

Positionspapier: Sport (Bewegung) und (Darm-)Krebs

Stiftung LebensBlicke - Universitätsmedizin Mannheim

J. F. Riemann, M. Ebert

Präambel

Krebserkrankungen stellen derzeit die zweithäufigste Todesursache dar. Aufgrund des demographischen Wandels ist in den nächsten Jahren von einer Zunahme der Krebsneuerkrankungen auszugehen (1). Prävention bedeutet daher gerade auch vor dem Hintergrund der dramatischen Zunahme der Fettleibigkeit, verbunden mit einem Rückgang an Bewegung, eine wichtige gesamt-gesellschaftliche Herausforderung. Sie erfordert Mitwirkung und Anstrengung vieler – Entscheider im Gesundheitswesen wie der Bevölkerung. Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention haben zum Ziel, die Krebsentstehung zu verhindern, das Wiederauftreten von Krebs zu beeinflussen sowie die Lebensqualität während eines Krankheitsverlaufs zu verbessern. Allen Präventionsformen gemeinsam sind daher Bedingungen für diese Zielerreichung. Dazu gehören ganz wesentlich Sport und Bewegung. Der Experten-Workshop der Stiftung LebensBlicke soll aufzeigen, wie und mit welcher Evidenz Sport und Bewegung einerseits präventiv, andererseits supportiv und den Krankheitsverlauf beeinflussend wirken.

1. Molekulare und zelluläre Mechanismen der Krebsentstehung

M. von Knebel Doeberitz, Heidelberg

Für das Verständnis der Krebsentstehung ist die Kenntnis molekularer Veränderungen (seven hallmarks of cancer) unabdingbar.

- Krebserkrankungen sind in aller Regel die Folge von genetischen Veränderungen einzelner Körperzellen, durch die sie neue biologische Eigenschaften erhalten, die zum Krebswachstum beitragen.
- Am Anfang dieses Prozesses steht daher eine Veränderung, die den Zustand genomischer Instabilität herbeiführt. (Voraussetzung für Krebsentstehung).
- Durch sog. NSAIDs (nicht steroidale Antiphlogistika) wie beispielsweise Aspirin, kann bei einigen Tumoren die Überlebenswahrscheinlichkeit genomisch-instabiler Zellen drastisch reduziert und damit das Auftreten von Tumoren substantiell aufgehalten werden (2). Ähnliche Effekte sind vermutlich auch durch eine verbesserte Durchblutung aller Organe, wie sie beispielsweise bei vermehrter Bewegung auftreten, zu postulieren (3). Eindeutige mechanistische Daten gibt es zum Beleg dieser These bisher aber nicht (4).
- Tumorzellen benötigen für Ihren Energiemetabolismus deutlich mehr Glukose als normale Zellen. Bedingt durch den sog. Warburg-Effekt werden aus einem Molekül Glukose in einer Tumorzelle nur 2 ATP-Moleküle erzeugt, während in einer normalen Zelle 36 ATP produziert werden. Abbau-Produkte der Glukose werden in Tumorzellen vor allem für die vermehrte Nukleinsäuresynthese benötigt (5). Daher reagieren Tumorzellen auf den Glukoseentzug oft empfindlicher als normale Zellen. So ist u.a. auch vorstellbar, dass ein Teil der anti-neoplastischen Effekte des vermehrten körperlichen Trainings auf einen vermehrten Glukoseverbrauch des gesamten Organismus zu erklären sein könnte. Glukose und Insulin können als Gaspedal für die Tumorentstehung angesehen werden.
- Es gibt zahlreiche fundierte Hypothesen zu den mannigfaltigen molekularen und physiologischen Wirkmechanismen von körperlicher Aktivität. Sie reichen von entzündungshemmenden Einflüssen, der Stärkung der Immunabwehr, über hormonelle Einflüsse bis zu Auswirkungen auf insulin-assoziierte

metabolische Faktoren (Abb. 1). Untersuchungen direkt an Krebspatienten sind jedoch noch rar, so dass weiterer Forschungsbedarf besteht (6).

Am Ende des Prozesses sind nach heutigen Schätzungen aber nur drei bis fünf Veränderungen in spezifischen Genen erforderlich, um das Krebswachstum zu vermitteln, während die vielen anderen Veränderungen (Mutationen) funktionell weniger relevant sind und als „innocent bystander“ können (7).

Summary of potential mechanisms how exercise may impact cancer physiology and cancer metabolism

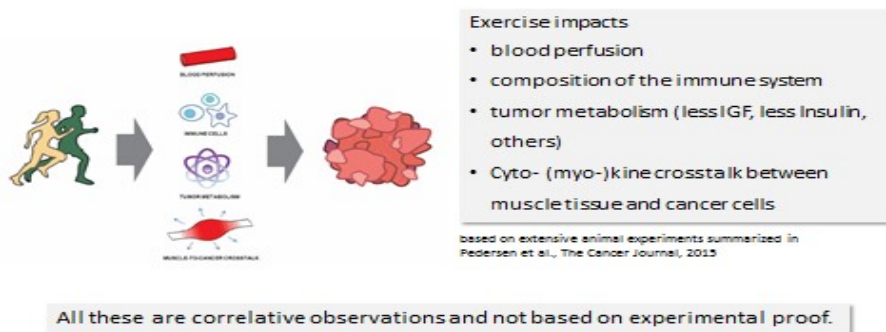


Abbildung 1: Zusammenfassung der potentiellen Mechanismen, wie körperliche Aktivität die Physiologie und den Metabolismus von Krebszellen beeinflussen kann. Die Übersicht basiert auf umfangreichen Tierexperimenten, die bei Pedersen et al. (4) zusammengefasst wurden.

- Die molekularen Sequenzanalysen der vergangenen Jahre haben tiefen Einblick in diese Mechanismen ermöglicht, die es nun viel besser erlauben, neue und zielgerichtete Ansätze zur Krebspräventionstherapie zu entwickeln.

2. Sport zur Prävention von Krebserkrankungen

W. Fischbach, Aschaffenburg

- Regelmäßige körperliche Aktivität und Sport beugen nicht nur Herz-/Kreislauferkrankungen, Diabetes und Übergewicht, sondern ganz besonders auch Krebserkrankungen vor. Starkes Übergewicht und Fettleibigkeit sind heute als wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Krebserkrankungen anerkannt. (Evidenz 2b) (8,9,10)

Erläuterung: Eine klare Abgrenzung zwischen körperlicher Aktivität und Sport ist schwierig. Man unterscheidet körperliche Aktivität im Beruf, im Alltag und in der Freizeit und versteht unter Sport zusätzliche, gezielte Aktivitäten.

- Körperliche Aktivität und Sport sollten Bestandteil einer gesunden Lebensführung sein, die auch Rauchverzicht, geringen Alkoholgenuss und Normalisierung des Körpergewichts umfasst. (Evidenz 2b) (11,12)
- Die präventive Wirkung des Sports für Tumorerkrankungen im Allgemeinen und Darmkrebs im Besonderen ist gut belegt. (Evidenz 2a) (13,14)
- Kein Lebensstil ist aber so gesund, dass deswegen auf Vorsorge verzichtet werden kann.
- Es ist gut belegt, dass dank der Darmkrebsvorsorge die Zahl an Neuerkrankungen zurückgegangen ist.

3. Sport als Bestandteil der Therapie von Krebserkrankungen

Karen Steindorf, Heidelberg

- Körperlich aktive Darmkrebspatienten weisen in großen Beobachtungsstudien eine relative Risikoreduktion von ca. 40 % für die Gesamtsterblichkeit und von ca. 40 % für die krebsspezifische Sterblichkeit auf, verglichen mit der inaktivsten Gruppe (15).
- Im Vergleich zu anderen Tumorarten sind die positiven Effekten von Sport als wichtige Begleittherapie im Rahmen von klinischen Studien noch wenig untersucht. Dennoch wird von ähnlichen Effekten ausgegangen.
- Erste klinische Interventionsstudien mit Darmkrebspatienten belegen, dass körperliches Training die Erschöpfungssymptomatik (Fatigue) senken und die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität, inklusive der psychischen Komponenten, steigern kann (16, 17, 18).
- Die PatientInnen sollten über den gesamten Krankheits-, Behandlungs- und Lebenszeitraum so aktiv wie möglich sein. Eine individuelle, professionelle Beratung und Anleitung zu regelmäßiger Bewegung sollte daher Teil des multimodalen Therapiekonzepts sein.
- Auch für Krebspatienten werden 150 Minuten pro Woche moderates bzw. 75 Minuten pro Woche intensives Ausdauertraining sowie 2 bis max. 3-mal wöchentlich Krafttraining empfohlen. Das Training ist kontinuierlich nach dem individuellen Gesundheitszustand und den spezifischen Bedürfnissen (z.B. Tragen eines Stomas) und Möglichkeiten des Patienten auszurichten.

- Flächendeckende Beratungs- und Versorgungsangebote, die auch die spezifischen Bedürfnisse von Darmkrebspatienten berücksichtigen, fehlen. Die nachfolgend dargestellte Netzwerkinitiative OnkoAktiv könnte eine Struktur für flächendeckende Angebote sein.
- Hierbei soll insbesondere das Krafttraining auf die Bedürfnisse der operierten Patienten ausgerichtet sein; da Kolo- sowie Ileostoma-Träger in der Regel keine schweren Gewichte >10kg heben sollen. Folglich sollte beim Krafttraining insbesondere das Trainieren der Bauchmuskulatur vor Aufnahme der Übungen mit einem Physiotherapeuten besprochen werden, der ausreichend Erfahrung mit der Belastbarkeit eines Stomas und der Gefahr von Komplikationen wie u.a. einer parastomalen Hernie bzw. eines Stomaprolaps besitzt.

4. OnkoAktiv – ein Modell für Menschen mit Krebs

Joachim Wiskemann, Heidelberg und Markus Gomer, Ludwigshafen

- Die Evidenz zur Wirksamkeit der Sport- und Bewegungstherapie ist entitätslimitiert. Um dennoch evidenzbasiert unterschiedliche onkologische Erkrankungsbilder behandeln zu können, empfiehlt sich ein nebenwirkungsorientierter sport- und bewegungstherapeutischer Ansatz (19), nach dem das Netzwerk OnkoAktiv arbeitet.
- Bei OnkoAktiv handelt es sich um ein Netzwerk für Patienten und therapeutische Fachkräfte im Bereich der onkologischen Sport- und Bewegungstherapie. Das Netzwerk arbeitet qualitätsgesichert und bietet Patienten eine wohnortnahe Betreuung an.
- Inhaltlich werden sowohl individuelle Trainings- und Therapieangebote in einer 1:1 Betreuungssituation, aber auch Gruppenangebote, u.a. in Form von Rehabilitationssport angeboten.
- Neben bewegungstherapeutischen Facheinrichtungen (Rehabilitations- und Gesundheitszentren, Physiotherapiepraxen, etc.) sind auch onkologische Praxen und Fachzentren Mitglied des Netzwerks.
- Das Netzwerk pflegt zudem eine enge Zusammenarbeit mit Selbsthilfegruppen als auch mit relevanten Fachgesellschaften.

- Das Konzept OnkoAktiv wurde am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Heidelberg entwickelt und steht als Blaupause für andere interessierte Zentren zur Verfügung. Es existiert bereits ein erstes Satellitenzentrum in Coburg. Ein weiteres entsteht aktuell in Frankfurt.
- Die Arbeit des Netzwerkes definiert sich nicht ausschließlich über den Rehabilitationsaspekt, insbesondere die Tertiärprävention steht ebenfalls im Mittelpunkt der Anstrengungen. Zukünftig sind zudem Angebote im Bereich der Primärprävention geplant.
- Ein zentrales Organ des Netzwerkes OnkoAktiv ist der Ratgeber „Sport, Bewegung und Krebs“ der über folgenden Link heruntergeladen (https://www.nct-heidelberg.de/fileadmin/media/fuer_patienten/beratung/bewegung/OnkoAktiv/0706_Sport_und_Krebs_web.pdf) oder Kontaktdaten (E-Mail: onkoaktiv@nct-heidelberg.de) bestellt werden kann
- Eine onkologische Sport- und Bewegungstherapie wird bislang durch das deutsche Gesundheitssystem nicht finanziert. Trotzdem verfolgt OnkoAktiv den Aufbau qualitätsgesicherter Versorgungsstrukturen in diesem Bereich mit dem Ziel, krebserkrankte Menschen möglichst flächendeckend und wohnortnah betreuen zu können, da dieser Bedarf aus patienten- und medizinischer Sicht besteht.
- Zudem steht die Fort- und Weiterbildung von Ärzten/-innen und Pflegepersonal sowie von Sport- und Physiotherapeuten im Mittelpunkt der Initiative.
- Grundsätzlich plädiert OnkoAktiv auch für die Aufnahme des Themas in die Grundausbildung von Medizinstudenten.
- Mit Blick auf die Versorgungsstruktur soll mittelfristig eine geschlossene bewegungstherapeutische Behandlungskette von der Akutklinik über die Rehabilitation bis hin in das wohnortnahe Umfeld des Patienten entstehen und somit eine verbesserte Behandlung onkologischer Patienten erreicht werden.
- Neben der fachlich inhaltlichen Ausbildung muss zudem das Ziel darin bestehen Ärztinnen und Ärzten Beratungskompetenz in diesem Themenbereich zu vermitteln.

Addendum

Inflammation und Tertiärprävention des kolorektalen Karzinoms

Caroline Himbert, Salt Lake City/Hamburg (Stipendiatin der Stiftung LebensBlicke)

Gruppe: Prof. Dr. Ulrich

- Um Bewegung/Sport als (Krebs-Präventions-) Therapie rechtfertigen zu können, müssen der Zusammenhang und die Mechanismen ausreichend geklärt werden
- Ein möglicher Ansatz für den Zusammenhang zwischen Darmkrebs und Bewegung ist die Reduzierung von Entzündungsmarkern und dem dadurch verringerten Risiko der Darmkrebserkrankung bzw. Krebsassoziierter Mortalität
- Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass:
 - erhöhte Werte von Angiogenesefaktoren bei Diagnosestellung mit höheren Fatigue-Leveln,
 - eine erhöhte Aktivitätsrate mit geringeren Werten von Angiogenesefaktoren,
 - und erhöhte Aktivitätsraten mit deutlich geringeren Fatigue-Level zu jedem Messzeitpunkt der Studieassoziiert sind.
- Somit werden ein Zusammenhang zwischen Angiogenese-Faktoren und Bewegung bzw. Fatigue und eine mögliche Auswirkung auf Prognose und Symptome von kolorektalen Karzinomen deutlich.

Mannheim, 14.12.2016

Literaturverzeichnis

- 1) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Berlin 2016 (DOI 10.17886/rkipubl-2016-014)
- 2) Todoric J, Antonucci L, Karin M (2016) Targeting Inflammation in Cancer Prevention and Therapy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 9:895-905.
- 3) Lohmann AE, Goodwin PJ, Chlebowski RT, Pan K, Stambolic V, Dowling RJ (2016) Association of Obesity-Related Metabolic Disruptions With Cancer Risk and Outcome. *J Clin Oncol*. 34:4249-4255.

- 4) Pedersen L1, Christensen JF, Hojman P (2015) Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J.* 21:111-6.
- 5) Weber GF (2016) Time and Circumstances: Cancer Cell Metabolism at Various Stages of Disease Progression. *Front Oncol.* 6:257. eCollection 2016.
- 6) Steindorf K, Schmidt ME, Wiskemann J, Ulrich CM (2014): Physiologic and molecular mechanisms linking endurance and resistance training with effects for cancer patients. *Dt. Zeitschrift für Sportmedizin*, 65:299-303.
- 7) Vogelstein B1, Kinzler KW (2015) The Path to Cancer --Three Strikes and You're Out. *N Engl J Med.* 373:1895-8.
- 8) Inoue M, et al. (2008) Daily Total Physical Activity Level and Total Cancer Risk in Men and Women: Results from a Large-scale Population-based Cohort Study in Japan. *Am J Epidemiol* 168:391-403.
- 9) Kirkegaard H et al. (2010) Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ* 341:c5504.
- 10) Aleksandrova K et al. (2014) Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Medicine* 12:168.
- 11) van Dam RM et al. (2008) Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ* 337:a1440.
- 12) Samad AKA et al. (2005) A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 7:204-213.
- 13) Wolin KY et al. (2009) Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 100:611-616.
- 14) Boyle T et al. (2012) Physical Activity and Risks of Proximal and Distal Colon Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 104:1548-1561.
- 15) Schmid D, Leitzmann MF (2014). Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 25:1293-311.
- 16) Cramer H, Lauche R, Klose P, Dobos G, Langhorst J. (2014). A systematic review and meta-analysis of exercise interventions for colorectal cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 23:3-14.
- 17) Van Vulpen JK, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, Travier N, Van Den Buijs BJ, Backx FJ, Los M, Erdkamp FL, Bloemendal HJ, Koopman M, De Roos MA, Verhaar MJ, Ten Bokkel-Huinink D, Van Der Wall E, Peeters PH, May AM. (2016). Effects of an Exercise Program in Colon Cancer Patients undergoing Chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc.* 48:767-75.
- 18) Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, Friedenreich CM, Campbell KL, Prapavessis H, Crawford JJ, O'Brien P, Dhillon HM, Jonker DJ, Chua NS, Lupichuk S, Sanatani MS, Gill S, Meyer RM, Begbie S, Bonaventura T, Burge ME, Turner J, Tu D, Booth CM. (2016). Effects of a Structured Exercise Program on Physical Activity and Fitness in Colon Cancer Survivors: One

Year Feasibility Results from the CHALLENGE Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 25:969-77.

- 19) Wiskemann J, Scharhag-Rosenberger F (2015). [Side effect-oriented exercise therapy pathways of oncological patients]. Nebenwirkungsorientierte Behandlungspfade für die bewegungstherapeutische Betreuung onkologischer Patienten. Tumor Diagn u Ther 36:91-95.

Forderungen:

- **Prävention ist eine gesamtgesellschaftliche Verantwortung. Dazu bedarf es eines Appells an jeden Einzelnen, sich seiner Eigenverantwortung für seine Gesundheit bewusst zu sein ebenso wie konzertierter Aktionen von wichtigen gesellschaftlichen Gruppen (Patientenverbände, Selbsthilfegruppen, Stiftungen et al.), um einen Bewusstseinswandel zu erreichen. Das kann nur durch eine breite Initiative bewirkt werden.**
- **Körperliche Aktivität (Sport, Bewegung) ist zentraler Bestandteil jeder effektiven Prävention. Präventionsangebote dazu müssen wo immer möglich, z. B. in Schulen, im betrieblichen Setting, in Kommunen, weiter ausgebaut werden. Prävention muss auch zentraler Bestandteil der ärztlichen Aufklärung in Patientengesprächen werden.**
- **Die öffentliche Aufklärung über den Nutzen von Sport und Bewegung im Allgemeinen (z.B. Herz-Kreislaufkrankungen) sowie Krebs im Besonderen muss intensiviert werden. Die Kostenträger werden das neue Präventionsgesetz nutzen, um Prävention bei den Versicherten noch stärker im Sinne der Eigenverantwortung zu verankern.**
- **Die Forschung zu den mannigfaltigen molekularen und physiologischen Wirkmechanismen körperlicher Aktivität direkt an Krebspatienten muss intensiviert werden. Insbesondere die Hypothesen zu entzündungshemmenden Einflüssen, der Stärkung der Immunabwehr, über hormonelle Einflüsse bis zu Auswirkungen auf Insulin-assoziierte metabolische Faktoren sollten überprüft werden.**
- **Weitere Untersuchungen zur Verbesserung der wissenschaftlichen Evidenz zahlreicher Maßnahmen, da wo erforderlich, sind notwendig.**

Initiatoren des Positionspapieres	
Prof. Dr. M. Ebert	Universitätsmedizin Mannheim
Prof. Dr. J. F. Riemann	Stiftung LebensBlicke, Ludwigshafen
Teilnehmer am Experten-Workshop	
Dr. Peter Feick	II. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim
Prof. Dr. Wolfgang Fischbach	Chefarzt Medizinische Klinik II, Klinikum Aschaffenburg / Vorsitzender des Stiftungsrats der Stiftung LebensBlicke
Dr. Markus Gomer	BASF SE Ludwigshafen GPT/LF Fitness & Health Prevention
Caroline Himbert	Stipendiatin am Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City (Gruppe: Prof. Dr. Cornelia Ulrich) / Stipendiatin der Stiftung LebensBlicke
Prof. Dr. Magnus von Knebel-Döberitz	Ärztlicher Direktor des Uniklinikums Heidelberg
Gerald Marzenell	Trainer der Bundesligamannschaft TK Grün-Weiß Mannheim / Bundestrainer der U14-Junioren des Deutschen Tennis Bundes
Prof. Dr. Patrick Schloss	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) / Psychiatrie und Psychotherapie / Leitung Biochemisches Labor
Markus Schreier	pronova BKK Abteilungsleiter Gesundheitsförderung
Prof. Dr. Karen Steindorf	Abteilungsleiterin am Deutschen Krebsforschungs- zentrum (DKFZ) und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg / Abteilung Bewegung, Präventionsforschung und Krebs
Dr. Joachim Wiskemann	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg; Medizinische Onkologie / Leiter AG "Onkologische Sport- und Bewegungstherapie"

Für die Verfasser:

Prof. Dr. J. F. Riemann

em. Direktor der Med. Klinik C am Klinikum Ludwigshafen

Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke

Schuckertstr. 37

67063 Ludwigshafen

E-Mail: riemannj@garps.de

