
9. Dimeo F, Rumberger BG, Keul J: Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 475-478.
10. Dimeo F, Schwartz S, Fietz T, Wanjura T, Boning D, Thiel E: Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Supp Care Cancer* 11 (2003) 623-628.
11. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J: Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 85 (1999) 2273-2277.
12. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Mertelsmann R, Keul J: Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann Oncol* 8 (1997) 1251-1255.
13. Dimeo F, Tilmann MH, Bertz H, Kanz L, Mertelsmann R, Keul J: Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 79 (1997) 1717-1722.

14. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H: Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med* 32 (2002) 1102-1115.
15. Dorgan JF: Physical activity and breast cancer: is there a link? *J Natl Cancer Inst* 90 (1998) 1116-1117.
16. Dorgan JF, Brown C, Barrett M, Splansky GL, Kreger BE, D'Agostino RB, Albanes D, Schatzkin A: Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 139 (1994) 662-669.
17. Fintor L: Exercise and breast cancer risk: lacking consensus. *J Natl Cancer Inst* 91 (1999) 825-827.
18. Friedenreich CM: Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10 (2001) 287-301.
19. Friedenreich CM, Orenstein MR: Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 132 (2002) 3456-3464.
20. Friedenreich CM, Thune I: A review of physical activity and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control* 12 (2001) 461-475.
21. Gammon MD, John EM, Britton JA: Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90 (1998) 100-117.
22. Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg C: Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 276 (1999) H679-H685.
23. Heitkamp HC, Bott M: Kolorektalkarzinome und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt* 10 (2001) A612-A618.
24. Hoffman-Goetz L: Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. *Med Sci Sports Exerc* 26 (1994) 157-163.
25. Hoffman-Goetz L: Physical activity and cancer prevention: animal-tumor models. *Med Sci Sports Exerc* 35 (2003) 1828-1833.
26. Hoffman-Goetz L, May KM, Arumugam Y: Exercise training and mouse mammary tumour metastasis. *Anticancer Res* 14 (1994) 2627-2631.
27. Lucia A, Earnest C, Perez M: Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol* 4 (2003) 616-625.
28. MacNeil B, Hoffman-Goetz L: Chronic exercise enhances in vivo and in vitro cytotoxic mechanisms of natural immunity in mice. *J Appl Physiol* 74 (1993) 388-395.
29. MacVicar MG, Winningham ML, Nickel JL: Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs Res* 38 (1989) 348-351.
30. Mello M, Tanaka C, Dulle FL: Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 32 (2003) 723-728.
31. Mock V, Burke MB, Sheehan P, Creaton EM, Winningham ML, McKenney-Tedder S, Schwager LP, Liebman M: A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 21 (1994) 899-907.
32. Mock V, Dow KH, Meares CJ, Grimm PM, Dienemann JA, Haisfield-Wolfe ME, Quitala W, Mitchell S, Chakravarthy A, Gage I: Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 24 (1997) 991-1000.
33. Na YM, Kim MY, Kim YK, Ha YR, Yoon DS: Exercise therapy effect on natural killer cell cytotoxic activity in stomach cancer patients after curative surgery. *Arch Phys Med Rehabil* 81 (2000) 777-779.
34. Nakakubo Y, Miyamoto M, Cho Y, Hida Y, Oshikiri T, Suzuoki M, Hiraoka K, Itoh T, Kondo S, Kato H: Clinical significance of immune cell infiltration within gallbladder cancer. *Br J Cancer* 89 (2003) 1736-1742.
35. Nepper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW: Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 726 (1996) 49-56.
36. Nieman DC: Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med* 18 Suppl 1 (1997) S91-S100.
37. Niess AM, Dickhuth HH, Northoff H, Fehrenbach E: Free radicals and oxidative stress in exercise--immunological aspects. *Exerc Immunol Rev* 5 (1999) 22-56.
38. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P: Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol* 8 (2001) 137-141.
39. Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, Schule K, Uhlenbruck G: Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res* 14 (1994) 1033-1036.
40. Peters HP, de Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LM: Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut* 48 (2001) 435-439.
41. Porock D, Kristjanson LJ, Tinnelly K, Duke T, Blight J: An exercise intervention for advanced cancer patients experiencing fatigue: a pilot study. *J Palliat Care* 16 (2000) 30-36.
42. Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY, Abbott RD, Gutgesell ME, Hartman ML, Veldhuis JD, Weltman A: Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J Appl Physiol* 87 (1999) 498-504.
43. Richardson RS, Wagner H, Mudaliar SR, Henry R, Noyszewski EA, Wagner PD: Human VEGF gene expression in skeletal muscle: effect of acute normoxic and hypoxic exercise. *Am J Physiol* 277 (1999) H2247-H2252.
44. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Spiegelman D, Colditz GA: Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 90 (1998) 1155-1160.
45. Schwartz AL: Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Pract* 8 (2000) 231-237.
46. Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME: Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc* 33 (2001) 718-723.
47. Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, Woodard S, Wells G, Reid R: Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 19 (2001) 657-665.
48. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, Venner PM, Quinney HA, Jones LW, D'Angelo ME, Wells GA: Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 21 (2003) 1653-1659.
49. Shephard RJ, Shek PN: Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med* 28 (1999) 177-195.
50. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC: Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 68 (1993) 220-224.
51. Thune I: Assessments of physical activity and cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 9 (2000) 387-393.
52. Uhlenbruck G, Order U: Can endurance sport stimulate immune mechanisms against cancer and metastasis? *Int J Sports Med* 12 (1991) 63-68.
53. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK: Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Seminars Hematology* 34 (1997) 4-12.
54. Wideman L, Weltman JY, Hartman ML, Veldhuis JD, Weltman A: Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent findings. *Sports Med* 32 (2002) 987-1004.
55. Winningham ML, MacVicar MG: The effect of aerobic exercise on patient reports of nausea. *Oncol Nurs Forum* 15 (1988) 447-450.
56. Winningham ML, Nail LM, Barton B, Brophy L, Cimprich B, Jones L, Pickhard-Holey S, Rhodes V, St Pierre BA, Beck S, Glass EC, Mock V, Mooney KH, Piper B: Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *Oncol Nurs Forum* 21 (1994) 23-36.
57. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, Makrigiannakis A, Gray H, Schlienger K, Liebman MN, Rubin SC, Coukos G: Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 348 (2003) 203-213.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Fernando C. Dimeo
Medizinische Klinik III
Charité Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
E-mail: fernando.dimeo@charite.de