



**TECHNISCHE UNIVERSITÄT**  
IN DER KULTURHAUPTSTADT EUROPAS  
**CHEMNITZ**

Technische Universität Chemnitz  
Fakultät für Human- und Sozialwissenschaften  
Institut für angewandte Bewegungswissenschaften

**Physische und psychische sowie sozial-emotionale Effekte konventioneller  
Krebstherapien auf Brustkrebspatientinnen**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

**Niklas Paul Grusdat**

geboren am 8. Februar 1990 in Berlin

Master of Science

Matr.-Nr.: 286877

Gutachter:

Professor Dr. Henry Schulz

Professor Dr. Udo Rudolph

Tag der Einreichung: 03.04.2023

Tag der Verteidigung: 11.12.2023

Veröffentlichungsjahr: 2023

Zitierlink: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:ch1-qucosa2-882864>

*„Das Leben ist wie ein Fahrrad. Man muss sich vorwärts bewegen, um das Gleichgewicht nicht zu verlieren“. — Albert Einstein.*

## **Danksagung**

*Diese Arbeit entstand während meiner Zeit als sächsischer Landesstipendiat an der Professur Sportmedizin/-biologie der Technischen Universität Chemnitz.*

*Herrn Professor Dr. Henry Schulz gilt mein besonderer Dank für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit, die wertvollen Hinweise sowie für die kontinuierliche Unterstützung meiner Promotion. Herrn Professor Dr. Udo Rudolph, dem Leiter der Professur für Allgemeine und Biopsychologie, danke ich sehr für seine Funktion als Gutachter und das Interesse an dieser Arbeit. Herrn Dr. Alexander Stäuber gilt mein aufrichtiger Dank für die wissenschaftliche Betreuung meiner Forschung, Motivation und seine guten konstruktiven Anregungen und Hinweise.*

*Ich bedanke mich auch bei den Projekt Projektpartnerinnen und -partnern Frau Dr. Marion Tolkmitt, Frau Birgit Schubotz, Herrn Dr. Jens Schnabel, Herrn Dr. Marc Heydenreich, Herrn Prof. Dirk-Henrik Zermann und Herrn Dr. Peter Wright. Bei den Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Angewandte Bewegungswissenschaften bedanke ich mich herzlich für die wertvollen wissenschaftlichen Diskussionen.*

*An dieser Stelle möchte ich namentlich Frau Dr. Christiane Lösch, Frau Dr. Katharina Schulz, Herrn Dr. Dr. Nico Nitzsche, Herrn Dr. Martin Weigert und Herrn Dr. Tilo Neuendorf nennen und ihnen für die Unterstützung sowie Zusammenarbeit danken.*

*Ein besonderer Dank gilt den Patientinnen, die an den durchgeführten Studien mitwirkten und so zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.*

*Abschließend danke ich meiner Familie von ganzem Herzen für das entgegengebrachte Verständnis und die Unterstützung.*

# Bibliografische Beschreibung

Grusdat, Niklas Paul

## **Physische und psychische sowie sozial-emotionale Effekte konventioneller Krebstherapien auf Brustkrebspatientinnen**

Dissertation an der Fakultät für Human- und Sozialwissenschaften der Technischen Universität Chemnitz, Institut für angewandte Bewegungswissenschaften, Professur für Sportmedizin/-biologie, 2023.

165 Seiten <sup>1</sup>, 359 Literaturzitate <sup>2</sup>, 17 Abbildungen, 24 Tabellen, 20 Anlagen

### **Kurzreferat**

Im Mittelpunkt dieser kumulativ angefertigten Forschungsarbeit stehen vier prospektive Beobachtungsstudien, die die physischen und psychischen sowie sozial-emotionalen Effekte konventioneller Krebstherapien (Operation, Chemotherapie, Radiotherapie und Hormontherapie) auf Brustkrebspatientinnen in frühen Krebsstadien von der Diagnose über die Behandlung hinweg untersuchen.

In der ersten Studie wird die feinmotorische Geschicklichkeit inklusive der Hand- und Fingerfunktion überprüft. Die zweite Studie beschäftigt sich mit individuellen Veränderungen physischer Leistungsfähigkeit und Aktivität, bioelektrischem Phasenwinkel, Symptomen krebsbedingter Fatigue, Angst und Depressivität sowie dem Auftreten von Risikoparametern. Im Fokus der dritten Studie stehen patientenberichtete Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der wahrgenommenen kognitiven Funktion. Ein biopsychosoziales Profil einschließlich klinischer Charakteristika, physischer Leistungsfähigkeit, Phasenwinkel, Angst, Depressivität, Fatigue-Symptomatik sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität wird in einer vierten Studie erstellt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation häufig das generische Maskulinum bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung aller Geschlechteridentitäten, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein. Zudem wird auf die Verwendung von Abkürzungen zurückgegriffen, um den Lesefluss nicht zu behindern.

---

<sup>1</sup> Seitenzahl des kumulativen Anteils der Arbeit

<sup>2</sup> Zahl der im Literaturverzeichnis ausgewiesenen Literaturangaben



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Gegenstand und Zielsetzung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Struktur der Arbeit .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Theoretische Grundlagen .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Das Mammakarzinom .....</b>	<b>9</b>
2.1.1 Krankheitsbild.....	9
2.1.2 Ätiologie.....	10
2.1.3 Diagnostik.....	11
<b>2.2 Klassifikation von Tumorerkrankungen.....</b>	<b>12</b>
2.2.1 TNM-System .....	12
2.2.2 Grading.....	14
2.2.3 Genexpressionsanalyse.....	15
2.2.4 Klinische Krebsregistrierung .....	17
2.2.5 Onkologische Versorgungsstruktur .....	18
<b>2.3 Medizinische Therapie.....</b>	<b>20</b>
2.3.1 Chirurgische Therapie.....	20
2.3.2 Radiotherapie .....	21
2.3.3 Chemotherapie.....	22
2.3.4 Antihormontherapie (endokrine Therapie).....	23
2.3.5 Zielgerichtete Therapien (Targeted Therapy) .....	24
<b>3 Methodik .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Zeitlicher Überblick.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Ethikvotum.....</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Untersuchungsgut .....</b>	<b>27</b>
<b>3.4 Ein- und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>31</b>
<b>3.5 Untersuchungsgang .....</b>	<b>32</b>
<b>3.6 Assessmentverfahren .....</b>	<b>36</b>
3.6.1 Anthropometrische Daten .....	36
3.6.2 Bioelektrische Impedanzanalyse .....	36
3.6.3 Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse .....	40
3.6.4 Computergestützter Ampeltest (Reaktionstest) .....	42
3.6.5 Der Purdue-Pegboard Test.....	43
3.6.6 Die isometrische Handkraftmessung: Handkraftdynamometer .....	46
3.6.7 Sechs-Minuten-Gehtest .....	49
3.6.8 Fragebögen.....	50
3.5.8.1 Hospital Anxiety and Depression Scale .....	50
3.5.8.2 Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Function .....	51

---

3.5.8.3	Functional Assessment of Cancer Therapy Breast.....	52
3.5.8.4	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue.....	53
3.5.8.5	Global Physical Activity Questionnaire.....	54
<b>3.7</b>	<b>Verfahren der Datenauswertung .....</b>	<b>56</b>
3.7.1	Deskriptive Statistik.....	56
3.7.2	Inferenzstatistik .....	57
<b>4</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>60</b>
4.1	Routinemäßige Krebsbehandlungsschemata und ihre Auswirkungen auf die feinmotorische Geschicklichkeit bei Brustkrebserkrankten.....	61
4.2	Routinemäßige Krebsbehandlungen und ihre Auswirkung auf die physische Leistungsfähigkeit, Symptome krebsbedingter Fatigue, Angst und Depression .....	65
4.3	Krebsbehandlungsschemata und ihre Auswirkungen auf patientenberichtete Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der kognitiven Funktion.....	82
4.4	Eine prospektive Beobachtungsstudie junger Frauen, die sich einer konventionellen Brustkrebstherapie unterziehen und deren biopsychosoziales Profil (Pilotstudie).....	90
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>105</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>132</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>135</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>166</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Untersuchungszeitpunkte zur Datenerhebung der Studien im Längsschnitt .....	26
Abb. 2. Testbatterie im Studienverlauf .....	33
Abb. 3. Bioimpedanzanalyse-Gerät (BIA@ 5 Series multifrequency, Denner Systemtechnik, Germany).....	37
Abb. 4. Platzierung der Messelektroden (Tomczak, 2003).....	38
Abb. 5. Komponenten des Phasenwinkels .....	39
Abb. 6. Bioimpedanz-Vektoranalyse-Muster mit RXc-Vektorgraph-Konfidenzellipsen.....	42
Abb. 7. Computergestützter Ampeltest (Reaktionstest) .....	43
Abb. 8. Purdue-Pegboard (Lafayette Instrument Company, Modell 32020A).....	44
Abb. 9. Zusammenbau einer Assembly-Einheit nach alphabetischer Ordnung.....	45
Abb. 10. Das Handkraftdynamometer in der Seitansicht und die Werteskala von vorne (Baseline®, HIRes™, Gauge ERTM, USA).....	47
Abb. 11. Vierpunkt-Skala der Hospital Anxiety and Depression Scale .....	51
Abb. 12. Fragen zur Erfassung von intensiver körperlicher Aktivität bei der Arbeit (GPAQ).....	54
Abb. 13. Bioimpedanz-Vektoranalyse-Muster der Therapiegruppen.....	69
Abb. 14. Häufigkeit des Auftretens kritischer Werte bei Brustkrebspatientinnen mittleren Alters.....	77
Abb. 15. Häufigkeit des Auftretens kritischer Werte bei jungen Brustkrebspatientinnen.....	94
Abb. 16. Bioimpedanz Vektoranalyse-Muster junger Brustkrebspatientinnen.....	98
Abb. 17. Vernetzung des onkologischen Versorgungspfads .....	130

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1. TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Wittekind, 2016).....	14
Tab. 2. Stadien des Mammakarzinoms nach UICC (Wittekind, 2016).....	14
Tab. 3. Strategien für intrinsische Subtypen modifiziert (Goldhirsch et al., 2011).....	16
Tab. 4. Allgemeine Gesichtspunkte zur Graduierung von Nebenwirkungen (Seegenschmiedt, 2013b).....	23
Tab. 5. Baseline-Anthropometrie und tumorspezifische Eigenschaften bei Brustkrebspatientinnen mittleren Alters .....	28
Tab. 6. Klinische Charakteristika der Therapiegruppen mittleren Alters .....	29
Tab. 7. Baseline-Anthropometrie und klinische Charakteristika junger Brustkrebspatientinnen.....	30
Tab. 8. Ein- und Ausschlusskriterien (DRKS, 2018).....	32
Tab. 9. Wissenschaftlicher Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertation.....	60
Tab. 10. Leistungsbasierte Ergebnismessungen des Purdue Pegboard Tests auf Grundlage der Krebstherapie und Subgruppen-Zuteilung.....	63
Tab. 11. Gewicht, Bioelektrische Impedanz, Handgriffstärke, Sechs-Minuten-Gehstrecke, Fatigue sowie Angst und Depressivität selektiver Krebstherapiegruppen.....	72
Tab. 12. Mittlere und prozentuale Veränderung des Gewichts, der Bioelektrischen Impedanz, der Handgriffstärke, der Sechs-Minuten-Gehstrecke, der Fatigue sowie der Angst und der Depressivität selektiver Krebstherapiegruppen.....	73
Tab. 13. Prävalenz von kritischen Bioimpedanz-Phasenwinkel-, Handkraft- und Sechs-Minuten-Gehstreckenwerten selektiver Krebstherapiegruppen.....	75
Tab. 14. Tägliche und wöchentliche körperliche Aktivität in verschiedenen Lebensbereichen.....	79
Tab. 15. Aktivitätsverhalten der Brustkrebspatientinnen im Vergleich zur WHO Empfehlung .....	80
Tab. 16. Patientenberichtete Endpunkte der Therapiegruppen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) und Kognition (FACT-Cog).....	85
Tab. 17. Korrelationsmatrix der Brustkrebspatientinnen mittleren Alters.....	88
Tab. 18. Körpergewicht, physische Leistungsfähigkeit, mentale Verfassung, Fatigue, Lebensqualität, Kognition und Aktivität bei Brustkrebspatientinnen mittleren Alters.....	89
Tab. 19. Korrelationsmatrix zur Änderung im Zeitverlauf (T0 – T1) bei Brustkrebspatientinnen mittleren Alters.....	89

---

Tab. 20. Körpergewicht, physische Leistungsfähigkeit, Bioelektrische Impedanz sowie die Prävalenz von kritischen Phasenwinkel-, Handkraft- und Sechs-Minuten-Gehstreckenwerten junger Brustkrebspatientinnen .....	92
Tab. 21. Vierfeldertafel beider Studiengruppen hinsichtlich potenzieller Risikofaktoren.....	96
Tab. 22. Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B), Fatigue (FACT-F), Angst und Depressivität (HADS).....	100
Tab. 23. Korrelationsmatrix junger Brustkrebspatientinnen.....	103
Tab. 24. Korrelationsmatrix zur Änderung im Zeitverlauf (T0 – T1) junger Brustkrebspatientinnen.....	104

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BCS	Breast Cancer Subscale; Brustkrebs-Subskala
BET	brusterhaltende Therapie
BfArM	Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BIVA	Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse
BMI	Body-Mass-Index; Körpermaßindex
BRCA	Breast cancer susceptibility genes; Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene
bzw.	beziehungsweise
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
Cog QoL	Impact of Perceived Cognitive Impairments on Quality of Life; wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen auf die Lebensqualität
CRCI	Cancer-related cognitive impairment; krebsbedingte kognitive Beeinträchtigung
CRF	Cancer Related Fatigue; krebsbedingte Müdigkeit
DCIS	duktales Karzinom in situ
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
ER	Östrogen
ERBB2	Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2
EWB	Emotional Well-Being; emotionales Wohlbefinden
evtl.	eventuell
e. V.	eingetragener Verein
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FWB	Functional Well-Being; funktionelles Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GPAQ	Global Physical Activity Questionnaire
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HGS	Handgrip Strength; Handgriffstärke
HRQoL	Health-Related Quality of Life; gesundheitsbezogene Lebensqualität

## Abkürzungsverzeichnis

---

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems; internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IDC	invasives duktales Karzinom
ILC	invasives lobuläres Karzinom
kg	Kilogramm
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmete
l	Liter
LCIS	lobuläres Karzinom in situ
m	Meter
MammaCa	Mammakarzinom
MET	Metabolisches Äquivalent
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
µl	Mikroliter
n	Anzahl
p	Signifikanzniveau
PCA	Perceived Cognitive Abilities; wahrgenommene kognitive Fähigkeiten
PCI	Perceived Cognitive Impairment; wahrgenommene kognitive Beeinträchtigung
PgR	Progesteron
PhA	Phase Angle; Phasenwinkel
PPT	Purdue Pegboard Test
PROMs	Patient-Reported Outcome Measures; patientenberichtete Endpunktmessungen
PROs	Patient-Reported Outcomes; patientenberichtete Endpunkte
PWB	Physical Well-Being; physisches Wohlbefinden
OTH	Comments from Others; Kommentare von anderen
OMs	Outcome Measures; leistungsbasierte Ergebnismessungen
R	Resistance; Resistanz
S	chirurgische Therapie/Surgery
SC	chirurgische Therapie/Surgery + Chemotherapie
SCR	chirurgische Therapie/Surgery + Chemotherapie + Strahlentherapie;
SR	chirurgische Therapie/Surgery + Strahlentherapie;
SWB	Social Well-Being; soziales Wohlbefinden
Tab.	Tabelle

---

TNM	TNM Staging; von der UICC festgelegte Stadieneinteilung maligner Tumoren; Kategorie T (Tumor) beschreibt Ausdehnung des Primärtumors, N (Nodus) Fehlen oder Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen und M (Metastase) das von Fernmetastasen
TOI	Trial Outcome Index; Untersuchungs-Ergebnis-Index
UICC	Union for International Cancer Control/Internationale Vereinigung gegen Krebs
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation
Xc	Reactance; Reaktanz/Widerstand
°	Grad
%	Prozent
6MWT	Six-Minuted-Walk-Test; Sechs-Minuten-Gehtest
6MGT	Sechs-Minuten-Gehtest



# 1 Einleitung

## 1.1 Gegenstand und Zielsetzung

Die Brustkrebserkrankung stellt weltweit mit 2,26 Millionen Fällen im Jahr 2020 nach wie vor die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Frauen dar (Ferlay et al., 2021). Mit einer jährlichen Fallzahl von rund 70 000 Neuerkrankungen ist das Mammakarzinom in Deutschland die häufigste Tumorentität. Somit erkrankt etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs und über 17 850 Frauen sterben jährlich daran. Auch Männer können einen Tumor an der Brustdrüse entwickeln. Dies betrifft 1 % aller Neuerkrankungen (Barnes et al., 2016; Erdmann et al., 2021; Statistisches Bundesamt Destatis, 2022).

In den letzten Jahrzehnten kam es aufgrund frühzeitiger und verbesserter Diagnosemöglichkeiten und effektiver Therapiestrategien sowie moderner evidenzbasierter Medizin zum Anstieg der Krebsüberlebensrate bei Brustkrebspatientinnen (Kerr et al., 2022; Hong & Xu, 2022).

Als Früherkennungsmaßnahme werden Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren zum Mammographie-Screening eingeladen. Dadurch werden Karzinome in prognostisch günstigen und noch gut behandelbaren Stadien entdeckt, welches zu einem Überlebensvorteil führt (Jahresbericht Qualitätssicherung, 2019; Leitlinienprogramm Onkologie, 2020; Strauss, 2022). Die Behandlungsoptionen der Brustkrebserkrankung sind heutzutage gezielter, individueller abgestimmt und reichen von Operation über Chemo-, Strahlen- und Antihormontherapie bis zu Immun- und Antikörpertherapie. Dabei kann eine einzelne Therapieform angewendet werden, oder es werden mehrere aufeinander abgestimmte Therapiemodalitäten systemisch kombiniert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020; Waks & Winer, 2019).

Das mittlere Erkrankungsalter für Brustkrebs liegt bei 64 Jahren, wobei jede zehnte Betroffene jünger als 45 Jahre alt ist. Rund 88 % aller Frauen mit Brustkrebsdiagnose sind nach 5 Jahren noch am Leben (Bertz et al., 2010; Erdmann et al., 2021), jedoch berichten zahlreiche Studien über behandlungsbedingte Nebenwirkungen konventioneller Krebstherapien wie körperliche Funktionseinschränkungen (Ten

Tusscher et al., 2019), kognitive Beeinträchtigungen (Janelsins et al., 2017) depressive Erfahrungen (Pilevarzadeh et al., 2019), lähmende Ängste (S.-M. Hashemi et al., 2020) und krebisbedingte Müdigkeit (Bower et al., 2018). Die Identifikation von Auffälligkeiten und Problemen bleibt schwierig, da in der alltäglichen onkologischen Praxis keine routinemäßigen Untersuchungen nach der Diagnose und über den Behandlungszeitraum hinweg zu Aspekten der allgemeinen physischen Gesundheit, des psychischen Wohlbefindens und der sozialen Situation stattfinden (Klinkhammer-Schalke et al., 2012; Maginador et al., 2020; Schlander, 2020).

Nicht hinreichend untersucht ist, ob Patientinnen bereits bei Therapieantritt Beeinträchtigungen aufweisen und inwiefern sich diese im Laufe der Therapie und darüber hinaus verändern. Es kann angenommen werden, dass auftretende krankheits- und therapiebedingte Effekte noch immer unterschätzt oder nicht erkannt werden (Kanzawa-Lee, Knoerl, Donohoe, Bridges & Smith, 2019; van Egdom et al., 2019). Des Weiteren kann die eindeutige Zuordnung von Beschwerden und Symptomen zu unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten oft nicht erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020; Ruiz-Casado, Álvarez-Bustos, de Pedro, Méndez-Otero & Romero-Elías, 2021).

***Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die Prävalenz und das Ausmaß physischer und psychischer sowie sozial-emotionaler Effekte vor und nach verschiedenen Brustkrebsbehandlungen aufzuzeigen und zu vergleichen. Der Einfluss konventioneller Tumortherapien und deren Kombination in den frühen Krebsstadien UICC I-II und bei Frauen im jungen bis mittlerem Erwachsenenalter wird untersucht. Daraus abzuleitende Erkenntnisse können die Einleitung risikostratifizierender Unterstützung in der Akutphase der Therapie als auch zielgerichteter rehabilitativer Maßnahmen in der Nachsorge erleichtern.***

Die vorliegende kumulativ angefertigte Dissertationsschrift umfasst vier prospektive Beobachtungsstudien, die als Open-Access-Veröffentlichungen zur Verfügung stehen. Die wissenschaftlichen Beiträge sollen insgesamt dabei helfen, therapiebezogene Rückschlüsse und Unterschiede hinsichtlich erfolgter Krebstherapien zur Behandlung des Mammakarzinoms besser einordnen zu können. Aufbauend auf den beschriebenen Forschungszielen wird in der ersten Studie „**Routine Cancer**

***Treatment Regimens and Its Impact on Fine Motor Dexterity in Breast Cancer“***

die feinmotorische Geschicklichkeit unter Berücksichtigung des jeweiligen Krebsbehandlungsschemas überprüft.

In empirischen Studien werden neuropsychologische Störungen nach adjuvanter Therapie des Mammakarzinoms systematisch untersucht. Es zeigt sich, dass langfristige Folgestörungen auftreten, die sich signifikant auf die Lebensqualität und psychosoziale Rehabilitation auswirken können (Crevenna, Korpan & Fialka-Moser, 2013; Simon, Danso, Alberico, Basch & Bennett, 2017). Die wohl häufigste Ursache einer signifikanten Abnahme der sensomotorischen Integration und motorischen Funktion stellt die periphere Neuropathie dar, welche anscheinend insbesondere bei Patientinnen auftritt, die einer Anthrazyklin-Taxanhaltigen Chemotherapie ausgesetzt sind (Bublak, 2015; Hoogendam et al., 2015; Koeppen, 2015). Die Ausprägungen reichen bei der Intensität von einfachen Parästhesien über ein Taubheitsgefühl bis zu ausgeprägten Störungen und Schmerzen (Kautio, Haanpää, Kautiainen, Kalso & Saarto, 2011). Eine gute Funktion der Hand besitzt einen hohen Einfluss auf die Bewältigung verschiedener Tätigkeiten sowie berufsbedingter Fertigkeiten und bestimmt somit die Möglichkeit der selbstbestimmten Teilhabe am alltäglichen Leben.

***Die zweite Studie „Routine cancer treatments and their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression“***

beschäftigt sich mit individuellen Veränderungen physischer Leistungsfähigkeit und Aktivität, bioelektrischem Phasenwinkel, Symptome krebsbedingter Fatigue, Angst und Depressivität im Bezug zum Therapiestatus. Dabei wird das Auftreten risikobehafteter Parameter beleuchtet.

Multiple Faktoren beeinträchtigen die Skelettmuskelfunktion. Dazu zählen Alter und Komorbiditäten, Ernährungszustand, körperliche Inaktivität, tumorbedingte Faktoren sowie systemische und lokale Krebsbehandlungen (Aleixo, Williams, Nyrop, Muss & Shachar, 2019; Christensen et al., 2014). Es gibt Hinweise darauf, dass der Skelettmuskelstatus in Zusammenhang mit einem ungünstigen klinischen Ergebnis, wie zum Beispiel Behandlungskomplikationen bei operativen Eingriffen und dem Fortschreiten der Krankheit, steht (Hayes et al., 2012; Prado et al., 2009). Aufgrund der derzeitigen Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass die Muskelfunktion durch unterschiedliche Therapieformen beeinträchtigt werden kann (Klassen et al., 2017). Es

---

werden muskuläre Störungen wie die Atrophie und Sarkopenie beobachtet, die Erschöpfungssymptome und Antriebslosigkeit verursachen.

Forschungsstudien weisen darauf hin, dass eine geringe Muskelkraft mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität einhergehen kann (Contreras-Bolívar et al., 2019; L. Liu et al., 2019). Die krebssbedingte Müdigkeit, welche auch als Fatigue Syndrom bezeichnet wird, gehört zu den sehr problematischen Symptomen (Mock et al., 2000). Die aktuelle Datenlage deutet darauf hin, dass etwa jede vierte Brustkrebspatientin im Laufe einer Behandlung anhaltende Gefühle körperlicher und emotionaler Erschöpfungszustände durchlebt. Diese stehen in direkter Abhängigkeit mit höheren Krebsstadien (UICC II und III) und multimodalen Therapien (Abrahams et al., 2016; Ruiz-Casado et al., 2021).

Es sind langfristige Muster der Fehlernährung während und in Folge einer Krebsbehandlung bekannt (Sánchez-Torralvo et al., 2022; Sella et al., 2022). Eine Gewichtsveränderung beeinflusst die Körperphysiologie im Hinblick auf Muskel-, Fett- und Bindegewebe sowie dem Flüssigkeitshaushalt (Cohn et al., 1981; Naranjo-Hernández, Reina-Tosina & Min, 2019). Kachexie oder Adipositas birgt ein erhebliches Risiko für die Entwicklung von Folgeerkrankungen, die den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System und den Bewegungsapparat beeinträchtigen sowie erneut an Brustkrebs zu erkranken begünstigen (Collaborators, 2017; Emons, 2021; van der Kroft, Damink, Neumann & Lambertz, 2021; Vance, Mourtzakis, McCargar & Hanning, 2011).

Eine Depression tritt bei 32 % der Patientinnen mit Brustkrebs auf und ist somit höher als bei anderen Krebsarten wie Prostatakrebs (17 %) und Lungenkrebs (13 %) (Caruso et al., 2017; Pilevarzadeh et al., 2019; Watts et al., 2014). Dies kann in erster Linie auf die durch die Brustkrebsbehandlungen entstehende Beeinträchtigung und Veränderung des Körperbildes zurückzuführen sein (Eaton, Narkthong & Hulett, 2020; Przewdziecki et al., 2013). Festzuhalten ist, dass eine große Varianz in der Ausprägung von Depressionen besteht. Als Ursache dafür werden unterschiedliche Krebsbehandlungstherapien genannt. Ein weiterer Erklärungsansatz beruht auf individuellen Fähigkeiten der Krankheitsverarbeitung (Jacob, Bleicher, Kostev & Kalder, 2016).

Die dritte Studie „**Cancer treatment regimens and their impact on the patient-reported outcome measures health-related quality of life and perceived cognitive function**“ beschreibt die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität und wahrgenommene kognitive Funktion in Folge unterschiedlicher Therapiemaßnahmen.

Die Brustkrebserkrankung und die damit verbundene Therapie bedeuten für viele betroffene Frauen einen tiefen Einschnitt in ihr Leben und eine dauerhafte Belastung. Anstehende chirurgische und eventuell pharmaonkologische Therapien sowie Bestrahlung mit den gesamten Wirkungen, aber auch Risiken sind Themen, mit denen jede Patientin konfrontiert wird. Es ergibt sich für die Patientinnen eine vollkommen neue Lebenssituation, da die Therapie und der Heilungsweg viel Zeit und Kraft in Anspruch nehmen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; Olsson Möller, Beck, Rydén & Malmström, 2019).

Viele Krebspatientinnen, die eine Chemotherapie erhalten, entwickeln eine induzierte kognitive Beeinträchtigung, die sich während oder nach der Behandlung mit unterschiedlichem Ausmaß und Dauer manifestiert. Defizite in den Bereichen des Arbeitsgedächtnisses beeinflussen die Informationsverarbeitung, die beim Sprachverständnis, Lesen, Lernen oder logischen Denken benötigt werden. In manchen Fällen wird der Verlust verbaler Fähigkeiten inklusive Wortfindung und Wortgenerierung sowie des räumlichen Vorstellungsvermögens beim Umgang mit komplexen zwei-dimensionalen Figuren oder Mustern berichtet (Ahles & Root, 2018; Ahles, Root & Ryan, 2012; Matsos & Johnston, 2019; Syed Alwi, Narayanan, Mohd Taib & Che Din, 2021).

In der vierten Studie „**A prospective observational pilot study of young women undergoing initial breast cancer treatment and their biopsychosocial profile**“ wird die physische und psychische Verfassung junger Frauen (Alter < 50 Jahre) mit diagnostiziertem Brustkrebs dargelegt.

Dies dient unter anderem dazu, den Bedarf an gesundheitsfördernden Interventionen im Verlauf einer Krebstherapie zu ermitteln. In erster Linie scheint hierbei die Wissenserweiterung zu Effekten entitätsüblicher Behandlungsstrategien auf physische Leistungsfähigkeit, Phasenwinkel, Angst, Depressivität, sozial-emotionalem Status, Fatiguesymptomatik und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Vorteil.

---

Darauf aufbauend können Ansätze entwickelt werden, die darauf abzielen, an die Bedürfnisse angepasste unterstützende Maßnahmen einleiten zu können.

Es ist davon auszugehen, dass in einer frühen Lebensphase die Funktionsfähigkeit zur Ausübung instrumenteller Tätigkeiten am Arbeitsplatz, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie das Beziehungssystem von Partnerschaft, Familie und Umfeld besonders bedeutend sind (Hamer et al., 2017; Smit, Coetzee, Roomaney, Bradshaw & Swartz, 2019). Frauen mit Mammakarzinom sind insbesondere in der akuten Krankheitsphase und auch im weiteren Prozess mit sozial-emotionalen Fragestellungen konfrontiert, welche als ähnlich bedrohlich beschrieben werden wie das Krankheitsgeschehen selbst. Patientinnen ziehen sich teilweise aus Scham und um Problemen aus dem Weg zu gehen aus dem sozialen Leben zurück (Gröning, 2013). Auch die krebsbedingte Fatigue kann jederzeit auftreten, vor allem bei zunehmender Dauer der Behandlung. Durch langes Ruhen oder Inaktivität kann es zur Potenzierung eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit, Energielosigkeit, mangelhaften Antrieb und Traurigkeit kommen (Doré, Plante, Peck, Bedrossian & Sabiston, 2022).

In klinischen Studien und onkologischen Therapiekonzepten nimmt derzeit die Erforschung der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen neben dem Überleben einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Dabei rücken die Identifikation und Überprüfung von Faktoren, die die Patientinnen im Behandlungsprozess zielgerichteter unterstützen, zunehmend in den Fokus (Mokhatri-Hesari & Montazeri, 2020; M. E. Schmidt, Scherer, Wiskemann & Steindorf, 2019). Bei einer auf den Patienten zugeschnittenen Gestaltung der Trainingstherapie scheint das Wissen über die Behandlungsmodalitäten, Tumorstatus, Vorerkrankungen, Wünsche und Bedürfnisse wichtig zu sein (Diel & Wesselmann, 2020; F. Strasser & Rick, 2019).

Forschungslücken bestehen hinsichtlich der Ermittlung von Funktionseinschränkungen mithilfe geeigneter Messverfahren. Die Untersuchung des biopsychosozialen Status beziehungsweise die Bestimmung der Verfassung, in der sich Brustkrebspatientinnen befinden, könnte als Grundlage bei einer Konzepterstellung einer zielgerechten Trainingsgestaltung in Bezug auf Intensität, Umfang und Organisationsform dienen (Friedenreich et al., 2020; Kleinert, 2019; B. Strasser, Steindorf, Wiskemann & Ulrich, 2013). Auch um den Rehabilitationsbedarf

---

patientenorientiert bestimmen zu können und die Teilnahme an beispielsweise supportiven psychologischen, sozialen oder ernährungsmedizinischen Interventionsangeboten zu fördern, werden Konzepte benötigt, die zur Ermittlung von körperlichen und seelischen Beeinträchtigungen und Beschwerden beitragen (Crevenna, 2019; Deck, Babaev & Katalinic, 2019; Pohontsch & Deck, 2011; Weis et al., 2021). In diesem Kontext ist der Einsatz von geeigneten Messverfahren, die die Patientinnen nicht zusätzlich im Rahmen der Behandlung belasten, erforderlich.

Zusammenfassend und Bezug nehmend auf die gegebene Befundlage und geschilderte Problematik werden zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung die Effekte konventioneller Brustkrebstherapien untersucht auf:

- feinmotorische Geschicklichkeit,
- körperliche Leistungsfähigkeit und Aktivität,
- Bioelektrische Impedanz,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Angst und Depressivität,
- Fatigue,
- Kognition.

## **1.2 Struktur der Arbeit**

In Kapitel 1 der vorliegenden kumulativen Dissertationsschrift erfolgt die Herleitung der dieser Arbeit zugrunde liegenden wissenschaftlichen Untersuchungen.

In Kapitel 2 werden theoretische Grundlagen zur Brustkrebserkrankung erläutert, um dem Leser einen besseren Einblick in die Thematik zu bieten und das Verständnis der eigenen Beiträge zu fördern. Die Publikationen selbst können dem Anhang entnommen werden und stehen als Veröffentlichungen nach Peer-Review-Verfahren in internationalen Fachzeitschriften zur Verfügung.

In Kapitel 3 wird das methodische Vorgehen zum Ablauf, Umsetzung und Analyse der Studien beschrieben.

In Kapitel 4 werden die einzelnen Studien zur Übersicht zusammengefasst und die wichtigsten Ergebnisse präsentiert.

Anschließend erfolgt die Diskussion der gewonnenen Erkenntnisse zu physischen und psychischen sowie sozial-emotionalen Effekten konventioneller Krebstherapien auf Brustkrebspatientinnen (Kapitel 5).

Den Abschluss bildet eine kurze Zusammenfassung der Untersuchungen (Kapitel 6).



## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Das Mammakarzinom

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit dem Mammakarzinom inklusive klinischer Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. Zunächst werden wesentliche Charakteristika des Krankheitsbildes vorgestellt, danach wird auf die Entstehung eingegangen und schließlich werden medizinische Behandlungsschemata betrachtet.

#### 2.1.1 Krankheitsbild

Das weibliche Brustdrüsengewebe setzt sich in erster Linie aus drei Komponenten zusammen: dem Drüsengewebe (Milchgänge und Drüsenläppchen), in dem die Muttermilch zur Ernährung eines Säuglings gebildet wird, dem Bindegewebe, das als Gerüst die Milchgänge und das Drüsengewebe in Form hält, und dem Fettgewebe (Steege & Jandali, 2020).

Die evidenzbasierte Forschung konnte unterschiedliche Arten und Eigenschaften von bösartigen Tumoren der Brustdrüse (Mamma) abgrenzen. Dabei sind fast alle Mammakarzinome dem histologischen Adenotyp zugeordnet. In Abhängigkeit von ihrer Wachstumstiefe wird zwischen invasiven und non-invasiven Karzinomen unterschieden. Invasive Karzinome werden untergliedert in duktale (die Milchgänge betreffend, IDC) und lobuläre (die Milchdrüsen betreffend, ILC) Varianten. Duktale Karzinome kommen mit 70 bis 80 % am häufigsten vor; seltener (ca. 10 bis 15 %) sind lobuläre Karzinome. Die nicht invasiven Tumore duktales Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) weisen auf intakte Basalmembran sowie Myoepithelien hin und beschränken sich in ihrer Ausdehnung auf die Drüsenschläuche. Bestimmte Sonderformen wie muzinöse, papilläre und medulläre Karzinome machen zwischen ein und zwei Prozent aller Mammakarzinome aus (Bauerfeind, 2021; Hartmann, 2017; Heckmann, Breuing, Vogt & Gohritz, 2011).

Für das Mammakarzinom gilt der Diagnoseschlüssel C50 nach entsprechender ICD-10-Code Klassifizierung. Bei 4 % der Patientinnen sind bei der Diagnosestellung beide Brüste betroffen. 50 – 60 % der invasiven Mammakarzinome sind im äußeren oberen

(C50.4) Bereich der Brustdrüse lokalisiert. 3 % befinden sich an und um die Mamille herum (C50.0). Danach folgen der obere innere (C50.2, 12 %), untere äußere (C50.5, 12 %) und der untere innere Quadrant (C50.3, 6 %). Bei Vorliegen mehrerer Herde spricht man von multifokalem Befall (C50.8). Während manche Karzinome nur sehr langsam wachsen oder ihr Wachstum einstellen, gibt es andere, die schnell größer werden und ihre Zellen im Körper verbreiten (BfArM, 2021; Engel-Schulmeyer, 2021; Sedlacek, 2021).

### 2.1.2 Ätiologie

Es gibt noch keine vollständige wissenschaftliche Erklärung für die Ursachen an Brustkrebs zu erkranken. Man weiß lediglich, dass mehrere Faktoren an der Entstehung beteiligt sind. Die meisten Beobachtungen gehen mit Erbgutveränderungen einher, die durch defekte Reparaturenzyme und Kopierfehler bei der Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Verdoppelung hervorgerufen werden. Demzufolge können entartete Zellen durch die Entgleisung von Regelmechanismen natürliche Grenzen überschreiten und umgebendes Gewebe zerstören. Zu Metastasen kommt es, wenn bösartige Tumoren über den Blutstrom oder die Lymphbahnen in andere Körperregionen gelangen und sich in Organen absiedeln (Schaaf & Zschocke, 2013; Sutherland et al., 2016).

Nur 5 – 10 % der Mammakarzinome sind erblich bedingt. Die bekanntesten Mutationen betreffen die Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gene BRCA1 und BRCA2. BRCA1 repariert in einer gesunden Zelle Schäden an der DNS. Eine Störung kann zur Instabilität des Genoms beitragen und die Entstehung von Tumoren begünstigen. So lassen sich bei etwa der Hälfte der erblichen Formen des Mammakarzinoms Mutationen im BRCA1-Gen (Chromosom 17) nachweisen. Bei einem weiteren Drittel der Fälle sind Mutationen im BRCA2-Gen (Chromosom 13) zu finden. Zudem erkranken Frauen mit einer BRCA-Genveränderung rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäre Disposition.

Welche Rolle die beiden Gene bei dem mehrheitlich zufällig auftretenden Mammakarzinom spielen, ist gegenwärtig nicht klar. Angenommen wird, dass sie inaktiviert werden und so auch hier die unkontrollierte Vermehrung von Tumorzellen nicht mehr unterdrücken können. Weitere Hinweise für die beschriebenen Formen des

Mammakarzinoms sind: Entstehung vor der Menopause, an (bilateralen) Mammakarzinomen erkrankte Verwandte ersten Grades vor dem 40. Lebensjahr, andere mit den BRCA-Genen assoziierte Neoplasien (Aigner et al., 2016; Hartmann, 2017; Kuchenbaecker et al., 2017; Paul & Paul, 2014; Thomssen & Wand, 2012).

Mit fortschreitendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, ein Mammakarzinom zu entwickeln, da fehlerhafte Zellprozesse zunehmen. Stärker gefährdet sind Frauen, die nicht gebären oder mit Menarche vor dem 12. Lebensjahr. Zusätzlich kommt es vermehrt zur Tumorbildung nach bereits überstandener Brustkrebserkrankung (z. B., kontralaterale Brust, vorheriges Carcinoma in situ). Ebenso kann eine Hormonersatztherapie nach der Menopause, insbesondere bei längerer Dauer und kombinierter Östrogen-Gestagen-Einnahme, das Risiko steigern. Dagegen erhöht die Einnahme von hormonhaltigen Ovulationshemmern (Pille) das Brustkrebsrisiko nur gering.

Neben einer höheren Prävalenz von Bewegungsmangel, Adipositas, ungesunde Ernährungsweisen sowie Alkohol-/Nikotinabusus wird Krebs durch bestimmte Umwelteinflüsse und berufliche Expositionen hervorgerufen (Barnes et al., 2016; Kuchenbaecker et al., 2017; Ortmann, Treeck, Inwald, Emons & Tempfer, 2019). Unter den vermeidbaren Risikofaktoren steht der Tabakkonsum an erster Stelle. Das metabolische Syndrom, welches mit Bluthochdruck, hohen Blutfett- und Blutzuckerwerten einhergeht, ist epidemiologisch bekannt (Howell et al., 2014; Van Alsten et al., 2020).

### **2.1.3 Diagnostik**

Normalerweise sind Lymphknoten etwa so groß wie kleine Erbsen und lassen sich kaum tasten. Bei Entzündungen und auch bei Tumorerkrankungen kann es zur schmerzhaften Anschwellung kommen. Die Brustdrüse der Frau ist ein sehr empfindliches Organ, welches durch den Hormonkreislauf beeinflusst wird. Insbesondere Östrogen (ER) und Progesteron (PgR) können zu Veränderungen im Drüsengewebe beitragen. Unterschiede im Empfinden der Brust mit wahrgenommenem Spannungsgefühl sind zyklusabhängig und können mehr oder weniger stark ausgeprägt sein. Symptome, die auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms hinweisen könnten, sind:

- Neu aufgetretene Verhärtungen oder Knoten in der Brust
- Schwellungen in der Achselhöhle, unterhalb des Schlüsselbeins oder neben dem Brustbein
- Veränderungen in Form und Größe der Brüste
- Veränderungen der Brustwarze (Einziehungen, klare oder blutige Absonderungen)
- Veränderungen der Haut (Hautrötungen, Entzündungen, Dellen, vergrößerte Poren) (Böcker, 2004; Fehm, Janni, Stickeler & Tempfer, 2020).

Da das Mammakarzinom ohne Beschwerden oder Schmerzen vor allem im frühen Stadium der Erkrankung auftreten kann, sollten Früherkennungsuntersuchung wahrgenommen werden. Wenn der Verdacht eines Mammakarzinoms besteht, erfolgt eine körperliche Untersuchung einschließlich Inspektion und Palpation der Brüste sowie der Lymphabflussgebiete. Weiterführend kommen bildgebende Verfahren wie Mammografie und Sonografie zum Einsatz, um Aufschluss über die Lokalisation und Größe des Tumors zu erhalten. Zur Sicherung der Befunde muss eine histopathologische Untersuchung wie die Stanz- oder Vakuumbiopsie durchgeführt werden. Bei der Gewebeuntersuchung kommt es zur Bestimmung verschiedener tumorbiologischer Faktoren, dazu zählen der Tumortyp, das Grading und der Hormonrezeptorstatus (Aigner et al., 2016; Leitlinienprogramm Onkologie, 2020; Strauss, 2022).

## 2.2 Klassifikation von Tumorerkrankungen

### 2.2.1 TNM-System

Im Rahmen der Diagnosestellung von malignen Tumorerkrankungen erfolgt die Bestimmung der Krebsstadien auf Grundlage der TNM-Klassifikation, die von der UICC (**U**nion **I**nternationale **c**ontre le **C**ancer) erarbeitet wurde. Die Qualitätssteigerung erfordert eine immer wieder neu angepasste TNM-Klassifikation, um Aussagen über den Therapieverlauf treffen zu können und die Behandlungsplanung zu erleichtern. Außerdem kann durch international einheitliche Richtlinien der Informationsaustausch zwischen den Behandlungszentren verbessert werden.

---

Die Bestandteile einer Krebserkrankung werden systematisch nach drei Hauptmerkmalen klassifiziert: Die Ausdehnung des Primärtumors (Tumor T0 – T4) wird hierbei nach der jeweiligen Größe und Infiltrationstiefe kategorisiert. Folglich kommt es zur Betrachtung des Vorhandenseins oder Fehlens von betroffenen regionären Lymphknoten (Nodus N0 – N3) und Fernmetastasen (Metastasen M0 – M1). Durch das Hinzufügen von Ziffern hinter den Buchstaben kann die Ausdehnung der malignen Prozesse genauer beschrieben werden. So wird durch die Angabe M1 festgelegt, dass eine Fernmetastase vorhanden ist. Da sich die exakte Klassifikation eines Tumors je nach betroffenem Organ unterscheidet, wird nachfolgend gesondert die Klassifikation für das Mammakarzinom beschrieben (Tabelle 1). Dazu gehören die zu ergänzenden Kategorien:

- L (Lymphe): Einbruch des Tumors in das Lymphsystem
- V (Vene): Einbruch des Tumors in die Venen
- Pn (Perineuralscheide): Einbruch des Tumors in die Perineuralscheiden
- R (Residualtumor): Residualtumor nach Therapie oder Operation
- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopischer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor

Unter der Verwendung der Präfixe cTNM und pTNM wird zwischen dem klinischen und dem histopathologischen Stadium unterschieden. Die Einstufung beruht dabei auf den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der Ultraschalluntersuchung und der Computertomografie oder der entnommenen Gewebeprobe (Buser, 2017; Leitlinienprogramm Onkologie, 2020; Wittekind, 2016; Wittekind & Oberschmid, 2010).

**Tab. 1. TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Wittekind, 2016)**

TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Kurzfassung)	
T – Tumor	Lokale Ausdehnung des Primärtumors
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ (Frühstadium)
T1	Tumorgröße ≤ 2cm
T2	Tumorgröße zwischen 2 und 5 cm
T3	Tumorgröße > 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
<hr/>	
N – Nodus	
N0	Keine Lymphknoten betroffen
N1,2	Nächstgelegenen Lymphknoten sind betroffen
N2	Ipsilaterale mediastinale/subkarinale Lymphknoten
N3	Auch weiter entfernte Lymphknoten sind betroffen
<hr/>	
M – Metastasen	
M0	Keine Metastasen
M1	Nachgewiesene Fernmetastasen

Auf der Grundlage der TNM-Klassifikation werden maligne Tumoren in die UICC-Stadien eingeteilt. Es existieren die Stadien 0 bis IV, welche von einem Karzinom in situ bis zu einem fernmetastasierten Tumorleiden reichen (Tabelle 2).

**Tab. 2. Stadien des Mammakarzinoms nach UICC (Wittekind, 2016)**

Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC			
Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Metastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1 mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes T	M1

### 2.2.2 Grading

Das histologische Grading ist ein wichtiges Merkmal zur Beurteilung von malignen Tumoren. Dabei wird der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes anhand der Tubulusbildung, der Kernpolymorphie und der Mitoserate beschrieben. Zusätzlich wird

untersucht, ob die Entartung von den Milchgängen (duktal) oder den Milchläppchen (lobulär) ausgeht.

Die aktuelle Leitlinie für invasive Karzinome empfiehlt die Modifikation zur Gradierung von Bloom und Richardsen nach Elston und Ellis. Dazu erfolgt eine Einteilung in 3 Grade (G1 – G3), wobei eine größere Abweichung einen höheren Grad gleichzusetzen ist. Grad 1 Zellen sind demnach gut differenziert mit hoher Ähnlichkeit zu den Ausgangszellen, Grad 2 Zellen sind mäßig differenzierbar und Grad 3 Zellen schlecht differenziert (Bansal et al., 2012; Elston & Ellis, 1991; Ulrich, 2013)

### **2.2.3 Genexpressionsanalyse**

Mithilfe von molekularer Genexpressionsanalyse und histochemischer Untersuchung haben sich neue klinisch-pathologische Kategorien herausgebildet, die als intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms bezeichnet werden. Dabei werden ein triplenegativer („basaler“), die hormonrezeptorpositiven Luminal-A- und Luminal-B-Typen sowie der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 (HER2/ERBB2) zur Bestimmung der jeweiligen adjuvanten Behandlungsform voneinander abgegrenzt (Tabelle 3). Die Erhebung des Proliferationsmarkers Ki-67 (Protein) dient insbesondere zur Unterscheidung zwischen den beiden luminalen Ausprägungen, bei welchen endokrine Therapien in Betracht kommen. Um detaillierte Vorhersagen über den HER2-Status zu ermöglichen, erfolgt eine in-situ-Hybridisierung (Allison et al., 2020; Goldhirsch et al., 2011; Wolff et al., 2018). Die Überexpression von HER2 wird mit erhöhter Invasivität, Metastasierungstendenz und Chemoresistenz in Verbindung gebracht. Der Einsatz von Biologicals wie Trastuzumab oder Lapatinib verbessert hier die Prognose. Umgekehrt ist die mangelnde Ausprägung von HER2 ein Charakteristikum des dreifach negativen Mammakarzinoms, welches keine Bindungsstellen für die Hormone ER oder PgR aufweist. Diese Tumoren werden als HER2-negativ bezeichnet, mit oft raschem und aggressivem Wachstum und schlechter Ansprechwahrscheinlichkeit gegenüber antihormoneller Behandlung oder Therapie mit HER2-Antikörpern.

Die Zuordnung intrinsischer Subtypen kann als pragmatischer Ansatz für die Therapieplanung dienen. Gleichzeitig führen prognostische Biomarker dazu, dass traditionelle pathologische Kategorien wie Tumorgröße und axillärer

---

Ausbreitungsstatus an Bedeutung verlieren. Trotzdem gilt die histologische Klassifikation weiterhin als unverzichtbare Grundlage, da beispielsweise gut differenzierte neuroendokrine Karzinome mit apokrinen Eigenschaften oder niedriggradige metaplastische Karzinome eine pharmakologische Behandlung erfordern, was ihrer Biologie widerspricht. Auch bei seltenen Subtypen des lobulären Karzinoms mit nicht invasiven Vorstufen ist die Morphologie entscheidend. In der Mammopathologie gilt es nach den neusten Erkenntnissen zu handeln, dabei wird die traditionelle Histologie mit neuen tumorbiologischen Konzepten kombiniert angewendet. Somit ermöglichen heutige Standards eine immer bessere, individuelle Anpassung der Therapie an den vorliegenden tumorspezifischen Eigenschaften (Keyhani, Muhammadnejad & Karimlou, 2012; Kreipe, 2014; Shimelis et al., 2018).

**Tab. 3. Strategien für intrinsische Subtypen modifiziert (Goldhirsch et al., 2011)**

Intrinsischer Subtyp	Bei zuverlässiger pathologische Definition	Therapie	Details zur Therapie
<b>Luminal A-Typ</b>	Luminal A ER und/oder PgR pos. HER2 neg. Ki-67 niedrig (< 14 %)	Endokrine Therapie	Evtl. keine Chemotherapie bei medullärem und adenoid zystischem Karzinom und negativen Lymphknoten, einige Patientinnen mit Risikofaktoren (hohes Grading, > 3 pos. Lymphknoten, ...) benötigen zusätzlich eine Chemotherapie
<b>Luminal B-Typ</b>	Luminal B (HER2 neg.) ER und/oder PgR pos. HER2 neg. Ki-67 hoch	Endokrine Therapie +/- Chemotherapie	Ob und welche Chemotherapie kann von der Stärke der Expression des Hormonrezeptors dem angenommenen Risiko und der Vorliebe der Patientin abhängen Chemotherapie sollte bei beiden ein Anthrazyklin und Taxan enthalten
	Luminal B (HER2 pos.) ER und oder PgR pos. Jedes Ki-67 HER2 überexprimiert oder amplifiziert	Endokrine Therapie + Chemotherapie + Anti-HER2-Therapie	
<b>HER2-Typ</b>	HER2 pos. (non luminal) HER2 überexprimiert oder amplifiziert ER und PgR neg.	Chemotherapie + Anti-HER2 Therapie	Patientinnen mit sehr geringem Risiko (z. B. pT1a und negativen Lymphknoten) können evtl. ohne jegliche systemische Therapie nur beobachtet werden. Chemotherapie sollte Anthrazyklin und Taxan enthalten
<b>Basal-Zell-Typ</b>	Triple-negativ-Typ (ductal) ER und PgR neg. HER2 neg.	Chemotherapie	Chemotherapie sollte Anthrazyklin, Taxan und Alkylanz (typischerweise Cyclophosphamid) enthalten Eher dosisdichte Therapie. Keine Routineanwendung von Cisplatin oder Carboplatin
<b>Andere Brustkrebsformen</b>	Spezielle histologische Typen Hormonsensibel (kribriiformes, tubuläres, muzinöses Karzinom)	Endokrine Therapie	Evtl. keine Chemotherapie bei medullärem und adenoid zystischem Karzinom und negativen Lymphknoten
	Nicht hormonsensibel (apokrines, medulläres, adenoid zystisches und metaplastisches Karzinom)	Chemotherapie	



### 2.2.4 Klinische Krebsregistrierung

Jedes Bundesland ist durch das Bundeskrebsregistergesetz dazu verpflichtet, flächendeckend alle Krebserkrankungsfälle im Landeskrebsregister (LKR) zu führen. Bereits seit Mitte der 90er-Jahre bestehen im Freistaat Sachsen erfolgreiche Strukturen der klinischen Krebsregistrierung. Das Gesetz zur klinischen und epidemiologischen Krebsregistrierung (Sächsisches Krebsregistergesetz), trat in Sachsen, am 17. Mai 2018 in Kraft. Ziel der Erweiterung dieses Gesetzes ist neben der Datenaufnahme und -auswertung im Besonderen die interdisziplinäre, patientenbezogene Zusammenarbeit aller Beteiligten bei der Krebsbehandlung. Die Bereitstellung notwendiger klinischer Daten soll zur Herstellung von Versorgungstransparenz und zu Zwecken der Versorgungsforschung beitragen.

Die Verknüpfung der Datensätze bietet durch den Zugriff auf Patienteninformationen Möglichkeiten für Studien in der Versorgungs- und Gesundheitsforschung. Die regionalen bevölkerungsbezogenen Krebsregister können Individualdaten für die Datenanalyse bereitstellen. Es wurde eine gemeinsame Geschäftsstelle (Chemnitz) aller vier klinischen Krebsregister in Sachsen an der sächsischen Landesärztekammer eingerichtet. Zur Wahrnehmung ihrer zentralen Landesaufgaben setzt sie sich aus einer gemeinsamen Auswertestelle, einer zentralen Koordinierungsstelle und einem wissenschaftlichen Beirat zusammen. Die enge Kooperation der Tumorzentren Chemnitz e. V. und Zwickau e. V. zeichnen sich durch eine flächendeckende Registrierung von Tumorfällen in der Region Westsachsen (Stadtgebiet Chemnitz, Erzgebirgskreis, Kreis Mittelsachsen, Vogtlandkreis, Kreis Zwickau) aus.

Ärzte, Zahnärzte und Krankenhäuser haben die gesetzliche Pflicht definierte klinische Marker, die im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung stehen wie etwa die ICD-O-Codierung (ICD-O-C für die Angabe der Tumorlokalisierung und ICD-O-M für die Beschreibung des histologischen Tumortyps), Parameter zur Tumorgraduierung, Lymphknotenstatus, TNM-Klassifikation, UICC-Status und medizinische Eingriffe an die Tumordatenbank zu melden (Recht und Vorschriftenverwaltung Sachsen (REVOSax), 2018; Stegmaier et al., 2019).

### 2.2.5 Onkologische Versorgungsstruktur

Der onkologische Versorgungspfad in Deutschland umfasst die akutmedizinische Behandlung und die freiwillige Anschlussrehabilitation von drei Wochen sofort oder spätestens drei Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes, ein Fortschreiten des Krankheitsprozesses aufzuhalten, bereits eingetretene Funktions- und Aktivitätsstörungen zu reduzieren und eine Vorbeugung des Auftretens dauerhafter Benachteiligungen sind das Ziel dieser Maßnahmen. Eine Wiederholung der medizinischen Rehabilitation kann stattfinden, wenn durch die Erkrankung oder die Tumortherapie gravierende Funktionsstörungen fortbestehen (Rösler, Niehues & Stoklossa, 2020; Thielgen & Seel, 2018).

Die Intensivierte Rehabilitationsnachsorge „IRENA“ kommt in Betracht, wenn nach der Reha noch Probleme in mehreren Bereichen bestehen. Bei diesem Nachsorgeangebot soll die Stabilisierung der Erwerbsfähigkeit gefördert werden. Je nach Bedarf werden unter anderem Leistungen aus den Therapiefeldern, Sport- und Bewegung, Psychologie und Sozialarbeit sowie verschiedene Schulungen angeboten (Deutsche Rentenversicherung, 2023).

Nach der onkologischen Rehabilitation erfolgt eine sozialmedizinische Beurteilung. Dabei wird begutachtet, welche Einschränkungen beziehungsweise Möglichkeiten der Teilhabe sich am gesellschaftlichen Leben und im Beruf ergeben und durch welche Maßnahmen eine stufenweise Wiedereingliederung in das Erwerbsleben unterstützt werden kann. Brustkrebserkrankten soll dabei geholfen werden, ihre Lebensqualität nach konventionellen Krebstherapien zu verbessern und zu erhalten.

Disease-Management-Programme werden in Deutschland seit 2002 von den gesetzlichen Krankenkassen in Zusammenarbeit mit ausgewählten ärztlichen Einrichtungen angeboten. Sie umfassen Arzttermine mit Beratungsgesprächen sowie die Vermittlung von Hintergrundinformationen, Screening- oder Vorsorgeuntersuchungen und Rezidivprophylaxe zur Verhinderung des Fortschreitens oder des Eintritts von Komplikationen bei einer bereits manifesten Erkrankung (Diel & Wesselmann, 2020; Leitlinienprogramm Onkologie, 2020).

In der gängigen Praxis gibt es jedoch Störungen in der rehabilitativen Versorgung durch fehlende Verzahnung und Informations- sowie Kommunikationsdefizite

---

zwischen Patienten, Fachärzten, Kostenträgern und Rehakliniken. Gründe sind die geringe Personalquote, fehlende Standards zur Erfassung von Rehabilitationsbedarf und dabei geltende Qualitätssicherungsanforderungen sowie der Aufwand bei der Antragstellung. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, an ambulanten Nachsorgeangeboten wie etwas Krebsportgruppen teilzunehmen (Buschmann-Steinhage & Widera, 2016; Gühne, Weinmann, Riedel-Heller & Becker, 2019; Leitlinienprogramm Onkologie, 2020). Jedoch scheint aktuell ein Angebotsdefizit entitätsspezifischer Bewegungsangebote vorzuliegen. Dabei wären der Ausbau und die Erweiterung entscheidend, um die Mobilisation und Bewegung sowie die allgemeine körperliche Fitness zu fördern (Diel & Wesselmann, 2020; Weis et al., 2021; Wirtz, Weber & Baumann, 2020).

Insbesondere in Anbetracht der hohen Fallzahl von Neuerkrankungen besteht eine Versorgungslücke, die durch die Implementierung von neuen Krebsportgruppen geschlossen werden sollte (Hübner et al., 2020; Wirtz et al., 2020; Zoth, Drobe & Baumann, 2022). Außerdem fehlt den Patientinnen die Wissensvermittlung über die Notwendigkeit von Reha-Maßnahmen, damit Defizite abgebaut und ein eigenverantwortliches und gesundheitsbezogenes Handeln erreicht werden kann (Deck et al., 2019; Pohontsch & Deck, 2011).

Hervorzuheben ist, dass die genannten beschriebenen Maßnahmen sich alle auf die Zeit nach der Therapie beziehen. Komplementäre Angebote wie die Sport- und Bewegungstherapie sind noch kein fester Bestandteil der Primärtherapie (Heinicke et al., 2019; Stiftung Deutsche Krebshilfe, 2019). Körperliche Aktivität ist während und nach der Krebsbehandlung bei verschiedenen krebsbedingten Störungen von Vorteil und kann die 5-Jahres-Überlebensrate um 5 % bis 10 % erhöhen und das Wiedererkranken um bis zu 25 % senken (Kaiser et al., 2020).

## **2.3 Medizinische Therapie**

Die Wahl der Behandlung des Mammakarzinoms wird bestimmt von Tumoreigenschaften wie Stadium, Grad der Entartung, Hormonempfindlichkeit, Wachstumsverhalten und der Zellteilungsrate. Vor Antritt jeder Krebstherapie findet eine ärztliche Beratung statt, letztendlich muss die Entscheidung über den Therapieweg im Einklang mit dem behandelnden Onkologen und der Patientin getroffen werden. Das primäre Ziel für die Krebsstadien I bis III ist die Entfernung des Krebsgewebes aus der Brust und der angrenzenden Lymphknoten sowie das Verhindern von Metastasierung oder Auftreten eines Rezidivs. Die verschiedenen Säulen der medizinischen Tumortherapie und deren Kombination sind chirurgische Therapie, Chemotherapie, Radiotherapie, Hormontherapie und Antikörpertherapie (Heinicke, Spanier, von Korn & Halle, 2019; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018, 2020; Waks & Winer, 2019).

### **2.3.1 Chirurgische Therapie**

Eine Operation ist für die meisten Mammakarzinompatientinnen ein essenzieller Teil ihrer medizinischen Behandlung. Mittlerweile kann eine modifiziert-radikale Mastektomie oder radikale Mastektomie (Ablatio Mammae) mit Entfernung des Drüsengewebes, der darüberliegenden Haut, des Warzenhofs, der Brustwarze und der Lymphknoten oft vermieden werden.

Bei einer subkutanen Mastektomie (einfache Mastektomie) hingegen entfernt der Onkologe die Brustdrüse, belässt die Haut der Brust und die Mamille. Dadurch kann eine Rekonstruktion mit optisch besseren Ergebnissen erfolgen, jedoch ist das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken, höher als bei einer vollständigen Entfernung der genannten Strukturen. Bei der brusterhaltenden Operation bzw. brusterhaltenden Therapie wird angestrebt, so viel Gewebe wie möglich zu schonen, um das Selbstbild als Frau zu erhalten. Bei erfolgreicher Durchführung wird nur das vom Tumor befallene Segment oder das Brustdrüsenviertel entfernt. In der Regel bestimmt die medizinische Notwendigkeit das Ausmaß der Operation.

Für die meisten jüngeren Frauen ist die Brust von großer emotionaler Bedeutung. Dabei kommt es oft zur Abwägung, welche Variante der chirurgischen Therapie

durchgeführt wird und zu der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, Hormontherapie oder eine strahlen- und/oder chemotherapeutische Behandlung (Aigner et al., 2016; Blohmer, 2021; Ulrich, 2013).

Wenn Krebszellen metastasieren und sich von der Brust aus im Körper ausbreiten, geschieht dies zunächst über das Lymphsystem. Jahrzehntlang wurden die Lymphknoten der Achselhöhle bei der Operation immer mit entfernt (Axilladisektion). Heutzutage entnimmt man, wenn möglich, nach Voruntersuchung des Lymphknoten-Status nur die Wächterlymphknoten (Sentinellymphknotenbiopsie), die sich in unmittelbarer Nähe des Tumors befinden. Dadurch ist die entstandene Narbe kleiner und Infektionen und Empfindungsstörungen fallen geringer aus.

Folgen der chirurgischen Therapie sind häufig Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Ödeme, Bewegungseinschränkungen der oberen Extremitäten (Fansa & Heitmann, 2018a; Garcia-Etienne et al., 2019; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018; Lovelace, McDaniel & Golden, 2019).

### **2.3.2 Radiotherapie**

Die fortgeschrittene Entwicklung der Bestrahlungsgeräte ermöglicht es, die Radiotherapie punktgenauer einzusetzen. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei welchem ionisierende Strahlung im Bereich des Operationsgebietes oder an den Lymphknotenstationen Tumorzellen sowie kleinste Metastasen zerstören. Dabei wird die DNS als Schlüsselsubstanz für die Vererbung so stark geschädigt, dass sich bösartige Zellen nicht mehr teilen und vermehren können (Dohr, Marks & Hübner-Heckner, 2018; Y.-C. Liu, Chang, Lin, Lu & Lai, 2020; Takano et al., 2019).

Die aktuelle Studienlage verdeutlicht, dass die Rezidivraten bei der brusterhaltenden Therapie nahezu so gut sind wie nach einer Mastektomie, wenn nach der Operation eine Bestrahlung der noch vorhandenen Brust durchgeführt wird. Somit ist diese chirurgische Therapie streng verknüpft mit der postoperativen Strahlentherapie (Schütz & Sohn, 2018).

Aufgrund der Strahlung können Bewusstseinsstörungen und Verwirrtheit, Mangelernährung, Schmerzen oder das Fatigue-Syndrom auftreten. Es kann zu akuten Gewebereaktionen wie Hautrötungen, Wasseransammlungen und Ödemen in

der bestrahlten Körperregion oder den Lymphabflusswegen kommen. Gelegentlich treten Entzündungen der Speise- oder Luftröhre auf (Majeed & Gupta, 2022; Chu, Hu, Wu & Bau, 2021; Ulrich, 2021). Die Strahlentherapie wird auch mit Herzerkrankungen in Verbindung gebracht, die sich spät manifestieren und sich im Laufe der Jahre entwickeln, dazu zählen die koronare Herzkrankheit, die Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien, die myokardiale Dysfunktion und Perikarditis (Chuy et al., 2019; Łapińska, Kozłowicz-Gudzińska, & Sackiewicz-Słaby, 2012; Seegenschmiedt, 2013a).

### **2.3.3 Chemotherapie**

Die Chemotherapie erweitert die lokale Behandlung operativer Eingriffe und der Radiotherapie, um das Rezidivrisiko und die krebsbedingte Mortalität zu verringern.

Bereits vor der Ausführung eines chirurgischen Eingriffs kann es zur neoadjuvanten Gabe von Zytostatika kommen. Tumoren können auf diese Weise verkleinert werden, um diese dann brusterhaltend zu operieren. Manchmal ist es nicht möglich, im Körper verbliebene Tumorzellen operativ zu entfernen, so kommt es zur Verschreibung einer nachgeschalteten adjuvanten pharmakologischen Therapie. Eine adjuvante Chemotherapie soll verhindern, dass im Körper Tochtergeschwülste oder Tumorgefäßneubildung entstehen. Die Zielstellung hierbei ist es, die Zeitspanne zu verlängern, in dem die Erkrankung als stabil einzuordnen ist. Die Verabreichung erfolgt in Regel über eine Dauer von 18 – 24 Wochen in mehreren Zyklen. Es handelt sich meistens um Anthrazykline wie Epirubicin, Doxorubicin in möglicher Kombination mit Cyclophosphamid und/oder Taxanen (Paclitaxel und Docetaxel) sowie Platinderivaten (Cisplatin und Carboplatin).

Problematisch ist, dass gesunde Zellen auch von den zytostatischen Substanzen angegriffen werden. Die Nebenwirkungen betreffen in erster Linie Gewebe mit einer hohen Teilungsaktivität wie Haut, Schleimhäute, Magen-Darm-Trakt, blutbildendes Knochenmark und Immunsystem. Darüber hinaus kann es zur Schädigung innerer Organe wie Herz, Lunge, Leber, Niere und Nerven kommen. Eine Indikation für eine Chemotherapie besteht dann, wenn der erwartete Nutzen über den unerwünschten Begleiterscheinungen steht. Dabei steht das Überleben im Vordergrund. Nicht voraussehbar ist allerdings, in welchem Ausmaß die Lebensqualität beeinträchtigt wird

(Banzer, Vogt, Hübscher & Thiel, 2012; Kaiser, Römer, Trümp & Vehling-Kaiser, 2020; Leitlinienprogramm Onkologie, 2020; Ulrich, 2013).

Die durch die Therapie entstandenen Nebenwirkungen sind neben der Tumorremissionsrate, dem Überleben und der Lebensqualität eine wichtige Zielvariable zur Beurteilung von onkologischen Therapiekonzepten. Akute Nebenwirkungen (< 90 Tage nach Therapiebeginn) bei alleiniger Chemo- oder Radiotherapie und auch nach kombinierter Chemo-Radiotherapie sollten unbedingt dokumentiert werden. Im Laufe der Jahre konnten allgemeine Prinzipien zur Einteilung von Nebenwirkungen in der Onkologie festgelegt werden (Tabelle 4) (Altmann & Wächter, 2013; Seegenschmiedt, 2013b)

**Tab. 4. Allgemeine Gesichtspunkte zur Graduierung von Nebenwirkungen (Seegenschmiedt, 2013b)**

Schweregrad	Grad 1: gering/leicht	Grad 2: mäßig/deutlich	Grad 3: stark/ausgeprägt	Grad 4: Lebensbedrohlich
<b>Zahlencode:</b>	Zahlencode: 1	Zahlencode: 2	Zahlencode: 3	Zahlencode: 4
<b>Spezifisches Organsystem: z. B. Herz, Klinische Symptomatik</b>	Grad 1 Nebenwirkungen (± 10 % Abweichung von Normalzustand) Spontane Rückbildung der Nebenwirkungen	Grad 2 Nebenwirkungen (± 25 % Abweichung Normalzustand) Nebenwirkungen gut beherrschbar	Grad 3 Nebenwirkungen (± 50 % Abweichung Normalzustand) Nebenwirkungen nur schwer beherrschbar	Grad 4 Nebenwirkungen (± 75 % Abweichung Normalzustand) Nebenwirkungen evtl. nicht mehr beherrschbar
	Keine Therapie der Nebenwirkungen erforderlich. Karzinom Therapie nicht beeinträchtigt			
		Nicht invasive oder medikamentöse Maßnahmen. Leichte Verzögerung, Unterbrechung bzw. Dosismodifikation (≤ 10 %)		
			Massive invasive oder medikamentöse Maßnahmen. Ausgeprägte Verzögerungen, Unterbrechung bzw. Dosismodifikation (>10 %)	
				Chirurgische Intervention erforderlich. Sofortiger Therapieabbruch

### 2.3.4 Antihormontherapie (endokrine Therapie)

Die meisten malignen Tumoren der weiblichen Brust sind hormonabhängig. Deren Wachstum wird durch weibliche Geschlechtshormone angeregt und beim Entzug wiederum gehemmt. Bei der endokrinen Therapie sind die Präparate Tamoxifen (prämenopausal) und Aromataseinhibitoren (postmenopausal) zu nennen, die die

Neubildung weiblicher Geschlechtshormone unterdrücken. Es können beide Substanzen nacheinander verabreicht werden.

Im Vergleich zu einer Chemotherapie ist die antihormonelle Therapie besser verträglich und wird üblicherweise über einen Zeitraum von 5 Jahren durchgeführt. Dabei kann es zu typischen Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Scheidentrockenheit und Gewichtszunahme kommen. Darüber hinaus erhöht sich das Risiko, an Osteoporose zu erkranken und Blutgerinnungsstörungen (Thrombosen) zu entwickeln (Becker & Roggenhofer, 2021; Klein, 2013; Stiftung Deutsche Krebshilfe, 2019).

### **2.3.5 Zielgerichtete Therapien (Targeted Therapy)**

Zu den sogenannten zielgerichteten Therapien zählt die Antikörpertherapie zur Bekämpfung von Tumorzellen. Sie wirkt gegen Botenstoffe von bösartigen Zellen, blockiert Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder hemmt Signalwege. Die Behandlung kann nur eingesetzt werden, wenn der Tumor spezielle molekulare Eigenschaften aufweist. Insbesondere die schnell vermehrenden HER2-positiv-Mammakarzinome können durch das biotechnologische Verfahren im Wachstum eingeschränkt werden.

Grundsätzlich wird die Antikörpertherapie gut vertragen. Es können grippeähnliche Symptome auftreten, da das eigene Immunsystem angeregt wird (Korde et al., 2021; Mohamed, Krajewski, Cakar & Ma, 2013; Rehwald, Diehl & Engert, 2001).



## 3 Methodik

Das Kapitel 3 beschäftigt sich mit dem methodischen Vorgehen der Studien auf dessen Basis die Ergebnisse der vorliegenden Publikationen entstanden sind. Nachfolgend wird auf das Untersuchungsgut, die Rekrutierung der Probandinnen sowie Testverfahren und Messinstrumente eingegangen.

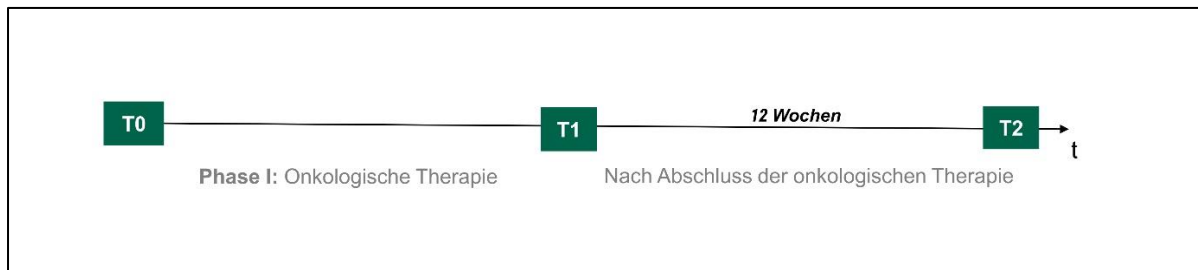
### 3.1 Zeitlicher Überblick

Die Untersuchung fanden im Rahmen des „**RETURN**“ Projekts (**RE**search into the effects of **TU**mor therapy and physical activity in **Rehabilitation**) statt. Dieses beschäftigt sich mit onkologischen Behandlungsmöglichkeiten beim Mamma- und Prostatakarzinom. Mittels Längsschnittdesign sollen dabei die Effekte von Tumortherapien in Akutkliniken und körperlicher Aktivität in der Nachsorge einer stationären Rehabilitation und in zukünftig erstellten ambulanten Krebsportgruppen untersucht werden.

Damit dies gelingen kann, wird die Dokumentation der verbundenen Behandlungsphasen (Akut-, Reha-Klinik, Wohnort) angestrebt. Dafür sind fünf Zeitpunkte für die Datenaufnahme vorgesehen, welche als T0 bis T4 abgekürzt werden: vor Beginn der Krebstherapie (T0), nach der Krebstherapie in der stationären Anschlussrehabilitation (T1), nach der Anschlussrehabilitation (T2), drei Monate (T3) und sechs Monate (T4) nach Beendigung der stationären Rehabilitation (Abbildung 1). Für die langfristig ausgerichtete Kooperation arbeitet die Professur für Sportmedizin/-biologie der Technische Universität Chemnitz mit dem regionalen klinischen Krebsregister Chemnitz, der stationären Rehabilitationsklinik Vogtland-Klinik Bad Elster sowie der Sächsische Krebsgesellschaft zusammen. Des Weiteren gehören zu dem Projekt das Klinikum Chemnitz und das Deutsche Rote Kreuz (DRK) Krankenhaus Chemnitz, in denen die Akutbehandlung stattfindet.

Für die Implementierung von neuen Sporttherapie-Angeboten gehört der Verein für Gesundheitssport und Sporttherapie zum Netzwerk des Projektes. Im Kontext soll erreicht werden, dass Patienten mithilfe eines engmaschigen Betreuungsnetzwerkes wirkungsvoller darin unterstützt werden, möglichen Neben- und Nachwirkungen der

Krebstherapie durch Sport- und Bewegungsprogramme besser entgegenzuwirken, um eine schnellere Reintegration in Beruf und Gesellschaft zu ermöglichen. Im Vergleich zum „RETURN“ Projekt erfolgt die Datenerhebung der nachfolgend beschriebenen Studien im Zeitraum zwischen April 2018 und Oktober 2020, zeitnah nach der Diagnose, vor Antritt der Therapie (T0) und innerhalb einer Woche nach Abschluss der Tumortherapie (T1) sowie beim Follow-up (T2) innerhalb von drei Monaten nach T1 (Abbildung 1).



**Abb. 1. Untersuchungszeitpunkte zur Datenerhebung der Studien im Längsschnitt**

Die gesammelten Erkenntnisse können als Grundlage für die weitere Umsetzung des Projektes dienen und umfassen einen Teilbereich des Gesamtvorhabens. Die Aspekte körperlicher Aktivität in der Rehabilitationsklinik Vogtland-Klinik Bad Elster sowie in der Nachsorge in der Region Chemnitz/Westsachsen sollen weiterführend untersucht werden.

## 3.2 Ethikvotum

In Bezugnahme auf die Forschungsstudie „RETURN“ erteilte die Ethikkommission der Human- und Sozialwissenschaftlichen Fakultät der Technischen Universität Chemnitz ein positives Votum (V-182-17-AS-Tumor-20012017). Zusätzlich fand eine Registrierung beim „Deutschen Register Klinischer Studien“ (DRKS) statt. Dabei wurde folgende Identifikationsnummer: DRKS00014263 vergeben (DRKS, 2018). Die vorliegenden Studien wurden in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (1986) durchgeführt (Carlson, Boyd & Webb, 2004).

### 3.3 Untersuchungsgut

Für die vorliegenden Studien konnten  $n = 79$  Patientinnen mit einem mittleren Lebensalter von  $54,6 \pm 9,5$  SD Jahren (30,0 – 69,0 Jahre) und  $n = 19$  Patientinnen mit einem jüngeren Alter von  $42,8 \pm 5,4$  SD Jahren (30,0 – 49,0 J.) mit neu diagnostiziertem Brustkrebs eingeschlossen werden.

Die tumorspezifischen Eigenschaften von 79 Patientinnen werden gemeinsam mit den demografischen Ausgangsdaten in Tabelle 5 dargestellt. Dieses Patientengut ist Grundlage der ersten drei gelisteten Publikationen in Kapitel 4.

Die Patientinnen erhielten entweder eine chirurgische Therapie/Surgery oder chirurgische Therapie mit zusätzlicher Strahlentherapie. Außerdem waren chirurgische Therapiemaßnahmen in Kombination mit Chemotherapie oder ergänzender Strahlentherapie als medizinische Intervention zur Behandlung des Mammakarzinoms erforderlich. Es konnten vier Studiengruppen herausgebildet werden:

- Group S Surgery,
- Group SR Surgery + Radiotherapy,
- Group SC Surgery + Chemotherapy,
- Group SCR Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy.

Das Lebensalter, die Körpergröße, das Körpergewicht und der Körpermaßindex wurden mittels ANOVA getestet, um die Vergleichbarkeit zwischen den Studiengruppen sicherzustellen. Alle metrischen Daten waren normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test)  $p > 0,05$ , und die Nullhypothese wurde nicht verworfen.

**Tab. 5. Baseline-Anthropometrie und tumorspezifische Eigenschaften bei Brustkrebspatientinnen mittleren Alters**

Variable	Expressed as	Surgery	Surgery	Surgery	Surgery
		Chemotherapy (Group SC)	Chemotherapy Radiotherapy (Group SCR)	Radiotherapy (Group SR)	(Group S)
Patients	n (%)	22 (100.0)	17 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)
Age [years]	mean ± SD	51.9 ± 11.6	54.4 ± 8.5	56.7 ± 9.0	55.3 ± 7.3
Normal Distribution	p	0.30	0.21	0.06	0.28
Age, 30 – 35 yrs.	n (%)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age, 35 – 40 yrs.	n (%)	2 (9.1)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)
Age, 41 – 49 yrs.	n (%)	5 (22.7)	6 (45.5)	2 (7.4)	3 (23.1)
Age, 50 – 59 yrs.	n (%)	6 (27.3)	4 (23.5)	9 (33.3)	6 (46.2)
Age, 60 – 69 yrs.	n (%)	7 (31.8)	7 (41.2)	13 (48.2)	4 (30.8)
Height [m]	mean ± SD	1.65 ± 0.08	1.65 ± 0.08	1.61 ± 0.06	1.63 ± 0.08
Normal Distribution	p	0.43	0.77	0.56	0.24
Weight [kg]	mean ± SD	72.1 ± 14.2	82.7 ± 20.2	68.6 ± 12.4	72.6 ± 12.5
Normal Distribution	p	0.29	0.11	0.66	0.55
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	mean ± SD	26.4 ± 5.0	30.5 ± 6.8	26.4 ± 4.8	27.4 ± 4.3
Normal Distribution	p	0.08	0.08	0.48	0.17
UICC	n (%)	IA: 5 (22.7) IIA: 10 (45.5) IIIA: 1 (4.6) IIB: 6 (27.3)	IA: 7 (41.2) IIA: 7 (41.2) IB: 2 (11.8) IIB: 1 (5.9)	IA: 25 (92.6) IIA: 2 (7.4) IB: 0 (0.0) IIB: 0 (0.0)	IA: 5 (38.5) IIA: 8 (61.5) IB: 0 (0.0) IIB: 0 (0.0)
Her2/neu Status,	n (%)	Pos. 1 (4.5) Neg. 21 (94.5)	Pos. 2 (11.8) Neg. 15 (88.2)	Pos. 0 (0.0) Neg. 27 (100.0)	Pos. 13 (100.0) Neg. 0 (0.0)
ER Status,	n (%)	Pos. 13 (59.1) Neg. 9 (40.9)	Pos. 14 (82.4) Neg. 3 (17.7)	Pos. 27 (100.0) Neg. 0 (0.0)	Pos. 13 (100.0) Neg. 0 (0.0)
MC	n (%)	1 (4.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
IDC	n (%)	18 (81.8)	16 (94.1)	24 (88.9)	7 (53.9)
IDC-L	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
ILC	n (%)	3 (13.6)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (38.5)
ICC	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); n = number of patients (%); normally distribution (Shapiro-Wilk-test)  $p > 0.05$ ; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy; SC; SR; S;

ER, Estrogen Receptor; HER2/neu, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ICC, Invasive Cribriform Carcinoma; IDC, Invasive Ductal Carcinoma; IDC-L, Invasive Ductal Carcinoma with Lobular Features; ILC, Invasive Lobular Carcinoma; MC, Mucinous Breast Carcinoma; UICC, Union for International Cancer Control

Für eine bessere Übersicht sind die klinischen Charakteristika konventioneller Krebstherapien gesondert in Tabelle 6 aufgelistet. Die Behandlung planten die behandelnden Ärzte individuell und nach entsprechenden Eigenschaften des Tumors.

Nach der Diagnostik der vorliegenden Krebsentität und der Stadieneinteilung wurde die Therapie festgelegt. Hierbei wurde das Alter, der aktuelle Allgemeinzustand, Komorbidität, die pharmazeutische Verträglichkeit und der Wunsch der Patientin bei der Therapieplanung berücksichtigt.

Die Maßnahmen umfassten brusterhaltende Therapie, Mastektomie (modifiziert-radikale, subkutane), Sentinellymphknotenbiopsie, Axilladisektion, Medikation mit Zytostatika, und Antihormontherapien sowie die Bestrahlung der Brust.

**Tab. 6. Klinische Charakteristika der Krebstherapiegruppen mittleren Alters**

Variable	Expressed as	Surgery Chemotherapy	Surgery Chemotherapy Radiotherapy	Surgery Radiotherapy	Surgery
		(Group SC)	(Group SCR)	(Group SR)	(Group S)
TT (month)	mean ± SD	7.7 ± 1.3	10.4 ± 1.6	5.3 ± 1.5	2.5 ± 1.6
Patients	n (%)	22 (100.0)	17 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)
SNB	n (%)	21 (95.5)	15 (88.2)	27 (100.0)	13 (100.0)
ALND	n (%)	5 (22.7)	3 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCS	n (%)	8 (36.4)	16 (94.1)	27 (100.0)	0 (0.0)
MRM	n (%)	2 (9.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (15.4)
SCM	n (%)	9 (40.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (76.9)
BCS + SCM	n (%)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
TMX	n (%)	1 (4.5)	4 (23.5)	6 (22.2)	1 (7.7)
ALs	n (%)	13 (59.1)	9 (52.9)	20 (74.1)	11 (84.6)
Neoadjuvant C	n (%)	10 (45.5)	9 (52.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adjuvant C	n (%)	13 (59.1)	8 (47.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anth-bC	n (%)	12 (54.6)	9 (52.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tax-Anth-C	n (%)	10 (45.5)	8 (47.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
R	n (%)	0 (0.0)	17 (100.0)	27 (100.0)	0 (0.0)

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); n = number of patients (%); SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy; SC; SR; S;

ALND, Axillary Lymph Node Dissection; ALs, Aromatase Inhibitors; Anth-bC, Anthracycline-Based Chemotherapy; BCS, Breast-Conserving Surgery; MRM, Modified Radical Mastectomy; R, Radiotherapy; SCM, Subcutaneous Mastectomy; SNB, Sentinel Node Biopsy; TMX, Tamoxifen; Tax-Anth-C, Anthracycline-Taxane-Based Chemotherapy; TT, Time of Treatment

Die demografischen Ausgangsdaten und die klinischen Merkmale der Patientinnen (n = 19) sind in Tabelle 7 zusammengefasst und beschreiben die Stichprobe (Alter < 50 Jahre) der Publikation in Kapitel 4.4.

**Tab. 7 Baseline-Anthropometrie und klinische Charakteristika junger Brustkrebspatientinnen**

Anthropometric and clinical characteristics	Expressed as	Total group, n = 19
Age [years]	mean ± SD; minimum and maximum; median	42.8 ± 5.4 (30.0 - 49.0) Q <sub>50</sub> : 44.0
Age, 30 – 35 years	n (%)	2 (10.5)
Age, 35 – 40 years	n (%)	3 (15.8)
Age, 41 – 49 years	n (%)	14 (73.7)
Height [m]	mean ± SD; minimum and maximum; median	1.66 ± 0.06 (1.56 - 1.78) Q <sub>50</sub> : 1.67
Weight [kg]	mean ± SD; minimum and maximum; median	74.3 ± 21.3 (49.7 - 135.1) Q <sub>50</sub> : 66.3
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	mean ± SD; minimum and maximum; median	26.5 ± 6.3 (19.6 - 42.6) Q <sub>50</sub> : 24.4
UICC	n (%)	IA = 8 (42.1), IIA = 10 (52.6), IIB = 1 (5.3)
IDC	n (%)	Yes = 19 (100), No = 0 (0.0)
Her2/neu Status	n (%)	Positive = 1 (5.3), Negative = 18 (94.7)
ER Status	n (%)	Positive = 16 (84.2), Negative = 3 (15.8)
SNB	n (%)	Yes = 18 (94.7), No = 1 (5.3)
ALND	n (%)	Yes = 1 (5.3), No = 18 (94.7)
BCS	n (%)	Yes = 15 (78.9), No = 4 (21.1)
MRM	n (%)	Yes = 2 (10.5), No = 17 (89.5)
SCM	n (%)	Yes = 2 (10.5), No = 17 (89.5)
Adjuvant C	n (%)	Yes = 7 (36.8), No = 12 (63.2)
Neoadjuvant C	n (%)	Yes = 12 (63.2), No = 7 (36.8)
Anth-bC	n (%)	Yes = 4 (21.1), No = 15 (78.9)
TaxAnth-C	n (%)	Yes = 15 (78.9), No = 4 (21.1)
Adjuvant RT	n (%)	Yes = 15 (78.9), No = 4 (21.1)
ET	n (%)	Yes = 15 (78.9), No = 4 (21.1)
TMX	n (%)	Yes = 10 (52.6), No = 9 (47.4)
Als	n (%)	Yes = 5 (26.3), No = 14 (73.7)

Data are expressed as means ± standard deviation; (minimum and maximum); Q<sub>50</sub>, median; n = number of patients (percentage); ALND, Axillary Lymph Node Dissection; Als, Aromatase Inhibitors; Anth-bC, Anthracycline-Based Chemotherapy; BCS, Breast-Conserving Surgery; BMI, Body Mass Index; C, Chemotherapy; ER, Estrogen Receptor; ET, Endocrine Therapy; HER2/neu, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IDC, Invasive Ductal Carcinoma; MRM, Modified Radical Mastectomy; RT, Radiation Therapy; SCM, Subcutaneous Mastectomy; SNB, Sentinel Node Biopsy; TMX, Tamoxifen; TaxAnth-C, Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy; UICC, Union for International Cancer Control

Die Einteilung nach UICC umfasst die frühen Stadien IA – IIB bei beiden Untersuchungsgruppen.

### 3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die vorliegenden Studien waren die freiwillige schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung, kürzliche Diagnose von unbehandeltem Brustkrebs, ein Alter zwischen 20 und 50 bzw. 70 Jahren. Die Patienten wurden ausgewählt und als nicht für die Teilnahme infrage kommend identifiziert, nachdem die Krankenakte überprüft und ein Anamnesegespräch geführt wurde. Teilnehmer wurden auch aufgrund fehlender Werte in den Fragebögen, verweigerter oder zurückgezogener Einwilligung (Anhang B, C) oder verlorener Nachverfolgung ausgeschlossen (Tabelle 8).

Risiken bestehen bei der Durchführung von Belastungsuntersuchungen insbesondere bei älteren Patientinnen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder ausgeprägter Gangunsicherheit. Unter Berücksichtigung der aus medizinischer Sicht beschriebenen Kontraindikationen und Einhaltung offizieller Konsensusempfehlungen werden jedoch eventuelle Testrisiken minimiert (Causby, Reed, McDonnell & Hillier, 2014). Mit den Patientinnen werden vor Beginn der Testdurchführung alle Punkte besprochen, die eventuell bestehende Risiken mindern oder vermeiden sollen.

Es ist zu beachten, dass bei der Gabe von Zytostatika Übelkeit und Erbrechen bereits zwölf bis vierundzwanzig Stunden nach Beginn der Therapie auftreten können. Anzeichen bei einer raschen Anämieentwicklung mit niedrigen Hämoglobinwerten (8g/dl) sind Schwindel, Müdigkeit, Anstrengungsintoleranz und Dyspnoe. Gerade bei Carboplatin-haltigen und/oder Gemcitabin-haltigen Arzneimitteln kommt es zur Hämatotoxizität. Blutungen an den Beinen und Schleimhäuten gehen mit einer Thrombopenie mit Werten von unter 10.000/ $\mu$ l einher (Banzer et al., 2012; Kaiser et al., 2020). Bei geringer Neutrophilenzahl gelten bestimmte Verhaltensregeln, die zum Schutz des Erkrankten eingehalten werden sollten, um lebensbedrohliche Infektionen zu vermeiden. So wird explizit darauf hingewiesen, dass bei Auftreten von krankheitsbedingten Symptomen sowie Erschöpfungserscheinungen der Test jederzeit abgebrochen werden kann. Die verantwortlichen Testleiter kennen die bestehenden Risiken und verfügen über fundiertes Wissen in Bezug auf Abbruchkriterien. Da die Untersuchung in einer medizinischen Einrichtung erfolgt, steht ärztliches Personal und Notfallequipment in unmittelbarer Nähe zur Verfügung.

**Tab. 8. Ein- und Ausschlusskriterien (DRKS, 2018)**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter: 20 – 50 bzw. 70 Jahre</li> <li>- weibliche Patienten mit Erstdiagnose: Mammakarzinom (ICD C50)</li> <li>- die Bereitschaft und Einwilligung an der Studie teilzunehmen</li> <li>- schriftliche Einwilligung zur freiwilligen Teilnahme an der Untersuchung</li> <li>- datenschutzrechtliche Zustimmung und Einwilligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ärztlich diagnostizierte mittelschwere – schwere kognitive Beeinträchtigung (Demenz, M. Parkinson, M. Alzheimer)</li> <li>- frühere/andere invasive Malignität, Krebszellmetastasen</li> <li>- organische und/oder entzündliche Erkrankungen sowie orthopädische Einschränkungen, die mit der Untersuchung nicht vereinbar sind, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> <li>· akutes Koronarsyndrom</li> <li>· stabile Angina pectoris ab Stadium II nach CCS</li> <li>· nicht eingestellter arterieller Hypertonus</li> <li>· Herzinsuffizienz ab Stadium II nach NYHA</li> <li>· COPD ab Stadium II nach GOLD</li> <li>· periphere arterielle Verschlusskrankheit ab Stadium II nach Fontaine</li> </ul> </li> </ul>

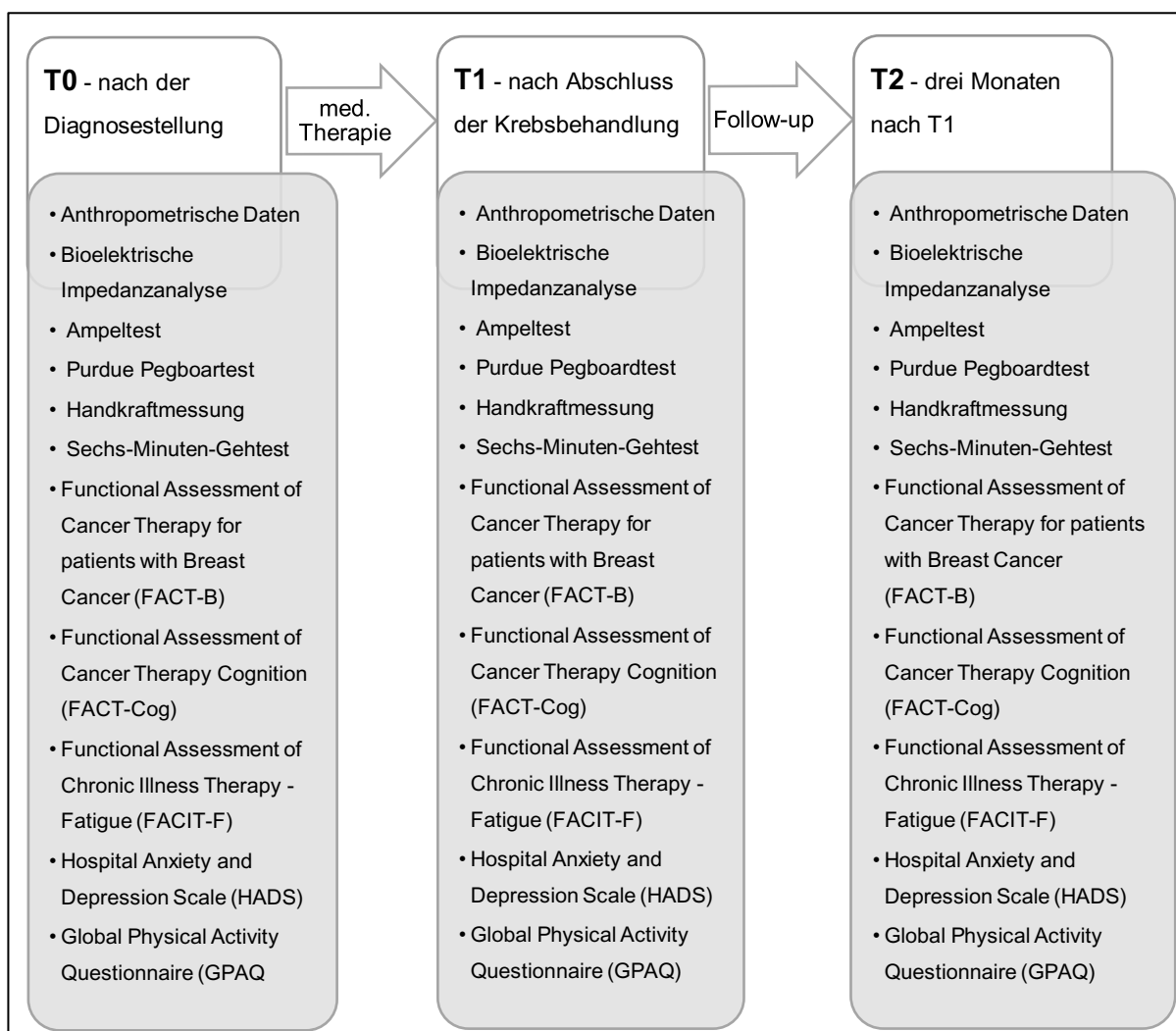
### 3.5 Untersuchungsgang

Die Rekrutierung und Untersuchungen für die vorliegenden Studien fanden im Brustkrebszentrum des DRK Krankenhaus Chemnitz mit Mammakarzinompatientinnen statt. Innerhalb einer Woche nach der Brustkrebsdiagnose (ICD C50) wurden die Patientinnen von ihrem Onkologen zu einem Beratungsgespräch eingeladen und über eine mögliche Teilnahme an der Studie informiert.

Die Probandinnen hatten die Möglichkeit, ihre Teilnahme zu diskutieren und die Forschungsinformationsbroschüre zu lesen und zu berücksichtigen (Anhang A). Es wurde ausreichend Zeit (> 24 h) gegeben, um über die Implikationen der Teilnahme



an der Studie nachzudenken. Aus ethischen und rechtlichen Gründen erfolgte keine zufällige Zuordnung der medizinischen Intervention. Gemäß evidenzbasierten Leitlinien konnte jede Patientin die Behandlung erhalten, die von Ärzten und im Einklang mit der Patientenvereinbarung entschieden wurde. Termine für die bei den Verlaufsuntersuchungen verwendete Testbatterie der Professur für Sportmedizin/-biologie wurden sofort und gegen Ende der ärztlichen Behandlung vereinbart (Abbildung 2). Zusammenarbeit und Koordination zwischen den beteiligten Parteien (klinisches Krebsregister, Ärzte, Probandinnen, Studienleitung) waren erforderlich, um die Teilnahme an den prospektiven Beobachtungsstudien sicherzustellen.



**Abb. 2. Testbatterie im Studienverlauf**

Bei der Studiengruppe mit  $n = 79$  Patienten wurde im Mittel nach der Diagnose (T0)  $6,8 \pm 1,3$  SD (6,0 – 9,0 Tage) und innerhalb einer Woche nach Abschluss (T1)  $5,7 \pm 0,8$  SD (4,0 – 7,0 Tage) konventioneller Krebsbehandlungen die Testung durchgeführt und Daten erfasst.

Vier Behandlungsuntergruppen konnten bei dieser Analyse differenziert und betrachtet werden:

- SC, chirurgische Therapie/Surgery + Chemotherapie,
- SCR, chirurgische Therapie/Surgery + Chemotherapie + Strahlentherapie,
- SR, chirurgische Therapie/Surgery + Strahlentherapie,
- S, chirurgische Therapie/Surgery.

Der Mittelwert der Behandlungszeit betrug  $6,6 \pm 3,0$  SD Monate (1,0 – 13,4 Monate). Die zweite Nachuntersuchung erfolgte durchschnittlich drei Monate (Angabe in Tagen  $91,4 \pm 1,5$  SD, Minimum 86,0 – Maximum 97,0 Tage) nach Abschluss der medizinischen Behandlung zum Messzeitpunkt T2.

Bei der vorliegenden prospektiven Beobachtungspilotstudie (vierte Publikation, Kapitel 4.4) betrug das mittlere Zeitintervall zwischen der Brustkrebsdiagnose und der ersten Datenerhebung vor Beginn der Krebstherapie (T0) 7,8 Tage (7,0 – 9,0 Tage). Die Folgeuntersuchung fand innerhalb einer Woche (Mittelwert 6,2 Tage, 5,0 – 7,0 Tage) nach Beendigung der medizinischen Intervention mit einer durchschnittlichen Therapiezeit von  $9,3 \pm 2,5$  SD-Monaten (5,5 – 12,7 Monate) statt. Für den erfolgreichen Abschluss der Behandlung erhielten die Frauen mit Primärerkrankung ihre Zyklen der Chemotherapie, Behandlungssitzungen der Bestrahlungstherapie und/oder chirurgische Maßnahmen zur Tumorentfernung. Bei beiden Studienpopulationen wurden Fälle mit langfristiger endokriner Therapie über T1 hinaus fortgesetzt. Basierend auf der variablen Dauer des Behandlungsprozesses wurden die Assessments bei allen Frauen zu T0, T1, T2 in unterschiedlichen Zeitabständen wiederholt. Bei zwei der vier aufgelisteten Publikationen (Kapitel 4) erfolgte lediglich die T0 und T1 Messung.

Für die Studie war geplant, die Abschlussmessung in der Rehabilitationsklinik Vogtlandklinik Bad Elster vorzunehmen. Jedoch war dies aufgrund der

Einschränkungen infolge der Corona-Epidemie bzw. des Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) nicht möglich.

Bereits bei der Testphase im Zeitraum von November 2017 bis März 2018 stellte sich heraus, dass nur wenige Patientinnen eine Anschlussrehabilitation direkt an die medizinische Krebsbehandlung angeschlossen in Anspruch nehmen wollten. Die Wahl der Rehaklinik liegt beim Patienten. Es besteht außerdem die Möglichkeit, bis zum Ablauf eines Jahres nach Ende der Primärbehandlung eine onkologische Rehabilitation in Anspruch zu nehmen. Die obligatorische Teilnahme stationärer Rehabilitationsmaßnahmen ist noch kein fester Bestandteil der onkologischen Behandlungsplanung (Dauelsberg & Rick, 2020). Um die Teilnahme an komplementären Therapiemaßnahmen zu unterstützen, sind bei der zukünftigen Projektplanung diese Umstände mit einzubeziehen.

Personenbezogene Daten zur Diagnose, Therapie und Verlauf der Krebserkrankung wurden vom regionalen klinischen Krebsregister Chemnitz / Tumorzentrum Chemnitz e. V. zur Verfügung gestellt und für die vorliegenden Studien mit den vorgesehenen Zielparametern der feinmotorischen Geschicklichkeit, der körperliche Leistungsfähigkeit und Aktivität, Phasenwinkel, der gesundheitsbezogene Lebensqualität, von Angst und Depressivität, Fatigue sowie Kognition zusammengeführt (Klinische Krebsregister Sachsen, 2018). Die im Rahmen der experimentellen Tests erhobenen Parameter sowie die vom Krebsregister Chemnitz/Tumorzentrum Chemnitz zur Verfügung gestellten Daten wurden an der Technischen Universität Chemnitz in digitalisierter Form zusammengeführt und in pseudonymisierter Form gespeichert. Eine Rückführung zu den Personendaten ist nur durch Einsicht der Patientenreidentifikationsliste möglich. Einen Zugriff auf diese Datei haben ausschließlich direkte Mitarbeiter der Studie.

## 3.6 Assessmentverfahren

Im Folgenden werden die verwendeten Untersuchungsverfahren und Messinstrumente näher beschrieben. Die Gesamtdauer des Assessments beträgt ca. 60 Minuten. Die Erhebung der Parameter erfolgt in der Reihenfolge, in der sie aufgelistet sind.

### 3.6.1 Anthropometrische Daten

Zu Beginn der Untersuchungsreihe erfolgt die Aufnahme der anthropometrischen Daten. Größe und Gewicht werden mit leichter Bekleidung unter Verwendung eines Standardstadiometers und einer Waage, Seca IEC 601 (Vogel & Halke, Hamburg, Deutschland), gemessen. Aus diesen Daten wird mit der folgenden Formel der Body-Mass-Index (BMI) berechnet:  $BMI = \frac{weight (kg)}{height (m)^2}$ . Danach erfolgt die Einteilung nach den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in

Untergewicht:	BMI $\leq 18,5$ kg/m <sup>2</sup> ,
Normalgewicht:	BMI 18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> ,
Präadipositas:	BMI 25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ,
Adipositas Grad I:	BMI 30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ,
Adipositas Grad II:	BMI 35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ,
Adipositas Grad III:	BMI $\geq 40,0$ kg/m <sup>2</sup> welche auch als schwere, extreme oder morbide Adipositas/Fettleibigkeit bezeichnet wird (WHO, 2010).

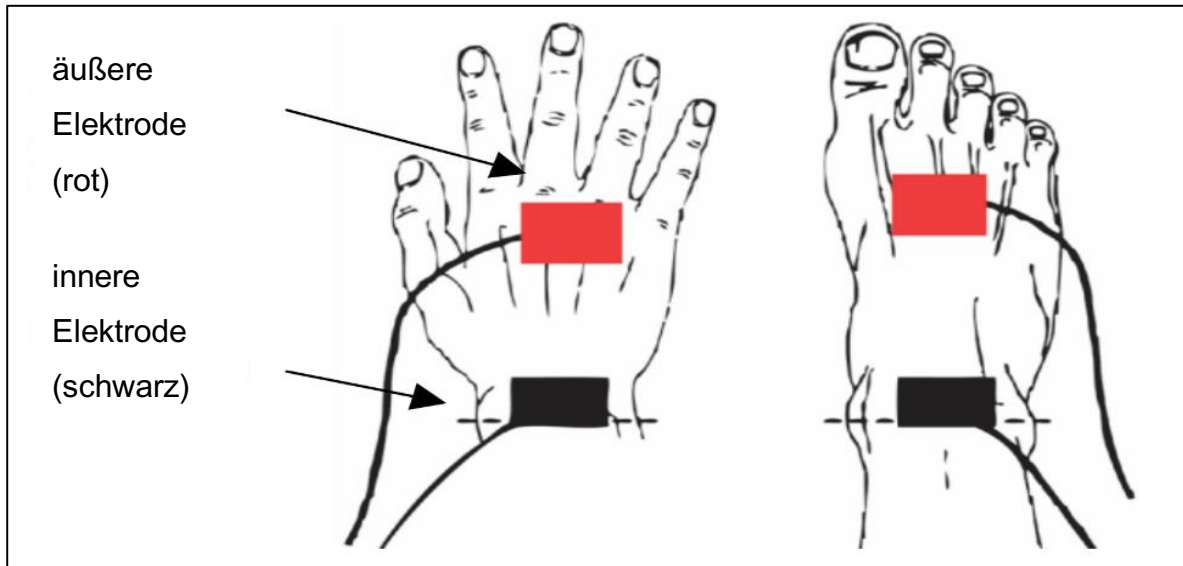
### 3.6.2 Bioelektrische Impedanzanalyse

Zur Bestimmung des Phasenwinkels erfolgt die Bioimpedanzanalyse (BIA) mit dem portablen Multifrequenz-BIA-Gerät (BIA®, Denner Systemtechnik, Germany) (Abbildung 3). Die BIA findet seit über 30 Jahren Anwendung, da sie eine einfache, nicht invasive Methode darstellt.



**Abb. 3. Bioimpedanzanalyse-Gerät (BIA® 5 Series multifrequency, Denner Systemtechnik, Germany)**

Vor der Testdurchführung erfolgt eine 10-minütige Ruhephase für die Patientinnen auf einer Liege mit nicht leitender Oberfläche in der horizontalen Rückenlage, damit sich das Blutvolumen gleichmäßig im Körper verteilt (Anhang E). Diese Testphase wird genutzt, um die relevanten Hautflächen mit einem Desinfektionsmittel der rechten Körperhälfte zu entfetten. Schließlich werden jeweils zwei Klebeelektroden (Ambu® WhiteSensor 0315M, Denmark) auf Hand- und Fußrücken fingernah und zehennah sowie im Fußknöchel- und Handgelenkbereich aufgeklebt. Dazu werden die proximalen (inneren) schwarz gefärbten und die distalen (äußeren) roten Elektroden, im Abstand von mindestens 3 bis 5 cm positioniert (Abbildung 4).

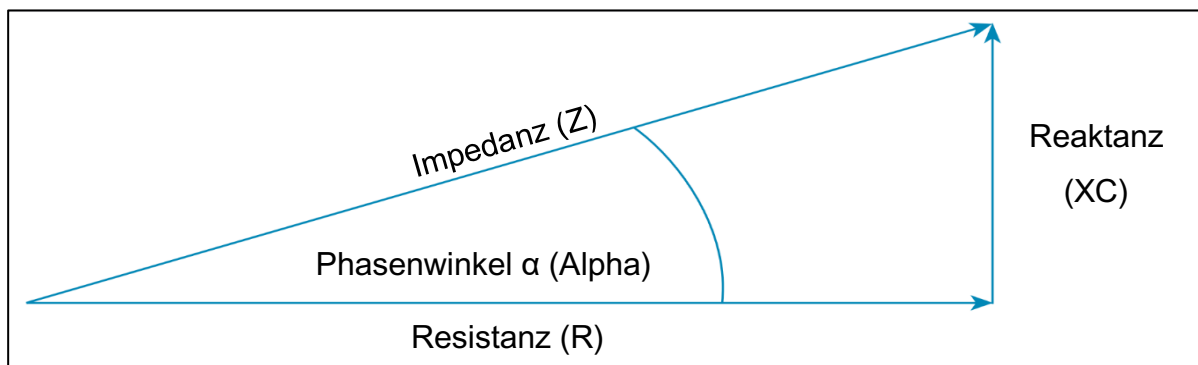


**Abb. 4. Platzierung der Messelektroden (Tomczak, 2003)**

Um eine exakte Platzierung der Elektroden zu realisieren, wird mithilfe eines Lineals zwischen den beiden Ulnaköpfchen an Hand und Fußgelenk eine imaginäre Linie angedacht. So können die äußeren Elektroden (rot) zwischen Mittel- und Zeigefinger sowie entlang der imaginären Linie in Höhe der zweiten und dritten Fußzehe angebracht werden (Tomczak, 2003).

Beim Messvorgang wird eine harmlose Stromstärke von 0,8 Milliampere bei einer festen Frequenz von 50 kHz durch den Körper geleitet. Dadurch wird ein homogenes elektrisches Energiefeld erzeugt, mit dem die Leitfähigkeit des menschlichen Körpers gemessen wird. Die gemessene Impedanz setzt sich aus den Teilwiderständen Resistanz (R) und Reaktanz (Xc) zusammen. Die Resistanz entspricht dem reinen Ohmschen Widerstand des elektrolythaltigen Körperwassers und wird mit dem Zustand der Gewebshydratation und der intra- und extrazellulären Flüssigkeit assoziiert. Die Reaktanz stellt einen kapazitiven Widerstand oder auch Scheinwiderstand dar, der durch elektrische Ladungen an den Zellmembranen und der Lipid-Protein-Doppelschicht bestimmt wird. Reaktanz liefert Information über Körperzellmasse und Skelettmuskelmasse sowie zur Membranintegrität. Aus diesen beiden Rohwerten ergibt sich die Impedanz (Z) mit der Formel  $Z = \sqrt{Xc^2 + R^2}$  (Baumgartner, Chumlea & Roche, 1988; Kyle et al., 2004a; Marroni, Miranda, Boemeke & Fernandes, 2017).

Das Messprinzip beruht darauf, dass im Wechselstromkreis eine Zeitverschiebung entsteht, bei welchem das Strommaximum dem Spannungsmaximum voraus geschaltet ist. Jede stoffwechselaktive Zelle des Körpers hat eine Zellmembran, die Kondensatoreigenschaften besitzt. Diese Membranstruktur lässt die Zelle im sinusförmigen Wechselstromfeld als Kugelkondensator wirken. Die resultierende Phasenverschiebung des Stromflusses wird in °(Grad) und als Phasenwinkel  $\alpha$  (Alpha) erfasst (Abbildung 5).



**Abb. 5. Komponenten des Phasenwinkels**

Zu sehen ist ein Dreieck mit einer längeren und kürzeren Kathete, welche Reaktanz (XC) und Resistenz (R) darstellen. Die Hypotenuse stellt den Messwert der Impedanz (Z) dar. Der Phasenwinkel ist der Winkel zwischen der Impedanz (Z) und der Resistenz (R). Das Verhältnis zwischen Resistenz und Reaktanz beschreibt den Phasenwinkel  $\alpha$  (Alpha).

Der Phasenwinkel (PhA), der den Arcustangens zwischen Resistenz und Reaktanz darstellt, wird unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet  $PhA[^\circ] = \arctan\left(\frac{Xc}{R}\right) \times \left(\frac{180}{\pi}\right)$ . Kontraindikationen für die Messung sind ein Herzschrittmacher, Defibrillator oder andere implantierte automatische elektronische Geräte. Darüber hinaus wird die Messung bei Fieber nicht durchgeführt (Dörhöfer & Pirlich, 2007; Kyle et al., 2004b; Stobäus, Norman & Pirlich, 2010; Tomczak, 2003).

Zur Einordnung der erhobenen Forschungsdaten werden die alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierten Referenzwerte für den Phasenwinkel von (Bosy-Westphal et al., 2006) verwendet. Die verfügbaren Referenzwerte gesunder Erwachsener ( $n = 214\ 732$ ) über die Lebensspanne erleichtern die Interpretation und Klassifizierung. Bei gesunden erwachsenen Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren liegen Phasenwinkelnormwerte je nach Alter und BMI durchschnittlich zwischen  $5,1^\circ - 6,3^\circ$ . Es existiert die fünfte Perzentile, die zwei Standardabweichungen unterhalb des

gruppenspezifischen Mittelwerts liegt und mit niedrigen normierten Referenzphasenwinkelwerten ( $3,8^\circ - 5,3^\circ$ ) einhergeht. Außerdem wird die fünfte Perzentile normierter Referenzphasenwinkelwerte als Prädiktor für einen reduzierten funktionellen Status, mangelhaften Ernährungszustand, beeinträchtigte Lebensqualität und erhöhte Mortalität bei onkologischen Patienten geführt (Bosy-Westphal et al., 2006; Norman, Wirth, Neubauer, Eckardt & Stobäus, 2015). Nachweislich haben trainierte, gesunde Menschen einen höheren Phasenwinkel im Vergleich zu älteren, unterernährten und schwer Erkrankten (Torres, Oliveira, Oliveira-Junior, Gonçalves & Koury, 2008; Vassilev et al., 2022).

#### **3.6.3 Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse**

Die Bioelektrischen Impedanz-Vektoranalyse (BIVA) ist eine integrative Methode der Bioimpedanzanalyse. Unter Verwendung der Bioimpedanz-Vektoranalyse-Software (Piccoli A & Pastori G, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Padua, Italien, 2002; per E-Mail erhältlich: [apiccoli@unipd.it](mailto:apiccoli@unipd.it)) werden gemessene Rohdaten von Resistanz (R) und Reaktanz ( $X_c$ ) ins Verhältnis zur Körpergröße (H) gesetzt. Diese können als  $R/H$  und  $X_c/H$  in Ohm pro Meter als bivariater Impedanzvektor in einem zweidimensionalen Koordinatensystem grafisch dargestellt werden. Der resultierende  $RX_c$ -Vektorgraph mit 95 % Konfidenzellipse wird auf Basis einer geschlechtsspezifischen Referenzpopulation weißer Frauen der Vereinigten Staaten ( $n = 1\ 625$ ) mit einem Lebensalter zwischen 20 – 69 Jahren und BMI-Werten im Bereich von 19 – 30  $\text{kg/m}^2$  geplottet (Piccoli, Pillon & Dumler, 2002; Piccoli, Rossi, Pillon & Bucciante, 1994).

Dabei beschreibt die Konfidenzellipse den Bereich, in dem ein zwei-dimensionaler Vektorgraph innerhalb einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt. Die Beobachtung nicht überlappender 95 % Konfidenzellipsen beschreiben einen bedeutenden Unterschied von Untersuchungsgruppen im Zeitverlauf ( $p < 0,05$ ), was einem signifikanten Hotelling's  $T^2$ -Test entspricht. Die Referenzdaten ermöglichen eine Einordnung der zugrundeliegenden Parameter einzelner Studienpopulationen in entsprechende Quadranten: So findet eine kategorische Einteilung in kachektisch, abgemagert, dehydriert, schlank, sportlich/athletisch, fettleibig/übergewichtig, hyperhydriert statt.



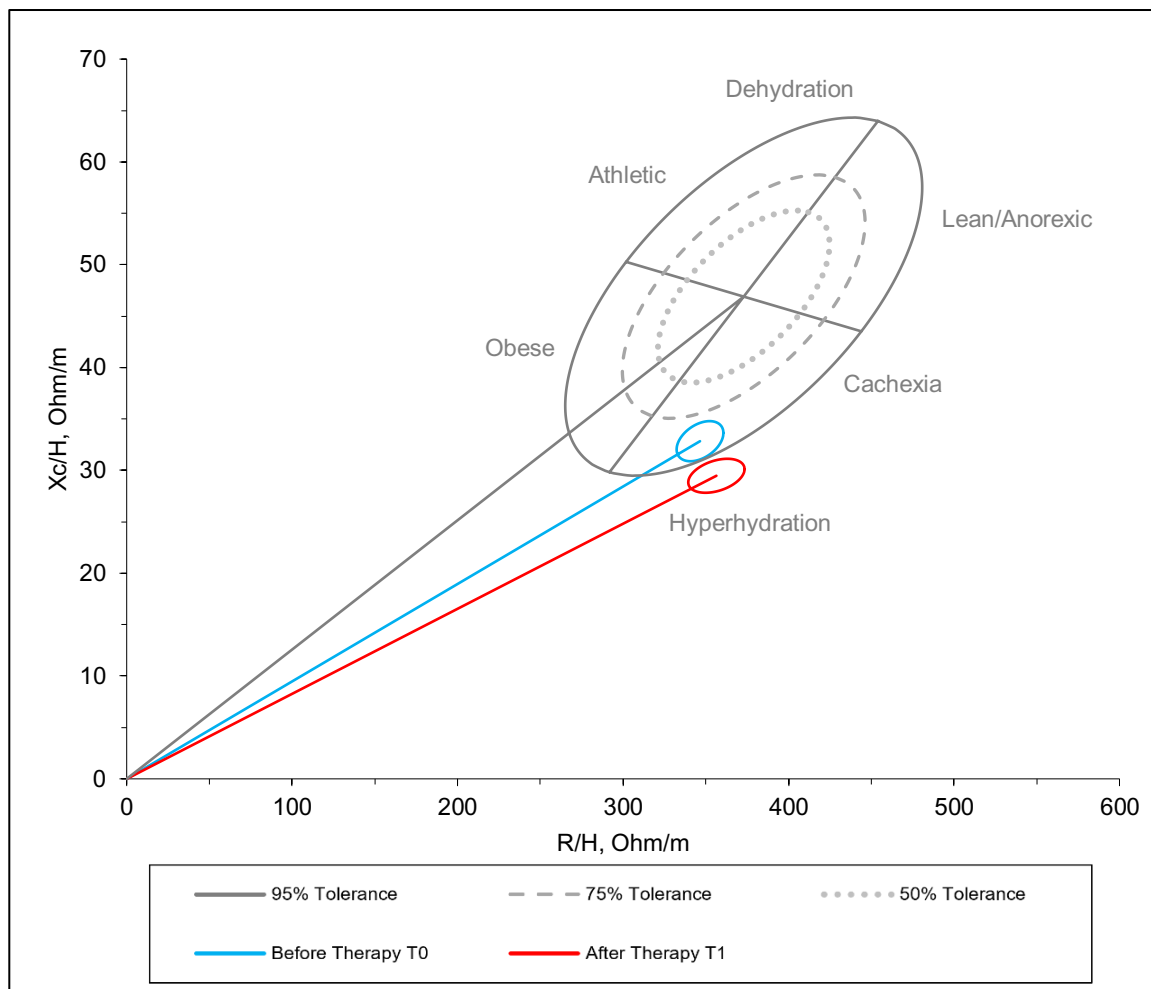
Zusätzlich werden anhand der 50 %, 75 % und 95 % Toleranzellipsen, die als Perzentile dienen, Grenzwerte zwischen gesunden und unvorteilhaften Verhältnissen abgeleitet. Wobei das Optimum innerhalb der geschlechtsspezifischen 50 % und 75 % Toleranzellipsen der Referenzpopulationsgrafik liegt. Demzufolge nimmt die Farbintensität der Graustufen bei größeren Abweichungen zur Referenz zu.

Bezüglich des RXc-Vektorgraphs mit 95 % Konfidenzellipse führt ein niedrigerer Resistanzwert (R) zu einer Verkürzung des Vektors und reflektiert dadurch einen Überschuss an Körperwasser. Ein hoher oder niedriger Reaktanzwert (Xc) beziehungsweise Vektor zeigt eine Zunahme oder Abnahme der dielektrischen Masse des Weichteilgewebes also des Fettgewebes, Muskelgewebes und Bindegewebes an (Naranjo-Hernández et al., 2019; Piccoli et al., 2002).

Die Vorgehensweise zur Interpretation des Bioimpedanz-Vektoranalyse-Musters wird kurz erläutert. Dazu sind zwei RXc-Vektorgraphen mit 95 % Konfidenzellipsen einer fiktiven Studiengruppe im Zeitverlauf vor T0 (blau) und nach Abschluss T1 (rot) einer Intervention farblich dargestellt (Abbildung 6).

In der Grafik führen ungünstige Verteilungen zugrundeliegender Resistanz- und Reaktanzwerte zu einer Verkürzung der Vektoren. Dadurch liegen die Vektoren zu beiden Messzeitpunkten im Quadranten, welcher auf Hyperhydration hinweist. Die beiden nicht überlappenden 95 % Konfidenzellipsen deuten auf das Eintreten eines signifikanten Gruppenunterschieds im Zeitverlauf hin ( $P < 0,05$ ).

Impedanzwerte, die außerhalb der 75 % und 95 % Toleranzellipsen zu finden sind, weisen auf eine anormale physiologische Situation hin. Diese wird bestimmt durch ein ungünstiges Verhältnis zwischen Flüssigkeitsstatus und Körperzellmasse (Piccoli et al., 2002), wobei das Optimum innerhalb der geschlechtsspezifischen 50 % und 75 % Toleranzellipsen der Referenzpopulationsgrafik (grau) liegt.

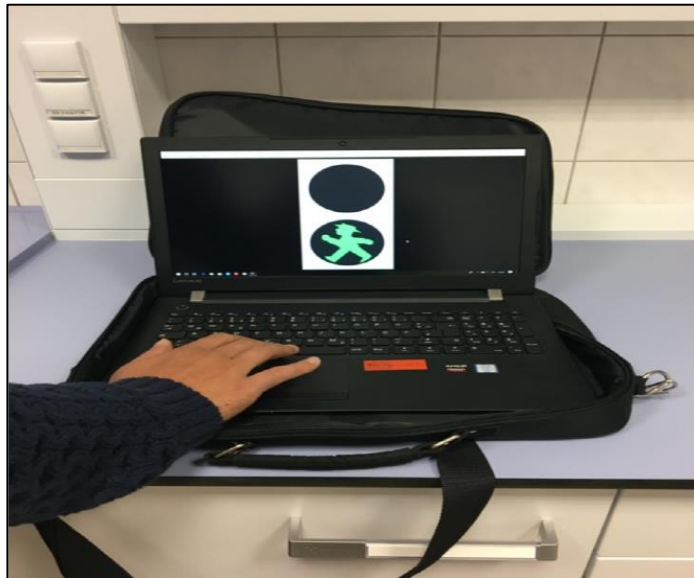


**Abb. 6. Bioimpedanz-Vektoranalyse-Muster mit RXc-Vektorgraph-Konfidenzellipsen**

Zu sehen sind die RXc-Vektorgraphen mit 95 % Konfidenzellipsen einer fiktiven Studiengruppe innerhalb der geschlechtsspezifischen Referenzdaten basierend auf 50 %-, 75 %- und 95 %-Toleranzellipsen (grau) im Längsschnitt vor (blau) und nach (rot) der Intervention. Ein optimales Verhältnis der zugrundeliegenden Resistanz- und Reaktanzwerte befindet sich im Zentrum und ist gekennzeichnet durch die 50 % und 75 % Toleranzellipsen. Bioimpedanzwerte, die außerhalb der 75 % und 95 % Toleranzellipse der Referenzpopulation liegen, weisen auf ein ungünstiges Verhältnis hin; R, Resistanz; Xc, Reaktanz; H, Körpergröße.

### 3.6.4 Computergestützter Ampeltest (Reaktionstest)

Durch den Ampeltest, einem computergestützten Einfachreaktionstest, wird die handlungsbezogene Reaktionszeit nach einer visuellen Information (rote Ampel, grüne Ampel) als Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit (Informationsverarbeitungs- und Handlungsgeschwindigkeit) gemessen. Die Patientinnen sind aufgefordert, sobald die Ampel von Rot auf Grün schaltet, die Leertaste zu drücken (Abbildung 7).



**Abb. 7. Computergestützter Ampeltest (Reaktionstest)**

Bei der Testdurchführung ist ein Probeversuch erlaubt. Die zwei gültigen Versuche umfassen jeweils 14 Ampelschaltungen (Anhang F). Aus organisatorischen Gründen konnte dieser Test nicht immer angewendet werden und ist deshalb nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

#### **3.6.5 Der Purdue-Pegboard Test**

Studien mit Karzinompatienten weisen darauf hin, dass die medizinische Tumorthherapie und die mit ihr auftretenden Nebenwirkungen negative Auswirkungen auf die manuelle Geschicklichkeit haben. Aus diesem Grund wird mithilfe des 1948 von Tiffin & Asher entwickelten Testverfahrens die manuelle Geschicklichkeit der oberen Extremität, insbesondere die Hand- und Fingerfunktion sowie das Fingerspitzengefühl geprüft (Lawson, 2019; Tiffin & Asher, 1948; Traunwieser et al., 2020).

Für die standardisierte Bewertung kommt der Purdue Pegboard Test (PPT) (Lafayette Instrument Company, Modell 32020A) zum Einsatz (Anhang G). Das dazugehörige Handbuch enthält detaillierte Anweisungen und Referenznormen (Agnew et al., 1988; Lafayette Instrument Company, 2021). Im oberen Bereich des Testboards befinden sich vier Vertiefungen, in denen sich Metallstifte, Unterlegscheiben und Hülsen befinden. Im Zentrum des Steckbretts sind zwei Lochreihen mit jeweils 25 Löchern angeordnet (Abbildung 8).



**Abb. 8. Purdue-Pegboard (Lafayette Instrument Company, Modell 32020A)**

Bei diesem Assessmentverfahren sitzen die Studienteilnehmerinnen an einem Schreibtisch und das Purdue Pegboard wird vor ihnen platziert. Vor der Ausübung des Messverfahrens ist ein Probeversuch erlaubt. Bei der Anweisung wird darauf hingewiesen, dass bei allen zu erfüllenden Testreihen streng darauf geachtet wird, dass die Gegenstände schnellstmöglich und nacheinander, von oben nach unten, zu platzieren sind. Dies geschieht so lange, bis der Testleiter „Stopp“ sagt. Falls Kleinteile bei der Ausübung der Testung aus der Hand fallen, sollen diese nicht gesucht oder aufgehoben werden, da eine Vielzahl in den vorgesehenen Bereichen zur Verfügung stehen und die Validität gefährdet wird.

Bei den ersten drei Tests haben die Teilnehmerinnen jeweils 30 Sekunden Zeit, um so viele Stifte wie möglich in die vorgegebene Lochsäule zu setzen. Zunächst greift die Testperson mit der dominanten Hand (DH) aus der entsprechenden Vertiefung (Rechtshänderin: rechte Mulde, Linkshänderin: linke Mulde) einen Stift und steckt diesen in das oberste Loch der zu füllenden Reihe. Bei jedem Durchlauf zählt der Testleiter die erfolgreich gesetzten Stifte.

Als Nächstes wird dieser Vorgang mit der nicht-dominanten Hand (NDH) und der nächstgelegenen Lochsäule wiederholt. Der dritte Subtest besteht darin, die Stifte gleichzeitig mit beiden Händen (BH) in die rechte und linke Lochreihe zu stecken. Auch hierbei muss die rechte Hand, die rechte Spalte und die linke Hand, die linke Spalte verwenden. Zur Evaluation der Leistungsfähigkeit wird die Anzahl der eingeführten Stiftpaare (nicht die Gesamtzahl der Stifte) notiert. Anschließend kommt es zum 60-sekündigen Zusammenbauen von Assembly (ASSY)-Einheiten (ein Stift, zwei Unterlegscheiben, eine Hülse), wobei beide Hände abwechselnd eingesetzt werden. Beginnend mit der dominanten Hand wird auf der entsprechenden Seite ein Stift in die festgelegte Zielreihe gesteckt. Die nicht-dominante Hand nimmt eine Unterlegscheibe aus einer der oberen mittleren Vertiefungen, welche über den zuvor gesetzten Stift gelegt wird. Dann wird jeweils eine Hülse und eine weitere Unterlegscheibe ergänzt. Das Vorgehen wird mit entsprechender alphabetischer Nummerierung für den Ablauf des letzten Subtests dargestellt (Abbildung 9).



**Abb. 9. Zusammenbau einer Assembly-Einheit nach alphabetischer Ordnung**

*A = Ein Stift wird in die Zielreihe mit der dominanten Hand gesteckt; B = Die nicht-dominante Hand führt die Unterlegscheibe über den zuvor gesetzten Stift; C = Die dominante Hand führt eine Hülse über den Stift auf die Unterlegscheibe; D = Die nicht-dominante Hand führt eine weitere Unterlegscheibe über den Stift auf die bereits gesetzte Unterlegscheibe und Hülse.*

---

Jede gezählte Assembly-Einheit (z. B. 8 Assembly-Einheiten = Testscore: 32) wird gegebenenfalls durch die zum Ende der Testzeit noch rechtzeitig gesteckten Bestandteile wie etwa einen Stift und eine Unterlegscheibe = 2 Punkte erweitert.

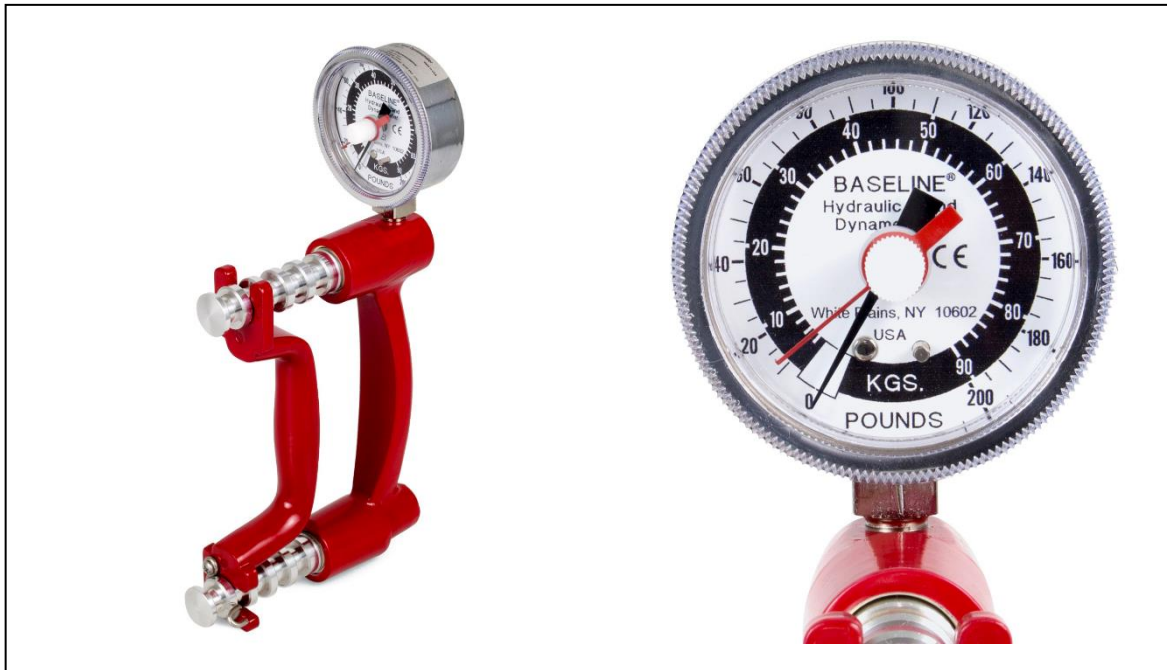
Die vier Aufgaben werden dreimal in gleicher Reihenfolge pro Sitzung getestet, um ein mittleres Ergebnis für jeden Subtest zu bilden. Je höher der erreichte Wert, desto besser ist die motorische Fingerfertigkeit einzustufen (Agnew et al., 1988; Lafayette Instrument Company, 2021).

#### **3.6.6 Die isometrische Handkraftmessung: Handkraftdynamometer**

Das Handkraftdynamometer wurde im Jahre 1954 von Charles Bechtol vorgestellt (Bechtol, 1954). Verschiedene Forschungsgruppen weisen auf die erfüllten Gütekriterien hin und können durch die Reliabilitätsprüfung aufzeigen, dass Veränderungen der Handkraft folgerichtig als Verbesserung oder Verschlechterung zu identifizieren sind (Bohannon, Peolsson, Massy-Westropp, Desrosiers & Bear-Lehman, 2006; Massy-Westropp, Gill, Taylor, Bohannon & Hill, 2011). Für die mittlerweile als „Goldstandard“ geltende Handkraftmessung sind keine ergänzenden Apparaturen erforderlich, da alle notwendigen Komponenten in das Messgerät integriert sind. Das Dynamometer hat ein Eigengewicht von ca. 0,68 kg und besteht aus Metallgussteilen, zwei ergonomisch angepassten Bügelgriffen, einem hydraulischen Druckmesser und der Werteskala. Um eine individuelle Messung zu ermöglichen, wird die Spannweite der Bügelgriffe der Handlänge angepasst. Von der kleinsten bis zu größten Griffposition können fünf Einstellungsoptionen gewählt werden: 2,5 cm, 3,8 cm, 5,1 cm, 6,4 cm, 7,6 cm.

Das Handkraftdynamometer verfügt über ein inkompressibles, hydraulisches Wirkungsprinzip, somit bleibt der Abstand der Bügelgriffe je nach Einstellungsoption zueinander während der Messung unverändert. Dies dient auch dazu, ein eventuelles Vortäuschen der verringerten Maximalkraft zu erschweren. Die Kraftübertragung und Weiterleitung an das Manometer geschieht durch den Druckanstieg in der Hydraulikflüssigkeit. Je nach aufgebrachtener isometrischer Kraft schlagen die Anzeigenadel und der Schleppzeiger aus. Zum Ablesen verharrt der Schleppzeiger beim erreichten Kraftwert, welcher in Kilogramm (kg) und Pfund (lbs) auf dem Zifferblatt angezeigt wird (Abbildung 10).

Es können Parameter im Bereich von 0 bis 90 kg beziehungsweise 200 lbs erfasst werden (Hahn, Spies, Unglaub & Mühldorfer-Fodor, 2018; Innes, 1999). Bei der Verwendung geeichter Gewichte, welche in Abstufungen von 5 kg bis 55 kg angelegt werden, kann das Handkraftdynamometer auf seine Messgenauigkeit überprüft werden. Abweichungen von bis zu 1,8 kg und einem Korrelationskoeffizienten von nicht kleiner als  $r = 0,9994$  gelten als tolerables Ergebnis (Fess, 1987; Kluttig et al., 2020).



**Abb. 10. Das Handkraftdynamometer in der Seitansicht und die Werteskala von vorne (Baseline®, HIRes™, Gauge ERTM, USA)**

Der Untersuchungsablauf dauert etwa 5 Minuten und erfolgt nach dem „Southampton protocol for adult grip strength measurement“. Die Probandin sitzt in einem Standard-Stuhl (derselbe Stuhl für jede Messung) mit Rückenstütze und festen Armlehnen, während die Füße auf dem Boden aufgestellt sind, so dass Knie und Hüfte etwa einen 90° Winkel bilden. Bei leicht abduzierter Schulter (ca. 10°), Ellbogen 90° gebeugt, werden die Unterarme auf den Armlehnen des Stuhls abgelegt und nur die Handgelenke reichen über das Ende des Stuhlarms hinaus. Das Handgelenk befindet sich in einer neutralen Position zwischen 15° – 30° Extension und 0 – 15° Ulnardeviation, die Daumen zeigen nach oben. Zur Messung muss der Handgriff vollständig mit Finger und Daumen umschlossen werden, nur so kann ein fester Griff für das beste Ergebnis registriert werden.

Während der Messung stabilisiert der Untersucher mit seiner Handinnenfläche die Unterseite des Dynamometers, um die Wirkung der Schwerkraft auf Spitzenfestigkeit zu negieren. Es muss eine Kontraktion für etwa 3 bis 5 Sekunden erfolgen, bis die Nadel aufhört zu steigen. Jede Patientin hat jeweils drei Versuche mit der rechten und der linken Hand. Diese werden beginnend mit der dominanten Hand in alternierender Reihenfolge durchgeführt. Bei der Testung wird die Probandin vom Testleiter wie folgt angeleitet: „Ich möchte, dass Sie so fest drücken, wie Sie können, solange es möglich ist, bis ich stopp sage. Drücken, drücken, drücken, stopp“. Der Spitzenwert aus allen sechs Versuchen gilt als Richtwert für die maximale Handkraft (Roberts et al., 2011). Die ermittelten Handkraftwerte werden im Protokoll dokumentiert (Anhang H).

Zur Klassifizierung können Referenzwerte der deutschen Bevölkerung von 11 790 Personen im Alter von 17 bis 90 Jahren herangezogen werden. Diese Daten basieren auf Messungen mit einem Smedley-Dynamometer, dessen Ergebnisse mit anderen etablierten Handkraftdynamometern (Jamar®, Sammons Preston, Bolingbrook, Irland oder Baseline®, HIRes™, Gauge ERTM, USA) weitgehend übereinstimmen. Gemäß der Empfehlung können Daten von Brustkrebspatientinnen zur Beurteilung der Handkraft ausgewählt und mit definierten Normwerten verglichen werden. Dabei kann für jede Person die erwartete mittlere Handgriffstärke und der Risikogrenzwert bestimmt werden. Zum Beispiel für 40 – 44-jährige Frauen mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 165 – 169 cm wird die mittlere Handkraft auf 34,8 kg und die Risikoschwelle auf etwa 28,6 kg geschätzt, während für Frauen in der Altersgruppe 50 – 54 die geschätzten Mittel- und Schwellenwerte (bei gleicher Körpergröße) 32,9 kg und 27,0 kg betragen.

Zusätzlich lassen sich so gruppenspezifische Ergebnisse je nach Anthropometrie und entsprechender Zuteilung der individuellen Werte ableiten. Dies erleichtert die Interpretation, Bewertung und Auswertung von erhobenen Messwerten. Ein Messwert, der unterhalb des stratifizierten Schwellenwertes für das jeweilige Geschlecht, Alter und Körpergröße fällt, gilt als Risikogrenzwert. Eine als kritisch eingestufte Handkraft, die mindestens eine Standardabweichung unterhalb des gruppenspezifischen Mittelwerts liegt, kann darüber hinaus als prognostischer Marker zur Einschätzung der indikationsspezifischen Mortalität und Morbidität dienen (Steiber, 2016).



### 3.6.7 Sechs-Minuten-Gehtest

Mithilfe des Sechs-Minuten-Gehtests (6MGT) soll die körperliche Leistungsfähigkeit erfasst werden. Hierbei handelt es sich um ein einfach durchführbares, wissenschaftlich anerkanntes Testverfahren, dessen Belastungsprofil grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens intensitätsspezifisch sehr gut widerspiegelt. Die Durchführbarkeit sowie Validität und Reliabilität des Sechs-Minuten-Gehtests bei Tumorpatienten konnte bereits in wissenschaftlichen Studien bestätigt werden (Agarwala & Salzman, 2020). Bei diesem evidenzbasierten Verfahren wird durch forciertes Gehen auf einer geraden und ebenerdigen Strecke von 20 Metern eine möglichst große Distanz innerhalb von sechs Minuten zurückgelegt. Als Streckenbegrenzung dienen Markierungen an beiden Umkehrpunkten. Die Probandinnen sollen unter keinen Umständen über das Gehen hinaus das Tempo steigern. Unterstützende Gehhilfen können für die Durchführung benutzt werden, auch kurze Pausen sind erlaubt.

Beim Test ist es dem Untersucher jedoch nicht gestattet, neben der Patientin herzulaufen. Auch die gemeinsame Durchführung mit anderen Personen ist für die Untersuchung untersagt. Während des Tests sind unterstützende Informationen wie die Zeitanzeige nach zwei und vier Minuten zulässig. Um das Ergebnis nicht zu verfälschen, werden die Probandinnen nicht zusätzlich ermutigt oder motiviert, die Gehstrecke zu absolvieren. Nach Ablauf der Zeit ertönt ein akustisches Stoppsignal und die bewältigte Distanz wird protokolliert (Anhang I). Vor und nach dem Test ist das Erfragen des subjektiven Belastungsempfindens mithilfe der Borg-Skala bei einer vorliegenden Krebsentität wichtig (Borg, 2004).

Zur Berechnung der erwarteten Gehstrecke bei Frauen wird folgende Formel verwendet:

$$(6MGT = 2,11 \times \text{Körpergröße}_{cm}) - (2,29 \times \text{Körpergewicht}_{kg}) - (5,78 \times \text{Alter}) + 667m$$

(Enright & Sherrill, 1998).

Das Unterschreiten des Richtwertes weist auf die Unfähigkeit hin, berufliche Anforderungen zu erfüllen. Die durchschnittliche Gehstrecke einer gesunden Person reicht von 400 bis 700 m und wird vom Trainingszustand, Körpergewicht, Körpergröße, Alter und Geschlecht bestimmt (Enright, 2003; Galiano-Castillo et al., 2016; Tubiana-Mathieu et al., 2021). Es existieren bisher keine einheitlichen Vergleichsparameter für

Brustkrebspatientinnen (But-Hadzic et al., 2021; Peel, Thomas, Dittus, Jones & Lakoski, 2014; K. Schmidt, Vogt, Thiel, Jäger & Banzer, 2013).

Zu den absoluten Kontraindikationen des Testverfahrens zählen eine instabile Angina Pectoris oder ein Myokardinfarkt im zurückliegenden Monat. Zu den relativen Kontraindikationen gehört eine Ruheherzfrequenz über 120 Schlägen pro Minute, ein systolischer Blutdruck über 180mmHg oder ein diastolischer Blutdruck über 100mmHg.

#### **3.6.8 Fragebögen**

Neben den genannten Assessmentverfahren wird durch einen Anamnesebogen (Anhang D) der allgemeine Gesundheitszustand erfasst sowie mithilfe verschiedener wissenschaftlich validierter Fragebögen die gesundheitsbezogene Lebensqualität, das körperliche Aktivitätsverhalten, Angst- und Depressivität, Fatigue-Symptomatik und die wahrgenommene kognitive Funktion evaluiert. Im Folgenden werden die verwendeten Fragebögen genannt und genauer beschrieben:

##### **3.5.8.1 Hospital Anxiety and Depression Scale**

Die englische Originalversion der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) stammt von Zigmond & Snaith (1983) und wurde 1995 als deutsche Fassung zur Verfügung gestellt (Anhang K) (Petermann, 2011). Der standardisierte Fragebogen wird zur dimensional Schweregradbestimmung ängstlicher und depressiver Symptomatik eingesetzt. Zahlreiche Studien belegen sowohl die Reliabilität und Validität als auch die Praktikabilität (Djukanovic, Carlsson & Årestedt, 2017; Mitchell, Meader & Symonds, 2010; Villoria & Lara, 2018).

Vor der Befragung wird darauf hingewiesen, dass körperliches und seelisches Befinden oft nicht voneinander abzugrenzen ist. Die Teilnehmer sollen die Fragen selbstständig beantworten, so wie sie sich in der letzten Woche gefühlt haben. Etwa 5 – 10 Minuten beträgt die Bearbeitungsdauer.

Die Angst- und Depressivitätsskala bestehen aus jeweils sieben Items, die thematisch abwechselnd dargeboten werden. Die Fragen sind so formuliert, dass sie im Einklang mit den Anforderungen eines durch körperliche Krankheit bestimmten Settings sind.

Schwere psychopathologische Symptome werden bewusst ausgeklammert. Von 0 bis 3 Punkten reichen die vierstufigen Antwortmöglichkeiten (Abbildung 11).

<b>Ich fühle mich angespannt und überreizt.</b>		<b>Punkte</b>
<b>Auswahl der Antworten:</b>	<b>meistens</b>	<b>3</b>
	<b>Oft</b>	<b>2</b>
	<b>von Zeit zu Zeit/gelegentlich</b>	<b>1</b>
	<b>überhaupt nicht</b>	<b>0</b>

**Abb. 11. Vierpunkt-Skala der Hospital Anxiety and Depression Scale**

Die ermittelten Punkte im Bereich von 0 bis 21 bilden einen Angst- und einen Depressivitätswert. Das HADS-Handbuch gibt an, dass die jeweilige Skala wie folgt interpretiert wird: 0 – 7 Punkte = „normal“, 8 – 10 Punkte = „leicht“, 11 – 14 Punkte = „moderat“, 15 – 21 Punkte = „schwer“. Demnach stellen höhere Werte eine ausgeprägtere mentale Beeinträchtigung dar (Stern, 2014).

Eine Tumorerkrankung sowie seine Behandlung beeinflusst das psychische Wohlbefinden und mündet nicht selten in klinisch relevanten Symptomen, die wiederum Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bei Krebsüberlebenden im 1 – 10-Jahres-Follow-up darstellen (Mols, Husson, Roukema & van de Poll-Franse, 2013).

### **3.5.8.2 Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Function**

Zur Beurteilung der subjektiv wahrgenommenen Beeinträchtigung kognitiver Funktionen wird die validierte dritte Version des „Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Function“ (FACT-Cog) verwendet (Anhang J).

Dieser Fragebogen besteht aus 37 Items und setzt sich aus den folgenden vier Subskalen zusammen:

- wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen, Perceived Cognitive Impairments (PCI), 18 Items, 0 – 72 Punkte,
- Kommentare von anderen, Comments from Others (OTH), 4 Items, 0 – 16 Punkte,
- wahrgenommene kognitive Fähigkeiten, Perceived Cognitive Abilities (PCA), 7 Items, 0 – 28 Punkte,

- Auswirkungen der wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen auf die Lebensqualität, Impact of Perceived Cognitive Impairments on Quality of Life (Cog QoL), 4 Items, 0 – 16 Punkte.

Die letzten sieben Tage als Erinnerungszeitraum werden vom FACT-Cog erfasst. Die Antwortskala ist fünfstufig und bietet die Möglichkeit, die wahrgenommene Situation in Bezug auf die jeweilige Subskala hinsichtlich Häufigkeit und Intensität zu identifizieren: wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen, Kommentare von anderen = 0 nie; 1 ungefähr einmal pro Woche; 2 zwei – bis dreimal pro Woche; 3 fast jeden Tag; 4 mehrmals täglich; und wahrgenommene kognitive Fähigkeiten, Auswirkungen der wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigungen auf die Lebensqualität = 0 überhaupt nicht; 1 ein wenig; 2 mäßig; 3 ziemlich; 4 sehr.

Der Fragebogen beinhaltet negativ formulierte Items (z. B. „Ich hatte Probleme, mich zu konzentrieren“) und positiv formulierte Items (z. B. „Mein Verstand ist so scharf wie immer“). Die Auswertung erfolgte nach den entsprechenden Richtlinien und Empfehlungen der „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Group“ (FACIT.org, 2021; Webster, Peipert, Lent, Bredle & Cella, 2022). Dementsprechend werden die negativ formulierten Items für die Ermittlung des Gesamtwertes umgepolt. Die letzten zwei Items der Kategorie wahrgenommene kognitive Fähigkeiten und wahrgenommene kognitive Beeinträchtigungen gilt es nicht zu bewerten, da diese im Zusammenhang mit Multitasking stehen und für den aktuellen FACT-Cog-Bewertungsalgorithmus nicht validiert sind. Dementsprechend kann ein Gesamtwert im Bereich von 0 bis 132 Punkten gebildet werden. Höhere Werte weisen auf eine bessere kognitive Funktion hin. Zusätzlich müssen die vier Subskalenwerte bestimmt werden (Von Ah & Tallman, 2015).

#### **3.5.8.3 Functional Assessment of Cancer Therapy Breast**

Der entitätsspezifische FACT-B-Fragebogen („Functional Assessment of Cancer Therapy Breast“) dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Mammakarzinom und eignet sich aufgrund seiner psychometrischen Eigenschaften für den Einsatz in der onkologischen Praxis (Anhang M).

Dieses Assessment beschreibt das körperliche (PWB), das soziale/familiäre (SWB), das emotionale / seelische (EWB) und das funktionelle Wohlbefinden / Funktionsfähigkeit (FWB) sowie eine 9-Item-Brustkrebs-Subskala (BCS) zur Adressierung spezifischer Anliegen der Erkrankung inklusive Atemnot, Schwellungen in Armen und Beinen, Haarausfall, körperlicher Anziehung, Fraulichkeit, Gewichtsveränderung, Sorgen und Schmerzen in Körperbereichen. Der FACT-B-Trail Outcome Index (TOI) erfasst das physische, funktionelle Wohlbefinden und die Ergebnisse der brustkrebspezifischen Subskala und repräsentiert einen zusammenfassenden Index.

Die Antwortskala der insgesamt 37 Items ist fünfstufig und jede Aussage kann von 0 „Trifft überhaupt nicht zu“ bis 4 „Trifft sehr zu“ bewertet werden. Für den FACT-B ist eine höhere Punktzahl (negative Items werden umgekehrt bewertet) das Kriterium für ein subjektiv besseres Empfinden (Brady et al., 1997; Nguyen et al., 2015).

#### **3.5.8.4 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue**

Das „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue“ (FACIT-F) ist ein Fragebogen zur Erfassung des krebspezifischen Fatigue-Syndroms (Anhang L). Die Fragen beziehen sich auf Symptome der Müdigkeit und Schwäche sowie deren Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten in der zurückliegenden Woche. Der Fragebogen enthält 13 Aussagen, die auf einer fünfstufigen Skala von 0 „Überhaupt nicht“ bis 4 „Sehr“ beantwortet werden sollen.

Die Auswertung erfolgt nach den FACIT-F-Richtlinien. Der Gesamtwert der Fatigue-Skala liegt zwischen 0 – 52 Punkten, wobei ein hoher Wert einem niedrigen Fatigue-Niveau entspricht.

Der FACIT-F-Fragebogen kommt zum Einsatz, da er aufgrund der hohen internen Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität zur Evaluation des krebspezifischen Fatigue-Syndroms empfohlen wird (Yellen, Cella, Webster, Blendowski & Kaplan, 1997). Allgemeine bevölkerungsbasierte, geschlechts- und altersspezifische Perzentilnormen der FACIT-F-Skala tragen zu einer aussagekräftigen Interpretation von Forschungsdaten bei (Montan, Löwe, Cella, Mehnert & Hinz, 2018).

### 3.5.8.5 Global Physical Activity Questionnaire

Mithilfe des international anerkannten und von der WHO empfohlenen Fragebogens „Global Physical Activity Questionnaire“ (GPAQ) wird das körperliche

<b>Körperliche Aktivität bei der Arbeit</b>	<p><b>Frage 1:</b> Beinhaltet Ihre Arbeit <b>intensive körperliche Aktivität</b>, bei der <u>Atmung und Puls stark zunehmen</u>, wie z.B. schwere Lasten tragen oder heben, graben, schaufeln oder Bauarbeiten mit einer Dauer von <b>mindestens 10 Minuten</b></p> <p><b>Ja    Nein (Falls Nein, weiter zu Frage 4)</b></p>
	<p><b>Frage 2:</b> An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche betätigen Sie sich bei der Arbeit körperlich <b>intensiv</b>?</p> <p><b>Anzahl Tage:</b> _____</p>
	<p><b>Frage 3:</b> Wie viel Zeit verbringen Sie an einem gewöhnlichen Tag bei der Arbeit mit intensiver körperlicher Aktivität?</p> <p><b>Stunden/Minuten:</b> [_____]Std : [_____]Min</p>

**Abb. 12. Fragen zur Erfassung von intensiver körperlicher Aktivität bei der Arbeit (GPAQ)**

Aktivitätsverhalten anhand von 16 Items evaluiert (Anhang N). Dabei wird das Aktivitätsverhalten in einer gewöhnlichen Woche anhand der Anzahl aktiver Tage erfasst. Die Abbildung 12 zeigt als Beispiel die Fragen zur intensiven körperlichen Aktivität bei der Arbeit.

Die Datenaufbereitung und -auswertung erfolgt nach dem zur Verfügung gestellten Auswertungsprotokoll der WHO. Durch die Addition aller Bewegungskomponenten lassen sich Indizes für die tägliche und wöchentliche Dauer der Gesamtaktivität, der Bewegung bei der Arbeit und in der Freizeit, auf den Wegstrecken sowie für das Ausmaß (Intensität) moderater und intensiver Aktivitäten bilden. Zudem lassen sich die täglichen Sitzzeiten bestimmen. Folglich wird die wöchentliche Gesamtaktivität in metabolische Äquivalente (MET, metabolic equivalent of task) umgerechnet, um den Energieverbrauch verschiedener Aktivitätsarten zu bestimmen und zu vergleichen. So kommt es zur Beschreibung des Stoffwechselumsatzes eines Menschen bezogen auf den Ruheumsatz im Verhältnis zu seinem Körpergewicht.

Die WHO gewichtet moderate Aktivitäten dabei multiplikativ mit dem Faktor 4, intensive Aktivitäten dagegen mit dem Faktor 8. Körperliche Aktivitäten auf den

täglichen Wegstrecken werden als moderat eingestuft und erhalten dementsprechend den Multiplikationsfaktor 4. Das Resultat dieser Operation ist die Anzahl der "MET-Minuten". Um eine Gesamtaktivität von mindestens 600 MET-Minuten pro Woche zu erreichen, sollen mindestens 150 Minuten moderate oder 75 Minuten hohe Intensität körperlicher Aktivität oder eine äquivalente Kombination von beiden Intensitäten erfolgen (Armstrong & Bull, 2006; WHO, 2002).

### 3.7 Verfahren der Datenauswertung

Die Auswertung der aufgenommenen Daten erfolgte mittels deskriptiver Verfahren und Inferenzstatistik. Für die statistische Auswertung und die Datenerfassung kamen Microsoft Excel 2016, die Statistiksoftware SPSS 26.0 (Chicago, IL, USA) und Python zum Einsatz.

#### 3.7.1 Deskriptive Statistik

Bei den deskriptiven Verfahren erfolgt die Berechnung des arithmetischen Mittels ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichungen (SD) sowie der Minima (Min) und Maxima (Max) der erhobenen Parameter. Der Maximalwert ist der höchste Wert und der Minimalwert der niedrigste Wert einer festgelegten Datenreihe. Das arithmetische Mittel definiert den statistischen Durchschnittswert der Parameter. Die Standardabweichung ist das Maß für die Streubreite der Daten um den Mittelwert.

Die Kalkulation basiert auf folgenden Formeln:

Arithmetisches Mittel 
$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Standardabweichung 
$$SD = \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - MW)^2}{n-1}}$$

Die Stichprobe wurde dichotom in Probandinnen, die einen Norm- oder Referenzwert überschritten (Codierung mit „0“) oder unterschritten (Codierung mit „1“) hatten, unterteilt. Dieses Vorgehen erfolgte für den Phasenwinkel (Bosy-Westphal et al., 2006), den Purdue Pegboard Test (Agnew et al., 1988; Lafayette Instrument Company, 2021), die Handgriffstärke (Steiber, 2016), und den Sechs-Minuten-Gehtest (Enright & Sherrill, 1998). Ausgehend von der Diagnosestellung wurde überprüft, ob es zu einer prozentualen Veränderung im Zeitverlauf kam.



### 3.7.2 Inferenzstatistik

Mithilfe der Inferenzstatistik können Erkenntnisse zu einer Stichprobe auf die Population abgeleitet werden. Bei der vergleichenden Statistik kam es zu einer Voraussetzungsüberprüfung von Daten. Anhand der Stichprobenumfangsplanung waren mittlere bis große Effekte zu erwarten. Basierend auf Pilottestung und Poweranalyse war die geschätzte Stichprobengröße ausreichend, um Gruppeneffekte und signifikante Unterschiede zu erfassen. Die Überprüfung der Voraussetzung der Normalverteilung erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test.

Die mixed ANOVA ist eine der wichtigsten Formen der Varianzanalyse und kommt vor allem im klinischen und medizinischen Setting zum Einsatz und diente als Bewertungsrichtlinie in den ersten drei folgenden Publikationen. Für die Anwendung müssen die Voraussetzung der Sphärizität (Mauchly-Test) und die der Varianz Homogenität erfüllt sein (Levene-Test). Die Haupteffekte im Zeitverlauf der gesamten Gruppe, die Interaktion zwischen Zeit und Gruppe (Unterschied zwischen den Gruppen) sowie der Gruppenvergleich unabhängig von der Zeit (T0) wurden mit einer mixed ANOVA und Post-hoc-Analyse auf signifikante Effekte getestet (Tukey, Games-Howell). Zusätzlich kam es zur separaten einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung für jede der vier Therapiegruppen, um zu untersuchen, ob die einzelnen bzw. individuellen Gruppen signifikante ( $p < 0,05$ ) Veränderungen von T0 zu T1, T2 aufweisen. Signifikante Interaktionseffekte wurden mit dem Post-hoc-Test Tukey-HSD für Mehrfachvergleiche überprüft, was die Identifizierung von Gruppenunterschieden bei Variablen und Messzeitpunkten ermöglicht.

F gibt an, dass das Testverfahren eine F-Statistik verwendet, die auf der F-Verteilung basiert. Der F-Wert ist der Wert, der in der F-Verteilung nachgeschlagen wird, um den p-Wert zu berechnen (Harwell, Rubinstein, Hayes & Olds, 1992; Salkind, 2010).

Hier dient das partielle Eta-Quadrat zur Berechnung der Effektstärken (Zeit, Gruppe) unter Verwendung folgender Formel

$$\eta_p^2 = \frac{SS_{effect}}{SS_{effect} + SS_{error}}.$$

Vorgeschlagene Richtwerte für die Interpretation des Effekts sind klein (0,1 – 0,3), mittel (0,3 – 0,5) und groß (> 0,5).

Anhand der Cronbachs Alpha-Formel

$$\alpha = \frac{N\bar{c}}{\bar{v} + (N - 1)\bar{c}}$$

kann die Reliabilität der verwendeten Fragebögen untersucht werden (Bakeman, 2005; Streiner, 2003).

Bei der vierten Publikation wird der T-Test für verbundene Stichproben verwendet, um die Mittelwerte der Stichprobendaten miteinander zu vergleichen

$$t = \frac{\bar{x}_d}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{x}_d)^2}{(n-1)n}}}$$

Cohen's d gibt die Stärke eines Effekts an und wird bei der Beurteilung der praktischen Relevanz von statistisch signifikanten Ergebnissen betrachtet. Nach Cohen entspricht ein d zwischen 0,2 und 0,5 einem kleinen, zwischen 0,5 und 0,8 einem mittleren und ein d größer als 0,8 einem starken Effekt

$$Cohen's\ d = \frac{M_2 - M_1}{SD_{pooled}}$$

Wenn keine Normalverteilung der Daten vorlag, wurde auf den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zurückgegriffen. Hier kommt es zur Prüfung der Gleichheit der zentralen Tendenzen der zugrunde liegenden Grundgesamtheit.

Für nichtparametrische Tests wird der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet und klassifiziert: kleiner Effekt ( $r = 0,10$ ), mittlerer Effekt ( $r = 0,25$ ), großer Effekt ( $r = 0,40$ )

$$r = Z/\sqrt{N}$$

Um zu überprüfen, wie einzelne Messparameter im linearen Zusammenhang stehen, wurden Korrelationsmatrizen erstellt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient ermöglicht eine Interpretation der Richtung und Stärke des Zusammenhangs. Durch diese Standardisierung kann der Korrelationskoeffizient r nur Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei Werte, die zur 0 tendieren, geringe oder keinen Zusammenhang zwischen den Variablen aufzeigen. Im Allgemeinen beschreibt eine positive Korrelation die Beziehung zwischen zwei Variablen, bei der sich beide Variablen in dieselbe Richtung bewegen. Eine positive Korrelation liegt vor, wenn eine Variable abnimmt, während die andere Variable abnimmt oder eine Variable zunimmt, während

die andere zunimmt. Dementsprechend entsteht eine negative Korrelation, wenn einer hohen Variable tendenziell eine niedrige Variable zugeordnet werden kann. In den Korrelationsmatrizen nimmt die Farbintensität bei geringen positiven und negativen Zusammenhängen ab. Dementsprechend treten bei starken Korrelationen intensivere farblich blaue oder rote Markierungen auf. Signifikante und hoch signifikante Korrelationen wurden zusätzlich gekennzeichnet durch  $p \leq 0,05$  (\*) und  $p \leq 0,01$  (\*\*). Als Korrelationsmaß der Skalenpaare wurde bei ordinal skalierten Daten die Spearman-Korrelation angewendet. Bei metrischer Verteilung kam die Pearson-Korrelation zum Einsatz, um die Signifikanz zu prüfen.

Odds Ratios und Yules Q wurden mithilfe einer Vierfeldertafel berechnet. Die Odds Ratios drücken aus, um wie viel größer die Chance in der Gruppe mit kritischen Werten ist, Symptome beziehungsweise Surrogate zu entwickeln, verglichen mit der Chance in der Gruppe ohne kritischen Wert. Ein Wert größer 1 bedeutet, dass die Chancen (Odds) der ersten Gruppe größer sind, ein Wert kleiner 1 bedeutet, dass die Odds der ersten Gruppe kleiner sind. Ein Wert von 1 bedeutet ein gleiches Quotenverhältnis. Um zu beantworten, ob dieser Befund signifikant ist, wurde das Konfidenzintervall berechnet. Ein Konfidenzintervall, in dem der Wert 1,0 enthalten ist, bedeutet, dass der Zusammenhang zwischen der Exposition und der Erkrankung durch Zufall hätte entstehen können, statistisch also nicht signifikant ist. Yules Q ist ein normiertes symmetrisches Zusammenhangsmaß für nominalskalierte Variablen. Es kann zwischen -1 und 1 liegen. Bei 0 gibt es keinen Zusammenhang, bei -1 und 1 besteht hingegen ein starker Zusammenhang. Somit wird auf Basis der Odds Ratios eine Normierung vorgenommen, um die Bedeutung zwischen unabhängigen und abhängigen Variablen zu prüfen. Dabei gelten folgende Effektschranken: kleiner Effekt ( $Q = 0,10$ ), mittlerer Effekt ( $Q = 0,30$ ), großer Effekt ( $Q = 0,50$ ).

Für alle Untersuchungen wurde das Konfidenzintervall auf 95 % festgelegt und demzufolge ein Signifikanzniveau Alpha von 5 % angenommen (Bortz & Schuster, 2011; Cohen, 1988). Es gelten die Signifikanzschranken:

$p > 0,05$	nicht	signifikant ( <sup>NS</sup> )
$p \leq 0,05$		signifikant (*)
$p \leq 0,01$	hoch	signifikant (**)
$p \leq 0,001$	höchst	signifikant (***)

## 4 Publikationen

Im Folgenden werden die in dieser Dissertationsschrift enthaltenen Publikationen kurz zusammengefasst und die für das Forschungsfeld wichtigsten Ergebnisse herausgestellt. Diese setzen sich aus insgesamt vier Studien zusammen (Tabelle 9, Anhang O bis R).

**Tab. 9 Wissenschaftlicher Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertation**

Studie	Titel	Autoren	Fachzeitschrift
I	Routine Cancer Treatment Regimens and Its Impact on Fine Motor Dexterity in Breast Cancer.	Niklas Paul Grusdat, Alexander Stäuber, Marion Tolkmitt, Jens Schnabel, Birgit Schubotz & Henry Schulz	Oncology Research and Treatment, 2022, 45(1-2), 37-44.
II	Routine cancer treatments and their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression.	Niklas Paul Grusdat, Alexander Stäuber, Marion Tolkmitt, Jens Schnabel, Birgit Schubotz, Peter Richard Wright & Henry Schulz	Supportive Care in Cancer, 2022, 1-12.
III	Cancer treatment regimens and their impact on the patient-reported outcome measures health-related quality of life and perceived cognitive function.	Niklas Paul Grusdat, Alexander Stäuber, Marion Tolkmitt, Jens Schnabel, Birgit Schubotz, Peter Richard Wright, Marc Heydenreich, Dirk-Henrik Zermann & Henry Schulz	Journal of Patient-Reported Outcomes, 2022, 6(1), 1-13.
IV	A prospective observational pilot study of young women undergoing initial breast cancer treatment and their biopsychosocial profile.	Niklas Paul Grusdat, Alexander Stäuber, Marion Tolkmitt, Jens Schnabel, Birgit Schubotz, Peter Richard Wright & Henry Schulz	Rehabilitation Oncology, 2022, 6(1), 1-10.

#### **4.1 Routinemäßige Krebsbehandlungsschemata und ihre Auswirkungen auf die feinmotorische Geschicklichkeit bei Brustkrebserkrankten**

Kurztitel: Feinmotorik und Brustkrebs

Schlüsselwörter: Brustkrebs, Feinmotorik, Überlebende, Krebsbehandlung

Publikation 1

Der aufgeführte Artikel ist in der Originalfassung über den folgenden Link abrufbar:

<https://doi.org/10.1159/000519829>

Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B. & Schulz, H. (2021). Routine Cancer Treatment Regimens and Its Impact on Fine Motor Dexterity in Breast Cancer. *Oncology Research and Treatment*, 45(1-2), 37-44. DOI: 10.1159/000519829

Im Jahr 2020 hat die Europäische Union 91 826 Todesfälle durch Brustkrebs gemeldet (European Commission, 2020). In der Schweiz ist die Entität mit 7 292 Fällen eine der häufigsten Krebserkrankungen (The Global Cancer Observatory, 2021).

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Chemotherapie aufgrund von berichteten Nebenwirkungen mit einer Neurotoxizität korrespondiert (Ibrahim et al., 2021; Montemurro et al., 2016), die oft eine periphere Neuropathie hervorruft (Rivera, Ganz, Weyrich, Bandos & Melnikow, 2018). Bisher haben jedoch nur wenige Studien die Auswirkungen verschiedener routinemäßiger Krebsbehandlungsschemata auf die neuropsychologische Leistung mit dem Purdue Pegboard Test bei Brustkrebspatientinnen untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, inwieweit sich die uni- und bimanuelle Finger- und Handmotorik im Verlauf der Therapie verändern. Vor diesem Hintergrund wurden vier Gruppen analysiert, die unterschiedliche Brustkrebstherapien absolvierten. Dabei fanden die Therapiedauer sowie klinische Parameter Berücksichtigung. Zur Überwachung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit wurde der Purdue Pegboard Test vor und nach der Krebsbehandlung eingesetzt. Die

statistischen Analysen der leistungsbasierten Ergebnismessungen sind in Tabelle 10 zusammengefasst und werden nachfolgend erläutert.

### **Purdue Pegboard Test**

Die mixed ANOVA belegt signifikante Haupteffekte im Zeitverlauf für die Parameter dominante Hand, nicht-dominante Hand, beide Hände und assembly mit mittlerer bis hoher Effektstärke. Die signifikante Interaktion (Gruppen-Zeit) bei allen Subtests war auf größere Einschränkungen bei Patientinnen zurückzuführen, die zur Behandlung des Mammakarzinoms eine Kombinationstherapie aus pharmakologischer Therapie, chirurgischer Therapie/Surgery und/oder Radiotherapie (SCR und SC) absolvierten. Im Vergleich dazu waren weniger stark ausgeprägte sensomotorische Funktionsstörungen bei chirurgischen und/oder ergänzenden radiotherapeutischen Behandlungen zu finden (S und SR). Die Effektstärken für die primäre Ergebnisvariable (Interaktion) waren klein bis moderat.

Bezüglich der Gruppenzuteilung zeigten die vier individuellen Gruppen signifikante Veränderungen im Zeitverlauf bei allen Purdue Pegboard Subtests. Nur bei dominanter und nicht-dominanter Hand waren keine signifikanten Abweichungen zur Baseline-Untersuchung für die Gruppe S mit chirurgischem Eingriff detektiert worden. Die höchsten durchschnittlichen prozentualen Veränderungen wurden bei SCR dominanter Hand -12 %, nicht-dominanter Hand -15 %, beider Hände -17 % und SC assembly -13 % im Vergleich zu S dominanter Hand -2 %, nicht-dominanter Hand -4 %, assembly -5 % und SR beider Hände -6 % ermittelt.

Unmittelbar nach der Krebsbehandlung (T1) und bei der Follow-up-Messung (T2) konnte eine beeinträchtigte Hand- und Fingerfunktion bei den Probandinnen nachgewiesen werden. Die signifikanten Unterschiede im Follow-up (T2) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung (T0) sowie die geringen prozentualen Verbesserungen in den Purdue Pegboard Subtests bei T1 zu T2, von +0,7 % bis +3,7 % manifestierten das Nichterreichen der Ausgangssituation. Über alle Therapiegruppen hinweg wurden die ausgeprägtesten Effekte in der SCR Gruppe nach multimodularer Behandlung gefunden. Frauen mit Brustkrebs, die einer Chemotherapie ausgesetzt waren, schnitten in den vier Subtests am schlechtesten ab. Unter Verwendung des Purdue Pegboard Tests zur Bewertung der feinmotorischen Geschicklichkeit zeigten die Behandlungsuntergruppen in der vorliegenden Studie 3 – 12 % niedrigere Werte im

Assembly-Test bereits vor der Krebsbehandlung im Vergleich zu Referenznormen von gesunden Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren (Agnew et al., 1988; Lafayette Instrument Company, 2021; Tiffin & Asher, 1948). Darüber hinaus wurden die geschlechts- und altersspezifischen Richtwerte des Purdue Pegboard Tests für drei Wiederholungen pro Subtest von den Studiengruppen nach der Therapie (T1) in unterschiedlichem Maße unterschritten: dominante Hand (SC -9 %, SCR -9 %, SR -3 %, S -3 %), nicht-dominante Hand (SC -9 %, SCR -10 %, SR -1%, S -3 %), beide Hände (SC -12 %, SCR -11 %, SR +2 %, S -1 %) und bei assembly (SC -22 %, SCR -14 %, SR -15 %, S -16 %).

**Tab. 10. Leistungsbasierte Ergebnismessungen des Purdue Pegboard Tests auf Grundlage der Krebstherapie und Subgruppen-Zuteilung, n = 79**

Variable		Mean (SD)			Percentage (%)			F value			Effect size		
		G	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	n	G T	F T	F G	F GxT	$\eta^2$ T
<b>DH §</b>	SC	15.3 ± 1.3	13.7 ± 1.3	14.0 ± 1.1	- 10.5	+ 2.2	22	a, b	57.76***	1.11 <sup>NS</sup>	5.59***	0.44	0.18
	SCR	15.5 ± 2.1	13.6 ± 2.2	13.7 ± 2.3	- 12.3	+ 0.7	17	a, b					
	SR	15.5 ± 1.5	14.6 ± 1.3	15.0 ± 1.5	- 5.8	+ 2.7	27	a, b, c					
	S	14.8 ± 2.2	14.5 ± 2.5	14.7 ± 2.4	- 2.0	+ 1.4	13						
<b>NDH §</b>	SC	14.5 ± 1.4	13.1 ± 1.7	13.3 ± 1.8	- 9.7	+ 1.5	22	a, b	63.13***	1.68 <sup>NS</sup>	6.61***	0.46	0.21
	SCR	15.1 ± 1.7	12.9 ± 1.5	13.0 ± 1.7	- 14.6	+ 0.8	17	a, b					
	SR	14.9 ± 2.1	14.2 ± 1.7	14.4 ± 1.5	- 4.7	+ 1.4	27	a					
	S	14.6 ± 1.9	14.0 ± 1.7	14.3 ± 1.8	- 4.1	+ 2.1	13						
<b>BH I</b>	SC	12.8 ± 1.4	10.7 ± 1.2	11.1 ± 1.2	- 16.4	+ 3.7	22	a, b, c	163.80***	3.79 <sup>NS</sup>	13.1***	0.69	0.34
	SCR	13.0 ± 1.7	10.8 ± 1.6	11.0 ± 1.6	- 16.9	+ 1.9	17	a, b					
	SR	13.2 ± 1.3	12.4 ± 1.3	12.6 ± 1.2	- 6.1	+ 1.6	27	a, b					
	S	12.8 ± 1.9	12.0 ± 1.8	12.2 ± 1.8	- 6.3	+ 1.7	13	a, b					
<b>ASSY II</b>	SC	31.2 ± 7.9	27.1 ± 7.9	27.7 ± 7.9	- 13.1	+ 2.2	22	a, b	140.37***	0.4 <sup>NS</sup>	5.84***	0.65	0.19
	SCR	33.5 ± 7.4	29.9 ± 7.1	30.2 ± 7.7	- 10.7	+ 1.0	17	a, b					
	SR	31.6 ± 7.2	29.5 ± 6.8	29.7 ± 7.2	- 6.6	+ 0.7	27	a, b					
	S	30.5 ± 8.4	28.9 ± 8.7	29.2 ± 7.8	- 5.2	+ 1.0	13	a, b					

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); n = number of patients; Change in percent (%);

SC = Surgery + Chemotherapy; SCR = Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy; SR = Surgery + Radiotherapy; S = Surgery;

n = number of patients; § = number of pins; I = number of pairs of pins; II = Number of pins, collars and washers;

dominant hand (DH); nondominant hand (NDH); both hands (BH); assembly (ASSY);

NS = not significant; T = time; G = group; \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001;  $\eta^2$  = effect size; F-T = main effect for time group;

F-G = main effect for group regardless of the time; F-GxT = interaction between time and group;

G-T = individual group for time; "a, b, c" express statistically significant effects (p < 0.05);

a = T1 differed significantly from baseline; b = T2 differed significantly from baseline; c = T2 differed significantly from T1

Neben den objektiven Testergebnissen wurden die subjektiven Angaben der Patientinnen des Anamneseprotokolls (Anhang D) ausgewertet. Daraus ging hervor, dass 62 % (n = 24) zum Zeitpunkt T1 und noch 46 % (n = 18) bei T2 der insgesamt 39 Probandinnen nach erfolgter chirurgischer Therapie/Surgery + Chemotherapie + Radiotherapie (SCR, n = 17) oder chirurgischer Therapie/Surgery + Chemotherapie (SC, n = 22) unter aufgetretenen neurologischen Erkrankungen wie Parästhesien in den Händen litten. Gleichzeitig gingen damit verbundene Symptome wie Taubheit, Kribbeln und brennende Schmerzen einher.

#### **Schlussfolgerung**

Schlussfolgernd zeigt sich, dass das Ausmaß der Veränderung der Hand- und Fingerfunktion in direkter Abhängigkeit zum Behandlungsschema steht und über den Behandlungszeitraum hinaus stark eingeschränkt sein kann. Aufgrund der zugrunde liegenden Erkenntnis ist der Purdue Pegboard Test eine zuverlässige und geeignete Methode, die bei der Identifizierung von Einschränkungen der Handfertigkeit und Feinmotorik der Finger hilfreich sein kann.

Das Testverfahren kann im klinischen Setting gut eingesetzt werden und bietet eine schnelle und effiziente Möglichkeit, therapieinduzierte Störungen bei Brustkrebspatientinnen beurteilen zu können. Darüber hinaus lassen sich Aussagen zum Schweregrad neuropsychologischer Veränderungen beim Vergleich unterschiedlicher konventioneller Therapieverfahren ableiten. Dadurch können leistungsbasierte Ergebnismessungen mit dem Purdue Pegboard eine erweiterte Klassifikation und Transparenz unerwünschter Begleiterscheinungen fördern. Darauf aufbauend sollte die Wiederherstellung neuropsychologischer Fähigkeiten in der Akuttherapie als auch bei rehabilitativen Nachsorgemaßnahmen in den Fokus rücken.

Eine zufriedenstellende Leistung im Purdue Pegboard Test könnte hierbei als Zielvariable und Orientierungshilfe dienen. Dabei scheint in künftigen Arbeiten die Erforschung der Gestaltungsmöglichkeiten unterstützender Therapieinhalte zur Reduktion neuropsychologischer Begleiterscheinung und die Anwendung im klinischen und/oder häuslichen Umfeld von besonderer Bedeutung.



## **4.2 Routinemäßige Krebsbehandlungen und ihre Auswirkung auf die physische Leistungsfähigkeit, Symptome krebsbedingter Fatigue, Angst und Depression**

Schlüsselwörter: körperliche Leistungsfähigkeit, geistige Gesundheit, Überleben, Unterstützung

Publikation 2

Der aufgeführte Artikel ist in der Originalfassung über den folgenden Link abrufbar: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06787-5>

Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., Wright, P. R. & Schulz, H. (2022). Routine cancer treatments and their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression. *Supportive Care in Cancer*, 1-12. DOI: 10.1007/s00520-021-06787-5

Die aktuelle wissenschaftliche Forschung konnte sozial-emotionale Herausforderungen (Guarino et al., 2020), körperliche Leistungseinschränkungen (Kubo, Naito, Mori, Osawa & Aruga, 2017; Ten Tusscher et al., 2019), Depressionserfahrungen (Härtl et al., 2010), lähmende Ängste (Koch et al., 2014) und krebsbedingte Müdigkeit (CRF) (Bower, 2014; Bower et al., 2018) bei Brustkrebspatientinnen, die eine akute medizinische Behandlung erhalten, beobachten.

Es sind nur wenige wissenschaftliche Daten verfügbar, die die körperliche Leistungsfähigkeit, den Phasenwinkel in Kombination mit dem Fatigue-Status, Angst und Depressivität bei Frauen mit Brustkrebs im UICC Stadium I-II untersucht haben.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, Handgriffstärke, Sechs-Minuten-Gehstrecke, Phasenwinkel sowie patientenberichtete Endpunkte (PROs) zu körperlicher Aktivität, Fatigue, Angst und Depressivität nach der Diagnosestellung und nach unterschiedlichen konventionellen Krebsbehandlungen sowie im Follow-up zu erfassen. Darüber hinaus wurde ein patientenorientiertes Bild zur Prävalenz risikobehafteter Werte erstellt, um die physische und psychische Verfassung von Brustkrebspatientinnen einzuordnen. Dafür konnten erfasste Messparameter mit zur Verfügung stehenden Schwellenwerten verglichen werden.

Die wichtigsten Forschungsergebnisse dieser Untersuchung belegen, dass bereits nach der Brustkrebsdiagnose ungünstige körperliche Voraussetzungen vorlagen. Auch eine mangelhafte mentale Gesundheit und gesteigerte Erschöpfungssymptomatik konnte erfasst werden. Insgesamt kam es zu stark negativ behafteten Ausprägungen bei Patientinnen, die multimodalen Behandlungen ausgesetzt waren. Die statistischen Vergleiche anthropometrischer Daten des physischen Status, der krebsbedingten Müdigkeit und der mentalen Verfassung werden nachfolgend kurz erläutert und sind in Tabelle 11 am Ende dieses Textabschnittes aufgeführt. Zusätzlich wurde in Tabelle 12 die mittlere und prozentuale Parameterveränderung bestimmt.

### **Physische Parameter**

Bei der Betrachtung dokumentierter Daten konnte ein signifikanter Haupteffekt im Zeitverlauf für die anthropometrischen Parameter Gewicht [kg] und BMI [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ] aufgezeigt werden. Hier war insgesamt eine Gewichtsreduktion zu erkennen, die ihre stärkste Ausprägung kurz nach Abschluss der medizinischen Intervention zeigte. Die Therapiegruppen befanden sich zu allen Messzeitpunkten im präadipösen Bereich mit einem BMI zwischen 25,0 bis 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Lediglich Patientinnen mit chirurgischer Therapie/Surgery, Chemo- und Strahlentherapie konnten bereits vor Therapieantritt als adipös (Grad I) mit einem BMI von 30,5  $\text{kg}/\text{m}^2$  eingestuft werden.

Eine signifikante Reduktion der Handgriffstärke, der Sechs-Minuten-Gehstrecke und des Phasenwinkels war bei allen Patientengruppen, die sich einer Krebsbehandlung unterzogen hatten, zum Zeitpunkt nach der Therapie und auch drei Monate nach dem Abschluss im Follow-up festzustellen. Anhand hoch signifikanter Interaktionseffekte konnten ausgeprägtere Parameterveränderungen Patientinnen zugeordnet werden, die einer Chemotherapie ausgesetzt waren.

Die höchsten prozentualen Veränderungen für jede Patientin wurden bei SCR (Gehstrecke -8 %, Handgriffstärke -15 %, Phasenwinkel -18 %) im Vergleich zu S (Gehstrecke -3 %, Handgriffstärke -8 %, Phasenwinkel -13 %) ermittelt.

Der mittlere Phasenwinkel von 4,8°, welcher nach erfolgter chirurgischer Therapie/Surgery, Chemo- und Strahlentherapie identifiziert wurde, stellte im Vergleich zur Ausgangsmessung eine signifikante Reduktion von -1,1° dar. Insgesamt wichen die Phasenwinkelwerte bei multimodalen Therapieverfahren nach Abschluss

---

und bei wiederholter Messung im Follow-up mit  $\pm 0,1^\circ$  nur gering voneinander ab. In diesem Zusammenhang wurden die niedrigsten Werte im Phasenwinkel mit  $5,4^\circ$  und  $4,7^\circ$  bei Patientinnen vor und nach chirurgischer Therapie/Surgery in Kombination mit Strahlentherapie erfasst. Die Resistanz (R) verzeichnete einen Anstieg insbesondere bei Patientinnen, die eine pharmakologische Therapie absolvierten. Hervorzuheben ist, dass signifikante Veränderungen im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung auch noch im Follow-up bei diesen Gruppen bestanden. Die Reaktanz ( $X_c$ ) zeigte für alle Therapiegruppen eine signifikante Reduktion im Therapieverlauf.

Zusammenfassend konnte keine Therapiegruppe ihre Ausgangswerte im Phasenwinkel, Resistanz (R) und Reaktanz ( $X_c$ ) wieder erreichen. Es lässt sich festhalten, dass mit detektierter Reduktion des Phasenwinkels die Parameter Resistanz (R) einen Anstieg verzeichneten und Reaktanz ( $X_c$ ) abfiel. Auffallend war, dass die geringsten Effekte bei Patientinnen eintraten, die eine alleinige chirurgische Therapie/Surgery erhielten.

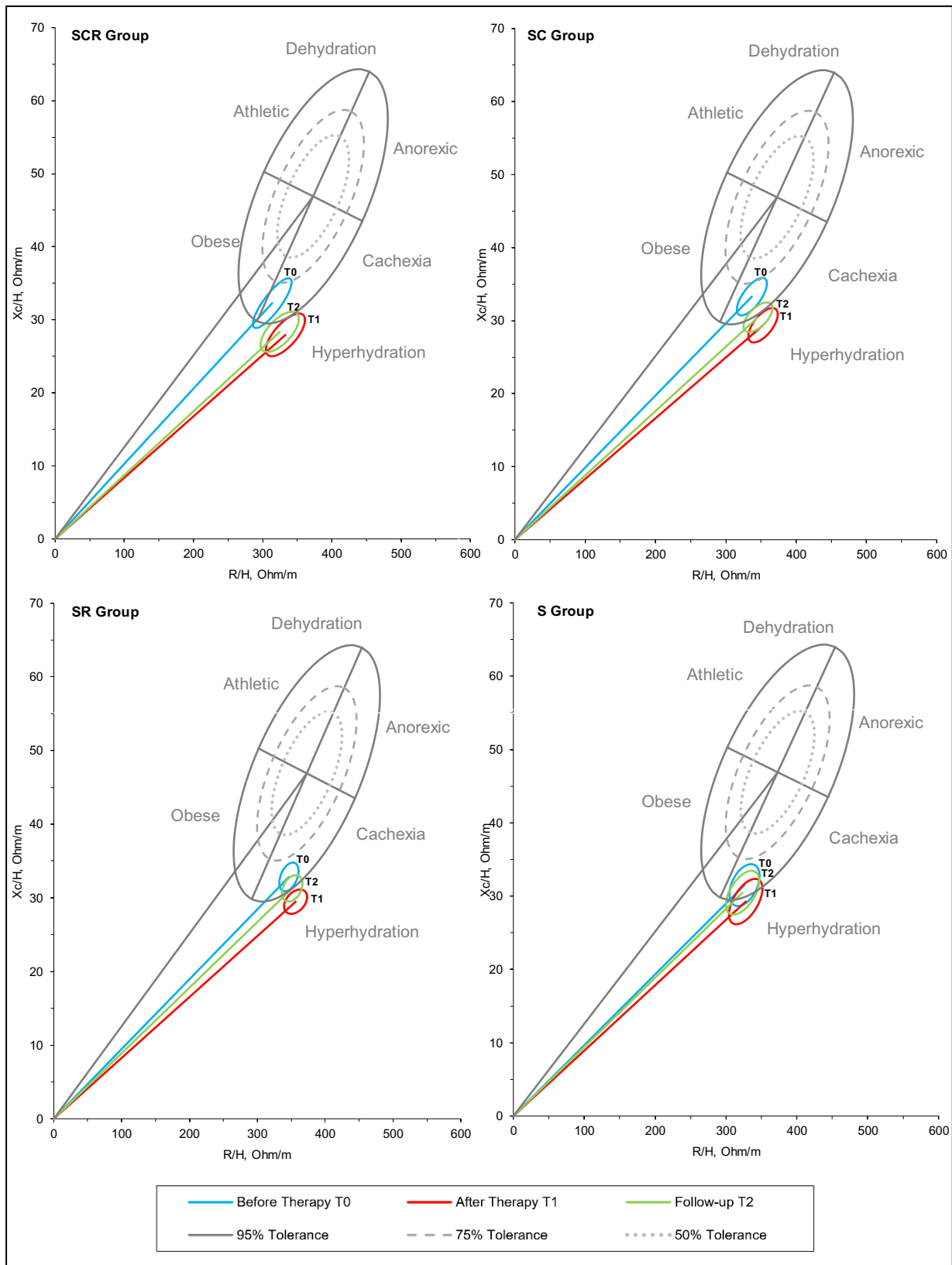
#### **Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse (nicht veröffentlicht)**

Zusätzlich und nicht in der Publikation enthalten wurde das Bioimpedanz-Vektoranalyse-Muster für die Therapiegruppen der vorliegenden Studie erstellt. Dazu wurden Rohdaten von Resistanz (R) und Reaktanz ( $X_c$ ) ins Verhältnis zur Körpergröße (H) gesetzt und als bivariater Impedanzvektor in Abbildung 13 grafisch dargestellt. Die entsprechenden  $RX_c$ -Vektorgraphen mit 95 % Konfidenzellipsen wurden innerhalb geschlechtsspezifischer Referenzpopulation ( $n = 1\ 625$ ) geplottet. Die Referenz verfügt über 50 %-, 75 %- und 95 %- Toleranzellipsen (grau) (Piccoli et al., 2002). Ein optimales Verhältnis zugrundeliegender Resistanz- und Reaktanzwerte befindet sich im Zentrum (50 % und 75 % Toleranzellipsen). Bioimpedanzwerte, die außerhalb der 75 % und 95 % Toleranzellipse liegen, weisen auf eine anormale physiologische Situation hin.

Bei Betrachtung der SC und SCR Gruppen zum Zeitpunkt vor Therapieantritt ( $T_0$ ) lagen die mittleren 95 % Konfidenzellipsen noch ganz knapp innerhalb der 75 % Toleranzellipsen und weit außerhalb der 50 % Toleranzellipsen. Nach Abschluss der Therapie ( $T_1$ ) drifteten beide  $RX_c$ -Vektoren mit 95 % Konfidenzellipsen aus den 75 % Toleranzellipsen heraus und hielten Kontakt zu den 95 % Toleranzellipsen. Die S und SR Gruppen hingegen lagen bereits zum Zeitpunkt  $T_0$  außerhalb der 75 %

Toleranzellipsen. Bei der Betrachtung aller Therapiegruppen wurde deutlich, dass nur die S Gruppe keinen signifikanten Unterschied im Zeitverlauf erfuhr ( $P > 0,05$ ). Im Gegensatz dazu zeigte die SR Gruppe anhand ihrer 95 % Konfidenzellipse mit Parametern minimal außerhalb der 95 % Toleranzellipse den ausgeprägtesten Status direkt nach der Therapie (T1).

Insgesamt konnten für die Studiengruppen SCR, SC, SR Ähnlichkeiten festgestellt werden. Nicht überlappende 95 % Konfidenzellipsen stehen für das Eintreten eines signifikanten Unterschiedes, der sich im Zeitraum von Diagnosestellung bis zum Abschluss der jeweiligen Therapien manifestiert ( $P < 0,05$ ). Im Vergleich zu anderen Therapieverfahren kam es zu signifikanten Unterschieden zur Ausgangsuntersuchung sowohl nach Abschluss der Therapie als auch noch beim Follow-up bei der SCR Gruppe. Diese Charakteristik beschreibt das Eintreten einer konstanten Normabweichung zur optimalen Resistanz (R) und Reaktanz ( $X_c$ ). Im Vergleich zu den pharmakologischen Therapiegruppen zeigte die SR Gruppe eine stärkere Annäherung an die Ausgangswerte (T0) beim Follow-up (T2). Alle Gruppen konnten anhand zugrunde liegender Verteilung der Resistanz- und Reaktanzwerte im Quadranten, der auf Hyperhydration hinweist, lokalisiert werden. Die Analyse verdeutlichte das Vorhandensein einer ungünstigen physiologischen Situation bereits zu Studienbeginn. Bei Therapieabschluss war die ausgeprägteste Abweichung zur Referenz eingetreten. Es ist festzuhalten, dass eine leichte Verbesserung der Tendenz in Richtung der Ausgangssituation bei allen Studiengruppen beim Follow-up zu erkennen war.



**Abb. 13. Bioimpedanz-Vektoranalyse-Muster der Therapiegruppen, n = 79**

Zu sehen sind die RXc-Vektorgraphen mit 95 % Konfidenzellipsen selektierter Therapiegruppen mit chirurgischer Therapie/Surgery + Chemotherapie + Strahlentherapie (SCR), chirurgischer Therapie/Surgery + Chemotherapie (SC), chirurgischer Therapie/Surgery + Strahlentherapie (SR) und

*chirurgischer Therapie/Surgery (S) innerhalb der geschlechtsspezifischen Referenzdaten basierend auf 50 %-, 75 %- und 95 %-Toleranzellipsen (grau) im Längsschnitt vor (blau) und nach (rot) der Behandlung sowie im Follow-up (grün). Ein optimales Verhältnis der zugrundeliegenden Resistanz- und Reaktanzwerte befindet sich im Zentrum und ist gekennzeichnet durch die 50 % und 75 % Toleranzellipsen. Bioimpedanzwerte, die außerhalb der 75 % und 95 % Toleranzellipse der Referenzpopulation liegen, weisen auf ein ungünstiges Verhältnis hin; R, Resistanz; Xc, Reaktanz; H, Körpergröße.*

### **Krebsbedingte Müdigkeit**

Die signifikanten Verringerungen im „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue“ deuteten auf das Vorliegen eines erlebten Erschöpfungssyndroms bei verschiedenen konventionellen Krebstherapien hin. Die ausgeprägtesten Zustände lagen bei einer kombinierten Behandlung aus Strahlentherapie und Zytostatika vor. Der durchschnittliche Punktescore von  $33,8 \pm 2,9$  lag bei 65 % im Vergleich zur maximal erreichbaren Zahl von 52 Punkten bei der Therapieabschlussmessung und repräsentierte eine mittlere Reduktion von -25 %. Dabei kam es zu einem Interaktionseffekt, der auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Krebstherapiegruppen hinweist. Eine signifikante Reduktion krebsbedingter Müdigkeit im Follow-up trat lediglich bei den Patientinnen auf, die eine alleinige chirurgische Therapie oder eine ergänzende radiotherapeutische Behandlung erhielten.

### **Angstzustände und Depressivität**

Mittels des „Hospital Anxiety and Depression Scale“-Fragebogens konnten in den Studiengruppen nach der Diagnosestellung noch eher unauffällige Ausprägungen von Angstzuständen und Depressivität festgestellt werden. Die vorliegende Depressivität war mit durchschnittlich 0 – 7 Punkten als „normal“ und die Angst mit 8 – 10 Punkten als „leicht erhöht“ nach der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ Klassifikationsrichtlinie einzustufen. Es kam im Mittel zu einem höchst signifikanten Anstieg mentaler Störungen im Zeitverlauf.

Neben der mittleren Veränderung wurden moderate Angstzustände und Depressivität, welche im Bereich von 11 – 14 Punkten entsprechend der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ einzuordnen sind, bestimmt. Über alle Therapiegruppen hinweg wurden moderate Angstzustände und Depressivität wie folgt zugeordnet: 38 % der Patientinnen hatten moderate Ängste vor Therapieantritt (T0). Diese Zahl stieg auf 62 % nach Abschluss der Therapie an. Ein Rückgang auf 43 % erfolgte im Follow up. Der

prozentuale Anteil moderater Depressivität verhielt sich im Therapieverlauf wie folgt: 18 % (T0), 37 % (T1), 34 % (T2). Vor allem die kombinierte Krebstherapie (SC, SCR) evozierte vereinzelt länger anhaltende moderate bis schwere Fälle (15 – 21 Punkte = schwer) von Angstzuständen und Depressivität.

Bezugnehmend auf Tabelle 12 konnte ein mittlerer prozentualer Anstieg im Bereich von 36 % bis 56 % bei den Angstzuständen (T0 – T1) für die Therapiegruppen nachgewiesen werden. Den größten mittleren prozentualen Anstieg mit 103 % bei der Depressionssymptomatik zeigte in diesem Zusammenhang die SCR Gruppe.

**Tab. 11. Gewicht, Bioelektrische Impedanz, Handgriffstärke, Sechs-Minuten-Gehstrecke, Fatigue sowie Angst und Depressivität selektiver Krebstherapiegruppen, n = 79**

Variable	G	Mean (SD)			n	G T	F T	F G	F GxT	$\eta^2$ T	$\eta^2$ GxT
		T0	T1	T2							
<b>Weight</b>	SC	72.1 ± 14.2	69.8 ± 13.7	71.8 ± 13.9	22	a, c	<b>11.98***</b>	2.84*	1.18	0.14	0.45
	SCR	82.7 ± 20.2	80.1 ± 21.3	80.4 ± 20.1	17	a, b					
	SR	68.6 ± 12.4	67.4 ± 12.2	67.9 ± 11.7	27	a					
	S	72.6 ± 12.5	71.3 ± 12.3	71.4 ± 12.4	13						
<b>BMI</b>	SC	26.4 ± 5.0	25.6 ± 4.8	26.3 ± 4.8	22	a, c	<b>12.46***</b>	2.23	1.15	0.14	0.04
	SCR	30.5 ± 6.8	29.5 ± 7.0	29.6 ± 6.6	17	a, b					
	SR	26.4 ± 4.8	25.9 ± 4.8	26.1 ± 4.4	27	a					
	S	27.4 ± 4.3	26.9 ± 4.1	26.9 ± 4.2	13						
<b>R</b>	SC	556.4 ± 59.1	582.7 ± 57.8	570.1 ± 55.7	22	a, b, c	<b>37.76***</b>	3.35*	<b>3.80**</b>	0.34	0.13
	SCR	514.9 ± 59.7	546.2 ± 60.2	532.7 ± 59.1	17	a, b, c					
	SR	559.0 ± 47.1	574.9 ± 55.6	566.4 ± 47.0	27	a					
	S	529.5 ± 33.6	532.2 ± 41.2	525.1 ± 41.3	13						
<b>Xc</b>	SC	55.0 ± 7.2	48.6 ± 7.1	50.4 ± 6.4	22	a, b, c	<b>130.96***</b>	0.7 <sup>NS</sup>	<b>4.51**</b>	0.64	0.15
	SCR	53.0 ± 7.7	45.9 ± 6.9	46.6 ± 6.6	17	a, b					
	SR	53.0 ± 6.0	47.5 ± 4.9	50.4 ± 5.5	27	a, b, c					
	S	51.3 ± 6.8	47.6 ± 6.9	49.5 ± 6.5	13	a, c					
<b>PhA</b>	SC	5.6 ± 0.6	4.8 ± 0.5	5.1 ± 0.5	22	a, b, c	<b>188.86***</b>	0.7 <sup>NS</sup>	<b>8.55***</b>	0.72	0.26
	SCR	5.9 ± 0.5	4.8 ± 0.5	5.0 ± 0.5	17	a, b					
	SR	5.4 ± 0.6	4.7 ± 0.5	5.1 ± 0.6	27	a, b, c					
	S	5.5 ± 0.6	5.1 ± 0.6	5.4 ± 0.6	13	a, c					
<b>HGS</b>	SC	32.7 ± 3.9	27.8 ± 4.5	27.9 ± 4.9	22	a, b	<b>139.06***</b>	0.0 <sup>NS</sup>	<b>3.59**</b>	0.65	0.25
	SCR	32.6 ± 6.0	27.5 ± 5.1	27.2 ± 5.4	17	a, b					
	SR	31.4 ± 3.2	28.4 ± 3.3	28.3 ± 3.1	27	a, b					
	S	30.8 ± 3.8	28.3 ± 3.5	27.5 ± 3.5	13	a, b					
<b>6MWD</b>	SC	514.6 ± 54.3	474.3 ± 60.6	479.1 ± 57.3	22	a, b	<b>99.12***</b>	2.1 <sup>NS</sup>	<b>4.47**</b>	0.57	0.15
	SCR	493.3 ± 56.7	453.4 ± 66.2	460.5 ± 60.6	17	a, b					
	SR	510.3 ± 59.4	487.8 ± 53.0	492.1 ± 51.8	27	a, b					
	S	529.9 ± 59.9	514.0 ± 61.7	517.6 ± 53.4	13	a, b					
<b>FACIT-F (0-52)</b>	SC	45.2 ± 2.8	34.5 ± 2.8	36.2 ± 4.3	22	a, b	<b>288.87***</b>	2.5 <sup>NS</sup>	<b>2.77*</b>	0.79	0.10
	SCR	44.9 ± 2.8	33.8 ± 2.9	35.2 ± 3.9	17	a, b					
	SR	45.1 ± 4.0	36.6 ± 4.9	38.9 ± 5.9	27	a, b, c					
	S	45.8 ± 5.2	37.2 ± 4.3	39.9 ± 4.4	13	a, b, c					
<b>HADS-A (0-21)</b>	SC	8.8 ± 3.4	11.3 ± 3.0	10.8 ± 2.9	22	a, b	<b>18.68***</b>	1.9 <sup>NS</sup>	1.51 <sup>NS</sup>	0.20	0.06
	SCR	9.0 ± 2.9	12.6 ± 2.3	12.1 ± 2.7	17	a, b					
	SR	9.2 ± 4.0	10.4 ± 2.8	9.9 ± 2.7	27						
	S	8.3 ± 3.7	9.8 ± 2.7	9.2 ± 4.0	13						
<b>HADS-D (0-21)</b>	SC	6.5 ± 2.9	9.6 ± 3.8	9.6 ± 2.9	22	a, b	<b>18.14***</b>	0.6 <sup>NS</sup>	1.02 <sup>NS</sup>	0.20	0.04
	SCR	6.8 ± 3.8	10.5 ± 3.0	10.1 ± 4.1	17	a, b					
	SR	6.9 ± 4.0	9.0 ± 3.3	8.3 ± 3.3	27	a					
	S	7.1 ± 4.6	8.4 ± 3.6	8.1 ± 3.6	13	a					

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy, SCR; SC; SR; S; n = Number of Patients; NS = Not Significant;  $\eta^2$  = effect size; T = time; G = group; F-T = main effect for time group; F-G = main effect for group regardless of the time; F-GxT = interaction between time and group; \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001; G-T = individual group for time; "a, b, c" express statistically significant effects (p < 0.05); a = T1 differed significantly from baseline; b = T2 differed significantly from baseline; c = T2 differed significantly from T1



**Tab. 12. Mittlere und prozentuale Veränderung des Gewichts, der Bioelektrischen Impedanz, der Handgriffstärke, der Sechs-Minuten-Gehstrecke, der Fatigue sowie der Angst und der Depressivität selektiver Krebstherapiegruppen, n = 79**

Variable	G	n	Mean (SD) T0 – T1	Mean (SD) T1 – T2	Change(%) T0 – T1	Change (%) T1 – T2
<b>Weight [kg]</b>	SC	22	-2.3 ± 3.8	+2.0 ± 3.2	-3.1 ± 5.3	+3.0 ± 4.9
	SCR	17	-2.6 ± 3.0	+0.3 ± 2.8	-3.4 ± 3.9	+0.7 ± 3.6
	SR	27	-1.0 ± 2.1	+0.6 ± 2.3	-1.8 ± 3.3	+1.1 ± 3.6
	S	13	-1.3 ± 2.2	+0.1 ± 2.3	-1.8 ± 3.1	+0.2 ± 3.3
<b>R 50 kHz [Ohm]</b>	SC	22	+26.3 ± 16.0	-11.9 ± 6.1	+4.8 ± 3.0	-2.0 ± 1.0
	SCR	17	+31.3 ± 12.5	-13.5 ± 7.1	+6.2 ± 2.6	-2.5 ± 1.3
	SR	27	+15.9 ± 20.6	-8.5 ± 24.2	+2.8 ± 3.8	-1.3 ± 3.9
	S	13	+2.8 ± 24.5	-7.2 ± 9.4	+0.6 ± 3.1	-1.3 ± 1.8
<b>Xc 50 kHz [Ohm]</b>	SC	22	-6.4 ± 3.4	+1.7 ± 2.3	-11.6 ± 5.4	+4.0 ± 4.8
	SCR	17	-7.1 ± 3.2	+0.7 ± 3.3	-13.2 ± 5.5	+1.9 ± 6.4
	SR	27	-5.4 ± 2.5	+2.9 ± 2.5	-10.1 ± 4.4	+6.2 ± 5.1
	S	13	-3.7 ± 2.6	+1.9 ± 1.9	-7.2 ± 4.9	+4.3 ± 4.3
<b>PhA 50 kHz [°]</b>	SC	22	-0.9 ± 0.3	+0.3 ± 0.2	-15.5 ± 5.2	+6.2 ± 5.4
	SCR	17	-1.1 ± 0.3	+0.2 ± 0.3	-18.2 ± 5.9	+4.5 ± 6.8
	SR	27	-0.7 ± 0.3	+0.4 ± 0.3	-12.3 ± 5.8	+7.7 ± 7.0
	S	13	-0.4 ± 0.2	+0.3 ± 0.2	-7.6 ± 5.1	+5.7 ± 4.7
<b>HGS [kg]</b>	SC	22	-5.0 ± 2.9	+0.1 ± 2.0	-15.2 ± 8.2	+0.5 ± 7.8
	SCR	17	-5.1 ± 1.9	-0.3 ± 1.7	-15.4 ± 4.8	-1.1 ± 5.9
	SR	27	-3.0 ± 2.6	-0.1 ± 1.7	-9.2 ± 7.8	-0.1 ± 5.9
	S	13	-2.5 ± 1.2	-0.8 ± 1.4	-8.1 ± 3.8	-2.6 ± 4.6
<b>6MWD [m]</b>	SC	22	-40.3 ± 17.7	+4.7 ± 13.4	-8.0 ± 3.8	+1.1 ± 2.9
	SCR	17	-39.9 ± 27.6	+2.3 ± 88.6	-8.3 ± 5.7	+1.8 ± 3.7
	SR	27	-22.5 ± 19.1	+4.3 ± 15.9	-4.3 ± 3.6	+1.0 ± 3.2
	S	13	-15.9 ± 17.2	+2.6 ± 14.0	-3.0 ± 3.3	+0.9 ± 2.6
<b>FACIT-F (0-52)</b>	SC	22	-10.7 ± 3.0	+1.7 ± 3.7	-23.6 ± 6.2	+5.3 ± 10.9
	SCR	17	-11.1 ± 3.3	+1.4 ± 3.2	-24.6 ± 6.7	+4.4 ± 10.2
	SR	27	-8.5 ± 3.6	+2.3 ± 2.6	-18.8 ± 8.1	+6.2 ± 7.1
	S	13	-8.6 ± 2.8	+2.7 ± 2.0	-18.6 ± 5.4	+7.5 ± 5.9
<b>HADS-A (0-21)</b>	SC	22	+2.5 ± 3.1	-0.5 ± 1.9	+41.3 ± 53.4	-3.4 ± 7.1
	SCR	17	+3.6 ± 3.2	-0.5 ± 1.7	+55.5 ± 59.8	-3.2 ± 14.9
	SR	27	+1.2 ± 4.0	-0.6 ± 1.5	+36.2 ± 70.4	-4.3 ± 14.3
	S	13	+1.5 ± 3.3	-0.5 ± 1.9	+38.7 ± 63.6	-8.7 ± 22.8
<b>HADS-D (0-21)</b>	SC	22	+3.1 ± 4.3	-0.1 ± 2.8	+68.1 ± 81.1	+6.0 ± 33.9
	SCR	17	+3.6 ± 4.0	-0.4 ± 3.7	+103.2 ± 131.2	+7.8 ± 70.6
	SR	27	+2.1 ± 2.6	-0.7 ± 2.3	+68.7 ± 95.3	-10.6 ± 28.2
	S	13	+1.2 ± 2.5	-0.3 ± 4.2	+61.9 ± 157.9	+8.6 ± 49.4

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); Change in percent (%) ± standard deviation (SD);

Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy, SCR; SC; SR; S; n = Number of Patients; T = time; G = group

Für Handgriffstärke (Steiber, 2016), Phasenwinkel (Bosy-Westphal et al., 2006) und Sechs-Minuten-Gehtest (Enright & Sherrill, 1998) können die erfassten Daten aufgrund existierender kritischer Schwellenwerte hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz interpretiert und eingeordnet werden. Die Untersuchung zu einzelnen Messzeitpunkten mit Angabe der Prävalenz risikobehafteter Parameter im Bezug zur erhaltenen Therapieform ist in Tabelle 13 dargestellt.

Die korrespondierende Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest deutete auf eine erhebliche Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch das Unterschreiten der individuell kalkulierten Distanz bei allen Therapiegruppen hin. Dabei wurde bereits nach der Diagnosestellung eine hohe Anzahl von Patientinnen mit einer Gehstreckenleistung unterhalb des kritischen Schwellenwertes identifiziert. Nach Beendigung der konventionellen Krebstherapien zeigten 91 % der SC Gruppe, 88 % der SCR Gruppe, 74 % SR Gruppe und 62 % der S Gruppe eine risikobehaftete Gehstrecke.

Die mittlere Handkraft der Studienteilnehmerinnen mit chirurgischer Therapie, Chemo- und Strahlentherapie lag mit 32,6 kg zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose über der gruppenspezifischen Risikoschwelle von 27,0 kg gesunder Frauen im Alter von 50 – 54 Jahren. Bei einzelner Betrachtung der SCR Patientinnen nach Therapieabschluss wurde deutlich, dass 41 % einen kritischen Risikowert erreicht hatten. Obwohl nur noch 29 % dieser Patientinnen im Follow-up Parameter unterhalb des Schwellenwertes aufwiesen, war ein negativer Trend in Bezug auf durchschnittlich erreichte Handkraftwerte vorhanden. Dieser äußerte sich bei allen Therapiegruppen mit Ausnahme der Patientinnen, die eine chirurgische Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten hatten (siehe Tabelle 11, 12 und 13).

Durchschnittliche, als „normal“ einzustufende Phasenwinkelwerte wurden vor Beginn der Krebsbehandlung gezeigt. Die Identifikation von Werten unterhalb der publizierten Risikoschwelle (fünfte Perzentile) konnte insbesondere nach der Behandlung bei den Therapiegruppen (T1) erkannt werden. Zu diesem Zeitpunkt lagen 50 % der Patientinnen der SC Gruppe, 53 % der SCR Gruppe und 48 % der SR Gruppe im risikobehafteten Bereich.

**Tab. 13. Prävalenz von kritischen Bioimpedanz-Phasenwinkel-, Handkraft- und Sechs-Minuten-Gehstreckenwerten selektiver Krebstherapiegruppen, n = 79**

Variable	Group	T0	T1	T2
<b>Phase Angle below risk threshold</b>	SC (n = 22)	Yes = 1 (4.5)	Yes = 11 (50.0)	Yes = 5 (22.7)
	SCR (n = 17)	Yes = 0 (0.0)	Yes = 9 (52.9)	Yes = 5 (29.4)
	SR (n = 27)	Yes = 3 (11.1)	Yes = 13 (48.1)	Yes = 7 (25.9)
	S (n = 13)	Yes = 1 (7.7)	Yes = 3 (23.1)	Yes = 1 (7.7)
<b>Hand Grip Strength below risk threshold</b>	SC (n = 22)	Yes = 0 (0.0)	Yes = 7 (31.8)	Yes = 6 (27.3)
	SCR (n = 17)	Yes = 1 (5.9)	Yes = 7 (41.2)	Yes = 5 (29.4)
	SR (n = 27)	Yes = 1 (3.7)	Yes = 8 (29.6)	Yes = 7 (25.9)
	S (n = 13)	Yes = 0 (0.0)	Yes = 6 (46.2)	Yes = 5 (38.5)
<b>Six Minute Walk Test below risk threshold</b>	SC (n = 22)	Yes = 13 (59.1)	Yes = 20 (90.9)	Yes = 17 (77.3)
	SCR (n = 17)	Yes = 11 (64.7)	Yes = 15 (88.2)	Yes = 12 (70.6)
	SR (n = 27)	Yes = 13 (48.1)	Yes = 20 (74.1)	Yes = 15 (55.6)
	S (n = 13)	Yes = 5 (38.5)	Yes = 8 (61.5)	Yes = 6 (46.2)

Data are expressed as n = number of patients (percentage) for each group; Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy, SCR; SC; SR; S; Risk thresholds are classified according to reference for Hand Grip Strength (Steiber, 2016), Phase Angle (Bosy-Westphal et al., 2006) and Six Minute Walk Test (Enright & Sherrill, 1998)

Laut Literatur hat das Unterschreiten definierter Schwellenwerte einen prognostischen Effekt auf den Krankheitsverlauf. Demzufolge wird das Auftreten von kritischen Grenzwerten mit einem erhöhtem Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko in Verbindung gebracht (Bosy-Westphal et al., 2006; Enright & Sherrill, 1998; Steiber, 2016). Die gezielte Betrachtung und Befundung sollte überprüfen, inwieweit die vorliegenden 79 Brustkrebspatientinnen mittleren Alters einem erhöhten Risiko ausgesetzt waren. Es wurden Kreisdiagramme erstellt, die die numerische und prozentuale Veränderung im Längsschnitt aufzeigten (Abbildung 14).

Auffällig war, dass bereits bei Therapieantritt 41 Patientinnen (52 %) genau einen kritischen Parameter unterhalb der normierten Referenz aufwiesen.

Jeweils zwei Patientinnen zeigten limitierende physische Parameter in Handgriffstärke und Sechs-Minuten-Gehtest oder im Phasenwinkel und Sechs-Minuten-Gehtest (5 %).

Insgesamt wiesen 43 % beziehungsweise 34 der neu diagnostizierten Brustkrebspatientinnen bis dato keine Risikowerte auf. Auch eine dreifache Belastung lag zu diesem Messzeitpunkt nicht vor.

Nach Therapieabschluss reduzierte sich die Anzahl der Patientinnen ohne Risikoparameter auf 9 % (n = 7). Zu diesem Zeitpunkt zeigten 37 % einen, 39 % zwei und 15 % exakt drei gleichzeitig auftretende Messparameter unterhalb der zur Verfügung stehenden Schwellenwerte für Phasenwinkel, Handkraft und Gehstrecke. Eine Verbesserung war im Follow-up zu erkennen, jedoch hatte eine mangelhafte physische Verfassung bei den meisten Frauen noch Bestand. So lag bei 78 % (n = 62) der Patientinnen mindestens ein Risikomarker vor.

Zusätzlich konnte die Veränderung der Anzahl risikobehafteter Parameter in Handgriffstärke (Steiber, 2016), Phasenwinkel (Bosy-Westphal et al., 2006) und Sechs-Minuten-Gehtest (Enright & Sherrill, 1998) für 79 Patientinnen, die nicht älter als 69 Jahre waren, aufgeschlüsselt werden. Nach Therapieabschluss zeigten 36 Patientinnen einen kritischen Phasenwinkelwert (46 %), 28 wiesen kritische Handkraftwerte auf (35 %) und bei 63 konnte eine kritische Gehstreckenleistung (80 %) identifiziert werden.

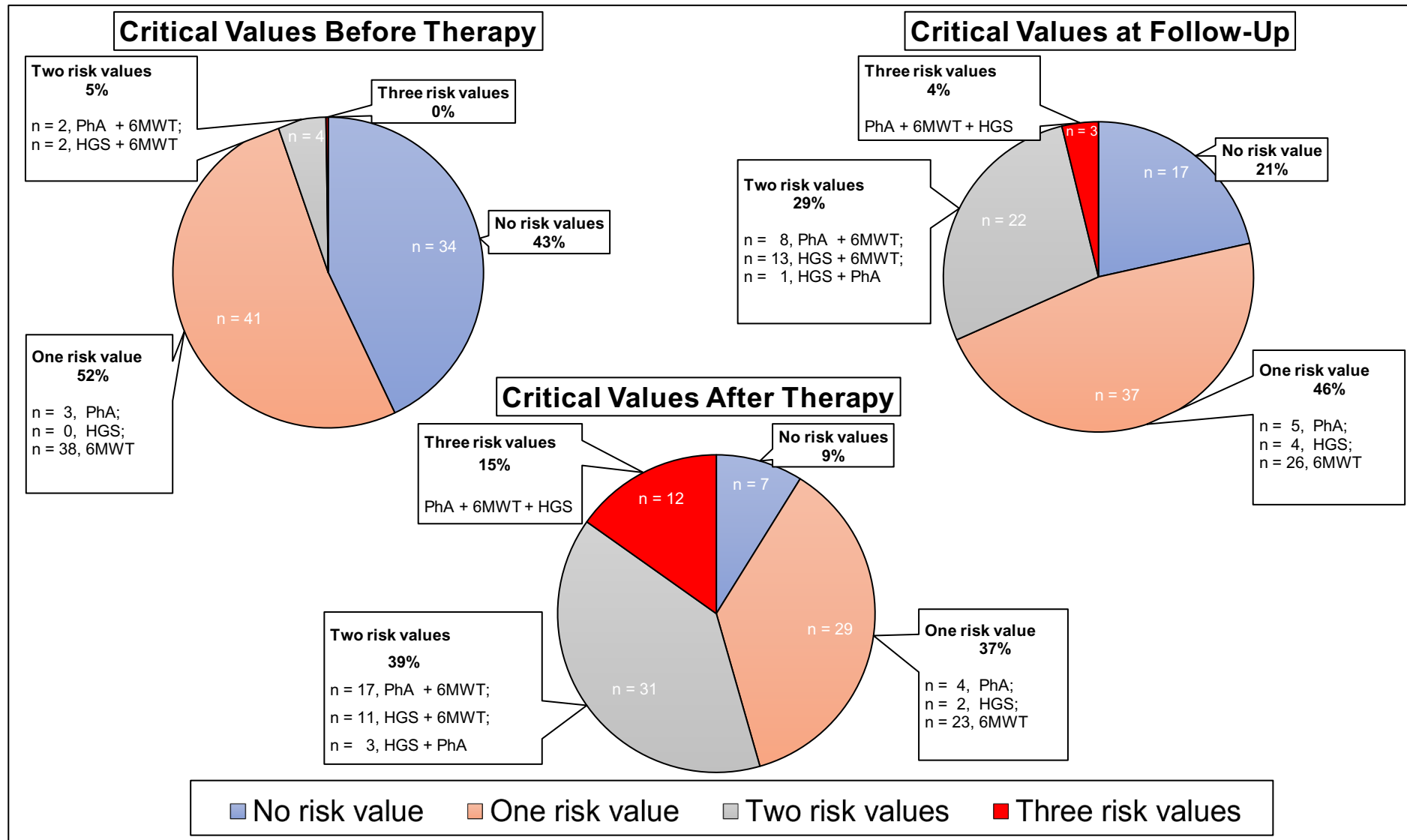


Abb. 14 Häufigkeit des Auftretens kritischer Werte bei Brustkrebspatientinnen mittleren Alters, n = 79

### **Aktivitätsverhalten (nicht veröffentlicht)**

Die WHO empfiehlt einen Bewegungsumfang von 150 – 300 Minuten moderater körperlicher Aktivität pro Woche (Bull et al., 2020). Zeitgemäß sollte auch während der akuten Phase einer Krebstherapie diese Bewegungsempfehlung angestrebt werden. Derzeit liegen kaum Daten vor, die das Bewegungsverhalten von Brustkrebspatientinnen im Verlauf und nach einer Krebstherapie beschreiben. Bei der vorliegenden Untersuchungsgruppe konnte der GPAQ angewendet und in die Analyse eingeschlossen werden. In der nachfolgenden Tabelle 14 ist dargestellt, inwiefern die 79 Brustkrebspatientinnen in den verschiedenen Lebensbereichen zu den einzelnen beschriebenen Messzeitpunkten (T0, T1, T2) mindestens 10 Minuten am Stück körperlich aktiv waren.

Zum Zeitpunkt nach der Diagnose gaben 66 Patientinnen an, während der Arbeit körperlich aktiv zu sein. Im Mittel gingen davon 26 Frauen an einem gewöhnlichen Tag 34 Minuten intensiven Tätigkeiten im Rahmen ihrer Arbeit nach. 40 Frauen gaben an, im Arbeitsalltag 70 Minuten moderaten Aktivitäten nachzugehen. Dabei gilt es zu beachten, dass eine Patientin sowohl moderate als auch intensive Tätigkeiten ausführen kann.

Die täglichen Gesamtaktivitäten beschreiben dementsprechend einen Durchschnittswert beziehungsweise sind Indizes aller Bewegungskomponenten inklusive Arbeit, Freizeit und Wegstrecke und bilden den Summanden aus der Anzahl der Patientinnen, die aktiv waren. Je nach Anzahl aktiver Tage und Lebensbereiche ergaben sich nach Berechnung die durchschnittlichen metabolischen Äquivalente einer Woche.

Die WHO gewichtet moderate Aktivitäten dabei multiplikativ mit dem Faktor 4, intensive Aktivitäten dagegen mit dem Faktor 8. Körperliche Aktivitäten auf den täglichen Wegstrecken werden als moderat eingestuft und erhalten dementsprechend den Multiplikationsfaktor 4.

Insgesamt waren 73 Patientinnen nach ihrer Selbsteinschätzung mit 1 078 MET-Minuten (metabolic equivalent of task) (Median: 840) pro Woche im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung mit 873 MET-Minuten (Median 420) überdurchschnittlich aktiv (Froböse, Biallas & Wallmann-Sperlich, 2018).

Allerdings gaben 8 %, n = 6 (T0), 22 %, n = 17 (T1) und 9 %, n = 7 (T2) der Befragten an, gar keiner körperlichen Aktivität (Gesamtaktivität) bei der Arbeit, in der Freizeit und der Wegstrecke nachzugehen.

Insbesondere die täglichen Sitzzeiten/Ruhezeiten erhöhten sich durchschnittlich von 5,3 (Median: 300) auf 6,9 (Median: 400) Stunden pro Tag im Zeitverlauf. Dabei gaben alle 79 Patientinnen an, Zeit im Sitzen zu verbringen. Im Follow-up reduzierte sich die Sitzzeit auf 360 Minuten (Median: 360) bzw. 6,0 Stunden pro Tag.

Insgesamt blieb die körperliche Aktivität in allen Lebensbereichen unterhalb der Ausgangswerte. Nach Abschluss der Therapie konnte die Mehrzahl der Patientinnen mit 326 MET-Minuten (Median: 240) kein zufriedenstellendes körperliches Bewegungsverhalten aufzeigen. Beim Follow-up stieg die mittlere Met-Min-Anzahl auf 698 Minuten (Median: 600) an, welches als eine positive Entwicklung anzusehen ist. Die körperliche Aktivität bleibt in allen Lebensbereichen unterhalb der Ausgangswerte.

**Tab. 14. Tägliche und wöchentliche körperliche Aktivität in verschiedenen Lebensbereichen**

		Anzahl			Min (Tag)			MET-Min (Woche)		
Setting	Intensität	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Arbeit	hoch	26 (33)	15 (19)	22 (28)	34 ± 16	21 ± 9	31 ± 11	661 ± 367	294 ± 241	529 ± 222
	moderat	40 (51)	30 (38)	43 (54)	70 ± 33	29 ± 15	45 ± 25	623 ± 331	250 ± 216	392 ± 251
Freizeit	hoch	31 (39)	16 (20)	24 (30)	35 ± 18	22 ± 8	32 ± 15	427 ± 293	213 ± 106	348 ± 224
	moderat	51 (65)	28 (35)	47 (60)	41 ± 19	31 ± 16	38 ± 17	266 ± 149	194 ± 119	248 ± 138
Wegstrecke	moderat	40 (51)	35 (44)	39 (49)	31 ± 17	23 ± 13	29 ± 17	369 ± 315	144 ± 91	297 ± 264
Gesamtaktivität	hoch moderat	73 (92)	62 (78)	72 (91)	105 ± 75	41 ± 36	80 ± 52	1078 ± 878	326 ± 333	698 ± 535
Sitzzeit		79 (100)	79 (100)	79 (100)	315 ± 99	416 ± 95	360 ± 82			

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) dargestellt; n (%) = Anzahl der Patientinnen (Prozent); MET, Metabolisches Äquivalent; Min, Minuten; T, Messzeitpunkt

Pro Woche erreichten 84 % der Patientinnen insbesondere nach Abschluss der Therapie die Mindestanforderungen von 150 Minuten moderater oder 75 Minuten intensiver körperlicher Aktivität nicht mehr. Auch im Follow-up lag fast die Hälfte der

Patientinnen unter den Empfehlungen der WHO. In Tabelle 15 ist die Analyse des Aktivitätsverhaltens im Zeitverlauf hinsichtlich der WHO-Empfehlung von mindestens 600 MET-Minuten pro Woche körperlicher Aktivität dargestellt.

**Tab. 15. Aktivitätsverhalten der Brustkrebspatientinnen im Vergleich zur WHO-Empfehlung**

WHO-Empfehlung	T0	T1	T2
Erfüllt n (%)	48 (60.8)	13 (16.5)	42 (53.2)
Nicht erfüllt n (%)	31 (39.2)	66 (83.5)	37 (46.8)

### Schlussfolgerung

Die Studie verdeutlicht, dass Funktionseinschränkungen, unvorteilhafte Körperphysiologie, Symptome krebsbedingter Müdigkeit, Angst und Depression insbesondere nach medizinischer Intervention auftraten. In diesem Zusammenhang erfordern risikobehaftete Grenzwerte eine genaue Beobachtung über den Behandlungszeitraum hinaus, um einem weiteren Rückgang entgegenwirken zu können.

Die frühzeitige und valide Erfassung von behandlungsbedürftigen physischen, psychischen und sozialen Belastungen und Störungen sowie die Zuweisung von Patientinnen zu gesundheitsfördernden Interventionen stellen eine zentrale Aufgabe und Herausforderung für die Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstruktur dar.

Die systematische Beobachtung patientenorientierter Indikatoren war bei unterschiedlichen Behandlungsbedingungen in Bezug auf erfolgte Krebstherapien möglich. Die Assessmentverfahren erwiesen sich als sehr zeiteffizient mit guter Spezifität, um objektive Entwicklungen bei der Verlaufskontrolle zu erkennen.

Die Erfassung der Handkraft durch das Handkraftdynamometer und der Gehstrecke mithilfe des Sechs-Minuten-Gehtests sowie des Phasenwinkels durch die Bioimpedanzanalyse ist für onkologische Krankenschwestern oder Sport- und Physiotherapeuten leicht möglich, da keine spezielle Ausbildung zur Durchführung der einzelnen Testverfahren benötigt wird. Die erprobten Verfahren und portablen Geräte sind für den Einsatz im klinischen Setting geeignet. Diesbezüglich ist hervorzuheben,



dass Brustkrebspatientinnen, die Zytostatika erhalten, Schwierigkeiten bei der Durchführung komplexer Assessments haben können. Insbesondere Personen, die nicht bereit oder dazu in der Lage sind, anstrengendere Tests durchzuführen, könnten zukünftig von der routinemäßigen Erfassung der Patientensituation profitieren.

### **4.3 Krebsbehandlungsschemata und ihre Auswirkungen auf patientenberichtete Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der kognitiven Funktion.**

Schlüsselwörter: gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Funktion, Überleben, Unterstützung

#### Publikation 3

Der aufgeführte Artikel ist in der Originalfassung über den folgenden Link abrufbar:  
<https://doi.org/10.1186/s41687-022-00422-5>

Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., Wright, P. R., Heydenreich, M., Zermann, D-H., & Schulz, H. (2022). Cancer treatment regimens and their impact on the patient-reported outcome measures health-related quality of life and perceived cognitive function. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 6(1), 1-13. DOI: 10.1186/s41687-022-00422-5

Brustkrebs kann für die Betroffenen eine große Herausforderung darstellen. Kenntnisse über das körperliche Wohlbefinden, den sozial-emotionalen Status und die kognitive Funktion basierend auf den Krebsbehandlungsschemata können dazu beitragen, die onkologische Akutversorgung zu verbessern.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und kognitiven Funktion unter Verwendung der patientenbezogenen Endpunktmessungen (PROMs) FACT-B und FACT-Cog bei Frauen mit Brustkrebs vor und nach verschiedenen Brustkrebsbehandlungen zu erfassen und zu vergleichen (T0, T1). FACT-B und FACT-Cog sind in Tabelle 16 dargestellt.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Der Längsschnittvergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte einen signifikanten Haupteffekt (Zeit) für FACT-B und alle Subskalen außer für emotionales Wohlbefinden mit mittlerer bis großer Effektstärke. Bezüglich der Gruppenzuteilung (individuelle Gruppe) konnten nicht signifikante Effekte bei sozialem Wohlbefinden, emotionalem Wohlbefinden und funktionellem Wohlbefinden im Zeitverlauf aufgezeigt werden ( $p > 0,05$ ).

Die höchsten prozentualen Scorewert-Veränderungen wurden bei SCR (physisches Wohlbefinden -30 %, Brustkrebs-Subskala -20 %, soziales Wohlbefinden -15 %, funktionelles Wohlbefinden -20 %, FACT-B -19 %) im Vergleich zu S (physisches Wohlbefinden -12 %, Brustkrebs-Subskala -7 %, soziales Wohlbefinden -9 %, funktionelles Wohlbefinden -5 %, FACT-B -7 %) ermittelt.

Die vier Untersuchungsgruppen zeigten jeweils eine mehr als zehnpromtente Verringerung beim physischen Wohlbefinden. Bei SC, SCR und SR wurde eine Reduktion des funktionellen Wohlbefindens von mehr als 10 % festgestellt. Signifikante Interaktionseffekte (Gruppe x Zeit) in FACT-B, funktionelles Wohlbefinden, Brustkrebs-Subskala verdeutlichten eine stärkere Verschlechterung bei SC und SCR als bei SR und S. Dabei war die Effektstärke für die primäre Ergebnisvariable gering. Das durchschnittliche emotionale Wohlbefinden aller 79 Patientinnen von  $15,5 \pm 3,9$  Punkten repräsentierte etwa 65 % der maximal erreichbaren 24 Punkte nach der Diagnosestellung. Der FACT-B-Mittelwert aller Patientinnen zum Zeitpunkt T0 ( $114,0 \pm 13,0$ ) lag bei 73 % des Maximalwerts, der 148 Punkte umfasst. Bei T1 konnten nur noch 64 % ( $100,2 \pm 16,6$ ) erreicht werden.

#### **Kognitive Funktion**

Signifikante Haupteffekte im Zeitverlauf wurden für FACT-Cog, kognitive Beeinträchtigungen, Kommentare von anderen, kognitive Fähigkeiten, Auswirkungen der kognitiven Beeinträchtigungen auf die Lebensqualität mit mittlerer bis großer Effektstärke ermittelt. Es wurden keine signifikanten Effekte bei Frauen identifiziert, die als Behandlungsmaßnahme die chirurgische Therapie/Surgery (S Gruppe) erhielten.

Die höchsten durchschnittlichen Score-Veränderungen in Prozent wurden für die Gruppe mit chirurgischer/Surgery, Chemo-, Strahlentherapie (SCR) bei kognitiven Beeinträchtigungen -18 %, Kommentare von anderen -15 %, kognitiven Fähigkeiten -18 %, Auswirkungen der kognitiven Beeinträchtigungen auf die Lebensqualität -39 % und FACT-Cog -21 % im Vergleich zur chirurgischen Therapie/Surgery Gruppe (S) erkannt. Hier waren die prozentualen Veränderungen sehr gering mit kognitiven Beeinträchtigungen -2 %, Kommentare von anderen -2 %, kognitiven Fähigkeiten -2 %, Auswirkungen der kognitiven Beeinträchtigungen auf die Lebensqualität +2 % und FACT-Cog -1 %.

Eine signifikante Interaktion (Gruppe x Zeit) für FACT-Cog und alle Subskalen konnte aufgrund der erheblichen Reduktion bei SC und SCR im Vergleich zu SR und S ermittelt werden. Dabei traten mittlere bis große Effektstärken auf. Der FACT-Cog Mittelwert der gesamten Gruppe ( $117,3 \pm 14,6$ ) lag bei 89 % der maximal zu erreichenden Punktzahl zum Messzeitpunkt T0 (maximal erreichbare Punktzahl; 132) und nur noch bei 80 % bei der Abschlussmessung T1 (FACT-Cog  $104,9 \pm 14,7$ ).

Die Rücklaufquote betrug 71 %, wobei  $n = 85$  von  $n = 120$  Patientinnen die Einschlusskriterien erfüllten, jedoch die Fragebögen unvollständig ausfüllten ( $n = 7$ ), ihre Teilnahme an der Studie im Nachhinein zurückzogen ( $n = 28$ ) oder aus unterschiedlichen Gründen nicht nachuntersucht (T1) werden konnten ( $n = 6$  bei  $n = 85$  führte zu  $n = 79$ ). Die gemessene Reliabilität der verwendeten Fragebögen für die Stichprobe in dieser Untersuchung brachte eine gute bis sehr gute interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) für FACT B (0,76) und für FACT-COG (0,84) hervor.

Die daraus abgeleiteten Ergebnisse verdeutlichen eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität und kognitive Funktion in allen Gruppen mit den stärksten Auswirkungen bei SCR nach einer multimodularen Behandlung. Signifikante Interaktionseffekte (Unterschied zwischen den Gruppen) waren insbesondere bei funktionellem Wohlbefinden, Brustkrebs-Subskala, kognitiven Beeinträchtigungen, kognitiven Fähigkeiten, Auswirkungen der kognitiven Beeinträchtigungen auf die Lebensqualität vorhanden.

**Tab. 16. Patientenberichtete Endpunkte der Therapiegruppen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B) und Kognition (FACT-Cog), n = 79**

Variable	G	Mean (SD)		n	Change (%)	G T	F T	F G	F GxT	$\eta^2$ T	$\eta^2$ GxT
		T0	T1								
FACT-B (0-148)	SC	114.5 ± 13.9	98.8 ± 14.7	22	-13.2 ± 11.9	a	<b>82.62***</b>	0.17 <sup>NS</sup>	<b>4.12**</b>	0.52	0.14
	SCR	116.7 ± 12.1	94.8 ± 18.9	17	-18.6 ± 13.8	a					
	SR	113.5 ± 16.9	103.8 ± 19.2	27	-8.8 ± 8.6	a					
	S	111.4 ± 9.1	103.5 ± 13.4	13	-7.3 ± 7.5	a					
PWB (0-28)	SC	24.7 ± 2.1	19.8 ± 4.9	22	-19.5 ± 20.5	a	<b>70.47***</b>	1.35 <sup>NS</sup>	2.26 <sup>NS</sup>	0.48	0.08
	SCR	23.9 ± 2.9	16.8 ± 6.3	17	-29.7 ± 23.4	a					
	SR	24.0 ± 3.8	20.0 ± 5.2	27	-16.7 ± 17.0	a					
	S	24.1 ± 2.8	21.3 ± 4.1	13	-11.5 ± 12.9	a					
SWB (0-28)	SC	23.0 ± 3.4	20.2 ± 3.4	22	-11.5 ± 14.4	a	<b>36.35***</b>	0.86 <sup>NS</sup>	2.60 <sup>NS</sup>	0.33	0.09
	SCR	24.8 ± 3.0	21.0 ± 3.9	17	-15.3 ± 10.8	a					
	SR	22.4 ± 3.9	21.3 ± 5.0	27	-4.2 ± 20.1	a					
	S	21.8 ± 3.5	19.9 ± 5.0	13	-9.1 ± 17.2	a					
EWB (0-24)	SC	15.2 ± 4.8	15.7 ± 3.9	22	+7.7 ± 29.9		0.47 <sup>NS</sup>	0.09 <sup>NS</sup>	0.16 <sup>NS</sup>	0.00	0.00
	SCR	15.8 ± 3.1	15.7 ± 3.5	17	+0.7 ± 20.1						
	SR	15.1 ± 4.6	15.5 ± 4.9	27	+3.4 ± 22.2						
	S	15.9 ± 2.9	16.0 ± 2.5	13	+1.3 ± 8.2						
FWB (0-28)	SC	19.4 ± 6.5	15.7 ± 5.4	22	-16.7 ± 15.5	a	<b>51.36***</b>	0.33 <sup>NS</sup>	<b>3.25*</b>	0.41	0.12
	SCR	20.9 ± 5.2	16.1 ± 4.3	17	-19.8 ± 20.5	a					
	SR	20.0 ± 4.7	17.7 ± 4.4	27	-10.3 ± 11.9	a					
	S	18.8 ± 3.8	17.5 ± 3.3	13	-5.4 ± 12.5	a					
BCS (0-40)	SC	32.0 ± 3.5	27.5 ± 4.8	22	-14.1 ± 12.3	a	<b>76.11***</b>	1.03 <sup>NS</sup>	<b>3.98*</b>	0.50	0.13
	SCR	31.4 ± 4.4	25.2 ± 6.3	17	-19.7 ± 14.8	a					
	SR	32.0 ± 4.1	29.3 ± 5.5	27	-9.1 ± 10.7	a					
	S	30.8 ± 4.1	28.7 ± 5.0	13	-6.8 ± 10.6	a					
FACT-Cog (0-132)	SC	118.1 ± 13.4	100.4 ± 11.8	22	-14.9 ± 6.0	a	<b>168.53***</b>	1.64 <sup>NS</sup>	<b>27.93***</b>	0.69	0.53
	SCR	117.9 ± 11.8	93.6 ± 13.8	17	-20.5 ± 9.4	a					
	SR	116.3 ± 14.5	110.9 ± 18.4	27	-5.1 ± 6.6	a					
	S	116.9 ± 18.6	114.5 ± 14.9	13	-1.3 ± 6.5	a					
PCI (0-72)	SC	64.2 ± 10.0	56.7 ± 9.1	22	-11.6 ± 5.0	a	<b>118.70***</b>	1.09 <sup>NS</sup>	<b>15.07***</b>	0.61	0.38
	SCR	64.8 ± 7.4	52.9 ± 9.2	17	-18.1 ± 11.6	a					
	SR	64.5 ± 7.7	61.1 ± 9.8	27	-5.6 ± 7.1	a					
	S	64.5 ± 10.0	62.8 ± 8.3	13	-2.2 ± 7.1	a					
OTH (0-16)	SC	15.5 ± 1.0	13.7 ± 2.0	22	-11.9 ± 11.7	a	<b>55.83***</b>	1.14 <sup>NS</sup>	<b>10.82***</b>	0.43	0.30
	SCR	15.4 ± 1.5	13.1 ± 1.7	17	-15.0 ± 9.5	a					
	SR	15.6 ± 0.8	15.2 ± 0.9	27	-2.0 ± 5.7	a					
	S	15.7 ± 0.6	15.4 ± 1.0	13	-1.9 ± 5.1	a					
PCA (0-28)	SC	25.1 ± 3.2	20.6 ± 3.2	22	-17.2 ± 11.4	a	<b>91.45***</b>	0.76 <sup>NS</sup>	<b>17.40***</b>	0.55	0.41
	SCR	24.1 ± 3.2	19.6 ± 3.0	17	-18.4 ± 7.8	a					
	SR	23.4 ± 4.8	22.6 ± 5.1	27	-3.6 ± 8.3	a					
	S	24.2 ± 4.5	23.7 ± 4.0	13	-1.7 ± 6.7	a					
QoL (0-16)	SC	13.3 ± 2.8	9.3 ± 1.9	22	-28.2 ± 14.0	a	<b>85.35***</b>	1.44 <sup>NS</sup>	<b>22.49***</b>	0.53	0.47
	SCR	13.6 ± 2.6	8.0 ± 1.9	17	-39.2 ± 17.1	a					
	SR	12.8 ± 3.4	11.9 ± 4.2	27	-8.2 ± 20.1	a					
	S	12.5 ± 4.6	12.7 ± 3.0	13	+1.8 ± 14.6	a					

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); Change in percent (%) ± standard deviation (SD);

Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy, SCR; SC; SR; S; n, number of patients; NS, not significant; T, time; G, group; \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001; F-T, main effect for time group; F-G, main effect for group regardless of the time;

F-GxT, interaction between time and group; G-T, individual group for time; "a"; statistically significant effect for group \*;

FACT-B, Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast; BCS, Breast Cancer Subscale; EWB, Emotional Well-Being;

FWB, Functional Well-Being; PWB, Physical Well-Being; SWB, Social Well-Being;

FACT-Cog, Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Function; PCI, Perceived Cognitive Impairments;

OTH, Comments from Others; PCA, Perceived Cognitive Abilities; QoL, Impact of Perceived Cognitive Impairments on Quality of Life; a better HRQoL or PCF appears with higher scores

### **Schlussfolgerung**

Die wichtigsten Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass sich gesundheitsbezogene Lebensqualität und wahrgenommene kognitive Funktion hinsichtlich der jeweils erfolgten Krebstherapie bzw. im Bezug zur Gruppeneinteilung unterscheiden lassen. Basierend auf der empirischen Evidenz ist eine früh in die Brustkrebstherapie eingeleitete multidisziplinäre Unterstützung, insbesondere für Frauen, die sich einer Chemotherapie unterziehen, erforderlich.

Dabei sind supportive Therapien durch Sport-, Physio-, Ergo-, Musik-, Kunst-, Psychotherapeuten sowie Ernährungswissenschaftlern bereits während der Krebstherapie notwendig. Es scheint der interdisziplinäre Austausch und die Einbeziehung verschiedener Fachdisziplinen wichtig, um Entscheidungen im Bezug zu unterstützenden Maßnahmen und Behandlungsstrategien zu treffen.

Patientenberichtete Erfahrungen helfen, die subjektive Wahrnehmung von Symptomen, die Zufriedenheit mit der Versorgung und die Sicht der Erkrankten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Kognition besser zu beschreiben. Das Heranziehen dokumentierter Beeinträchtigungen könnte zur rechtzeitigen Risikostratifizierung führen und helfen, eine erfolgreiche Planung von Rehakonzepten zu realisieren.

### **Zusammenhangsanalyse (nicht veröffentlicht)**

Ergänzend zu den beiden zuletzt beschriebenen Publikationen wurde eine Korrelationsmatrix in Tabelle 17 erstellt. Dies dient dazu, lineare Zusammenhänge unabhängig von der Therapiegruppeneinteilung in den dokumentierten Zielparametern und Messzeitpunkten (T0, T1) zu identifizieren und zu visualisieren. Es wurde geprüft, in welcher Abhängigkeit die physischen und psychischen sowie sozial-emotionalen Faktoren zueinanderstanden.

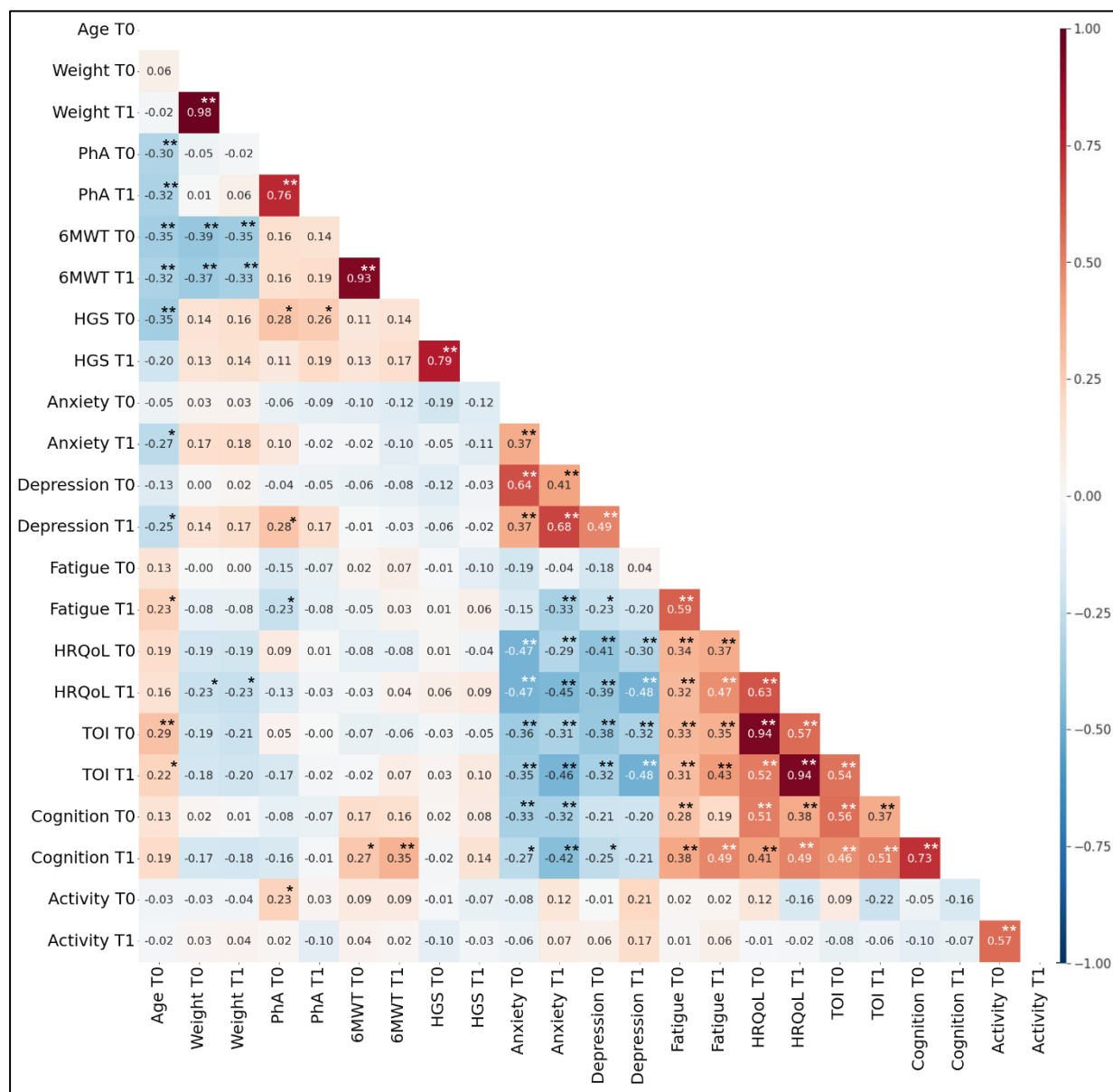
Aufgrund der Coronapandemie und der damit einhergehenden eingeschränkten Teilnahme an rehabilitativen Therapien wurden die Daten des Follow-ups (T2) nicht berücksichtigt.

Betrachtet wurden Alter, Gewicht, Sechs-Minuten-Gehstrecke, Handkraft, Phasenwinkel, Angst und Depressivität, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Kognition, körperliche Aktivität (MET-Minuten pro Woche) jeweils vor

und nach konventioneller Krebstherapie. Es wurden zudem physisches, funktionelles Wohlbefinden und brustkrebsspezifische Anliegen zu Schwellungen in Armen, Haarausfall, körperlicher Anziehung, Fraulichkeit, Gewichtsveränderung, Sorgen und Schmerzen durch den Einschluss des Trail Outcome Index mit in die Analyse einbezogen. Die Korrelationsanalyse verdeutlicht, dass signifikante und hoch signifikante Zusammenhänge zwischen den gegebenen physischen, psychischen und sozial-emotionalen Parametern bestanden. Wie zu erwarten, traten mit höherem Körpergewicht geringere zurückgelegte Distanzen im Gehstest auf. Ein höheres Lebensalter stand in Verbindung mit einem niedrigen Phasenwinkel, reduzierter Handkraft und verminderter Leistungsfähigkeit. Störungen der mentalen Verfassung mit hohen Punktwerten in der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ bei Angst und Depressivität nach Therapieabschluss kamen hingegen eher bei jüngeren Patientinnen vor. Dasselbe galt für die Fatigue Symptomatik und den Trail Outcome Index. Hier muss bedacht werden, dass schlechtere Zustände mit niedrigen Punktwerten in den Fragebögen erscheinen. Es lagen mit steigendem Alter höhere Scorewerte in den Fragebögen vor, die für eine gute gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Leistungsfähigkeit und weniger vorhandene krebsbedingte Müdigkeit stehen.

Die Ergebnisse deuten auf eine Wechselwirkung der einen Variablen auf die andere hin. Dabei scheint eine Beziehung zwischen physischen und psychischen sowie sozial-emotionalen Beeinträchtigungen zu bestehen. Auffällig war die Abhängigkeit der Kognition von körperlicher Leistungsfähigkeit, Angstzuständen, Depressivität, Fatiguesymptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Trail Outcome Index ( $p < 0.05$ ;  $p < 0,01$ ).

Tab. 17 Korrelationsmatrix der Brustkrebspatientinnen mittleren Alters, n = 79



Zusätzlich wurde die mittlere Änderung  $\Delta$  zwischen T0 – T1 der jeweiligen Messparameter ermittelt und in Tabelle 18 dargestellt. Unter anderem wird sichtbar, dass die Patientinnen ihre Gehstreckenleistung durchschnittlich um 30 Meter reduzierten. Bei der Kognition trat ein mittlerer Scoreverlust von -12,4 Punkten im Zeitverlauf auf. Die größten prozentualen Veränderungen lagen bei mentaler Verfassung, Fatigue und körperlicher Aktivität. Anschließend wurde eine Analyse durchgeführt, die das Ausmaß der Änderung (T0 – T1) korreliert und die lineare Abhängigkeit anzeigt (Tabelle 19).



**Tab. 18 Körpergewicht, physische Leistungsfähigkeit, mentale Verfassung, Fatigue, Lebensqualität, Kognition und Aktivität bei Brustkrebspatientinnen mittleren Alters, n = 79**

Variable	Mean (SD) T0	Mean (SD) T1	Mean (SD) T0 – T1	T0 – T1 Change (%)
Weight [kg]	73.3 ± 15.4	71.4 ± 15.4	-1.8 ± 2.9	-2.5 ± 4.1
PhA	5.6 ± 0.6	4.8 ± 0.5	-0.8 ± 0.4	-13.7 ± 6.5
6MWT	511.1 ± 57.2	481.0 ± 61.2	-30.1 ± 23.0	-6.0 ± 4.7
HGS	31.9 ± 4.1	28.0 ± 4.0	-3.9 ± 2.6	-12.0 ± 7.6
Anxiety	8.9 ± 3.5	11.0 ± 2.9	+2.1 ± 3.6	42.2 ± 63.0
Depression	6.8 ± 3.7	9.4 ± 3.4	+2.6 ± 3.6	81.3 ± 136.8
Fatigue	45.2 ± 3.6	35.5 ± 4.1	-9.7 ± 3.4	-21.4 ± 7.4
HRQoL	114.1 ± 13.8	100.4 ± 17.1	-13.7 ± 13.6	-11.9 ± 11.5
TOI	75.7 ± 9.8	64.0 ± 12.4	-11.7 ± 10.9	-15.2 ± 13.4
Cognition	117.2 ± 14.1	104.8 ± 16.7	-12.4 ± 11.7	-10.5 ± 10.0
Activity	1078.2 ± 877.8	326.3 ± 333.1	-751.9 ± 740.7	-54.1 ± 36.1

Signifikante Zusammenhänge bestanden zwischen Änderungen der Fatiguesymptomatik und schwacher Handkraft sowie Ängsten. Prägnant waren Korrelationen der Kognition und Phasenwinkel, körperlicher Leistungsfähigkeit, Handkraft, Fatigue, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Trail Outcome Index. Die veränderte körperliche Aktivität korrelierte mit Phasenwinkel, Lebensqualität und Trail Outcome Index. Eine Depressivität stand in signifikanter Abhängigkeit mit Trail Outcome Index und Angstzuständen.

**Tab. 19 Korrelationsmatrix zur Änderung im Zeitverlauf (T0 – T1) bei Brustkrebspatientinnen mittleren Alters, n = 79**

Variable (T0 - T1)	Δ PhA	Δ 6MWT	Δ HGS	Δ Anxiety	Δ Depression	Δ Fatigue	Δ HRQoL	Δ TOI	Δ Cognition	Δ Activity
Δ PhA										
Δ 6MWT	0.18									
Δ HGS	0.14	0.07								
Δ Anxiety	-0.20	-0.11	-0.19							
Δ Depression	-0.16	-0.00	-0.08	<b>0.48**</b>						
Δ Fatigue	0.18	0.14	<b>0.22*</b>	<b>-0.30**</b>	-0.18					
Δ HRQoL	<b>0.24*</b>	<b>0.24*</b>	0.12	-0.10	-0.20	0.18				
Δ TOI	<b>0.25*</b>	<b>0.26*</b>	0.15	-0.13	<b>-0.23*</b>	0.14	<b>0.97**</b>			
Δ Cognition	<b>0.30**</b>	<b>0.39**</b>	<b>0.25*</b>	-0.19	0.05	<b>0.33**</b>	<b>0.36**</b>	<b>0.33**</b>		
Δ Activity	<b>0.29*</b>	-0.04	0.16	-0.16	-0.20	0.03	<b>0.37**</b>	<b>0.39**</b>	0.20	

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01

#### **4.4 Eine prospektive Beobachtungsstudie junger Frauen, die sich einer konventionellen Brustkrebstherapie unterziehen und deren biopsychosoziales Profil (Pilotstudie)**

Schlüsselwörter: psychische Gesundheit, körperliche Funktionsfähigkeit, Überlebensfähigkeit

Publikation 4

Der aufgeführte Artikel ist in der Originalfassung über den folgenden Link abrufbar:

[https://journals.lww.com/rehabonc/Abstract/9000/A\\_Pro prospective\\_Observational\\_Pilot\\_Study\\_of\\_Young.99880.aspx](https://journals.lww.com/rehabonc/Abstract/9000/A_Pro prospective_Observational_Pilot_Study_of_Young.99880.aspx)

Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., Wright, P. R. & Schulz, H. (2022). A prospective observational pilot study of young women undergoing initial breast cancer treatment and their biopsychosocial profile. *Rehabilitation Oncology*, 6(1), 1-10. DOI: 10.1097/01.REO.0000000000000298

Rund 30 Prozent aller Brustkrebsfälle in Deutschland treten bei Frauen unter 50 Jahren auf (Barnes et al., 2016). In der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren ist ein Trend zu fortgeschrittenen Stadien (UICC) zu beobachten (Guo, Kuo, Shih, Giordano & Berenson, 2018; Katalinic, Eisemann, Kraywinkel, Noftz & Hübner, 2020). Im Vergleich zu älteren Patientinnen zeichnen sich ein erhöhtes Rezidivrisiko und eine geringere Überlebensrate ab (Fabiano et al., 2020; Fredholm et al., 2009; Gnerlich et al., 2009; Thomas et al., 2019). Für junge Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs liegen bisher nur wenige definierte wissenschaftliche Daten zu kritischen Werten des körperlichen Status in Kombination mit Angst, Depressivität, Fatigue und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor. Ziel der vorliegenden Studie war es, herauszufinden, inwieweit sich physische, psychologische, sozial-emotionale Parameter junger Frauen (< 50 Jahre) mit Brustkrebs unter Berücksichtigung biologischer/klinischer Faktoren verändern. Bei diesem Patientenkollektiv, das aus 19 Brustkrebspatientinnen mit einem Durchschnittsalter von  $42,8 \pm 5,4$  Jahren bestand, konnten klinische Charakteristika einschließlich erhaltener Therapiemaßnahmen zusammen mit körperlichen Leistungsparametern, bioelektrischen Impedanzparametern, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Angst und Depressivität sowie krebsbedingter Fatigue vor (T0) und nach (T1) initialer Brustkrebsbehandlung mit chirurgischer Therapie (n = 19), Chemo-

(n = 19) und Strahlentherapie (n = 15) aufgenommen und beleuchtet werden. Die Analyse der physischen Verfassung wird nachfolgend erläutert und ist in Tabelle 20 dargestellt.

### **Physische Messparameter und Prävalenz kritischer Werte**

Im statistischen Längsschnittvergleich ergaben sich hoch signifikante Unterschiede beim Körpergewicht und dem entsprechenden Body-Mass-Index. Es konnte festgestellt werden, dass die Patientinnen im Mittel 1,9 Kilogramm an Gewicht zunahmten und sich durchgängig im Stadium der Präadipositas befanden.

Bei der Sechs-Minuten-Gehstrecke, der Handgriffstärke und des Phasenwinkels waren höchst signifikante Reduktionen nach Therapieabschluss festzustellen.

Unter Berücksichtigung des mittleren Alters der Patientinnen von 42,8 Jahren lag die durchschnittliche Handgriffstärke mit 31,5 kg bei der Baseline-Untersuchung und nach Therapieabschluss mit 29,0 kg unterhalb des Mittelwertes (34,8 kg) der deutschen Referenzpopulation gesunder Frauen im Alter von 40 bis 44 Jahren und einer Körpergröße von 165 – 169 cm, was auf einen reduzierten Muskelkraftstatus der Studienteilnehmerinnen hinweist. Der kritische Schwellenwert von Steiber (2016) der Handkraft beträgt hier 28,6 kg und wurde insgesamt nicht unterschritten. Beim individuellen Vergleich konnten Patientinnen mit risikobehafteten Werten dennoch identifiziert werden. Dabei wiesen bereits 21 % der Frauen nach der Diagnose eine kritische Handgriffstärke auf. Nach Erhalt konventioneller Krebstherapien kam es hier zum prozentualen Anstieg auf 32 %.

Der gruppenspezifische Phasenwinkelwert aller 19 Patientinnen von 5,3 Grad bei Therapieabschluss konnte unterhalb des Referenzwertes von 6,09 Grad, gesunder Frauen in der Altersgruppe 40 – 49 Jahre mit einem Body-Mass-Index zwischen 25-30 kg/m<sup>2</sup>, zugeordnet werden. Auffällig war, dass die Phasenwinkelwerte bei 90 % der an Brustkrebs erkrankten Frauen vor Beginn der Krebsbehandlung noch als normal beziehungsweise durchschnittlich eingestuft werden konnten. Nach der onkologischen Behandlung lagen 42 % im kritischen Bereich unterhalb des normierten Schwellenwertes (Bosy-Westphal et al., 2006)

Bei 84 % der Patientinnen lag eine Gehstreckendistanz unterhalb der Risikoschwelle von Enright & Sherrill (1998) sowohl bei der Baseline-Untersuchung als auch nach der

Krebsbehandlung vor. Insgesamt konnte eine Reduktion der Sechs-Minuten-Gehstrecke von 15,2 Meter nach multimodaler Krebstherapie verzeichnet werden, was auf eine eingeschränkte Ausdauerleistungsfähigkeit hindeutete.

**Tab. 20. Körpergewicht, physische Leistungsfähigkeit, Bioelektrische Impedanz sowie die Prävalenz von kritischen Phasenwinkel-, Handkraft- und Sechs-Minuten-Gehstreckenwerten junger Brustkrebspatientinnen, n = 19**

Variable	T0	T1	p	Effect size
<b>Weight [kg]</b>	74.3 ± 21.3 (49.7 - 135.1) Q <sub>50</sub> : 66.3	76.2 ± 21.2 (52.0 - 138.0) Q <sub>50</sub> : 68.0	<sup>W</sup> 0.005**	r = 0.65
<b>Body Mass Index [kg m<sup>-2</sup>]</b>	26.5 ± 6.3 (19.6 - 42.6) Q <sub>50</sub> : 24.4	27.2 ± 6.3 (20.6 - 43.6) Q <sub>50</sub> : 25.6	<sup>W</sup> 0.005**	r = 0.65
<b>Resistance [R, Ohm]</b>	532.9 ± 68.6 (404.0 - 627.0) Q <sub>50</sub> : 542.0	511.5 ± 82.4 (402.0 - 644.0) Q <sub>50</sub> : 502.0	<sup>t</sup> 0.021*	d = 0.58
<b>Reactance [Xc, Ohm]</b>	55.7 ± 11.2 (36.0 - 80.0) Q <sub>50</sub> : 57.0	47.7 ± 10.8 (32.0 - 71.0) Q <sub>50</sub> : 48.0	<sup>t</sup> 0.001***	d = 2.09
<b>Phase Angle [°]</b>	5.9 ± 0.8 (4.4 - 7.7) Q <sub>50</sub> : 5.7	5.3 ± 0.7 (4.5 - 6.9) Q <sub>50</sub> : 5.1	<sup>t</sup> 0.001***	d = 1.46
<b>Hand Grip Strength [kg]</b>	31.5 ± 6.4 (24.0 - 47.0) Q <sub>50</sub> : 34.0	29.0 ± 5.2 (22.0 - 42.0) Q <sub>50</sub> : 30.0	<sup>t</sup> 0.001***	d = 1.22
<b>Six Minute Walk Test [m]</b>	537.4 ± 72.5 (427.0 - 700.0) Q <sub>50</sub> : 530.0	522.2 ± 74.1 (400.0 - 685.0) Q <sub>50</sub> : 500.0	<sup>t</sup> 0.001***	d = 1.30
<b>Phase Angle below risk threshold</b>	Yes = 2 (10.5)	Yes = 8 (42.1)		
<b>Hand Grip Strength below risk threshold</b>	Yes = 4 (21.1)	Yes = 6 (31.6)		
<b>Six Minute Walk Test below risk threshold</b>	Yes = 16 (84.2)	Yes = 16 (84.2)		

Data are expressed as means ± standard deviation; (minimum and maximum); Q<sub>50</sub>, median;

Ohm, Electrical Resistance; kg, Kilogram; m, Meter; °, Angular Degree; t, Paired Samples t-Test; W, Non-Parametric Wilcoxon Signed-Rank Test; \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001;

Risk thresholds are classified according to reference for Hand Grip Strength (Steiber, 2016), Phase Angle (Bosy-Westphal et al., 2006) and Six Minute Walk Test (Enright & Sherrill, 1998) and expressed as n, number of patients (percentage)

Wie bereits bei der Studienpopulation mittleren Alters (n = 79) wurde das Unterschreiten definierter Schwellenwerte für die 19 jüngeren Brustkrebspatientinnen

überprüft (Bosy-Westphal et al., 2006; Enright & Sherrill, 1998; Steiber, 2016). Es wurden Kreisdiagramme erstellt, die die numerische und prozentuale Veränderung im Längsschnitt darstellen (Abbildung 15).

Bereits bei Therapieantritt zeigten zwölf Patientinnen (63 %) genau einen risikobehafteten Grenzwert unterhalb des Schwellenwertes. Fünf Patientinnen (26 %) hatten zwei gleichzeitig auftretende kritische Parameter. Insgesamt wiesen nur 11 % beziehungsweise zwei der neu diagnostizierten Brustkrebspatientinnen keine Risikowerte auf. Das Auftreten von drei kritischen Werten konnte zu diesem Zeitpunkt nicht festgestellt werden.

Nach Therapieabschluss reduzierte sich die Anzahl der Patientinnen mit genau einem Risikoparameter auf 37 % (n = 7). Die Häufigkeit von Patientinnen mit einer zwei- (37 %) oder dreifachen (16 %) Belastung durch Phasenwinkel, Sechs-Minuten-Gehstrecke und Handkraft verzeichnete einen Anstieg. Somit konnte bei den meisten Patientinnen eine eingeschränkte physische Verfassung anhand des Vorliegens von mindestens einem Risikomarker 89 % (n = 17) festgestellt werden.

Zusätzlich konnte die Veränderung der Anzahl risikobehafteter Parameter in Handgriffstärke (Steiber, 2016), Phasenwinkel (Bosy-Westphal et al., 2006) und Sechs-Minuten-Gehtest (Enright & Sherrill, 1998) für 19 Patientinnen, die nicht älter als 49 Jahre waren, aufgezeigt werden. Nach Therapieabschluss zeigten insgesamt acht Patientinnen einen kritischen Phasenwinkelwert, sechs wiesen kritische Handkraftwerte auf und bei 16 konnte eine kritische Gehstreckenleistung identifiziert werden.

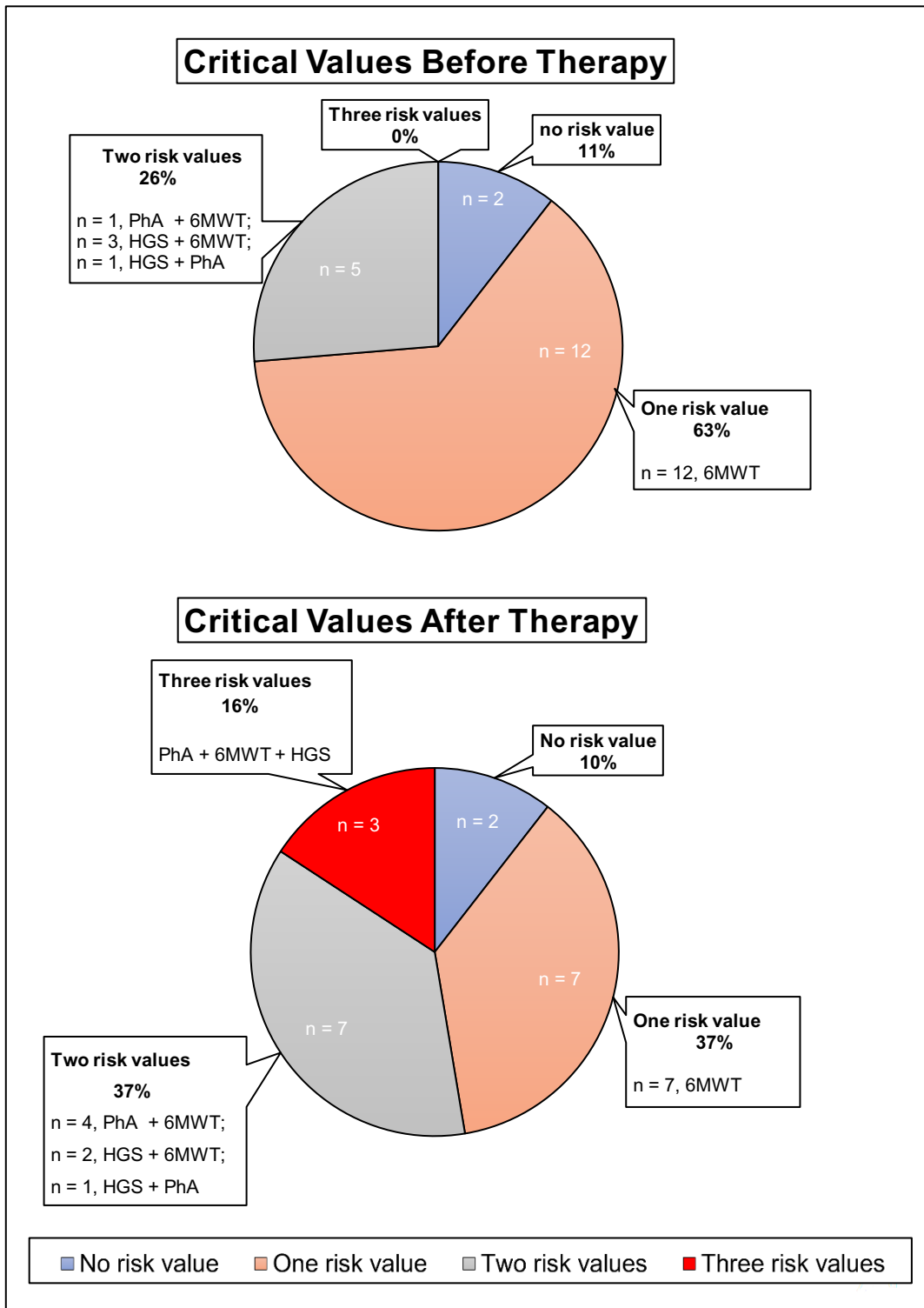


Abb. 15. Häufigkeit des Auftretens kritischer Werte bei jungen Brustkrebspatientinnen, n = 19

### **Untersuchung physischer und psychischer sowie sozial-emotionaler Parameter beider Studiengruppen, n = 98**

Durch die Zusammenführung beider Studienpopulationen im mittleren (n = 79) und jüngeren Alter (n = 19) konnte die Anzahl potenzieller Risikomarker für den Zeitraum nach dem Therapieabschluss (T1) analysiert werden. Von den insgesamt 98 Patientinnen zeigten 44 einen kritischen Phasenwinkelwert, 79 wiesen einen kritischen Gehstest auf und bei 34 konnte ein kritischer Handkraftwert festgestellt werden. In den vorliegenden Studien zeigte sich, dass Angst, Depressivität, Fatigue und eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zusammenhang mit einer Brustkrebserkrankung auftraten.

Der folgende Einschub ist nicht in der vorliegenden Publikation enthalten und nicht veröffentlicht, ist jedoch notwendig, um den Einfluss kritischer Handkraft-, Phasenwinkel-, und Gehstreckenwerte auf mentale Konstitution, Fatiguesymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu untersuchen (Tabelle 21). Ziel der Vierfeldertafel ist es, die Chance (Odds) zwischen kritischem Parameter und Befund aufzuzeigen. Für die Klassifizierung wurde das Vorhandensein von Befunden durch Punktwerte im unteren oder oberen Terzil im jeweiligen Fragebogen bestimmt (Findings = positive / negative). Darüber hinaus erfolgte eine Einteilung der Patientinnen je nachdem, ob ein kritischer Parameter vorlag oder nicht (Critical Value / Normal Value).

Es konnten signifikante Wahrscheinlichkeiten zwischen Gehstreckenleistung, Handkraft und einer Depressionssymptomatik festgestellt werden ( $p \leq 0,05$ ). Bei 31 Brustkrebspatientinnen, die eine risikobehaftete Gehstrecke aufwiesen, lag auch Depressivität vor. Bei weiteren 48 Patientinnen lag keine Depressionssymptomatik vor, obwohl ein kritischer Wert vorhanden war. Lediglich zwei Patientinnen hatten eine mentale Störung ohne vorliegenden Risikofaktor im Sechs-Minuten-Gehtest entwickelt. 17 Patientinnen wiesen keine Depressivität und keine kritische Distanz im Gehstest auf. Das bedeutet, die Chance (Odds) Depressivität zu entwickeln, war unter Patientinnen mit risikobehafteter Gehstrecke fast sechsmal höher als bei Patientinnen ohne dieses Merkmal.

Tab. 21. Vierfeldertafel beider Studiengruppen hinsichtlich potenzieller Risikofaktoren, n = 98

Variables		Findings		Total	Odds Ratios	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Yules Q
After Therapy		Positive	Negative					
<b>Anxiety</b>								
6MWT	Critical	n = 37	n = 42	n = 79	1.21	0.44	3.33	0.10
	Normal	n = 8	n = 11	n = 19	1.00			
	Total	n = 45	n = 53	n = 98				
<b>Depression</b>								
6MWT	Critical	n = 31	n = 48	n = 79	<b>5.49*</b>	<b>1.18</b>	<b>25.43</b>	<b>0.69</b>
	Normal	n = 2	n = 17	n = 19	1.00			
	Total	n = 33	n = 65	n = 98				
<b>Fatigue</b>								
6MWT	Critical	n = 35	n = 44	n = 79	1.36	0.49	3.83	0.15
	Normal	n = 7	n = 12	n = 19	1.00			
	Total	n = 42	n = 56	n = 98				
<b>HRQoL</b>								
6MWT	Critical	n = 32	n = 47	n = 79	1.91	0.62	5.82	0.31
	Normal	n = 5	n = 14	n = 19	1.00			
	Total	n = 37	n = 61	n = 98				
<b>Anxiety</b>								
HGS	Critical	n = 17	n = 17	n = 34	1.29	0.56	2.96	0.13
	Normal	n = 28	n = 36	n = 64	1.00			
	Total	n = 45	n = 53	n = 98				
<b>Depression</b>								
HGS	Critical	n = 16	n = 18	n = 34	<b>2.46*</b>	<b>1.03</b>	<b>5.88</b>	<b>0.42</b>
	Normal	n = 17	n = 47	n = 64	1.00			
	Total	n = 33	n = 65	n = 98				
<b>Fatigue</b>								
HGS	Critical	n = 12	n = 22	n = 34	0.64	0.26	1.46	-0.24
	Normal	n = 30	n = 34	n = 64	1.00			
	Total	n = 42	n = 56	n = 98				
<b>HRQoL</b>								
HGS	Critical	n = 12	n = 22	n = 34	0.85	0.36	2.02	-0.08
	Normal	n = 25	n = 39	n = 64	1.00			
	Total	n = 37	n = 61	n = 98				
<b>Anxiety</b>								
PhA	Critical	n = 25	n = 19	n = 44	2.24	0.99	5.04	0.38
	Normal	n = 20	n = 34	n = 54	1.00			
	Total	n = 45	n = 53	n = 98				
<b>Depression</b>								
PhA	Critical	n = 14	n = 30	n = 44	0.86	0.37	2.00	-0.08
	Normal	n = 19	n = 35	n = 54	1.00			
	Total	n = 33	n = 65	n = 98				
<b>Fatigue</b>								
PhA	Critical	n = 18	n = 26	n = 44	0.87	0.39	1.94	-0.07
	Normal	n = 24	n = 30	n = 54	1.00			
	Total	n = 42	n = 56	n = 98				
<b>HRQoL</b>								
PhA	Critical	n = 20	n = 24	n = 44	1.81	0.79	4.14	0.29
	Normal	n = 17	n = 37	n = 54	1.00			
	Total	n = 37	n = 61	n = 98				

Data is expressed as n, number of patients; lower HRQoL and Fatigue appears with lower scores; higher Anxiety and Depression appears with higher scores; CI, confidence interval; \*p < 0.05

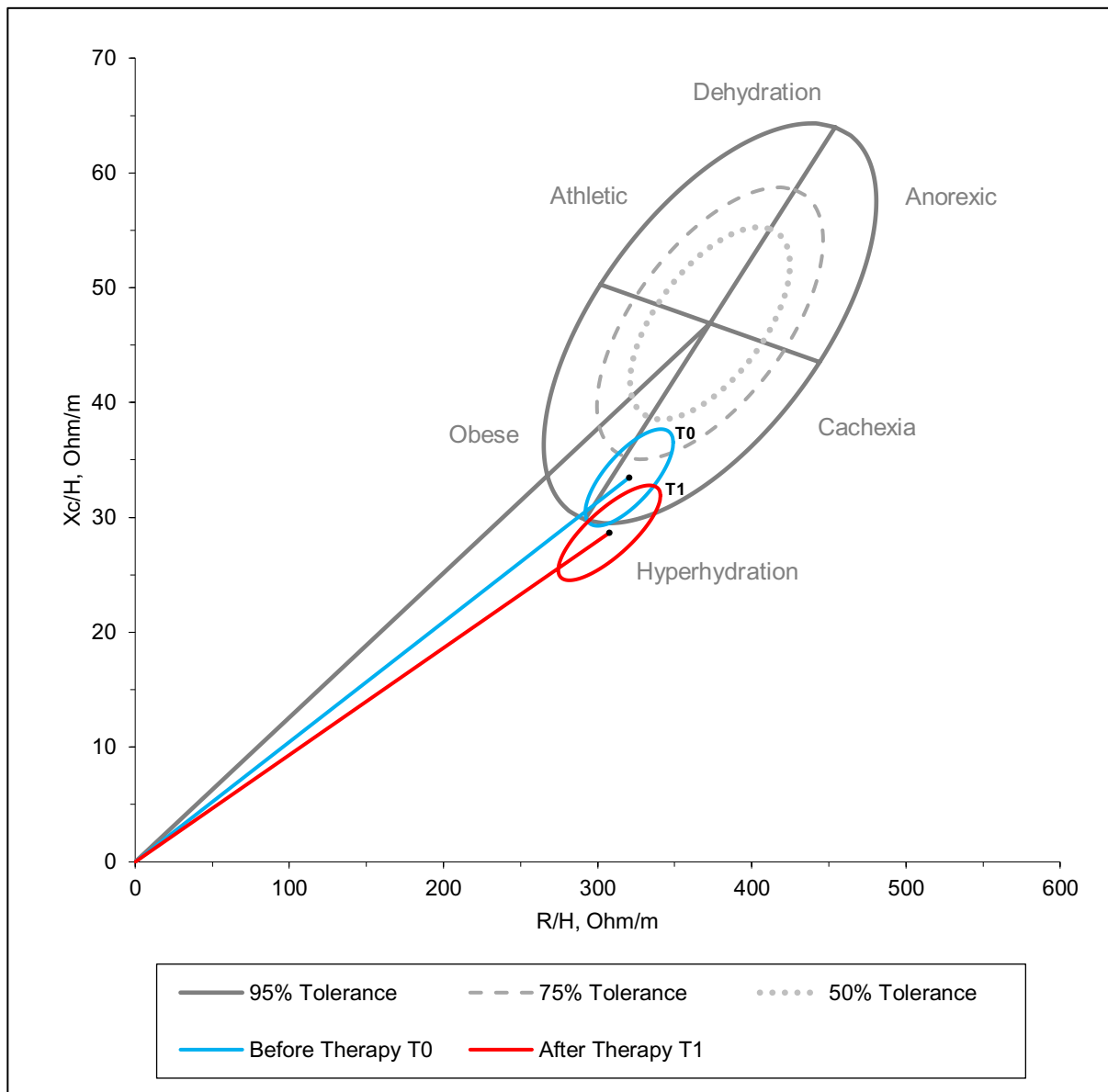


### **Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse**

Um die Marker des Phasenwinkels zu visualisieren, wurde in Abbildung 16 das Bioimpedanz Vektoranalyse-Muster mit RXc-Vektorgraphen und dazugehöriger 95 % Konfidenzellipsen junger Frauen mit Brustkrebs im Zeitverlauf basierend auf geschlechtsspezifischen 50 %-, 75 %- und 95 % Toleranzellipsen (grau) der Referenzpopulation (n = 1.625) (Piccoli et al., 2002) erstellt.

Das Optimum befindet sich im Zentrum im Bereich der 50 % und 75 % Toleranzellipsen. Bioimpedanzwerte, die außerhalb der 75 % Toleranzellipse liegen, beschreiben ein ungünstiges Verhältnis von Resistanz- und Reaktanzwerten. Niedrige Reaktanzwerte weisen auf eine verringerte dielektrische Masse des Zellgewebes beziehungsweise der Körperzellmasse hin. Die Reduktion von Resistanz führt zu einer Verkürzung der Vektoren und zeigt überschüssige Körperflüssigkeit an.

Zum Messzeitpunkt T0 befand sich die 95 % Konfidenzellipse des Impedanzvektors innerhalb der 75 % Toleranzellipse der Normdaten (Piccoli et al., 2002). Bei T1 driftete der Vektor aus der 75 % Toleranzellipse heraus in Richtung einer stärker ausgeprägten anormalen physiologischen Situation mit wahrscheinlichem Lymphödem. Insgesamt blieben die Vektoren im selben Quadranten, der auf Hyperhydratation hinweist. Anhand der grafischen Überlappung der 95 % Konfidenzellipsen der Vektoren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen T0 und T1 festgestellt werden.



**Abb. 16. Bioimpedanz Vektoranalyse-Muster junger Brustkrebspatientinnen, n = 19**

Zu sehen sind die  $RX_c$ -Vektorgraphen mit 95 % Konfidenzellipsen junger Brustkrebspatientinnen (< 50 Jahre) innerhalb der geschlechtsspezifischen Referenzdaten basierend auf 50 %-, 75 %- und 95 %-Toleranzellipsen (grau) im Längsschnitt vor (blau) und nach (rot) der Behandlung. Ein optimales Verhältnis der zugrundeliegenden Resistanz- und Reaktanzwerte befindet sich im Zentrum und ist gekennzeichnet durch die 50 % und 75 % Toleranzellipsen. Bioimpedanzwerte, die außerhalb der 75 % und 95 % Toleranzellipse der Referenzpopulation liegen, weisen auf ein ungünstiges physiologisches Verhältnis hin; R, Resistanz;  $X_c$ , Reaktanz; H, Körpergröße.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Fatigue-Symptomatik sowie Angst und Depressivität aus dem „Functional Assessment of Cancer Therapy Breast“, „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ und der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ werden nachfolgend erläutert und sind in Tabelle 22 dargestellt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Nach Therapieabschluss wurde eine höchst signifikante Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einschließlich aller Subskalen mit Ausnahme des emotionalen Wohlbefindens ( $p = 0,08$ ) festgestellt.

Beobachtet wurde eine Reduktion im Trial Outcome Index (-14,7 Punkte, -21 %), ermittelt durch physisches Wohlbefinden (-5,7 Punkte, -24 %), funktionelles Wohlbefinden (-2,9 Punkte, -17 %) und Brustkrebs-Subskala (-6,1 Punkte, -21 %).

### **Fatigue**

Eine signifikante Reduktion des FACIT-F-Scores ( $p < 0,001$ ) wurde beim Abschluss konventioneller Therapieverfahren inklusive chirurgischer-, Chemo-, Radiotherapie festgestellt. Die Gesamtpunktzahl nahm dabei im Mittel um 12 Punkte ab, was einer 30-prozentigen Verringerung entspricht.

### **Angstzustände und Depressivität**

Die Auswertung der erreichten Punkte der jeweiligen Angst- oder Depressionsskala konnte Aufschluss über die psychische Symptomatik liefern. Die Angstzustände zur Baseline-Untersuchung (Mittelwert  $10,2 \pm 4.5$ ) und bei Therapieabschluss (Mittelwert  $8,6 \pm 3.2$ ) lagen im Bereich von acht bis elf Punkten und konnten somit als „leicht erhöht“ klassifiziert werden. Dabei wurde eine signifikante Veränderung über den Zeitverlauf ( $p = 0,004$ ) erkannt. Die Depressivitätswerte bei T0 (Mittelwert  $7,2 \pm 5.6$ ) und T1 (Mittelwert  $7,4 \pm 4.2$ ) waren mit durchschnittlichen Werten unter acht Punkten als unauffällig beziehungsweise als „normal“ zu interpretieren.

Bei der individuellen Analyse der Angst und Depressivität konnten Patientinnen mit Punktwerten von 11 – 14 (moderat) und 15 – 21 Punkten (schwer) identifiziert werden (Stern, 2014). So zeigten 47 % der Patientinnen beeinträchtigende Angstzustände nach der Diagnosestellung. Diese konnten nochmals hinsichtlich ihrer Ausprägung in moderat (26 %) und schwer (21 %) aufgeschlüsselt werden.

Bei Beendigung der Therapie kam es zur Reduktion der Ausprägung. Jedoch gaben noch 27 % der Patientinnen an, unter Ängsten mit moderater (16 %) oder schwerer (11 %) Ausprägung zu leiden. 32 % der Patientinnen wiesen nach der Diagnose eine Depressivität mit moderater (21 %) oder schwerer (11 %) Ausprägung auf. Nach der Therapie trat insgesamt eine Reduktion der Depressivität auf. Zu diesem Zeitpunkt zeigten 22 % der Patientinnen moderate (11 %) oder schwere (11 %) Depressionssymptome.

**Tab. 22. Patientenberichtete Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B), Fatigue (FACIT-F), Angst und Depressivität (HADS), n = 19**

Variable	T0	T1	Change (%)	p	Effect size
<b>FACT-B</b> (0 – 156)	110.3 ± 17.0 (82.0 - 140.0) Q <sub>50</sub> : 111.0	91.4 ± 11.3 (72.0 - 112.0) Q <sub>50</sub> : 92.0	-17.4	<sup>t</sup> 0.001***	Cohen's d = 2.35
PWB (0 – 28)	24.3 ± 3.4 (15.0 - 28.0) Q <sub>50</sub> : 25.0	18.6 ± 3.4 (13.0 - 24.0) Q <sub>50</sub> : 18.0	-23.5	<sup>w</sup> 0.001***	r = 0.83
SWB (0 – 28)	23.4 ± 3.7 (15.1 - 28.0) Q <sub>50</sub> : 23.3	18.0 ± 3.6 (9.0 - 25.0) Q <sub>50</sub> : 18.0	-26.2	<sup>t</sup> 0.001***	Cohen's d = 2.26
EWB (0 – 24)	15.8 ± 5.1 (3.0 - 22.0) Q <sub>50</sub> : 16.0	17.0 ± 2.7 (11.0 - 21.0) Q <sub>50</sub> : 17.0	+ 7.6	<sup>t</sup> 0.087	
FWB (0 – 28)	17.5 ± 6.4 (6.0 - 27.0) Q <sub>50</sub> : 19.0	14.6 ± 4.7 (6.0 - 23.0) Q <sub>50</sub> : 15.0	-16.6	<sup>t</sup> 0.001***	Cohen's d = 0.98
BCS (0 – 48)	29.3 ± 4.4 (19.0 - 38.0) Q <sub>50</sub> : 29.0	23.2 ± 4.0 (17.0 - 32.0) Q <sub>50</sub> : 23.0	-20.8	<sup>t</sup> 0.001***	Cohen's d = 2.70
TOI (0 – 104)	71.1 ± 11.7 (50.0 - 92.0) Q <sub>50</sub> : 69.0	56.4 ± 7.9 (42.0 - 72.0) Q <sub>50</sub> : 57.0	-20.7	<sup>t</sup> 0.001***	Cohen's d = 2.55
FACT-G (0 – 108)	81.0 ± 14.2 (54.0-103.0) Q <sub>50</sub> : 82.0	68.2 ± 9.1 (51.0 - 81.0) Q <sub>50</sub> : 69.0	-15.8	<sup>t</sup> 0.001***	Cohen's d = 1.63
<b>FACIT-F</b> (0 – 52)	40.5 ± 7.9 (24.0 - 50.0) Q <sub>50</sub> : 43.0	28.5 ± 10.3 (17.0 - 48.0) Q <sub>50</sub> : 25.0	-29.6	<sup>t</sup> 0.001***	Cohen's d = 1.58
<b>HADS-A</b> (0 – 21)	10.2 ± 4.5 (3.0 - 19.0) Q <sub>50</sub> : 10.0	8.6 ± 3.2 (5.0 - 15.0) Q <sub>50</sub> : 8.0	-15.7	<sup>w</sup> 0.004**	r = 0.66
<b>HADS-D</b> (0 – 21)	7.2 ± 5.6 (0.0 - 19.0) Q <sub>50</sub> : 6.0	7.4 ± 4.2 (0.0 - 16.0) Q <sub>50</sub> : 7.0	+ 2.8	<sup>t</sup> 0.688	

Data are expressed as means ± standard deviation; (minimum and maximum); Q<sub>50</sub>, median; change in percent;

BCS, Breast Cancer Subscale; EWB, Emotional Well-Being; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-B, Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FWB, Functional Well-Being; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PWB, Physical Well-Being; SWB, Social Well-Being; TOI, Trial Outcome Index; \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001; t, Paired Sample t-Test; w, Non-Parametric Wilcoxon Signed-Rank Test;

### **Schlussfolgerung**

Die Hauptergebnisse der Studie belegten, dass junge Frauen mit Brustkrebs eine verringerte gesundheitsbezogene Lebensqualität und krebsbedingte Fatigue nach der Brustkrebsdiagnose mit signifikanter Verschlechterung nach der Behandlung aufwiesen. Damit einher ging ein erhöhtes Risiko für eine eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit aufgrund von kritischen Phasenwinkel-, Gehstest-, und Handkraftwerten. Darüber hinaus traten erlebte Angstzustände mit negativer Emotionalität auf.

Die Stärke dieser Untersuchung war die Erkenntnis, dass biopsychosoziale Profile von jungen Frauen mit Brustkrebs mithilfe durchgeführter Testverfahren erstellt werden können. Dabei ging es darum, die Bedürfnisse der Patientinnen ganzheitlich zu erfassen. Darüber hinaus kann die Etablierung der Verwendung von Assessmentverfahren zur Ermittlung patientenorientierter Indikatoren zu einem nutzbringenden Ansatz in der anschließenden onkologischen Rehabilitation führen. Die Orientierung an den vorliegenden Messparametern könnte prospektiv auch zu einer zielgerichteten Einleitung multidisziplinärer Unterstützung bereits nach der Diagnosestellung und im Behandlungsverlauf führen.

Um der Patientensituation entsprechende supportive Maßnahmen erstellen und einleiten zu können, scheint die Berücksichtigung der jeweiligen Krebstherapie und des -stadiums, anthropometrischer Daten sowie die Bestimmung des physischen und psychischen sozial-emotionalen Zustandes notwendig. Zusätzlich müssen geeignete Modalitäten wie etwa bewegungstherapeutische Programme einschließlich Kraft-, Ausdauertraining, deren Zeitpunkte für die Umsetzung sowie die daraus resultierenden Vorteile erforscht werden.

### **Zusammenhangsanalyse (nicht veröffentlicht)**

Ergänzend wurden Daten der zuletzt beschriebenen Publikation mit 19 Patientinnen mittels Korrelationsmatrix in Tabelle 23 dargestellt. Wie bereits bei der Studiengruppe mit 79 Patientinnen, wurden auch hier lineare Zusammenhänge in den dokumentierten Zielparametern und Messzeitpunkten (T0, T1) visualisiert. Da die jüngeren Patientinnen nicht alle Assessmentverfahren der vorliegenden Testbatterie absolvierten, wurde Alter, Gewicht, Sechs-Minuten-Gehstrecke, Handkraft, Phasenwinkel, Angst und Depressivität, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), physisches, funktionelles Wohlbefinden und brustkrebsspezifische Anliegen mittels Trail Outcome Index betrachtet.

Es kam zur Prüfung der Abhängigkeit von physischen und psychischen sowie sozial-emotionalen Faktoren zueinander. Bei den Variablen gilt, dass mit Ausnahme mentaler Störungen eine Reduzierung des Zustands mit niedrigen Messparametern und Punktwerten in den Fragebögen einhergehen. Es zeigte sich, dass eine ausgeprägtere Depressivität eher bei den älteren Patientinnen dieser Kohorte auftrat, welche zwischen 44 – 49 Jahre alt waren ( $p > 0,05$ ).

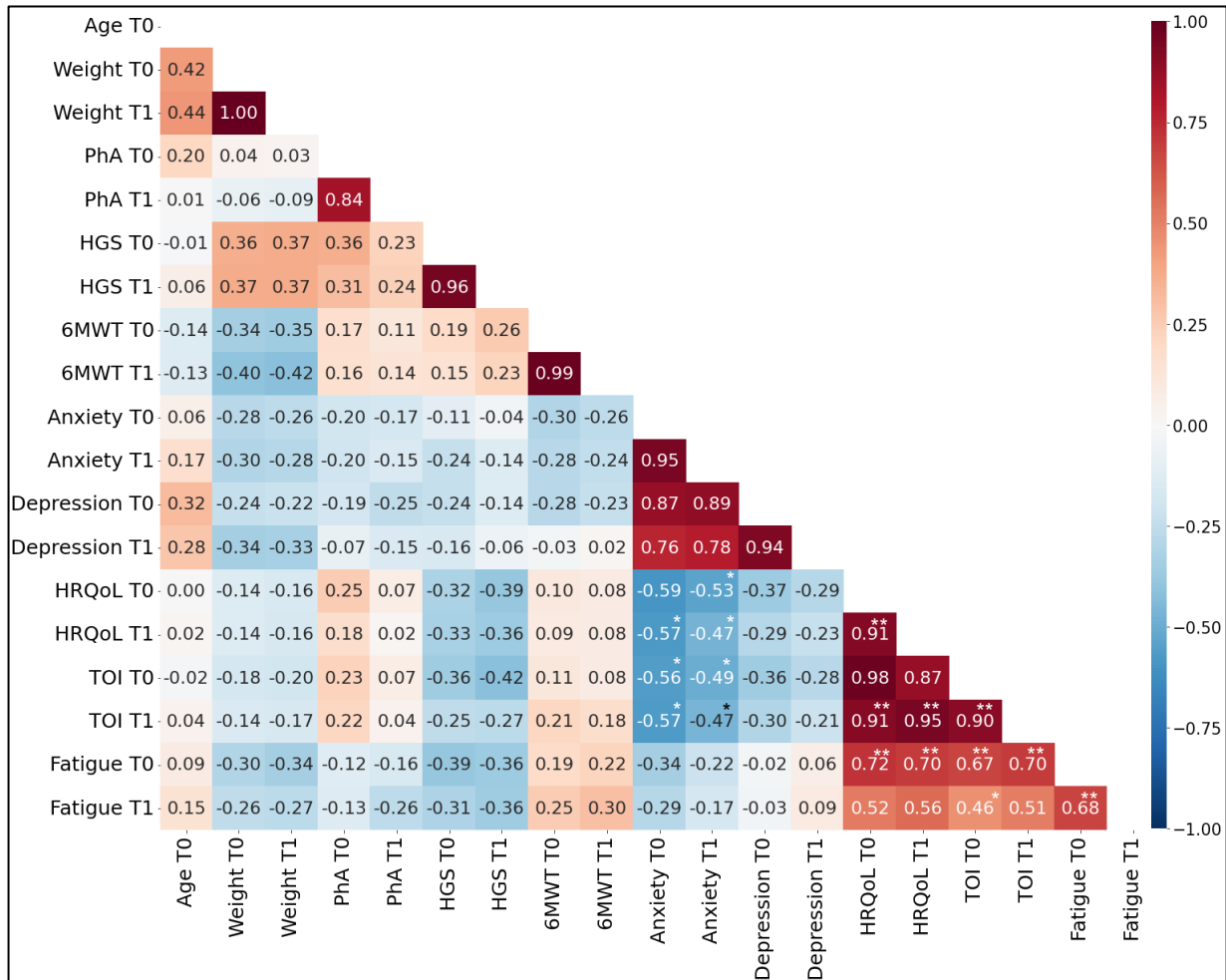
Das Körpergewicht stand in Verbindung mit besseren Handkraftwerten, geringeren Distanzen im Sechs-Minuten-Gehtest, weniger ausgeprägter Angst und Depressivität, reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität, schlechtem physischen, funktionellen Wohlbefinden und höheren brustkrebsspezifischen Beeinträchtigungen sowie einer stärkeren Fatigue-Symptomatik ( $p > 0,05$ ).

Bei den unter 50-jährigen Patientinnen wurden positive Zusammenhänge bei den körperlichen Parametern aus Sechs-Minuten-Gehtest, Bioimpedanzanalyse und Handkrafttest festgestellt ( $p > 0,05$ ). Dabei standen höhere Phasenwinkelwerte nach der Diagnosestellung auch für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität und einen vorteilhaften Trail Outcome Index sowie weniger vorhandene Ängste und Depressivität. Auch mit größeren, zurückgelegten Distanzen waren weniger mentale Störungen festzustellen ( $p > 0,05$ ).

Signifikante Effekte wurden vorrangig zwischen ausgeprägten Angst- und Depressivitätszuständen, schwerer krebsbedingter Müdigkeit, reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität und schlechtem Trail Outcome Index

identifiziert ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Eine starke wechselseitige Beziehung der einzelnen Variablen kann hier angenommen werden.

**Tab. 23. Korrelationsmatrix junger Brustkrebspatientinnen < 50 Jahre, n = 19**



Auch bei den jüngeren Brustkrebspatientinnen wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um zu analysieren, wie das Ausmaß der Änderung (T0 – T1) in Abhängigkeit zueinanderstand (Tabelle 24). Ein signifikanter Zusammenhang der Änderung bestand zwischen einer Depressionssymptomatik und Ängsten nach Beendigung der Therapie. Auffallend war die Verbindung zwischen Fatiguestatus und Trail Outcome Index. Mit einer ausgeprägteren Depressivität war das Vorliegen einer reduzierten Lebensqualität wahrscheinlicher ( $p > 0,05$ ).

**Tab. 24. Korrelationsmatrix zur Änderung im Zeitverlauf (T0 – T1) junger Brustkrebspatientinnen < 50 Jahre, n = 19**

Variable (T0 -T1)	Δ Weight	Δ PhA	Δ 6MWT	Δ HGS	Δ Anxiety	Δ Depression	Δ Fatigue	Δ HRQoL	Δ TOI
Δ Weight									
Δ PhA	0.09								
Δ 6MWT	- 0.17	0.26							
Δ HGS	- 0.32	0.29	0.21						
Δ Anxiety	- 0.14	- 0.07	- 0.17	0.11					
Δ Depression	- 0.14	- 0.05	- 0.10	- 0.33	<b>0.54*</b>				
Δ Fatigue	0.15	- 0.23	0.20	- 0.24	0.05	0.14			
Δ HRQoL	0.13	0.25	0.16	0.15	- 0.29	- 0.39	0.16		
Δ TOI	0.22	0.17	- 0.31	0.12	- 0.06	0.08	- 0.42	0.17	

\*p < 0.05



## 5 Diskussion

In der Diskussion werden die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studien interpretiert und analysiert. Es werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede **physischer und psychischer sowie sozial-emotionaler Effekte konventioneller Krebstherapien bei Brustkrebspatientinnen** dargestellt. In diesem Zusammenhang werden einige Möglichkeiten aufgezeigt, die dazu beitragen können, Brustkrebspatientinnen aktivierend und rehabilitativ besser zu versorgen, um eine berufliche und soziale Wiedereingliederung zu erleichtern und die Unabhängigkeit der Betroffenen zu fördern.

### **Feinmotorische Geschicklichkeit**

Basierend auf den gesammelten Untersuchungsdaten der Forschungsstudie konnte eine Analyse des Purdue Pegboard Tests bei Frauen mit Brustkrebs durchgeführt werden. Dabei stand das Ausmaß der veränderten neuropsychologischen Hand- und Fingerfunktion in direkter Abhängigkeit zum Krebsbehandlungsschema. Insbesondere nach pharmakologischer Therapie verdeutlichte sich ein ungünstiger Krankheitsverlauf mit gestörten sensomotorischen Funktionsabläufen im leistungsbasierten Purdue Pegboard Test. Leistungseinschränkungen waren durch eine Reduktion manueller Geschwindigkeit und Genauigkeit sowie der Auge-Hand-Koordination gekennzeichnet. Dabei besitzt eine gute Handfunktion einen hohen Einfluss auf die Bewältigung verschiedener Tätigkeiten wie etwa Schuhe binden, Knöpfe schließen oder Schreiben.

Es ist möglich, dass die stärksten Ausprägungen des prozentual ermittelten Leistungseinbruchs im Zeitverlauf innerhalb der Chemotherapie-exponierten Gruppen mit einer Neurotoxizität zusammenhängen, die neurologische Schäden verursacht, zur krebsbedingten kognitiven Beeinträchtigung beiträgt (Ahles et al., 2012; Ono et al., 2015) und interhemisphärische Transferdefizite beeinflusst (Tao et al., 2020). Bei einer Chemotherapie handelt es sich um eine systemische Behandlung, die im gesamten Körper wirkt, daher können sich Störungen durch eine Reihe von Symptomen und Beschwerden äußern. Mögliche Anzeichen sind brennende Schmerzen in den Händen und Füßen, oft verbunden mit einem unangenehmen Kribbeln und Sensibilitätsstörungen (Kaiser et al., 2020; Ortner, 2021).

Bei multimodaler Behandlung, das heißt durch eine gezielte Kombination aus Radio- und Chemotherapie, nutzt man die Radiosensibilisierung, bei der die Zytotoxizität der Strahlentherapie lokal im Tumorgewebe verstärkt wird. Dadurch können Entzündungsherde des Tumorgewebes (van der Willik et al., 2018), Veränderungen des Hormonspiegels (Underwood et al., 2018) und Störungen des Neurotransmitter-Stoffwechsels (Eshragh et al., 2017; Kohler et al., 2020) auftreten, die zur verstärkten Beeinträchtigung der motorischen Funktionsfähigkeit beitragen.

Kausale Rückschlüsse, die bei der Entwicklung neuropathischer Beschwerden beteiligt sein könnten, sind somit vielfältig. Die leistungsbasierten Ergebnisparameter des Purdue Pegboard Tests nach absolvierter multimodaler Krebstherapie (T1) ähneln denen von Brustkrebspatientinnen ( $n = 196$ ) deren adjuvante Chemotherapie mehr als 20 Jahre zurückliegt (Koppelmans et al., 2012). Folglich scheint das Management der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) immer noch besonders langwierig zu sein. Dabei führen taxanhaltige Chemotherapien mit Wirkstoffen wie Paclitaxel oder Docetaxel öfter zu schwerwiegenden Schädigungen der Nerven (S. J. Song et al., 2017; Schuler & Heller, 2017). Darüber hinaus kann die Lebensqualität so stark beeinträchtigt werden, dass eine Dosisreduktion erforderlich wird, welches ein potenziell höheres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko durch den Abbruch der initialen Krebsbehandlung entstehen lässt (Miltenburg & Boogerd, 2014).

Viele Jahre nach einer Chemotherapie berichten Frauen, noch immer unter einem Sensibilitätsverlust und Gleichgewichtsstörungen zu leiden. In schweren Fällen können Gangunsicherheiten auftreten mit daraus resultierenden Stürzen (Leiner & Koeppen, 2018; Gewandter et al., 2013).

Auch emotionaler Stress, Angst und Trauer, die mit einer Brustkrebsdiagnose verbunden sind, können eine Reduktion der Psychomotorik verursachen und die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit beeinflussen (O'Rourke, Halpern & Vaysman, 2020; Kesler et al., 2017; Tang et al., 2017). Bei Brustkrebspatientinnen wurde der Einfluss von Depressivität, Erschöpfung und geringem funktionellen Wohlbefinden auf kognitive Tests bereits nachgewiesen (Vearncombe et al., 2009).

Ein Monitoring der Leistungsfähigkeit findet in der Regel im Rahmen der onkologischen Therapie nicht statt, was das Aufspüren von Einbußen der Feinmotorik und die Schweregradbestimmung behindert. Die gestiegene Anzahl von

---

Krebsüberlebenden durch Fortschritte in der medizinischen Behandlung hat zu einer höheren Wahrscheinlichkeit von Komplikationen wie zum Beispiel neurologischen Störungen geführt (Bublak, 2015; Kanzawa-Lee et al., 2019).

Fest steht, dass Einschränkungen der Sensomotorik und kognitive Informationsverarbeitung die exekutive und soziale Funktionsfähigkeit beeinträchtigen und eine therapiebegleitende therapeutische Ausrichtung erfordern (Riaz et al., 2020). Von Vorteil wäre die kombinierte Prüfung der Nervenleitgeschwindigkeit und der feinmotorischen Geschicklichkeit (Timmins et al., 2020), um neurologische Komplikationen frühzeitig zu erkennen und daraufhin eine angemessene supportive Intervention rechtzeitig bereitzustellen. Die Krankheitslast kann durch das Tragen von Kühlhandschuhen oder -socken kurz vor Beginn bis nach dem Abschluss der intravenösen Gabe von Zytostatika verringert werden (Gaisser, 2020). Eine verminderte Durchblutung sorgt für eine limitierte Konzentration in Händen oder Füßen (Tsuyuki et al., 2016).

Das Purdue Pegboard Test Handbuch enthält detaillierte Anweisungen, Bewertungs- und Referenznormen für die gesamte Lebensspanne von 5 bis 89 Jahren (Agnew et al., 1988; Lafayette Instrument Company, 2021), was die Durchführung von Routineuntersuchungen in großen Zielgruppen ermöglicht. Onkologische Fachkräfte können das Assessment effizient anwenden. Aufgrund der Transportfähigkeit ist die Verwendung auch nach der Krebsbehandlung als Langzeit-Monitoring möglich. Die Prüfung der feinmotorischen Geschicklichkeit sollte als gängige Untersuchung in den Behandlungsprozess von Frauen mit Brustkrebs integriert werden.

### **Körperliche Leistungsfähigkeit**

Eine brusterhaltende Therapie ist in Deutschland für etwa 70 % der Patientinnen möglich und wurde auch in den vorliegenden Studienpopulationen als Operationstechnik am häufigsten angewendet (n = 66). Diese wurde meistens durch eine radiotherapeutische Behandlung ergänzt (n = 59). War eine brustschonende Operation nicht mehr möglich, erfolgte die Mastektomie (n = 28). Hierbei konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Lymphknoten der Achselhöhle (Axilladissektion) (n = 9) entfernt werden mussten, was zu Lymphabflussstörungen, Infektion der Wunde und Empfindungsstörungen führen kann (Fansa & Heitmann, 2018b; Klassen et al., 2017).

Die Folgen chirurgischer Eingriffe zur Entfernung des Tumors sind häufig lokale Schmerzen im Operationsbereich, Bewegungseinschränkungen der Schulter und ein Muskelkraftverlust (Günthert, Eicher & Biedermann, 2017; Hille-Betz et al., 2016; Lipps et al., 2019).

Innerhalb der Studien im DRK-Krankenhaus wurden wertvolle Parameter zur körperlichen Leistungsfähigkeit durch die Bestimmung der Handgriffstärke und der Sechs-Minuten-Gehstrecke bei Frauen mit Brustkrebs gewonnen. Die eingeschränkte maximale Handkraft deutete auf eine beeinträchtigte motorische Funktionalität hin, welche die Ausführung alltäglicher Aktivitäten wie z. B. die Fähigkeit, sich anzuziehen, Körperpflege oder kleine Gegenstände anzuheben die die Verwendung der betroffenen Extremität erfordern, erschwert (Celis-Morales et al., 2018; Wu, Wang, Liu & Zhang, 2017).

Es wurden schwerwiegende und anhaltende Beeinträchtigungen insbesondere bei Patientinnen, die einer Anthrazyklin-Taxanhaltigen Chemotherapie ausgesetzt waren, festgestellt. Die Untersuchung unterschiedlicher Krebsbehandlungsschemata verdeutlichte eine kontinuierliche Reduktion der isometrischen Handkraft und ließ Rückschlüsse auf eine unzureichende Fitness bei allen Therapiegruppen zu.

Die Handkraftmessung liefert daher Informationen über das Vorhandensein von Einschränkungen, die die selbstbestimmte Teilhabe am alltäglichen Leben erschwert. Kritische Handkraftwerte scheinen auch mit der Abnahme der körperlichen Belastbarkeit in Verbindung zu stehen. Als Folge tritt häufig eine erhöhte körperliche Immobilität und Dekonditionierung auf. Daraus resultieren wiederum langfristige Einbußen in der Lebensqualität der Betroffenen (Moreau et al., 2019; Scollard, 2018; Steiber, 2016).

Bei der Betrachtung der Risikoprofile der zusammengeführten Studiengruppen (n = 98) wurde festgestellt, dass eine schwache Handkraft die Chance eine Depressivität zu entwickeln verdoppelte oder sogar bei einer risikobehafteten Gehstrecke fast versechsfachte. Schon beim Ausüben leichter Tätigkeiten geraten Tumorpatientinnen in Atemnot und ein schneller Anstieg der Herzfrequenz wird festgestellt. Es entsteht ein sogenannter „Teufelskreis“, der mit mehreren gestörten Körperfunktionen wie einer Muskelatrophie und rascher Erschöpfung einhergeht (De Vries, Reif & Petermann, 2011; Prue, Rankin, Allen, Gracey & Cramp, 2006).

---

Die festgestellten Zusammenhänge vorliegender Studienparameter begünstigen die Annahme, dass physische, psychische und sozial-emotionale Faktoren in Abhängigkeit zueinander und wechselseitiger Beziehung stehen und sich gegenseitig beeinflussen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ausgeprägte Angstzustände und Depressivitätssymptome sowie krebsbedingte Müdigkeit einen körperlichen Leistungsabfall aufrechterhalten oder beständig verstärken.

Neben dem Lebensalter kann eine geringe Handkraft und körperliche Leistungsfähigkeit ein Prädiktor für ein höheres Sterblichkeitsrisiko bei Brustkrebserkrankten sein (But-Hadzic et al., 2021; M. Song et al., 2021; Zhuang et al., 2020). Bei der Fortführung der endokrinen Therapie mit Tamoxifen können Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Übelkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme, psychische Störungen, vaginale Blutungen sowie Thrombosen auftreten (Chan, Law, So, Chow & Waye, 2020), die über den in dieser Studie gewählten Zeitrahmen hinaus regelmäßig und engmaschig untersucht werden müssen. In diesem Zusammenhang sind Spätfolgen der Strahlentherapie wie Perikarditis und Myokarditis zu berücksichtigen (Chuy et al., 2019; Gulati & Mulvagh, 2018; Łapińska et al., 2012).

Der Sechs-Minuten-Gehtest diente als diagnostisches Mittel, um funktionelle Reserven im Therapieverlauf kontrollieren zu können. Die mittlere Gehstrecke von 511,1 m (T0), 481,0 m (T1) und 485,9 m (T2) für die Studiengruppe mit 79 Patientinnen repräsentierte eine kritische Ausdauerleistungsfähigkeit zu allen Messzeitpunkten. Anhand der Prüfung körperlicher Leistungsfähigkeit wurde deutlich, dass es den Patientinnen nicht gelang, zum Ausgangswert zurückzukehren und tendenziell ein weiterer Rückgang zu erwarten ist. Im Vergleich zu dieser Untersuchungsgruppe zeigten jüngere Patientinnen (n = 19) bereits nach der Diagnose (T0) eine höhere Anzahl an kritischen Werten unterhalb der Schwellenwerte (Enright & Sherrill, 1998; Steiber, 2016) für Handgriffstärke (21 %) und Sechs-Minuten-Gehtest (84 %). Möglicherweise sind die vor der Krebsbehandlung beobachteten niedrigen Marker auf bestimmte Lebensstilfaktoren (z. B. Ernährung, Bewegungsmangel, Rauchen, Alkoholkonsum) zurückzuführen, die auch das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen (S. H. B. Hashemi, Karimi & Mahboobi, 2014).

Die Auswertung des „Global Physical Activity Questionnaire`s“ zeigte, dass sich das Aktivitätslevel der vorliegenden Patientinnen in den einzelnen Lebensbereichen im Vorfeld der Diagnosestellung nicht wesentlich von Frauen aus der deutschen Bevölkerung unterschied. Jedoch schätzten die Patientinnen den Umfang ihrer körperlich aktiven Zeit im Mittel höher ein als Frauen aus dem DKV-Report 2018 (Froböse et al., 2018). Allerdings gaben von 79 befragten Brustkrebspatientinnen 6 (T0), 17 (T1) und 7 (T2) an, keiner körperlichen Aktivität nachzugehen. Durch die Einbeziehung der WHO-Empfehlung konnten zusätzliche Rückschlüsse auf ein Nichterreichen von mindestens 600 MET-Minuten pro Woche körperlicher Aktivität zu allen Messzeitpunkten der Studiengruppe gezogen werden.

Insbesondere während der akuten Krebstherapie reduzierten die meisten Patientinnen ihre körperliche Aktivität, was mit einem Verlust an Muskelmasse und einem reduzierten täglichen Energieverbrauch verbunden war (Huy, Schmidt, Vrieling, Chang-Claude & Steindorf, 2012). Empfehlenswert ist der zusätzliche Einsatz von objektiven Messverfahren zur Beurteilung der körperlichen Aktivität wie zum Beispiel die Akzelerometrie (Wagoner et al., 2019). In Anbetracht der Studienergebnisse kann sich ein unzureichendes Bewegungsverhalten negativ in leistungsbasierten und in patientenberichteten psychosozialen Parametern widerspiegeln.

### **Bioelektrische Impedanz**

Unter Verwendung der Bioimpedanzanalyse als nicht-invasive Technik zur Bewertung des prognostisch relevanten Phasenwinkels konnten nicht von der Norm abweichende Durchschnittswerte vor Antritt der Krebsbehandlung bei den vorliegenden Patientinnen festgestellt werden. Nach dem Abschluss der Brustkrebsbehandlung und beim Follow-up kam es zu Veränderungen von Parametern der Bioelektrischen Impedanzanalyse unterhalb der veröffentlichten und definierten Risikoschwelle (fünfte Perzentile) (Bosy-Westphal et al., 2006).

Die signifikanten Veränderungen der untersuchten Bioimpedanzparameter, Resistanz, Reaktanz und Phasenwinkel lassen sich nach einer chemo- und radiotherapeutischen Behandlung erkennen und stehen möglicherweise in Verbindung mit einem Abbau der Zellfunktion und dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Weitere Arbeiten unterstützen das Heranziehen des Phasenwinkels und der Bioelektrischen Impedanz-Vektoranalyse zur Identifizierung von Risikopatienten (Norman, Stobäus, Pirlich &

Bosy-Westphal, 2012; Paiva et al., 2011). Das Unterschreiten normierter Referenzphasenwinkelwerte könnte ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei onkologischen Patienten darstellen (Feliciano et al., 2020; Gupta et al., 2008; Lee, Lee, Yang, Kim & Choi, 2014; Norman et al., 2010; Norman et al., 2015).

Die interindividuelle Variabilität von Resistanz und Reaktanz wird durch mehrere Faktoren bestimmt. Hauptsächlich sind bei gesunden Personen die Determinanten Alter, Geschlecht und Körpermasse entscheidend. Mit steigendem Alter kommt es zur Abnahme der Skelettmuskulatur und somit zu einer Verringerung von Reaktanz. Zudem sinkt der Anteil des Körperwassers und gleichzeitig erhöht sich der Körperfettanteil, was Resistanz ansteigen lässt. Deshalb ist der Phasenwinkel eher positiv mit Reaktanz und negativ mit Resistanz assoziiert. Einen weiteren Einflussfaktor stellt der BMI dar. Je höher der BMI, desto mehr Körperzellmasse in Form von Fett- und Muskelzellen ist vorhanden, welches zu größeren Reaktanzwerten führt (Dittmar, 2003; Norman et al., 2012; Stobäus et al., 2010).

Die extrazelluläre Masse bildet zusammen mit der Muskel- und Organmasse beziehungsweise Körperzellmasse die fettfreie Masse. Zur extrazellulären Masse zählen Lymphe, Knochen, Knorpel, Blutplasma und Sehnen sowie weitere Flüssigkeiten in den Räumen zwischen den Muskel- und Organzellen. Bei der Bioimpedanzmessung fließt der Messstrom hauptsächlich durch die fettfreie Masse. Ein Teil geht durch die extrazelluläre Masse und ein anderer Teil durch die Körperzellmasse (Barbosa-Silva & Barros, 2005; Naranjo-Hernández et al., 2019).

Bei den Probandenkollektiven der Studien mit jüngeren ( $n = 19$ ) und älteren ( $n = 79$ ) Brustkrebspatientinnen kam es zu einer anormalen Physiologie, insbesondere unmittelbar nach Behandlung mit chirurgischer Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie und/oder Bestrahlung. Eine Vektorenverschiebung außerhalb der 75 % und 95 % Toleranzellipsen der Referenzpopulation ( $n = 1\ 625$ ) (Piccoli et al., 2002) trat ein. Dadurch ließen die RXc-Vektorgraphen der Therapiegruppen eine Zuordnung im Quadranten, der auf Hyperhydration hinweist, zu.

Die verringerte Körperzellmasse (Reaktanz) und die erhöhte extrazelluläre Masse (Resistenz) führten zur Reduktion des Phasenwinkels. Die signifikante Veränderung von Reaktanz stellt den Widerstandseffekt dar, der von den Gewebeschnittstellen und

Zellmembranen erzeugt wird, was auf eine Verringerung der Zellmembranfunktion und eine reduzierte Anzahl von intakten Zellen hindeutet.

Die Chemotherapie löst vermutlich Entzündungsprozesse aus, die den Stoffwechselhaushalt im Körper konstant und nachhaltiger als bei einer Radiotherapie stören. Langfristig können chronisch gestörte Zellprozesse zu Schädigungen des Erbguts führen und das Risiko, erneut an Krebs zu erkranken, erhöhen (Dostert, Grusdat, Letellier & Brenner, 2019; Quante, Strahwald, Fischer & Kiechle, 2018).

Es kommt zu einer relativen Erhöhung des Anteils des extrazellulären Wassers durch eine verstärkte Hydratation der fettfreien Masse. Resistanz, als Marker der Durchflussbeschränkung oder dem Strömungsverhalten im elektrischen Stromfeld des menschlichen Körpers, impliziert einen höheren Körperwasseranteil, der nur noch unzureichend abgebaut und vermindert zwischen den extra- und intrazellulären Kompartimenten diffundiert (Barbosa-Silva & Barros, 2005; Bosy-Westphal et al., 2006; Naranjo-Hernández et al., 2019). Die beobachteten Parameter können auf vermeintliche, nicht klinisch bestätigte sekundäre Lymphödeme zurückzuführen sein (Choi et al., 2001; Cormier et al., 2010; Feliciano et al., 2020).

Auch in anderen Studien wurde die Ansammlung von Lymphflüssigkeit bei Frauen, die eine brusterhaltende Operation mit anschließender Strahlentherapie ausgesetzt waren, nachgewiesen. Diese werden mit Vernarbungen der Lymphbahnen in Verbindung gebracht, die die Funktion der Lymphe beeinträchtigen können und somit den Abtransport von Flüssigkeitsansammlung im Gewebe stören (Zou et al., 2018; Cormier et al., 2010; Ganju et al., 2019; Lawenda, Mondry & Johnstone, 2009). Grundsätzlich sollte die Strahlendosis und -dauer möglichst so gewählt werden, dass das Tumorgewebe effektiv zerstört, aber das umliegende Gewebe möglichst wenig belastet wird. Im Vergleich zu den pharmakologischen Therapiegruppen zeigte die Studiengruppe nach erfolgter chirurgischer Therapie/Surgery mit ergänzender Strahlentherapie im Follow-up die stärkste Annäherung an die Resistanz- und Reaktanzwerte, welche nach der Diagnosestellung festgestellt wurden. Dieser Effekt kann möglicherweise auf die lokal wirkende Strahlendosis zurückzuführen sein, die Tumorgewebe effektiv zerstört und umliegendes Gewebe wenig belastet. Dadurch konnte womöglich nach Abschluss der Behandlungen eine Erholung und Regeneration stattfinden.



Die Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse kann Risikopatienten identifizieren und das Auftreten von Anomalien erklären. In Verbindung mit der Bioelektrischen Impedanzanalyse bei klinischer Verwendung ist die Bestimmung der Genesung und des Rehabilitationsbedarfs möglich. Ergänzend können zirkadiane Rhythmen beziehungsweise biologische Schlaf-Wach-Zyklen und Tag-zu-Tag-Varianzen kausale Rückschlüsse auf die unzureichende Nahrungsaufnahme und die täglichen Schlaf- und Aktivitätsmuster ermöglichen (A. M. Berger, Wielgus, Hertzog, Fischer & Farr, 2010; Taetzsch et al., 2021).

Grundsätzlich können einzelne Körperkompartimente bestimmt werden. Ermöglicht wird die Berechnung durch Rohwerte der Resistanz und Reaktanz und die in das Bioimpedanzanalyse-Gerät einzugebenden Messgrößen Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße sowie gerätinterne Formeln. Es existieren mittlerweile zahlreiche Regressionsgleichungen, allerdings mit sehr unterschiedlichem Erfolg hinsichtlich der Genauigkeit bei der Bestimmung von Körperwasser, Fett- und Muskelmasse (Kyle et al., 2004a; Mialich, Sicchieri & Junior, 2014; Norman et al., 2012).

Desweiteren können die bis dato zur Verfügung stehenden Referenzpopulationen mit oft großen Unterschieden in Lebensalter, Gewicht und Anzahl zu einer nicht optimalen Einordnung und Klassifizierung in zur Verfügung stehende bivariate Perzentilen mit typischen 50 %, 75 % und 95 % Toleranzellipsen führen (Wells, Williams, Quek & Fewtrell, 2019). Bei der Erstellung einer spezifischen Referenzpopulation beziehungsweise eines Bioelektrischen Impedanz-Vektoranalyse-Musters sollten Parameter von Patientinnen nach Abschluss konventioneller Krebstherapien mit Berücksichtigung der betroffenen Körperseiten einfließen. Dadurch könnten Patientinnen mit Pathologien wie etwa Flüssigkeitsstörungen in der klinischen Praxis effektiv identifiziert werden (Lim, Han, Kim & Park, 2019).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Bundesregierung hat 2013 im Rahmen des Nationalen Krebsplans das „Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister“ (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz) verabschiedet. Schwerpunktmäßig wird eine stärkere Ausrichtung der onkologischen Versorgung auf die Bedürfnisse der Betroffenen und eine Verbesserung des Angebotes der

---

Patienteninformation angestrebt (Bruns, 2020; Bundesministerium für Gesundheit, 2017; Helou, 2014).

Unterstützend wird seit 2014 die Einbeziehung der Patientenperspektive durch die Implementierung von validen Screening-Instrumenten im klinischen Routinebetrieb zur Sicherstellung einer ökonomisierten Versorgung in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ eingefordert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; Schleicher & Eglau, 2021; Weis, Röttger, Blettner & von Saalfeld, 2019).

In den vorliegenden Studien erfolgte eine systematische Beobachtung der Lebensqualität bei unterschiedlichen Behandlungsbedingungen und bei Patientinnen mit mittlerem und jüngerem Alter. Insgesamt zeigte das „Functional Assessment of Cancer Therapy Breast“ eine gute interne Konsistenz und konnte erfolgreich in den Ablauf integriert werden, erforderte jedoch zusätzlichen personellen und zeitlichen Aufwand. Es konnte eine geeignete Umsetzbarkeit und Verlässlichkeit nachgewiesen werden. Bei der Befragung wurde eine hohe Akzeptanz der Patientinnen gegenüber dem Screening festgestellt.

Die vorliegenden Studienergebnisse verstärken die Annahme, dass insbesondere eine Chemotherapie mit anschließender radiotherapeutischer Behandlung zu reduziertem körperlichen, funktionellem Wohlbefinden, unerfüllten sexuellen Bedürfnissen sowie schwerwiegenden brustkrebsspezifischen Einschränkungen führen. Insbesondere die signifikante Abnahme der Brustkrebs-Subskala ging mit der Unfähigkeit einher, sich wie eine Frau zu fühlen (Biglia et al., 2010; Hwang, Chang & Park, 2013). Außerdem kam es hier zu Unzufriedenheit durch Gewichtsveränderungen, Haarausfall sowie Schwellungen und Empfindungsstörungen in spezifischen Körperbereichen.

Ein niedrigeres physisches Wohlbefinden nach der Therapie (T1) war mit Schmerzen, Energiemangel, Krankheit, der Notwendigkeit Ruhezeiten im Bett zu verbringen, verbunden und stand im Zusammenhang mit allen aufgeführten Behandlungen. Die Analyse einzelner Items des „Functional Assessment of Cancer Therapy Breast“ zeigte signifikant reduziertes, subjektiv wahrgenommenes funktionales Wohlbefinden.

Es fiel den Patientinnen schwer, die Brustkrebserkrankung zu akzeptieren. Zugleich war es ihnen unmöglich zu arbeiten (einschließlich der Arbeit zu Hause), gut zu

schlafen oder tägliche Aktivitäten zu genießen. Die Studienteilnehmerinnen erfuhren fehlende Kommunikation und mangelnde Unterstützung von der Familie, Freunden oder dem Partner im Laufe des Behandlungsprozesses, und das spiegelte sich im mangelnden sozialen Wohlbefinden wider. Nach Auswertung der vorliegenden Daten könnte die Möglichkeit, über die Erkrankung sprechen zu können, sich als Erleichterung herausstellen. Um Problemen vorzubeugen, wäre eine informative Beratung, kurz nach Beginn der Behandlung von einer Krankenschwester oder dem behandelnden Onkologen, über die Auswirkungen der bevorstehenden Therapie auf Intimität und Sexualität sowie die Etablierung von Gesprächsgruppen hilfreich.

Die Untersuchung unterschiedlicher Behandlungsmodalitäten führte zu differenzierter Befundung der Patientensituation. Neben den pharmakologischen Therapiegruppen spiegelten sich auch bei der chirurgischen Therapie/Surgery Gruppe ohne weiterführende medizinische Intervention sozial-emotionale Krisen, Rezidivängste, Unzufriedenheit mit dem Körperbild in niedrigen Werten im „Functional Assessment of Cancer Therapy Breast“ wider.

Der Verlust der Hoffnung im Kampf gegen die Krankheit, die Ungewissheit, wie man diese bewältigt und Gefühle von Traurigkeit führten zu einer Störung des emotionalen Wohlbefindens. Ein niedriges emotionales Wohlbefinden wurde insbesondere vor dem Beginn der konventionellen Krebsbehandlung bei allen Alters- und Therapiegruppen im Bereich von 15 Punkten erfasst. Im Vergleich von zur Verfügung stehenden Referenzparametern aus der allgemeinen nordamerikanischen Bevölkerung ( $n = 1075$ ) mit einem mittleren emotionalen Wohlbefinden von 19,9 Punkten im Alter von 45,9 Jahren und bevölkerungsbasierter Daten 19,0 Punkten von Frauen im Alter von  $49,3 \pm 16,8$  Jahren ( $n = 447$ ) aus einer österreichischen Population wurden die festgestellten Werte stark unterschritten. (Brucker, Yost, Cashy, Webster & Cella, 2005; Holzner et al., 2004).

Eine Verringerung in den jeweiligen „Functional Assessment of Cancer Therapy Breast“-Subskalen um 2 – 3 Punkten gilt als bedeutsame Veränderung, die von den Patientinnen als gesundheitsschädigend empfunden wird und Modifikationen der Therapie erfordern (Eton et al., 2004; Webster, Cella & Yost, 2003). Grundsätzlich spielen die Wahrnehmung und Bewertung der eigenen Erscheinung eine entscheidende Rolle im Leben einer Frau. Der Verlust der Brust ist mit dem

Selbstwertgefühl verknüpft und kann insbesondere bei jüngeren Frauen zur Unzufriedenheit mit sich selbst führen (Paterson, Lengacher, Donovan, Kip & Tofthagen, 2016; Spatuzzi et al., 2016).

Sport-, Physio-, Ergo-, Musik- Psycho- und Kunsttherapeuten sollten nach der Testung in multidisziplinären Tumorkonferenzen gemeinsam mit den behandelnden Onkologen und Krankenschwestern über unterstützende Maßnahmen für die Patientinnen entscheiden. Der Austausch über bewährte Verfahren bei der onkologischen Versorgung ist multifaktoriell und erfordert zusätzliche Anstrengungen bei der Koordinierung, Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen den Gesundheitsdienstleistern (Knötgen, 2021; Prades, Remue, Van Hoof & Borrás, 2015).

Die Subskalenwerte des „Functional Assessment of Cancer Therapy Breast“ könnten für die Erstellung von sporttherapeutischen Einheiten dienen, um vorhandene körperliche, soziale/familiäre, emotionale und funktionelle sowie brustkrebsspezifische Beeinträchtigungen zu adressieren und auszugleichen. Obwohl das Bewusstsein für die Registrierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen in wissenschaftlichen Studien wächst, ist die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch nicht Teil der onkologischen Praxis (Maratia, Cedillo & Rejas, 2016; Mensah, Graeven & Wesselmann, 2017; Pappot et al., 2021). Dies führt zu der Annahme, dass eine mangelnde Transparenz und Lücke bei der Erfassung von Erfahrungen im Behandlungsprozess vorliegen. Die fehlende Begleitung und die Verharmlosung von Auffälligkeiten als nachvollziehbares Ereignis auf eine lebensbedrohende Erkrankung können den Therapieerfolg schmälern, was im schlimmsten Fall die Brustkrebsprognose negativ beeinflusst.

Eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität hat einen prädiktiven Wert auf die fünfjährige Überlebensrate und das Fortschreiten der Erkrankung (DuMontier, Clough-Gorr, Silliman, Stuck & Moser, 2018; Müller et al., 2018). Die Förderung von sozialem Beistand, insbesondere emotionaler Unterstützung, kann sich positiv auf psychische Belastungen auswirken und unerwünschte Begleiterscheinungen der Brustkrebsbehandlung kompensieren (Finck, Barradas, Zenger & Hinz, 2018; Lueboonthavatchai, 2007). Unterstützende Formen wie Schmerztherapie, Ernährungsmedizin, Psychoonkologie, Physiotherapie stellen sinnvolle Maßnahmen

dar, die therapiebegleitend eingesetzt werden sollten (Johannsen, Farver, Beck & Zachariae, 2013; Seiler, Chen, Brown & Fagundes, 2018).

### **Angst und Depressivität**

Moderate bis starke Ausprägungen von Angst und Depressivität wurden bei der älteren (n = 79) und jüngeren Studiengruppe (n = 19), welche sich im frühen UICC Stadium I-II befand, festgestellt. Insbesondere Patientinnen, die einer Chemotherapie mit anschließender Strahlentherapie ausgesetzt waren, gaben an, beunruhigende Gedanken im Kopf zu haben, einen Verlust des Interesses an der äußeren Erscheinung zu verspüren und panikartige Zustände zu durchleben, was moderate Angst- und Depressivitätswerte im HADS-A und HADS-D im Bereich von 11 – 14 Punkten und schwere im Bereich von 15 – 21 Punkten verdeutlichen.

Die Analyse des angewendeten Screeningverfahrens lässt vermuten, dass die Angst vor dem Fortschreiten der Krebserkrankung zu einer häufigen und starken emotionalen Belastung zählt. Dabei scheint es vor allem wichtig, Angst- und Depressionssymptome rechtzeitig zu erkennen. Die Vorbeugung schwerwiegender Probleme sollte spätestens bei moderat einzustufenden Ausprägungen der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ in den Fokus rücken. Dabei gilt es, das Auftreten einer klinisch relevanten Depression, welche eine psychoonkologische Betreuung unbedingt erforderlich macht, zu verhindern (Herschbach, 2019).

Wie bei den Zusammenhangsanalysen festgestellt, hatten Angstzustände und Depressivität in den vorliegenden Studienpopulationen eine wechselseitige Wirkung und standen in direkter Abhängigkeit zu reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit, ausgeprägter Fatigue, schlechter gesundheitsbezogener Lebensqualität, kognitiven Funktionsstörungen und mangelhaftem physischen, funktionellem Wohlbefinden sowie brustkrebsspezifischen Anliegen. Des Weiteren stand ein höheres Körpergewicht tendenziell mit ausgeprägteren psychischen Problemen in Verbindung.

Alle Studiengruppen befanden sich sowohl vor als auch nach der Therapie in der sogenannten Präadipositas. Ausgenommen davon zeigten Patientinnen der SCR Gruppe (n = 17) bereits vor Antritt der Therapie eine Adipositas im Schweregrad I, was das Risiko für Folgeerkrankungen erhöht.

Eine pharmakologische Behandlung kann zu einer verstärkten Müdigkeit führen, die möglicherweise die gewohnte körperliche Aktivität reduziert und den Energieverbrauch im Ruhezustand verringert (Makari-Judson, Braun, Jerry & Mertens, 2014). Zusätzlich können Geschmacks- und Geruchsveränderungen auftreten, die zu unvorteilhaften Essgewohnheiten führen (Boltong & Keast, 2015). Insbesondere das zwischen den Organen liegende Bauchfett, das sogenannte viszerale Fett, scheint systematische Entzündungen zu begünstigen, die wesentlich zur Entwicklung von erhöhten Blutzucker-, Blutfett- und Blutdruckwerten beitragen und das Wiederauftreten einer Krebserkrankung verstärken (Esposito et al., 2013; Holtkamp, 2020; Stulnig, 2009).

Mentale Störungen können körperliche Symptome und schwerwiegende Auswirkungen auf die Patientinnen und ihre Familien im Verlauf der Krankheit nachhaltig verstärken. Hier steht vor allem die Gefahr der Erwerbsunfähigkeit im Vordergrund, wenn Patientinnen nicht mehr in der Lage sind, für den Lebensunterhalt durch Arbeit zu sorgen. Oftmals führen diagnostizierte Depressionen bei Krebs zur Verlängerung der Therapie und des Krankenhausaufenthalts. Dadurch erhöhen sich der Ressourcenverbrauch und die Gesundheitsausgaben (D. Berger, 2012; Mausbach, Yeung, Bos & Irwin, 2018).

Es gibt Hinweise darauf, dass bei einer Depression infolge einer Krebserkrankung neben offensichtlichen, emotionalen Aspekten auch biologische Mechanismen von Bedeutung sind. Bei der Zerstörung von Gewebe durch Operation, Chemotherapie oder Strahlentherapie entstehen entzündungsfördernde Zytokine, welche in Verbindung gebracht werden, Verhaltensänderungen hervorzurufen, wie sie bei Depressionen vorliegen. Darüber hinaus reduzieren Zytokine neurale Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel den aus dem Gehirn stammenden „Brain-derived neurotrophic factor“, der für die Bildung von Nervenzellen von entscheidender Bedeutung ist. Es wird angenommen, dass zahlreiche Immunmechanismen einem erhöhten Mortalitätsrisiko zugrunde liegen. Bei Patientinnen mit chronischem Stress, Angstzuständen und Depressionssymptomen wurde eine reduzierte Anzahl an Lymphozyten, wie beispielsweise natürlichen Killerzellen, die die Entwicklung von Tumoren verhindern und bekämpfen, festgestellt (Satin, Linden & Phillips, 2009; Smith, 2015; Ugocsai et al., 2016).

Allzu oft werden Angststörungen und Depressivität nicht erkannt oder als verständliche Reaktion abgetan. Für mehr Aufklärung müssen flächendeckend Untersuchungen eingeführt werden. Die Erfassung von Angst und Depressivität mithilfe des „Hospital Anxiety and Depression Scale“-Fragebogens wird in der onkologischen Praxis jedoch noch nicht standardmäßig verwendet, obwohl es sich als Assessment zur Verlaufsbeobachtung eignet. Eine konsequente Erfassung, die bereits im Rahmen der diagnostischen Anamnese beginnen sollte, könnte für eine bessere Orientierung sorgen.

Das HADS-Handbuch gibt an, dass die jeweilige Skala wie folgt interpretiert wird: 0 – 7 Punkte = „normal“, 8 – 10 Punkte = „leicht“, 11 – 14 Punkte = „moderat“, 15 – 21 Punkte = „schwer“ (Stern, 2014; Petermann, 2011). Mehrere Autoren schlagen eine andere Klassifikation als die hier angewendete und im „Hospital Anxiety and Depression Scale“ Handbuch dargelegte vor. Bei ihnen sind Cut-off Werte von  $\geq 11$  entscheidend, da diese auf eine ausgeprägte emotionale Störung hinweisen. Eine Punktzahl von 8 – 10 deutet wiederum auf das mögliche Vorhandensein von Angst und Depressivität hin (Herrmann, 1997; Pais-Ribeiro et al., 2018). Dadurch können sich unterschiedliche Bewertungsgrundlagen ergeben, was in der Untererfassung mentaler Störungen bei chronischen Krankheiten mündet (Esser et al., 2018; Love, Kissane, Bloch & Clarke, 2002).

### **Fatigue-Syndrom**

Die Anwendung des „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“-Fragebogens konnte dabei helfen, einen stark reduzierten Mangel an Energie festzustellen und vorhandene Stressoren aufzudecken.

Die Studie von Montan et al., (2018) liefert erstmals allgemeine bevölkerungsbasierte geschlechts- und altersspezifische „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ Normdaten und trägt zur Interpretation von Forschungsdaten bei. Frauen ( $n = 1\,352$ ) zeigen für das Alter von 40 – 49 und 50 – 59 Jahren eine mittlere Punktzahl im „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ von 42,7 und 42,6 (Montan et al., 2018).

Nach Beendigung der Therapien konnten bei der SC Gruppe 34,5 Punkte und bei der SCR Gruppe 33,8 Punkte ermittelt werden. Der Schweregrad wurde durch Schmerzen, Schlafstörungen, Stress, Bewegungsmangel und den sozialen Gesundheitszustand

---

geprägt. Insgesamt gesehen litten die meisten Frauen nach der Behandlung unter einer Erschöpfungsstörung (z. B. „Ich muss meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin“). Wobei die schwersten Ausprägungen im „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue“ mit 28,5 Punkten zum Zeitpunkt T1 bei jungen Frauen (n = 19) auftraten. Das detektierte Fatigue-Syndrom war auch ein Resultat persönlicher Belastungsfaktoren wie die eingeschränkte Fähigkeit, arbeiten zu gehen oder sich um Kinder bzw. Familienangehörige zu kümmern. Verstärkt wurden Erschöpfungsstörungen durch langandauernde Behandlungszeiten der pharmakologischen Therapiegruppen. Darüber hinaus könnten Frauen, die aufgrund von Müdigkeit eingeschränkt sind, ihre regelmäßigen Bewegungsgewohnheiten vernachlässigen, was wiederum zur multifaktoriell bedingten Symptomatik beiträgt.

### **Kognition**

Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, erlebten eine nachteilige Wirkung auf die Sprachflüssigkeit, Gedächtnisverlust und die kognitive Verarbeitung von Informationen. Eine Mehrheit der Personen, mit denen sie interagierten, gaben ihnen die Rückmeldung, dass sie möglicherweise Schwierigkeiten haben, klar zu denken oder verwirrt zu sein scheinen. Die restriktiv wahrgenommene kognitive Beeinträchtigung wirkte sich auf die Lebensqualität aus (z. B. „Ich habe mich über diese Probleme geärgert“) und kann eine Abwärtsspirale aus knapperen finanziellen Ressourcen, Arbeitsplatzverlusten und der Unfähigkeit, das tägliche Leben zu bewältigen, in Gang setzen.

Bislang gibt es keine einheitlichen Richtwerte für die Schweregradeinteilung der einzelnen Subskalen des „Functional Assessment of Cancer Therapy Cognition“. Es wäre von Vorteil, wenn vom Messzeitpunkt unabhängige Cut-offs zur Registrierung von unterstützungsbedürftigen Patienten mit leichten, mittleren oder schweren Auffälligkeiten existieren würden.

Standardmäßige Verlaufskontrollen sind zur erweiterten Klassifizierung der wahrgenommenen kognitiven Funktion notwendig (Dyk, Crespi, Petersen & Ganz, 2020). Brustkrebspatientinnen müssen Informationen erhalten, die dazu beitragen, Kompensationsstrategien und Bewältigungsmethoden zu entwickeln. Damit soll der Rückzug aus dem sozialen Leben und die mögliche Stigmatisierung vermieden werden (Ernst, Mehnert, Dietz, Hornemann & Esser, 2017). Insgesamt können



aufgetretene Konzentrationsschwächen, Denkstörungen und Einschränkungen in der Merkfähigkeit durch Einflüsse wie fehlende Motivation, reduzierte Energie, mangelnden Antrieb, Traurigkeit, Angst und Depressivität nicht eindeutig voneinander abgegrenzt werden.

Die Herausforderung besteht darin, von einem intuitiven Ansatz, der auf der individuellen Situation basiert, zu einem evidenzbasierten überzugehen, welcher von einer großen Anzahl von Patientinnen mit ähnlichen klinischen Merkmalen beschrieben wird. Das bedeutet, dass jede Frau mit Brustkrebs von den allgemeingültigen Erkenntnissen einer größeren Kohorte profitieren könnte.

### **Gemeinsamkeiten bei Veränderungen der Messgrößen unterschiedlicher Krebstherapien**

Die Messgrößen der vorliegenden Studien verdeutlichen ein einheitliches Muster unerwünschter Begleiterscheinungen sowohl bei körperlichen als auch bei psychosozialen Parametern. Dabei sind die höchsten prozentualen Veränderungen Patientinnen zuzuordnen, die einer zusätzlichen Chemotherapie ausgesetzt sind.

Patientinnen, die eine Kombination aus chirurgischer und Chemotherapie (SC -13%) oder chirurgischer, Chemo- und zusätzlicher Radiotherapie (SCR -14%) absolvieren, zeigen nach Therapieabschluss signifikant und prozentual größere Leistungseinschränkungen im Purdue-Pegboard Test (beide Hände, Assembly), der Gehstrecke, der Handgriffstärke und des Phasenwinkels beziehungsweise abfallende, den Körper betreffende Messwerte im Vergleich zu Patientinnen mit alleiniger chirurgischer Therapie (S -6%) oder kombinierter Radiotherapie (SR -8%).

Rückblickend treten bei allen Therapien risikobehaftete Funktionseinschränkungen auf, die die selbstbestimmte Teilhabe am alltäglichen Leben erschweren. In Bezugnahme auf die biopsychosoziale Ebene einschließlich Fatigue, Angst, Depressivität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und kognitive Funktion findet eine Reduzierung bei SCR -45%, SC -33%, SR -27%, S -25% statt.

Das Ausmaß physischer, psychischer und sozial-emotionaler Effekte steht somit in direkter Abhängigkeit zum Behandlungsschema. Zudem deuten die signifikanten Unterschiede im Follow-up (T2) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung (T0) insbesondere bei multimodalen Behandlungen mit pharmakologischer Therapie auf

das Vorliegen von nachhaltigen und länger anhaltenden Befunden (vgl. Tab. 10, 11, 12 & 13) hin.

Es kann angenommen werden, dass die Chemotherapie systemische Entzündungsreaktionen auslöst, die im gesamten Körper stattfinden und nachhaltige physische und psychische sowie sozial-emotionale Effekte hervorrufen. Die Funktion des Schutzmechanismus der Blut-Hirn-Schranke kann beeinflusst werden, so dass kognitive Störungen, Unruhe, Müdigkeit sowie epileptische Anfälle auftreten können. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse der vorliegenden Therapievergleiche darauf hin, dass auch bei der lokal wirkenden Radiotherapie inflammatorische Zytokine das Immunsystem schwächen und Entzündungen hervorrufen, die wiederum systemisch wirken (Crake et al., 2021; Alimohammadi et al., 2021; Schaeue et al., 2015). In Folge von chirurgischen Therapiemaßnahmen kann vor allem das Körperbild stark beeinträchtigt werden. Langzeitfolgen entstehen meistens durch die Entfernung der Achselhöhlenlymphknoten, was zur Ansammlung von Lymphflüssigkeit führt und mit Wucherungen und Entzündungen einhergehen kann (Drouin, Classe & Hautecoeur, 2022; Jalkanen & Salmi, 2020).

Des Weiteren führen die durchgeführten Zusammenhangsanalysen zur verstärkten Annahme einer Wechselwirkung und Abhängigkeit zwischen den körperlichen und biopsychosozialen Messgrößen. Prägnant sind signifikante Korrelationen zwischen Kognition, Phasenwinkel, Handkraft, Gehstrecke, Fatigue, körperlicher Aktivität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Die Wahrscheinlichkeit, eine Depressivität zu entwickeln, ist unter Patientinnen mit mangelhafter Gehstreckenleistung fast sechsmal höher als bei Patientinnen ohne diesen Risikomarker. Auch eine kritische Handkraft begünstigt die vorliegende Symptomatik.

Über alle Therapiegruppen hinweg gaben die Patientinnen sowohl nach der Diagnose als auch beim Therapieabschluss an, unter seelischen Störungen und Emotionalität zu leiden, die sich in Hoffnungslosigkeit und Traurigkeit äußerte. Insgesamt war es den Patientinnen nicht mehr möglich, ihre körperliche Aktivität pro Woche mit 1 078 MET-Minuten vor (T0) im Gegensatz zu 326 MET-Minuten (T1) nach der Krebsbehandlung beizubehalten. Die Werte blieben in allen Lebensbereichen auch noch drei Monate nach Beendigung der akuten Therapie (T2) unter den Ausgangsdaten mit 698 MET-Minuten. Das empfohlene Mindestmaß der WHO von 150 Minuten moderater oder 75

Minuten intensiver körperlicher Aktivität pro Woche wurde bereits nach der Diagnose von 39 % der Patientinnen nicht erreicht. Die körperliche Inaktivität erreichte ihren Höhepunkt nach dem Therapieabschluss mit einer Unterschreitung der Richtlinie bei 84 % der Patientinnen. Darüber hinaus konnten 47 % der Patientinnen auch noch im Follow-up keine zufriedenstellende Wiederaufnahme von Bewegung im Alltag erreichen.

Auch wenn Überlebenschancen in den frühen Krebsstadien heutzutage deutlich besser geworden sind, bleiben der Umgang und die Behandlung von Folgebeschwerden und Komorbiditäten einer Tumorthherapie eine große Herausforderung für alle Beteiligten. In der Regel werden die notwendigen Krebsbehandlungsmaßnahmen vor Beginn einer Krebstherapie festgelegt. Die Histopathologie bereitet die Diagnose tumorstadiengerecht auf, beurteilt Größe, Eindringtiefe und den Lymphknotenbefall. Daraufhin wird der Therapieweg in Tumorkonferenzen geplant. Schlussendlich wird die Therapiewahl im Einklang mit dem behandelnden Onkologen und der Patientin getroffen.

Bei Patientinnen mit voraussichtlicher pharmakologischer Behandlung sollte bereits im Rahmen der Anamnese zur Bestimmung von Auffälligkeiten und Problemen die feinmotorische Geschicklichkeit (Purdue Pegboard Test), die körperliche Leistungsfähigkeit (Handkrafttest, Sechs-Minuten-Gehtest) und Aktivität (GPAQ), die Bioelektrische Impedanz (BIA), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B), die kognitive Funktion (FACT-Cog), die krebsbedingte Müdigkeit (FACIT-F) und die mentale Verfassung (HADS) von medizinischem Fachpersonal aufgenommen werden. Darüber hinaus wäre es sinnvoll, die Daten mit in die Patientenakte aufzunehmen und bei regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen zu überprüfen.

Die Anwendung der gesamten Testbatterie ist mit einem erhöhten Zeitaufwand verbunden, was im Klinikalltag eventuell nicht immer gegeben ist. In Bezug auf die Realisierbarkeit und Verwendung der Fragebögen zur Kognition, Lebensqualität, Fatigue, Angst und Depressivität im onkologischen Umfeld verdeutlicht sich, dass die meisten Patientinnen bereit und in der Lage sind, ihre Behandlungserfahrungen selbst zu berichten. Ein Lösungsvorschlag wäre die Entwicklung digitaler Fragebögen, die für die Patientinnen zum Ausfüllen auf mobilen Endgeräten zur Verfügung gestellt werden. So könnte die Dokumentation und Auswertung von patientenberichteten Erfahrungen

---

erleichtert und beschleunigt werden. Zudem wäre die Erstellung einer digitalen Version des Purdue Pegboard Tests denkbar, was den Ablauf beschleunigen würde.

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass physische und psychische Zustandsveränderung einander aufrechterhalten oder beständig verstärken. Somit ist es sehr wahrscheinlich, dass bei kognitiven Funktionsstörungen auch eine reduzierte Lebensqualität, mentale Verfassung oder eine ausgeprägte krebsbedingte Müdigkeit vorliegen. Aufgrund dieser Erkenntnis sollten mindestens zwei Assessmentverfahren durchgeführt werden, um die Identifizierung von Patientinnen, die Hilfe und Unterstützung benötigen, zu fördern. Falls keine Auffälligkeiten vorliegen, sind weitere Testungen nicht zwingend erforderlich. Bei chirurgischen Verfahren sind eher keine kognitiven und peripheren Neuropathien zu erwarten. Folglich sollte zum Ausschluss funktioneller Einschränkungen die Handkraft oder Gehstrecke und bioelektrische Impedanz gemessen werden. Das Körperbild kann stark beeinträchtigt sein, so dass eine Überprüfung des sozialen/familiären Wohlbefindens notwendig wird. Der Fokus sollte darauf liegen, einer Stigmatisierung und sozialen Ausgrenzung vorzubeugen.

Grundsätzlich scheint eine umfangreiche Statuserfassung von Brustkrebspatientinnen notwendig. Im Zuge dessen könnte die Einleitung und Konzipierung zielorientierter und interdisziplinärer Maßnahmen gelingen. Die routinemäßige Durchführung der Handkraftmessung und des Sechs-Minuten-Gehtests als einheitliche Erhebungsmethoden wären von Vorteil, da diese Verfahren ohne großen Zeitaufwand anwendbar sind und zur Bestimmung des Schweregrades sowie zur Beurteilung von Leistungseinschränkungen dienen. Außerdem können Bewegungseinheiten dadurch individuell an die Ausdauer- und Kraftleistungsfähigkeit angepasst werden.

Die nicht invasive Bioelektrische Impedanzanalyse bietet sich zur zeitnahen Untersuchung der Zellfunktion bezüglich Zellmembranpermeabilität und der Verteilung der Körperflüssigkeiten im Intra- und Extrazellularraum an. Überdies lassen sich Lymphabflussstörungen und eine eingeschränkte Körperstoffwechselaktivität sowie eine Abnahme der Körperzellmasse feststellen. Veränderte Verhältnisse zwischen Fettanteil und fettfreier Masse sind für Ernährungswissenschaftler und Sporttherapeuten von Bedeutung, um adäquate Unterstützung anbieten zu können.

Es gilt zu berücksichtigen, dass insbesondere Krebserkrankte, die eine Chemotherapie erhalten, keine anstrengenden Testungen absolvieren können. Die in den durchgeführten Studien verwendeten leistungsbasierten Testverfahren und patientenberichtete Endpunktmessungen stellen keine zusätzliche Belastung dar. Den Betroffenen sollen Rückmeldungen über den Ist- und Soll-Zustand gegeben werden, um auch den eigenverantwortlichen Umgang mit der Erkrankung voranzutreiben.

### **Bedürfnisorientierte Unterstützungsmöglichkeiten**

In den vorliegenden Studien wurde erkannt, dass Brustkrebspatientinnen bereits kurz nach der Diagnosestellung risikobehaftete Werte aufweisen und frühzeitige bewegungs- und psychotherapeutische Maßnahmen benötigen. Nach der Krebsbehandlung zeigten vor allem Patientinnen mit dem größten medizinischen Behandlungsbedarf (SC und SCR) signifikante Veränderungen auf. Evident waren eine mangelhafte körperliche Leistungsfähigkeit mit kritischen Kraft- und Ausdauerwerten, funktionelle Einschränkungen, Angst und Depressivität, Fatigue, kognitive Beeinträchtigungen, eine hohe körperliche Inaktivität, vermeintliche Lymphabflussstörungen sowie eine damit einhergehende stark verminderte Lebensqualität. Rückschließend hat sich herausgestellt, dass es notwendig ist, bewegungsfördernde Angebote therapiebegleitend zu integrieren, um unter anderem die Toleranz durch Steigerung der Muskelkraft und körperlicher Ausdauerleistungsfähigkeit gegenüber konventionellen Krebsbehandlungen zu verbessern.

Die Trainings- und Bewegungstherapie in der Akutphase muss stets unter Berücksichtigung von Wund- und Narbenheilung, orthopädischen und kardiovaskulären Sekundärerkrankungen und behandlungsbezogenen Nebenwirkungen wie Hämatotoxizität, Thrombopenie und Infekten stattfinden. Es ist zu beachten, dass innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Gabe von herz- oder nierenschädlichen Chemotherapeutika keine anstrengenden Interventionen durchgeführt werden sollen. Auch entscheidend sind orthopädische Einschränkungen, die stabilitätsgefährdend sind (Baumann et al., 2012; Zoth, Böhlke, Theurich & Baumann, 2023; Kovacs & Olschewski, 2016; Scharhag-Rosenberger et al., 2014).

In erster Linie geht es bei einer postoperativen Betreuung darum, die Funktion im Schulter-Arm-Bereich einschließlich der Erweiterung des Bewegungsradius durch

---

passive und aktive Mobilisationsübungen wiederherzustellen und Schmerzen abzubauen. Geeignet sind einfache gymnastische Übungen mit koordinativen Elementen, die zur Anregung der Lymphzirkulation dienen und vorzugsweise 2 bis 3 Wochen nach der chirurgischen Tumorentfernung ausgeübt werden. Zu Verringerung der Gewebeswellung und Abtransport von schädlichen Stoffen sollte eine Lymphdrainage rechtzeitig beginnen. Bei Patientinnen, die eine pharmakologische Therapie erhalten, muss präventiv dafür gesorgt werden, dass die Lymphflüssigkeit sich nicht im Körper absetzt und das Immun- und Herzkreislaufsystem belastet (Johansson, Karlsson & Nikolaidis, 2015; Baumann et al., 2013). Grundsätzlich kann die kardiorespiratorische Fitness durch moderate bis intensive körperliche Aktivität (MVPA) von mindestens 150 Minuten pro Woche verbessert werden. Ein aerobes Ausdauertraining wie Walking, Tanzen und Schwimmen spricht alle Muskelgruppen an und ist bei der Reduktion chronischer Müdigkeit und körperlicher Schwäche wirkungsvoll (Avancini et al., 2022). Bei einer schweren Fatiguesymptomatik sollten die Übungseinheiten anfangs von leichter bis mittlerer Anstrengung sein, damit die Patientinnen nicht überfordert werden. Dadurch ist es einfacher, eine kontinuierliche und regelmäßige Trainingsbereitschaft zu erzielen (Wirtz & Baumann, 2018).

Im Gegensatz zu einem Ausdauertraining können Krafttrainingseinheiten schneller zu Schäden an den Herzgefäßen führen, deshalb sind vor einem Krafttraining bzw. Kraftausdauertraining mit Brustkrebspatientinnen Vorerkrankungen wie etwa das Vorliegen einer Hypertonie oder Herzinsuffizienz abzuklären (Baumann, 2008; Baumann & Zopf, 2012). Pressatmung, die häufig bei der konzentrischen Muskelkontraktion mit hohem Gewicht auftritt, muss vermieden werden. Im Falle eines Muskelaufbau- beziehungsweise Hypertrophie-Trainings ist eine gleichmäßige Ausatmung anzustreben (Mathias & Mathias, 2018). Insbesondere die Kombination aus einer radio- und chemotherapeutischen Therapie beinhaltet das Risiko, als Folge eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln und somit die Überlebenszeit nach einer Krebserkrankung zu verkürzen (Kerr et al., 2022). Aufgrund dessen sollte bei der Erstellung eines Trainingskonzepts für diese Therapiegruppen ein Ausdauertraining wie Fahrradfahren, Ergometertraining oder Laufen eingeplant werden. Darüber hinaus muss der Fokus auf einer Ökonomisierung der Herztätigkeit, das heißt Zunahme des Schlagvolumens und Abnahme der Herzfrequenz, liegen (Larsen, 2022). Es gilt die

Schmerzwahrnehmung zu mindern, eine schnellere Erholung der Blutbildung zu fördern und Muskelatrophien entgegenzuwirken.

Falls Übelkeit und Schwindelgefühle auftreten, muss die Belastungsintensität gesenkt und Pausen eingelegt werden. Prinzipiell ist im stationären Setting eine tägliche Trainingsdurchführung mit einem zeitlichen Umfang von 15 bis 30 Minuten bei 50 bis 75% der maximalen Herzfrequenz möglich. Je nach körperlichem Leistungsvermögen ist eine progressive Belastungssteigerung von kurzen bis hin zu längeren Intervalltrainingseinheiten für die Trainingswirksamkeit entscheidend. Es sollte darauf geachtet werden, dass insbesondere vor und nach dem Training durch ausreichendes Trinken der Flüssigkeitsspeicher gefüllt wird (Browall et al., 2018; Götte et al., 2021; Schmidt, 2021).

Bei Patientinnen, die eine Radiotherapie absolvieren, dürfen bei der Ausführung eines gerätegestützten Krafttrainings die bestrahlten Hautareale keinen direkten Kontakt mit den Auflageflächen haben, um die Abheilungsdauer von Wunden nicht negativ zu beeinflussen und einer Chronifizierung vorzubeugen. Ein Schwimmtraining und Saunabesuche sind erst wieder zwei Wochen nach der Behandlung ausführbar (Danzer, 2021).

Durch die Integration von Yoga und Entspannungsverfahren wie die progressive Muskelrelaxation in onkologischen Trainingseinheiten kann die Wiedererlangung eines positiven Körper- und Selbstwertgefühls gelingen. Dabei anzuwendende Atemtechniken sind wichtig, um eine bessere Regulation der Weitstellung von Blutgefäßen zu erreichen. Insbesondere Bewegung in der Gruppe kann zwischenmenschliche Beziehungen stärken und zur Krankheitsbewältigung beitragen. Der Austausch mit Patientinnen, die ähnliche Erfahrungen gemacht haben, wirkt oft beruhigend auf Ängste und Sorgen (Kollak, 2021; Brixius & Bloch, 2020; Dong et al., 2019; Abrahams et al., 2018). Ebenso bedeutend ist die Ausübung von modifizierten Mannschaftssportarten wie Basketball ohne Wettkampfcharakter. Diese haben einen erlebnisorientierten, spielerischen und motivierenden Charakter und können dadurch mentale Belastungen reduzieren und das seelische Wohlbefinden verbessern (Baumann, 2017; 2008; Scherenberg & Pundt, 2022; Stout et al., 2017).

Um die Gleichgewichtsfähigkeit zu schulen und Gangunsicherheiten bei Patientinnen mit Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathien zu behandeln, haben sich

---

sensomotorische Übungen mit instabilen Unterlagen und ein Ganzkörper-Vibrationstraining als erfolgversprechend erwiesen (Streckmann et al., 2019). Beim Auftreten von Kribbeln, brennenden Schmerzen und Taubheitsgefühlen in den Händen und Fingern sind Kälte- und Wärme- sowie Elektrotherapien anzuwenden (Laqueur & Kowarschik, 2013; Renovanz, Rieger & Tabatabai, 2021).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine ergänzende pharmazeutische Behandlung mit Coenzym Q10 und Antidepressiva möglicherweise oxidativen Stress abschwächen und die Beschwerden lindern kann (Alimohammadi et al., 2021; Grunze & Hall 2019). Neuesten Erkenntnissen zufolge könnte das sogenannte Parthenolid, wobei es sich um einen Inhaltsstoff der Mutterkrautpflanze handelt, die Regeneration geschädigter Nervenfasern anregen und die Wiederherstellung der Motorik und Sensorik beschleunigen (Ding et al., 2022; Leibinger, Hilla, Andreadaki & Fischer, 2019). Bei Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen wie Gedächtnisproblemen und Wortfindungsstörungen sind Achtsamkeitsübungen zur Stressreduktion und ein Training des Kurzzeitgedächtnisses durch das gleichzeitige Lösen mehrerer Aufgaben in Bewegung wie beim Multitasking erforderlich. Dadurch können die Aufmerksamkeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit verbessert werden (Bilgin & Iyigun, 2022; Ennenbach, 2020; Greenlee et al., 2017). Bei Brustkrebspatientinnen sollte hier die Wiedererlangung exekutiver Funktionen inklusive der Fähigkeit, Gedanken zu formen, Dinge zu planen und Entscheidungen zu treffen, im Vordergrund stehen.

Ergänzend zu bewegungstherapeutischen Maßnahmen sind für Brustkrebspatientinnen in Anbetracht der Studienergebnisse Verhaltenstherapie, Ernährungsschulungen sowie die Einbindung in brustkrebsspezifische Selbsthilfegruppen anzuraten.

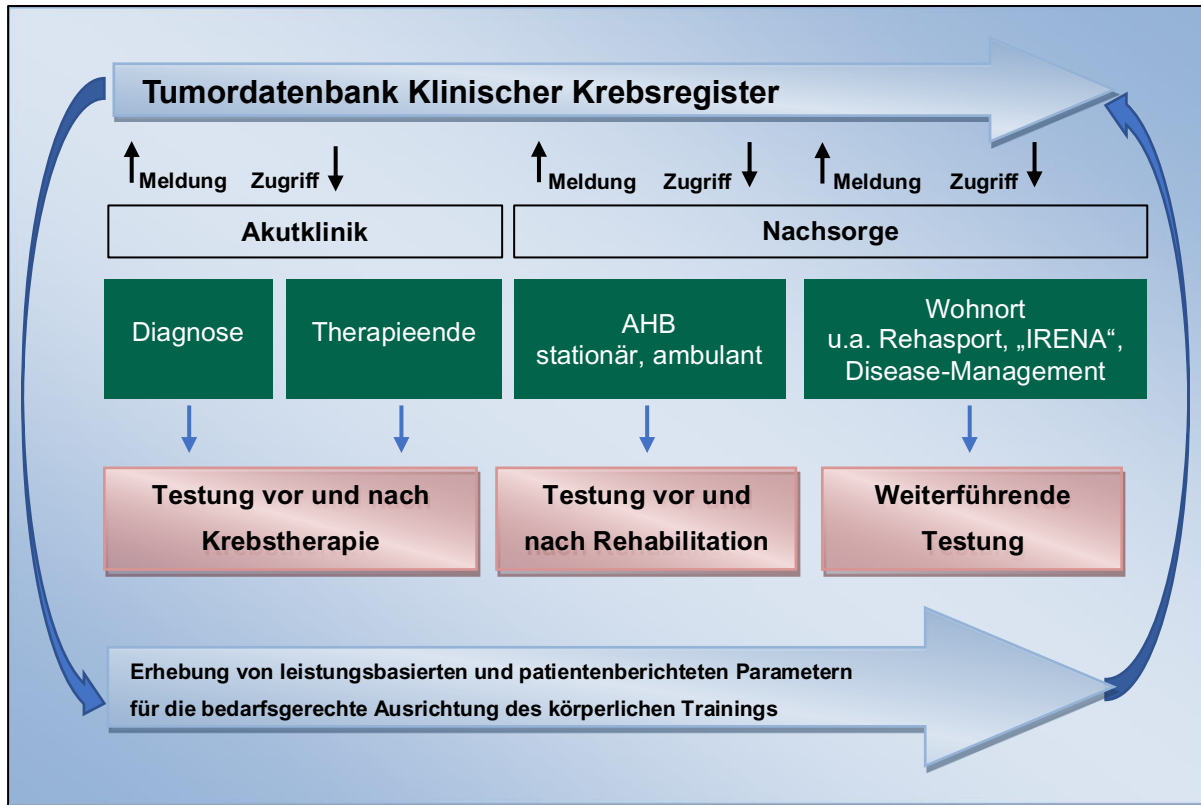
Bei der Ausbildung von Sporttherapeuten müssen fundierte Kenntnisse zu psychologischen, orthopädischen, traumatologischen und inneren Erkrankungen vermittelt werden. Besonders wichtig bei der Planung und Durchführung der Trainingseinheiten scheint die Berücksichtigung definierter Kontraindikationen sowie behandlungs- und entitätsspezifischer Aspekte. Damit die Integration von körperlichem Training über alle Behandlungsphasen gelingt, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten, Patienten und Bewegungstherapeuten wie in der S3-



Leitlinie „Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen“ vorgesehen, zu erfüllen (Scharhag-Rosenberger et al., 2014; Wiskemann & Baumann, 2020).

Ein supportiver Ansatz wäre, den spezifischen Versorgungsbedarf durch den Einsatz der beschriebenen Assessmentverfahren standardisiert bereits vor Antritt der Krebstherapie zu ermitteln und den Bedürfnissen angepasste Therapien bereitzustellen. Darauf aufbauend wären weitere Verlaufsuntersuchungen mit den vorliegenden Fragebögen und Testverfahren in anschließenden Reha-Einrichtungen und Nachsorge notwendig.

Zukünftig scheint es angezeigt, in den Tumordatenbanken der regionalen klinischen Krebsregister neben personenbezogenen Daten zur Diagnose und Therapie die Parameter leistungsbasierter Ergebnismessungen und patientenberichteter Erfahrungen zu führen. Auf diese Weise können differenzierte Aussagen zu Effekten verschiedener Tumorthérapien und deren Kombination getroffen werden. Durch eine Vernetzung ist es möglich, beispielsweise in der Anschlussheilbehandlung (AHB) an mögliche Therapieerfolge anzuknüpfen. Auch unterstützenden Angeboten wie „IRENA“, Disease-Management-Programmen oder Rehabilitationssportgruppen sollte unter Berücksichtigung datenschutzrechtlicher Bestimmungen Zugriff gewährt werden, um eine bestmögliche Behandlung zu gewährleisten. Für eine Bewertung der Maßnahmen wäre es von Vorteil, Eingangs- und Abschlussmessungen durchzuführen. Falls dies nicht möglich sein sollte, könnten sich medizinische Einrichtungen an vorliegenden Parametern aus der Akutklinik orientieren. Der stetige Austausch der Behandlungszentren zielt darauf ab, dass ein onkologisches Training mit Brustkrebspatientinnen in allen Behandlungsphasen (Akut-, Reha-Klinik, Wohnort) stattfinden und weiterentwickelt werden kann. Die schematische Darstellung einer Vernetzung der Versorgung ist in Abbildung 17 aufgeführt.



**Abb. 17. Vernetzung des onkologischen Versorgungspfads**

Es wird künftig immer wichtiger, den biopsychosozialen Status von Brustkrebspatientinnen zu bestimmen und mit Krebsbehandlungsschemata, Tumorstatus, Vorerkrankungen zu verknüpfen. Darauf aufbauend können körperliche Therapieverfahren den Bedürfnissen entsprechend geplant und umgesetzt werden. Es gilt das Auftreten ungünstiger Krankheitsverläufe zu verhindern und eine Risikostratifizierung schon bei der Therapieplanung vorzunehmen. Eine konsequente Auswertung aufgenommener Daten kann die Entwicklung evidenzbasierter Therapieempfehlungen fördern.

### **Limitationen**

Die vorliegenden vier quantitativen Beobachtungsstudien weisen Limitationen auf. Das Auftreten des Coronavirus SARS-CoV-2 führte dazu, dass weitere Untersuchungen nach Abschluss der onkologischen Therapie mit den beschriebenen Bewertungsverfahren nicht möglich waren, da Rehabilitationseinrichtungen nur teilweise geöffnet hatten. Somit konnte keine Untersuchung von Effekten der rehabilitativen Anschlussbehandlungen auf vorliegende Parameter stattfinden. Als Vorsichtsmaßnahme, um sich vor einer Infektion zu schützen, verzichteten die Patientinnen auch auf weiterführende Testungen im Krankenhaus.

Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen mit älteren und jüngeren Brustkrebspatientinnen können sich die Ergebnisse möglicherweise nicht auf eine Grundgesamtheit generalisieren lassen. Geringe Stichprobengrößen tragen zu einer niedrigeren statistischen Trennschärfe bei, was wiederum sowohl die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 2. Art (Nichterkennen eines Effektes der medizinischen Intervention), als auch für einen Fehler 1. Art (das Erkennen eines Effektes, der gar nicht existiert) erhöht (Witte & Witte, 2017). Anzumerken ist auch, dass zwar Vergleiche zu unterschiedlichen Therapieverfahren getroffen werden können, jedoch nur eingeschränkte Aussagen bezüglich des Alters möglich sind. Dies ist auf Altersüberschneidungen der Studienpopulationen zurückzuführen.

Ein multivariabler risikostratifizierter Ansatz mit einer größeren Fallzahl zur Ermittlung kausaler Zusammenhänge unerwünschter Ereignisse der vorliegenden Zielgruppe ist erforderlich. Hier wäre eine Clusteranalyse von Vorteil, die basierend auf dem Behandlungsschema objektive Messwerte und subjektive von patientenberichteten Erfahrungen untersucht. Soziodemografische und erwerbsbezogene Faktoren wurden bei der Datenanalyse nicht berücksichtigt. Durch die Verknüpfung dieser mit klinischen Parametern und Körperfunktionstests hätten weitere Erkenntnisse über die Kohorte generiert werden können, die zur Klärung gesundheitlicher Entwicklungen beitragen. Abschließend sollte bedacht werden, dass die durch Screening-Instrumente erfassten potenziellen psychosozialen Komorbiditäten kein diagnostisches Interview ersetzen und somit nicht verifiziert und auch nicht klinisch quantifiziert sind.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegenden vier prospektiven Beobachtungsstudien haben das Ziel, physiologische, psychologische und sozial-emotionale Effekte konventioneller Krebstherapien und deren Kombination auf Brustkrebspatientinnen, die sich in den frühen Krebsstadien UICC I–II befinden, zu untersuchen und zu prüfen, ob sich unterschiedliche Behandlungsschemata

chirurgische Therapie / Surgery + Chemotherapie + Strahlentherapie	(SCR),
chirurgische Therapie / Surgery + Chemotherapie	(SC),
chirurgische Therapie / Surgery + Strahlentherapie	(SR),
chirurgische Therapie / Surgery	(S)

voneinander, bezüglich des Ausmaßes unerwünschter Begleiterscheinungen, abgrenzen lassen. Die vorliegenden Untersuchungen dienen dazu, die Entwicklung und Einleitung zielgerichteter und unterstützender Maßnahmen im Rahmen des onkologischen Versorgungspfads (Akut-, Reha-Klinik, Wohnort) voranzutreiben.

Brustkrebspatientinnen im mittleren Erwachsenenalter bilden das Patientengut (n=79) der ersten drei Studien. Für die vierte Studie wird ein zweites Patientenkollektiv (n=19) herangezogen, das aus jüngeren Brustkrebspatientinnen (< 50 Jahre) besteht. Die Untersuchungen erfolgen im Längsschnitt vor T0, nach der Brustkrebstherapie T1 und gegebenenfalls im Follow-up T2 (drei Monate nach T1).

In der **ersten Studie** treten nach multimodalen Behandlungen mit pharmakologischer Therapie neuropsychologische Störungen der Hand- und Fingerfunktion auf. Insbesondere ist die sensomotorische Funktionsfähigkeit beider Hände beeinträchtigt (SCR -17 %, SC -16 %). Bei Aufgaben, die kognitive Fähigkeiten sowie eine schnelle Auge-Hand-Koordination erfordern, kann eine durchschnittliche Leistungsreduktion im Bereich von 11 % bei SC und 13 % bei SCR erkannt werden. Auftretende Nervenschäden stehen in Verbindung mit der Gabe von Zytostatika.

Die Erkenntnisse der **zweiten Studie** verstärken die Annahme, dass therapiebedingte unerwünschte Begleiterscheinungen in direkter Abhängigkeit zum Behandlungsschema stehen. Die stärkste Reduktion des Phasenwinkels (SCR -18 %, SC -16 %), der Handgriffstärke (SCR -15 %, SC -15 %), der Sechs-Minuten-

Gehstrecke (SCR -8 %, SC -8 %) und beträchtliche Symptome krebsbedingter Fatigue (SCR -25 %, SC -24 %) als auch überwiegend moderate bis schwere Angst- (SCR +56 %, SC +41 %) und Depressivitätssymptome (SCR +103 %, SC +68 %) können der SCR und SC Gruppe zugeordnet werden. Darüber hinaus sind kritische Kraft- und Ausdauer- sowie Impedanzwerte, die auf einen Funktionsverlust und eine erhöhte Morbidität hindeuten, vor allem bei kombinierten Krebstherapien SC, SCR, SR festzustellen. Weiterführende Analysen lassen Rückschlüsse auf eine gestörte Zellfunktion und das Vorliegen vermeintlicher Lymphödeme bei Patientinnen mit dem höchsten Therapiebedarf zu. Überdies zeigen vorwiegend die Patientinnen, die eine zusätzliche Chemotherapie absolvieren, auch noch drei Monate nach Beendigung der Primärtherapie signifikant veränderte körperliche- und psychosoziale Parameter, die die selbstbestimmte Teilhabe am alltäglichen Leben erschweren.

Als weitere behandlungsspezifische Merkmale kristallisieren sich Einschränkungen der kognitiven Funktionen (SC -15 %, SCR -21 %) und der Lebensqualität (SC -13%, SCR -19 %) in der **dritten Studie** heraus.

Über alle Therapiegruppen hinweg, zeigen die Patientinnen eine hohe Inaktivität, die ihren Höhepunkt nach dem Therapieabschluss erreicht und auch im Follow-up kann keine zufriedenstellende Wiederaufnahme von Bewegung im Alltag beobachtet werden.

In der **vierten Studie** sind ähnliche Ergebnismuster bezüglich des biopsychosozialen Status und risikobehafteter Leistungs- und Bioelektrischer Impedanzparameter nach multimodalen Krebstherapien (SCR, SC) zu erkennen. Im Hinblick auf die psychosoziale Ebene ist der größte prozentuale Anstieg der krebsbedingten Fatigue (FACIT-F +30 %) und brustkrebspezifischer Anliegen (BCS +21 %) bei jüngeren Brustkrebspatientinnen festzustellen. Dies ist auf Schwäche- und Erschöpfungsgefühle, Atembeschwerden, Haarausfall, eine verminderte Wahrnehmung körperlicher Anziehung sowie Sorgen und Schmerzen zurückzuführen. Besonders auffällig ist zudem der Abfall des physischen (PWB -24 %), des funktionellen (FWB -17 %) und des sozialen/familiären (SWB -26 %) Wohlbefindens und die damit einhergehende Reduktion der Lebensqualität (FACT B -17 %). Gerade für diese Untersuchungsgruppe sind die Funktionsfähigkeit am Arbeitsplatz und familiäre sowie sexuelle Aspekte von Bedeutung.

Zusammenfassend gesehen entsteht ein einheitliches Bild unerwünschter Begleiterscheinungen, bei dem Brustkrebspatientinnen (UICC I–II) im jüngeren bis mittlerem Erwachsenenalter, die eine chirurgische und Chemotherapie (SC) oder chirurgische, Chemo- und zusätzliche Radiotherapie (SCR) absolvieren, wesentlich ausgeprägtere und nachhaltigere physische und psychische sowie sozial-emotionale Beeinträchtigungen im Vergleich zu Patientinnen mit alleiniger chirurgischer Therapie (S) oder ergänzender Radiotherapie (SR) zeigen. Zugleich kann eine Wechselwirkung zwischen den Messgrößen angenommen werden.

Rückschließend führt die Anwendung ausgewählter Assessmentverfahren zur Identifikation charakteristischer Folgen unterschiedlicher Krebstherapien, die die aktuelle Situation, in der sich Patientinnen befinden, beschreibt und dadurch als Orientierungshilfe für die Konzipierung adressatengerechter Unterstützung dient. Von Vorteil wäre die fortlaufende und routinemäßige Testung im Laufe des Behandlungsprozesses von der Diagnosestellung bis zur stationären Rehabilitation und der Nachsorge. In Anbetracht der dokumentierten Ergebnisse ist es notwendig, ein auf die Patientinnen zugeschnittenes und kontrolliertes Sport- und Bewegungstraining frühzeitig und integrativ bereits in der akuten Therapiephase als Standard zu etablieren und im Rahmen der verbundenen Versorgungsstationen (Akut-, Reha-Klinik, Wohnort) immer wieder individuell an den biopsychosozialen Status anzupassen, um erkrankungs- und therapiebedingten Effekten vorzubeugen und entgegenzuwirken.

Für eine Weiterentwicklung und Verbesserung der onkologischen Versorgungsqualität erscheint es zielführend, dass die Datenbanken der regionalen klinischen Krebsregister neben klinischen, auch leistungsorientierte und patientenberichtete Parameter führen und medizinischen Einrichtungen zur Verfügung stellen. So kann zukünftig die Ergebnisqualität konventioneller Krebstherapien differenzierter betrachtet werden. Zudem können durch den Aufbau eines Netzwerks Erfahrungen gesammelt und ausgetauscht werden, mit dem Ziel herauszufinden, von welchen supportiven Bewegungsmaßnahmen sowie psychosozialen Angeboten unterschiedliche Krebstherapiegruppen am meisten profitieren, was die Entwicklung und Erweiterung von leitliniengestützten Empfehlungen für Brustkrebspatientinnen vorantreibt.

## Literaturverzeichnis

- Abrahams, H., Gielissen, M., Schmits, I., Verhagen, C., Rovers, M., & Knoop, H. (2016). Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Annals of oncology*, *27*(6), 965-974. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.004>
- Abrahams, H., Gielissen, M., Verhagen, C., & Knoop, H. (2018). The relationship of fatigue in breast cancer survivors with quality of life and factors to address in psychological interventions: a systematic review. *Clinical psychology review*, *63*, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.004>
- Agarwala, P., & Salzman, S. H. (2020). Six-minute walk test: clinical role, technique, coding, and reimbursement. *Chest*, *157*(3), 603-611. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
- Agnew, J., Bolla-Wilson, K., Kawas, C. H., & Bleecker, M. L. (1988). Purdue pegboard age and sex norms for people 40 years old and older. *Developmental Neuropsychology*, *4*(1), 29-35. <https://doi.org/10.1080/87565648809540388>
- Ahles, T. A., & Root, J. C. (2018). Cognitive effects of cancer and cancer treatments. *Annual review of clinical psychology*, *14*, 425-451. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084903>
- Ahles, T. A., Root, J. C., & Ryan, E. L. (2012). Cancer-and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(30), 3675-3686. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0116>
- Aigner, K., Stephens, F., Allen-Mersh, T., Hortobagyi, G., Khayat, D., Picksley, S., . . . Thompson, J. (2016). Brustkrebs (Mammakarzinom). In *Onkologie Basiswissen* (pp. 133-147): Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-48585-9>
- Aleixo, G., Williams, G., Nyrop, K., Muss, H., & Shachar, S. (2019). Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Breast cancer research and treatment*, *177*(3), 569-579. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05352-3>
- Alimohammadi, M., Rahimi, A., Faramarzi, F., Golpour, M., Jafari-Shakib, R., Alizadeh-Navaei, R., & Rafiei, A. (2021). Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammation, angiogenesis, and oxidative stress in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled-trials. *Inflammopharmacology*, *29*(3), 579-593.
- Allison, K. H., Hammond, M. E. H., Dowsett, M., McKernin, S. E., Carey, L. A., Fitzgibbons, P. L., . . . Perlmutter, J. (2020). Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, *144*(5), 545-563. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0904-SA>

- Altmann, U., & Wächter, W. (2013). *Basisdokumentation für Tumorkranke: Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis*: Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-96753-5>
- Armstrong, T., & Bull, F. (2006). Development of the world health organization global physical activity questionnaire (GPAQ). *Journal of Public Health*, 14(2), 66-70. <https://doi.org/10.1007/s10389-006-0024-x>
- Avancini, A., Sperduti, I., Borsati, A., Ferri, T., Belluomini, L., Insolda, J., . . . Bria, E. (2022). Effect of exercise on functional capacity in patients with advanced cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 175, 103726. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103726>
- Bakeman, R. (2005). Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behavior research methods*, 37(3), 379-384. <https://doi.org/10.3758/BF03192707>
- Bansal, C., Singh, U., Misra, S., Sharma, K. L., Tiwari, V., & Srivastava, A. (2012). Comparative evaluation of the modified Scarff-Bloom-Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *Cytojournal*, 9(4). <https://doi.org/10.4103/1742-6413.92550>
- Banzer, W., Vogt, L., Hübscher, M., & Thiel, C. (2012). Sportmedizinische Diagnostik in der Onkologie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 63(1), 20-22. <https://doi.org/10.5960/dzsm.2012.006>
- Barbosa-Silva, M. C. G., & Barros, A. J. (2005). Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 8(3), 311-317. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000165011.69943.39>
- Barnes, B., Kraywinkel, K., Nowossadeck, E., Schönfeld, I., Starker, A., Wienecke, A., & Wolf, U. (2016). *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. In: Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2016-014>
- Bauerfeind, I. (2021). *Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*: W. Zuckschwerdt Verlag. ISBN:9783863713744
- Baumann, F. T. (2008). Krafttraining mit Krebspatienten. In *Bewegungstherapie und Sport bei Krebs*. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 57-73. ISBN:978-3-7691-0564-3
- Baumann, F. T. (2017). Neues aus der onkologischen Trainings- und Bewegungstherapie. *Best practice onkologie*, 12(3), 158-163. <https://doi.org/10.1007/s11654-017-0027-9>
- Baumann, F. T., & Zopf, E. (2012). Brustkrebs. In *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (pp. 167-178): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-25066-8\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25066-8_16)
- Baumann, F., Zopf, E., Elter, T., Zimmer, P., Beulertz, J., Bloch, W. (2012). Körperliche Aktivität und Sport bei Krebs. In: *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie*. (pp. 31-40): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-25066-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25066-8_4)
-



- Baumann, F. T., Bloch, W., Weissen, A., Brockhaus, M., Beulertz, J., Zimmer, P., ... & Zopf, E. M. (2013). Physical activity in breast cancer patients during medical treatment and in the aftercare-a review. *Breast Care*, 8(5), 330-334. <https://doi.org/10.1159/000356172>
- Baumgartner, R. N., Chumlea, W. C., & Roche, A. F. (1988). Bioelectric impedance phase angle and body composition. *The American journal of clinical nutrition*, 48(1), 16-23. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.1.16>
- Bechtol, C. O. (1954). Grip test: the use of a dynamometer with adjustable handle spacings. *JBJS*, 36(4), 820-832. <https://doi.org/10.2106/00004623-195436040-00013>
- Becker, J., & Rogenhofer, N. (2021). Hormontherapie im Klimakterium-Fluch oder Segen? *MMW-Fortschritte der Medizin*, 163(4), 52-61. <https://doi.org/10.1007/s15006-021-9600-9>
- Berger, A. M., Wielgus, K., Hertzog, M., Fischer, P., & Farr, L. (2010). Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 18(1), 105-114. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0636-0>
- Berger, D. (2012). Allgemeine Aspekte der Onkologie im Blick: ESMO 2012. *Info Onkologie*, 15(6), 46-47.
- Bertz, J., Dahm, S., Haberland, J., Kraywinkel, K., Kurth, B.-M., & Wolf, U. (2010). *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. In: Robert Koch-Institut, Berlin. ISBN 978-3-89606-208-6
- BfArM. (2021). ICD-10-GM Version 2021. Retrieved from <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/#II>
- Bilgin, B. F., & Iyigun, G. (2022). Multitask Versus Multicomponent Training on Cognitive and Motor Functions in Persons With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Trial. *Journal of Aging and Physical Activity*, 30(6), 1024-1037. <https://doi.org/10.1123/japa.2021-0408>
- Biglia, N., Moggio, G., Peano, E., Sgandurra, P., Ponzzone, R., Nappi, R. E., & Sismondi, P. (2010). Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *The journal of sexual medicine*, 7(5), 1891-1900. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01725.x>
- Blohmer, J.-U. (2021). 12 Geschichte der Brustchirurgie an der Charité seit den 1920er Jahren bis heute. In *Geschichte der Berliner Universitäts-Frauenkliniken* (pp. 186-195): De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/9783110650495-014>
- Böcker, W. (2004). Pathologie der Mamma. In *Mammadiagnostik* (pp. 145-163): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-08458-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-08458-8_9)

- Bohannon, R. W., Peolsson, A., Massy-Westropp, N., Desrosiers, J., & Bear-Lehman, J. (2006). Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*, *92*(1), 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2005.05.003>
- Boltong, A., & Keast, R. (2015). Chemosensory science in the context of cancer treatment: implications for patient care. *Chemosensory perception*, *8*(3), 117-125. <https://doi.org/10.1007/s12078-015-9180-0>
- Borg, G. (2004). Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt*, *101*(15), 1016-1021.
- Bortz, J., & Schuster, C. (2011). *Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler: Limitierte Sonderausgabe*: Springer-Verlag. ISBN: 978-3-642-12769-4
- Bosy-Westphal, A., Danielzik, S., Dörhöfer, R. P., Later, W., Wiese, S., & Müller, M. J. (2006). Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *30*(4), 309-316. <https://doi.org/10.1177/0148607106030004309>
- Brixius, K., & Bloch, W. (2020). Physiologie des Gefäßsystems. *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*, (pp. 25-30). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-53380-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-662-53380-2_7)
- Browall, M., Mijwel, S., Rundqvist, H., & Wengström, Y. (2018). Physical activity during and after adjuvant treatment for breast cancer: an integrative review of women's experiences. *Integrative cancer therapies*, *17*(1), 16-30.
- Bower, J. E. (2014). Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature reviews Clinical oncology*, *11*(10), 597-609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>
- Bower, J. E., Wiley, J., Petersen, L., Irwin, M. R., Cole, S. W., & Ganz, P. A. (2018). Fatigue after breast cancer treatment: Biobehavioral predictors of fatigue trajectories. *Health Psychology*, *37*(11), 1025-1034. <https://doi.org/10.1037/hea0000652>
- Brady, M. J., Cella, D. F., Mo, F., Bonomi, A. E., Tulsky, D. S., Lloyd, S. R., . . . Shiimoto, G. (1997). Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *Journal of Clinical Oncology*, *15*(3), 974-986. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.974>
- Brucker, P. S., Yost, K., Cashy, J., Webster, K., & Cella, D. (2005). General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Evaluation & the health professions*, *28*(2), 192-211. <https://doi.org/10.1177/0163278705275341>
- Bruns, J. (2020). Versorgung gemäß dem Nationalen Krebsplan. *Uro-News*, *24*(2), 30-33. <https://doi.org/10.1007/s00092-020-4051-7>
- Bublak, R. (2015). Wenn Brustkrebs auf die Nerven geht. *gynäkologie + geburtshilfe*, *20*(7), 11-11. <https://doi.org/10.1007/s15013-015-0752-5>
-

- Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., . . . Chou, R. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*, *54*(24), 1451-1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
- Bundesministerium für Gesundheit. (2017). Nationaler Krebsplan, Handlungsfelder, Ziele, Umsetzungsempfehlungen und Ergebnisse. Retrieved from [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere\\_Nationaler\\_Krebsplan.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Broschuere_Nationaler_Krebsplan.pdf)
- Buschmann-Steinhage, R., & Widera, T. (2016). Grundlagen der Rehabilitation. In *Psychologie in der medizinischen Rehabilitation* (pp. 13-24): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-47972-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-47972-8_2)
- Buser, K. (2017). Einteilung und Klassifikation maligner Tumoren. In *Onkologische Krankenpflege* (pp. 29-36): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-53955-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-53955-2_2)
- But-Hadzic, J., Dervisevic, M., Karpljuk, D., Videmsek, M., Dervisevic, E., Paravlic, A., . . . Tomazin, K. (2021). Six-minute walk distance in breast cancer survivors—A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(5), 2591. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052591>
- Carlson, R. V., Boyd, K. M., & Webb, D. J. (2004). The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *British journal of clinical pharmacology*, *57*(6), 695-713. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02103.x>
- Caruso, R., Nanni, M., Riba, M., Sabato, S., Mitchell, A., Croce, E., & Grassi, L. (2017). Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review. *Acta oncologica*, *56*(2), 146-155. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1266090>
- Causby, R., Reed, L., McDonnell, M., & Hillier, S. (2014). Use of objective psychomotor tests in health professionals. *Perceptual and motor skills*, *118*(3), 765-804. <https://doi.org/10.2466/25.27.PMS.118k27w2>
- Celis-Morales, C. A., Welsh, P., Lyall, D. M., Steell, L., Petermann, F., Anderson, J., . . . Mackay, D. F. (2018). Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ*, *361*, 1-10. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1651>
- Chan, C. W., Law, B. M., So, W. K., Chow, K. M., & Waye, M. M. (2020). Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen. *Journal of cancer research and clinical oncology*, *146*(6), 1395-1404. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03206-w>
- Choi, S.-M., Lee, S.-H., Yang, Y.-S., Kim, B.-C., Kim, M.-K., & Cho, K.-H. (2001). 5-Fluorouracil-Induced Leukoencephalopathy Breast Cancer. *J Korean Med Sci*, *16*, 328-334. <https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.3.328>
-

- Christensen, J. F., Jones, L., Andersen, J., Daugaard, G., Rorth, M., & Hojman, P. (2014). Muscle dysfunction in cancer patients. *Annals of oncology*, 25(5), 947-958. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt551>
- Chu, C.-N., Hu, K.-C., Wu, R. S.-C., & Bau, D.-T. (2021). Radiation-irritated skin and hyperpigmentation may impact the quality of life of breast cancer patients after whole breast radiotherapy. *BMC cancer*, 21(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08047-5>
- Chuy, K. L., Nahhas, O., Dominic, P., Lopez, C., Tonorezos, E., Sidlow, R., . . . Gupta, D. (2019). Cardiovascular complications associated with mediastinal radiation. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 21(7), 1-20. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0737-0>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences*, 2nd edn. (Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates). <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Cohn, S. H., Gartenhaus, W., Sawitsky, A., Rai, K., Zanzi, I., Vaswani, A., . . . Vartsky, D. (1981). Compartmental body composition of cancer patients by measurement of total body nitrogen, potassium, and water. *Metabolism*, 30(3), 222-229. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(81\)90145-1](https://doi.org/10.1016/0026-0495(81)90145-1)
- Collaborators, G. O. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Contreras-Bolívar, V., Sánchez-Torralvo, F. J., Ruiz-Vico, M., González-Almendros, I., Barrios, M., Padín, S., . . . Oliveira, G. (2019). GLIM criteria using hand grip strength adequately predict six-month mortality in cancer inpatients. *Nutrients*, 11(9), 2043. 1-12. <https://doi.org/10.3390/nu11092043>
- Cormier, J. N., Askew, R. L., Mungovan, K. S., Xing, Y., Ross, M. I., & Armer, J. M. (2010). Lymphedema beyond breast cancer: A systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*, 116(22), 5138-5149. <https://doi.org/10.1002/cncr.25458>
- Crake, R. L., Strother, M. R., Phillips, E., Doogue, M. P., Zhang, M., Frampton, C. M., ... & Currie, M. J. (2021). Influence of serum inflammatory cytokines on cytochrome P450 drug metabolising activity during breast cancer chemotherapy: A patient feasibility study. *Scientific Reports*, 11(1), 5648. 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85048-1>
- Crevenna, R. (2019). *Onkologische Rehabilitation: Grundlagen, Methoden, Verfahren und Wiedereingliederung*: Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-57982-4>
- Crevenna, R., Korpan, M., & Fialka-Moser, V. (2013). Rehabilitation bei onkologischen Erkrankungen. In *Kompendium Physikalische Medizin und Rehabilitation* (pp. 459-474): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0467-5\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0467-5_30)
- Danzer, S. (2021). *Chronische wunden: beurteilung und behandlung*. Kohlhammer Verlag. ISBN: 978-3-17-039410-0
-

- Dauelsberg, T., & Rick, O. (2020). Wann ist die onkologische Rehabilitation sinnvoll? *Im Fokus Onkologie*, 23(4), 81-85. <https://doi.org/10.1007/s15015-020-2512-1>
- De Vries, U., Reif, K., & Petermann, F. (2011). Tumorbedingte Fatigue. *Der Onkologe*, 17(9), 853-860. <https://doi.org/10.1007/s00761-011-2115-8>
- Deck, R., Babaev, V., & Katalinic, A. (2019). Gründe für die Nichtinanspruchnahme einer onkologischen Rehabilitation. Ergebnisse einer schriftlichen Befragung von Patienten aus onkologischen Versorgungszentren. *Die Rehabilitation*, 58(04), 243-252. <https://doi.org/10.1055/a-0642-1411>
- Deutsche Rentenversicherung. (2023). IRENA – Intensivierte Rehabilitationsnachsorge. Retrieved from [https://www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Reha/Reha-Nachsorge/IRENA/irena\\_node.html](https://www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Reha/Reha-Nachsorge/IRENA/irena_node.html)
- Diel, F., & Wesselmann, S. (2020). Intersektorale Versorgung–Best Practices am Beispiel Brustkrebs. In *Intersektorale Versorgung* (pp. 55-68): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-658-29015-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-658-29015-3_5)
- Ding, W., Cai, C., Zhu, X., Wang, J., & Jiang, Q. (2022). Parthenolide ameliorates neurological deficits and neuroinflammation in mice with traumatic brain injury by suppressing STAT3/NF- $\kappa$ B and inflammasome activation. *International Immunopharmacology*, 108, 108913. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108913>
- Dittmar, M. (2003). Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender, and body mass. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*, 122(4), 361-370. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10301>
- Djukanovic, I., Carlsson, J., & Årestedt, K. (2017). Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a valid measure in a general population 65–80 years old? A psychometric evaluation study. *Health and quality of life outcomes*, 15(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0759-9>
- Dohr, D., Marks, C., & Hübner-Heckner, A. (2018). *Strahlentherapie*: In: Hartmann, T., Kahl-Scholz, M., Vockelmann, C. (eds). *Fachwissen MTRA: Für Ausbildung, Studium und Beruf* (pp. 245-312). Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43713-1>
- Dong, B., Xie, C., Jing, X., Lin, L., & Tian, L. (2019). Yoga has a solid effect on cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 177(1), 5-16. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05278-w>
- Doré, I., Plante, A., Peck, S. S., Bedrossian, N., & Sabiston, C. M. (2022). Physical activity and sedentary time: associations with fatigue, pain, and depressive symptoms over 4 years post-treatment among breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, 30(1), 785-792. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06469-2>

- Dörhöfer, R., & Pirlich, M. (2007). Das BIA-Kompendium. *Darmstadt: Data Input GmbH*. Retrieved from [https://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium\\_III\\_Ausgabe\\_2009.pdf?msclid=bf051b5bd12111ec860354eaff9dff48](https://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf?msclid=bf051b5bd12111ec860354eaff9dff48)
- Dostert, C., Grusdat, M., Letellier, E., & Brenner, D. (2019). The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond. *Physiological reviews*, *99*(1), 115-160. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2017>
- DRKS. (2018). Deutsches Register Klinischer Studien Retrieved from [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00014263](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00014263)
- Drouin, E., Classe, J. M., & Hautecoeur, P. (2022). Sentinel nodes and breast cancer: an old story. *The Lancet Oncology*, *23*(3), 340-438. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00751-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00751-8)
- DuMontier, C., Clough-Gorr, K. M., Silliman, R. A., Stuck, A. E., & Moser, A. (2018). Health-related quality of life in a predictive model for mortality in older breast cancer survivors. *Journal of the American Geriatrics Society*, *66*(6), 1115-1122. <https://doi.org/10.1111/jgs.15340>
- Dyk, K. V., Crespi, C. M., Petersen, L., & Ganz, P. A. (2020). Identifying cancer-related cognitive impairment using the FACT-Cog perceived cognitive impairment. *JNCI cancer spectrum*, *4*(1), pkz099. 1-3. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz099>
- Eaton, L., Narkthong, N., & Hulett, J. (2020). Psychosocial issues associated with breast cancer-related lymphedema: a literature review. *Current Breast Cancer Reports*, *12*(4), 216-224. <https://doi.org/10.1007/s12609-020-00376-x>
- Elston, C. W., & Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, *19*(5), 403-410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
- Emons, G. (2021). Metabolismus und gynäkologische Krebserkrankungen. *Der Gynäkologe*, *54*(10), 725-731. <https://doi.org/10.1007/s00129-021-04828-y>
- Engel-Schulmeyer, A. (2021). Osteopathische Überlegungen zur Begleitung der Therapie des Mammakarzinoms. *DO-Deutsche Zeitschrift für Osteopathie*, *19*(04), 4-10. <https://doi.org/10.1055/a-1346-4567>
- Ennenbach, M. (2020). Achtsame Selbststeuerung: Grundlagen und Praxis der Achtsamkeit. Windpferd. ISBN: 978-3-86410-113-7
- Enright, P. L. (2003). The six-minute walk test. *Respiratory care*, *48*(8), 783-785.
- Enright, P. L., & Sherrill, D. L. (1998). Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *158*(5), 1384-1387. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>
-

- Erdmann, F., Spix, C., Katalinic, A., Christ, M., Folkerts, J., Hansmann, J., . . . Penzkofer, A. (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin. <https://doi.org/10.25646/8353>
- Ernst, J., Mehnert, A., Dietz, A., Hornemann, B., & Esser, P. (2017). Perceived stigmatization and its impact on quality of life-results from a large register-based study including breast, colon, prostate and lung cancer patients. *BMC cancer*, *17*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3742-2>
- Eshragh, J., Dhruva, A., Paul, S. M., Cooper, B. A., Mastick, J., Hamolsky, D., . . . Kober, K. M. (2017). Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery. *Journal of pain and symptom management*, *53*(1), 67-84. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.08.004>
- Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M. I., Rafaniello, C., & Giugliano, D. (2013). Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*, *20*(12), 1301-1309. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31828ce95d>
- Esser, P., Hartung, T. J., Friedrich, M., Johansen, C., Wittchen, H. U., Faller, H., . . . Schulz, H. (2018). The Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) and the anxiety module of the Hospital and Depression Scale (HADS-A) as screening tools for generalized anxiety disorder among cancer patients. *Psycho-Oncology*, *27*(6), 1509-1516. <https://doi.org/10.1002/pon.4681>
- Eton, D. T., Cella, D., Yost, K. J., Yount, S. E., Peterman, A. H., Neuberg, D. S., . . . Wood, W. C. (2004). A combination of distribution-and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *Journal of clinical epidemiology*, *57*(9), 898-910. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.01.012>
- European Commission. (2020). Breast cancer burden in EU-27. European Cancer Information System. Retrieved from [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast\\_cancer\\_factsheet-Dec\\_2020.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Dec_2020.pdf)
- Fabiano, V., Mandó, P., Rizzo, M., Ponce, C., Coló, F., Loza, M., . . . Costanzo, M. V. (2020). Breast cancer in young women presents with more aggressive pathologic characteristics: Retrospective analysis from an Argentine national database. *JCO global oncology*, *6*, 639-646. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00228>
- FACIT.org. (2021). Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function (FACT-Cog). Retrieved from <https://www.facit.org/measures/FACT-Cog>
- Fansa, H., & Heitmann, C. (2018a). Sentinel-Lymphknoten und axilläre Lymphadenektomie. In *Brustchirurgie* (pp. 39-43): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-57390-7\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-662-57390-7_6)
- Fansa, H., & Heitmann, C. (2018b). Tumorentfernung und brusterhaltende Therapie (BET). In *Brustchirurgie* (pp. 23-28): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-57390-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-662-57390-7_4)
- Fehm, T., Janni, W., Stickeler, E., & Tempfer, C. (2020). *Gynäkologie Differenzialdiagnose,-therapie*: Elsevier Health Sciences. ISBN: 978-3-437-22141-5
-

- Feliciano, E. M. C., Chen, W. Y., Lee, V., Albers, K. B., Prado, C. M., Alexeeff, S., . . . Caan, B. J. (2020). Body composition, adherence to anthracycline and taxane-based chemotherapy, and survival after nonmetastatic breast cancer. *JAMA oncology*, 6(2), 264-270. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4668>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Fess, E. E. (1987). A method for checking Jamar dynamometer calibration. *Journal of Hand Therapy*, 1(1), 28-32. [https://doi.org/10.1016/S0894-1130\(87\)80009-1](https://doi.org/10.1016/S0894-1130(87)80009-1)
- Finck, C., Barradas, S., Zenger, M., & Hinz, A. (2018). Quality of life in breast cancer patients: Associations with optimism and social support. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 18(1), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2017.11.002>
- Fredholm, H., Eaker, S., Frisell, J., Holmberg, L., Fredriksson, I., & Lindman, H. (2009). Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *Plos one*, 4(11), e7695. 1-9 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007695>
- Friedenreich, C. M., Cook, L. S., Wang, Q., Kokts-Porietis, R. L., McNeil, J., Ryder-Burbidge, C., & Courneya, K. S. (2020). Prospective cohort study of pre-and postdiagnosis physical activity and endometrial cancer survival. *Journal of Clinical Oncology*, 38(34), 4107. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01336>
- Froböse, I., Biallas, B., & Wallmann-Sperlich, B. (2018). Der DKV-Report 2018 Wie gesund lebt Deutschland? *Zentrum für die Gesundheit durch Sport und Bewegung der Deutschen Sporthochschule Köln: Köln, Germany*. Retrieved from <https://www1.wdr.de/nachrichten/dkv-gesundheitsreport-102.pdf>
- Gaisser, A. (2020). Onkologie und Versorgung in Fach-und Publikumsmedien. *Der Onkologe* 26, 856–862. <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00801-x>
- Galiano-Castillo, N., Arroyo-Morales, M., Ariza-Garcia, A., Sánchez-Salado, C., Fernández-Lao, C., Cantarero-Villanueva, I., & Martín-Martín, L. (2016). The six-minute walk test as a measure of health in breast cancer patients. *Journal of Aging and Physical Activity*, 24(4), 508-515. <https://doi.org/10.1123/japa.2015-0056>
- Ganju, R., Savvides, G., Korentager, S., Ward, M., TenNapel, M., Amin, A., . . . Mitchell, M. (2019). Incidence of breast lymphedema and predictors of its development in patients receiving whole breast radiation therapy after breast-conservation surgery. *Lymphology*, 52(3), 126-133. <https://doi.org/10.2458/lymph.4633>
- Garcia-Etienne, C. A., Mansel, R. E., Tomatis, M., Heil, J., Biganzoli, L., Ferrari, A., . . . Danaei, M. (2019). Trends in axillary lymph node dissection for early-stage breast cancer in Europe: Impact
-



- of evidence on practice. *The Breast*, 45, 89-96. DOI:10.1016/j.breast.2019.03.002  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.5818>
- Gewandter, J. S., Fan, L., Magnuson, A., Mustian, K., Peppone, L., Heckler, C., . . . Mohile, S. (2013). Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. *Supportive Care in Cancer*, 21(7), 2059-2066. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1766-y>
- Gnerlich, J. L., Deshpande, A. D., Jeffe, D. B., Sweet, A., White, N., & Margenthaler, J. A. (2009). Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *Journal of the American College of surgeons*, 208(3), 341-347. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001>
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B., & Senn, H.-J. (2011). Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*, 22(8), 1736-1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
- Götte, M., Kesting, S., Richter, F., & Gebauer, J. (2021). Sport und körperliche Aktivität bei hämato-onkologischen Erkrankungen. In *Pädiatrische Sportmedizin: Kompendium für Kinder- und Jugendärzte, Hausärzte und Sportärzte*, 339-354. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-61588-1>
- Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D, Zick SM, Boyce LM, Tripathy D. (2017). Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin*, 6;67(3):194-232. <https://doi.org/10.3322/caac.21397>
- Gröning, K. (2013). Der verlorene Körper: Scham und Isolierung als Grundproblem einer Brustkrebspatientin. In *Krankheit: Lernen im Ausnahmezustand?* (pp. 259-268): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-28201-0\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28201-0_20)
- Grunze, H., & Hall, S. (2019). Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung bipolarer Störungen. *DNP-Der Neurologe & Psychiater*, 20, 74-84. <https://doi.org/10.1007/s15202-019-2299-0>
- Guarino, A., Polini, C., Forte, G., Favieri, F., Boncompagni, I., & Casagrande, M. (2020). The effectiveness of psychological treatments in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J of Clin Medicine*, 9(209),1-26. <https://doi.org/10.3390/jcm9010209>
- Gühne, U., Weinmann, S., Riedel-Heller, S. G., & Becker, T. (2019). Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, Teilhabe an Bildung und Arbeit sowie zur sozialen Teilhabe. In *S3-Leitlinie Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen* (pp. 371-387): Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58284-8>
- Gulati, M., & Mulvagh, S. L. (2018). The connection between the breast and heart in a woman: breast cancer and cardiovascular disease. *Clinical cardiology*, 41(2), 253-257. <https://doi.org/10.1002/clc.22886>
-

- Günthert, A., Eicher, M., & Biedermann, M. (2017). Operative Eingriffe an der Brust. In *Onkologische Krankenpflege* (pp. 541-553): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-53955-2\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-662-53955-2_30)
- Guo, F., Kuo, Y. f., Shih, Y. C. T., Giordano, S. H., & Berenson, A. B. (2018). Trends in breast cancer mortality by stage at diagnosis among young women in the United States. *Cancer*, *124*(17), 3500-3509. <https://doi.org/10.1002/cncr.31638>
- Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Vashi, P. G., King, J., Dahlk, S. L., Grutsch, J. F., & Lis, C. G. (2008). Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC cancer*, *8*(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-249>
- Hahn, P., Spies, C., Unglaub, F., & Mühldorfer-Fodor, M. (2018). Grip strength measurement: Significance and boundaries. *Der Orthopade*, *47*(3), 191-197. <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3487-2>
- Hamer, J., McDonald, R., Zhang, L., Verma, S., Leahey, A., Ecclestone, C., . . . Chow, R. (2017). Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, *25*(2), 409-419. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3417-6>
- Härtl, K., Engel, J., Herschbach, P., Reinecker, H., Sommer, H., & Friese, K. (2010). Personality traits and psychosocial stress: quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, *19*(2), 160-169. <https://doi.org/10.1002/pon.1536>
- Hartmann, A. (2017). Pathologie der Mamma. In *Mammadiagnostik* (pp. 177-199): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-54263-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-54263-7_9)
- Harwell, M. R., Rubinstein, E. N., Hayes, W. S., & Olds, C. C. (1992). Summarizing Monte Carlo results in methodological research: The one-and two-factor fixed effects ANOVA cases. *Journal of educational statistics*, *17*(4), 315-339. <https://doi.org/10.2307/1165127>
- Hashemi, S.-M., Rafiemanesh, H., Aghamohammadi, T., Badakhsh, M., Amirshahi, M., Sari, M., . . . Roudini, K. (2020). Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*, *27*(2), 166-178. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01031-9>
- Hashemi, S. H. B., Karimi, S., & Mahboobi, H. (2014). Lifestyle changes for prevention of breast cancer. *Electronic physician*, *6*(3), 894-905. <https://doi.org/10.14661/2014.894-905>
- Hayes, S. C., Johansson, K., Stout, N. L., Prosnitz, R., Armer, J. M., Gabram, S., & Schmitz, K. H. (2012). Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer*, *118*(S8), 2237-2249. <https://doi.org/10.1002/cncr.27467>
- Heckmann, A., Breuing, K., Vogt, P. M., & Gohritz, A. (2011). Maligne Tumoren der Brust. In *Praxis der Plastischen Chirurgie* (pp. 623-646): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-37573-9\\_67](https://doi.org/10.1007/978-3-540-37573-9_67)
-

- Heinicke, V., Spanier, B., von Korn, P., & Halle, M. (2019). Sport als integraler Bestandteil der onkologischen Therapie. *Der Gastroenterologe*, 14(5), 348-356. <https://doi.org/10.1007/s11377-019-0372-z>
- Helou, A. (2014). Krebsfrüherkennung im Nationalen Krebsplan. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 57(3), 288-293. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1902-3>
- Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale-a review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research*, 42(1), 17-41. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00216-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00216-4)
- Herschbach, P. (2019). Psychoonkologie. *Der Onkologe*, 25(1), 96-101. <https://doi.org/10.1007/s00761-019-0597-y>
- Hille-Betz, U., Vaske, B., Bremer, M., Soergel, P., Kundu, S., Klapdor, R., . . . Henkenberens, C. (2016). Late radiation side effects, cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three-dimensional conformal radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 192(1), 8-16. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0899-y>
- Holtkamp, W. (2020). Krebs vorbeugen. In *Krebs* (pp. 13-27): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-65411-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-65411-8_2)
- Holzner, B., Kemmler, G., Cella, D., De Paoli, C., Meraner, V., Kopp, M., . . . Sperner-Unterweger, B. (2004). Normative data for functional assessment of cancer therapy general scale and its use for the interpretation of quality of life scores in cancer survivors. *Acta Oncologica*, 43(2), 153-160. <https://doi.org/10.1080/02841860310023453>
- Hong, R., & Xu, B. (2022). Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. *Cancer Communications*, 42(10), 913-936. <https://doi.org/10.1002/cac2.12358>
- Hoogendam, Y. Y., Schagen, S. B., Ikram, M. A., Boogerd, W., Seynaeve, C., Seidler, R. D., . . . Koppelmans, V. (2015). Late effects of adjuvant chemotherapy for breast cancer on fine motor function. *Psycho-Oncology*, 24(12), 1799-1807. <https://doi.org/10.1002/pon.3796>
- Howell, A., Anderson, A. S., Clarke, R. B., Duffy, S. W., Evans, D. G., Garcia-Closas, M., . . . Harvie, M. N. (2014). Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 16(5), 1-19. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0446-2>
- Hübner, J., Steinhaußen, J., Busch, S., Liebers, S., Laubscher, U., Büntzel, J., & Keinki, C. (2020). *Onkologische Versorgung in strukturschwachen Regionen*. *Forum* 35(1), 31-36. <https://doi.org/10.1007/s12312-019-00719-5>
- Huy, C., Schmidt, M. E., Vrieling, A., Chang-Claude, J., & Steindorf, K. (2012). Physical activity in a German breast cancer patient cohort: one-year trends and characteristics associated with change in activity level. *European journal of cancer*, 48(3), 297-304. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.08.005>
-

- Hwang, S. Y., Chang, S. J., & Park, B.-W. (2013). Does chemotherapy really affect the quality of life of women with breast cancer? *Journal of breast cancer*, 16(2), 229-235. <https://doi.org/10.4048/jbc.2013.16.2.229>
- Ibrahim, E. Y., Domenicano, I., Nyhan, K., Elfil, M., Mougalian, S. S., Cartmel, B., & Ehrlich, B. E. (2021). Cognitive Effects and Depression Associated With Taxane-Based Chemotherapy in Breast Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 11(642382), 1-17 <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.642382>
- Innes, E. (1999). Handgrip strength testing: a review of the literature. *Australian Occupational Therapy Journal*, 46(3), 120-140. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1630.1999.00182.x>
- Jacob, L., Bleicher, L., Kostev, K., & Kalder, M. (2016). Prevalence of depression, anxiety and their risk factors in German women with breast cancer in general and gynecological practices. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 142(2), 447-452. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2048-5>
- Jahresbericht Qualitätssicherung. (2019). Ergebnisse des Deutschen Mammographie-Screening-Programms. *Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Berlin, November 2021*. Retrieved from [https://www.mammo-programm.de/download/downloads/berichte/KOOPMAMMO\\_Jahresbericht\\_Quali\\_2019.pdf](https://www.mammo-programm.de/download/downloads/berichte/KOOPMAMMO_Jahresbericht_Quali_2019.pdf)
- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Kamen, C., Mustian, K. M., Mohile, S. G., . . . Young, K. L. (2017). Cognitive complaints in survivors of breast cancer after chemotherapy compared with age-matched controls: an analysis from a nationwide, multicenter, prospective longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(5), 506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5826>
- Jalkanen, S., & Salmi, M. (2020). Lymphatic endothelial cells of the lymph node. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 566-578. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0281-x>
- Johannsen, M., Farver, I., Beck, N., & Zachariae, R. (2013). The efficacy of psychosocial intervention for pain in breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 138(3), 675-690. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2503-4>
- Johansson, K., Karlsson, K., & Nikolaidis, P. (2015). Evidence-based or traditional treatment of cancer-related lymphedema. *Lymphology*, 48(1), 24-27.
- Kaiser, F., Römer, H. C., Trümp, L., & Vehling-Kaiser, U. (2020). *Onkologische Erkrankungen in der Hausarztpraxis: Interdisziplinär· praxisorientiert· patientennah*. Elsevier GmbH, Deutschland. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-04167-3>
- Kanzawa-Lee, G. A., Knoerl, R., Donohoe, C., Bridges, C. M., & Smith, E. M. L. (2019). *Mechanisms, predictors, and challenges in assessing and managing painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. Paper presented at the Seminars in oncology nursing, 35(3), 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.006>

- Katalinic, A., Eisemann, N., Kraywinkel, K., Nofzt, M. R., & Hübner, J. (2020). Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *International journal of cancer*, 147(3), 709-718. <https://doi.org/10.1002/ijc.32767>
- Kautio, A.-L., Haanpää, M., Kautiainen, H., Kalso, E., & Saarto, T. (2011). Burden of chemotherapy-induced neuropathy—a cross-sectional study. *Supportive Care in Cancer*, 19(12), 1991-1996. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1043-2>
- Kerr, A. J., Dodwell, D., McGale, P., Holt, F., Duane, F., Mannu, G., ... & Taylor, C. W. (2022). Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer treatment reviews*, 102375. 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102375>
- Kesler, S. R., Adams, M., Packer, M., Rao, V., Henneghan, A. M., Blayney, D. W., & Palesh, O. (2017). Disrupted brain network functional dynamics and hyper-correlation of structural and functional connectome topology in patients with breast cancer prior to treatment. *Brain and behavior*, 7(3), e00643. 1-10. <https://doi.org/10.1002/brb3.643>
- Keyhani, E., Muhammadnejad, A., & Karimlou, M. (2012). Prevalence of HER-2-positive invasive breast cancer: a systematic review from Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(11), 5477-5482. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.11.5477>
- Klassen, O., Schmidt, M. E., Ulrich, C. M., Schneeweiss, A., Potthoff, K., Steindorf, K., & Wiskemann, J. (2017). Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 8(2), 305-316. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12165>
- Klein, S. (2013). Brustkrebs individuell behandeln. *Heilberufe*, 65(7), 16-19. <https://doi.org/10.1007/s00058-013-0752-6>
- Kleinert, J. (2019). Psychische Effekte von Sport und Bewegung bei Krebserkrankten: eine Zusammenschau aktueller Übersichtsarbeiten. *Der Gastroenterologe*, 14(5), 357-367. <https://doi.org/10.1007/s11377-019-0375-9>
- Klinische Krebsregister Sachsen. (2018). Aufgaben der klinischen Krebsregister. Retrieved from <https://www.krebsregister-sachsen.de/ueber-uns/aufgaben-und-nutzen.html>
- Klinkhammer-Schalke, M., Koller, M., Steinger, B., Ehret, C., Ernst, B., Wyatt, J. C., . . . Lorenz, W. (2012). Direct improvement of quality of life using a tailored quality of life diagnosis and therapy pathway: randomised trial in 200 women with breast cancer. *British journal of cancer*, 106(5), 826-838. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.4>
- Kluttig, A., Zschocke, J., Haerting, J., Schermund, A., Gastell, S., Steindorf, K., . . . Baumeister, S. (2020). Messung der körperlichen Fitness in der NAKO Gesundheitsstudie—Methoden, Qualitätssicherung und erste deskriptive Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 63(3), 312-321. <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03100-3>
-

- Knötgen, G. (2021). Onkologische Versorgung multidisziplinär aufstellen. *ProCare*, 26(1), 12-14. <https://doi.org/10.1007/s00735-021-1298-5>
- Koch, L., Bertram, H., Eberle, A., Holleczeck, B., Schmid-Höpfner, S., Waldmann, A., . . . Arndt, V. (2014). Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors—still an issue. Results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and depression from the Cancer Survivorship—a multi-regional population-based study. *Psycho-Oncology*, 23(5), 547-554. <https://doi.org/10.1002/pon.3452>
- Koeppen, S. (2015). Periphere Neurotoxizität. *Der Onkologe*, 21(4), 311-317. <https://doi.org/10.1007/s00761-014-2796-x>
- Kohler, C., Chang, M., Allemann-Su, Y.-Y., Vetter, M., Jung, M., Jung, M., . . . Cooper, B. A. (2020). Changes in Attentional Function in Patients From Before Through 12 Months After Breast Cancer Surgery. *Journal of pain and symptom management*, 59(6), 1172-1185. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.01.001>
- Kollak, I., "Am Anfang stand eine Studie zu Yoga und Brustkrebs." *Yoga bei Brustkrebs: Spezielle Übungen für Gesundheit und Rehabilitation* (2021): 17-28. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-62413-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-62413-5_2)
- Koppelmans, V., Breteler, M., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., & Schagen, S. (2012). Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(10), 1080-1086. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.0189>
- Korde, L. A., Somerfield, M. R., Carey, L. A., Crews, J. R., Denduluri, N., Hwang, E. S., . . . Perez, A. (2021). Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(13), 1485-1505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>
- Kovacs, G., & Olschewski, H. (2016). Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie. *Der Pneumologe*, 13(3), 209-219.
- Kreipe, H. (2014). Mammopathologie 2014. *Der Pathologe*, 35(1), 5-6. <https://doi.org/10.1007/s00292-013-1836-4>
- Kubo, Y., Naito, T., Mori, K., Osawa, G., & Aruga, E. (2017). Skeletal muscle loss and prognosis of breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 25(7), 2221-2227. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3628-5>
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K.-A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M.-J., . . . Andrieu, N. (2017). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Jama*, 317(23), 2402-2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
-

- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., . . . Pirlich, M. (2004a). Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition*, 23(5), 1226-1243. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., . . . Pirlich, M. (2004b). Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clinical nutrition*, 23(6), 1430-1453. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.09.012>
- Lafayette Instrument Company. (2021). Purdue Pegboard Test User Instructions. Rel. 3.19.21. Retrieved from <http://www.limef.com/downloads/MAN-32020A-forpdf-rev1.pdf>
- Laqueur, A., & Kowarschik, J. (2013). *Die Praxis der physikalischen Therapie: ein Lehrbuch für Ärzte und Studierende*. Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9888-9>
- Larsen, R. (2022). Herz Herz, Kreislauf und Hämodynamik. In *Wissens-Check Intensivmedizin für die Fachpflege*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-65062-2\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-662-65062-2_17)
- Łapińska, G., Kozłowicz-Gudzińska, I., & Sackiewicz-Staby, A. (2012). Equilibrium radionuclide ventriculography in the assessment of cardiotoxicity of chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with breast cancer. *Nuclear Medicine Review*, 15(1), 26-30. <https://doi.org/10.5603/nmr-18727>
- Lawenda, B. D., Mondry, T. E., & Johnstone, P. A. (2009). Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(1), 8-24. <https://doi.org/10.3322/caac.20001>
- Lawson, I. (2019). Purdue Pegboard Test. *Occupational Medicine*, 69(5), 376-377. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqz044>
- Lee, S. Y., Lee, Y. J., Yang, J.-H., Kim, C.-M., & Choi, W.-S. (2014). The association between phase angle of bioelectrical impedance analysis and survival time in advanced cancer patients: preliminary study. *Korean journal of family medicine*, 35(5), 251-256. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2014.35.5.251>
- Leibinger, M., Hilla, A. M., Andreadaki, A., & Fischer, D. (2019). GSK3-CRMP2 signaling mediates axonal regeneration induced by Pten knockout. *Communications biology*, 2(318), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0524-1>
- Leiner, P., & Koeppen, S. (2018). Neuropathie nach Chemotherapie erhöht Sturzrisiko. *Im Focus Onkologie* 21, 61–62. In: Springer. <https://doi.org/10.1007/s15015-018-3851-z>
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2014). (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL,. Retrieved from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-051OLI\\_S3\\_Psychoonkologische\\_Beratung\\_Behandlung\\_2014-01\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLI_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf)
-

- Leitlinienprogramm Onkologie. (2018). Brustkrebs im frühen Stadium, Patientinnenleitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe. Retrieved from [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie\\_Brustkrebs\\_im\\_fruhen\\_Stadium\\_1820010.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Brustkrebs_im_fruhen_Stadium_1820010.pdf)
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2020). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.4). Retrieved from <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
- Lim, S. M., Han, Y., Kim, S. I., & Park, H. S. (2019). Utilization of bioelectrical impedance analysis for detection of lymphedema in breast Cancer survivors: a prospective cross sectional study. *BMC cancer*, *19*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5840-9>
- Lipps, D. B., Leonardis, J. M., Dess, R. T., McGinnis, G. J., Marsh, R. B., Strauss, J. B., . . . Jagsi, R. (2019). Mechanical properties of the shoulder and pectoralis major in breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery with axillary surgery and radiotherapy. *Scientific reports*, *9*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54100-6>
- Liu, L., Erickson, N. T., Marquort, L.-S., Schmidt, T., Reudelstertz, C., & Holch, J. W. (2019). Sarkopenie– Diagnostik und mögliche Therapien. *Der Onkologe*, *25*(9), 819-826. <https://doi.org/10.1007/s00761-019-0614-1>
- Liu, Y.-C., Chang, H.-M., Lin, H.-H., Lu, C.-C., & Lai, L.-H. (2020). Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy, volumetric modulated arc therapy and hybrid three-dimensional conformal radiotherapy/intensity-modulated radiotherapy techniques for right breast cancer. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(12), 3884. 1-14. <https://doi.org/10.3390/jcm9123884>
- Love, A. W., Kissane, D. W., Bloch, S., & Clarke, D. M. (2002). Diagnostic efficiency of the Hospital Anxiety and Depression Scale in women with early stage breast cancer. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *36*(2), 246-250. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.01014.x>
- Lovelace, D. L., McDaniel, L. R., & Golden, D. (2019). Long-term effects of breast cancer surgery, treatment, and survivor care. *Journal of midwifery & women's health*, *64*(6), 713-724. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13012>
- Lueboonthavatchai, P. (2007). Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients. *Journal-Medical Association of Thailand*, *90*(10), 2164-2173.
- Maginador, G., Lixandrão, M. E., Bortolozzo, H. I., Vechin, F. C., Sarian, L. O., Derchain, S., . . . Conceição, M. S. (2020). Aerobic exercise-induced changes in cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Cancers*, *12*(8), 2240. 1-14. <https://doi.org/10.3390/cancers12082240>
-



- Majeed, H., & Gupta, V. (2022). Adverse Effects Of Radiation Therapy. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC. 1-16. ID: NBK563259
- Makari-Judson, G., Braun, B., Jerry, D. J., & Mertens, W. C. (2014). Weight gain following breast cancer diagnosis: implication and proposed mechanisms. *World journal of clinical oncology*, *5*(3), 272-282. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.272>
- Maratia, S., Cedillo, S., & Rejas, J. (2016). Assessing health-related quality of life in patients with breast cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments using the EMPRO tool. *Quality of Life Research*, *25*(10), 2467-2480. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1284-8>
- Marroni, C. A., Miranda, D., Boemeke, L., & Fernandes, S. A. (2017). Phase angle bioelectrical impedance analysis (BIA) as a biomarker tool for liver disease. In *Biomarkers in Liver Disease (Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications)*. Berlin: Springer Science, 735-751. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3\\_43](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3_43)
- Massy-Westropp, N. M., Gill, T. K., Taylor, A. W., Bohannon, R. W., & Hill, C. L. (2011). Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC research notes*, *4*(1), 1-5. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-127>
- Mathias, D., & Mathias, D. (2018). Vorsichtsmaßnahmen beim Krafttraining. *Fit und gesund von 1 bis Hundert: Ernährung und Bewegung-Aktuelles medizinisches Wissen zur Gesundheit*. (pp. 106): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56307-6\\_89](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56307-6_89)
- Matsos, A., & Johnston, I. (2019). Chemotherapy-induced cognitive impairments: A systematic review of the animal literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *102*, 382-399. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.001>
- Mausbach, B. T., Yeung, P., Bos, T., & Irwin, S. A. (2018). Health care costs of depression in patients diagnosed with cancer. *Psycho-Oncology*, *27*(7), 1735-1741. <https://doi.org/10.1002/pon.4716>
- Mensah, J., Graeven, U., & Wesselmann, S. (2017). Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs. *Der Onkologe*, *23*(9), 711-718. <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0272-0>
- Mialich, M. S., Sicchieri, J. F., & Junior, A. J. (2014). Analysis of body composition: a critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. *Int J Clin Nutr*, *2*(1), 1-10. <https://doi.org/10.12691/ijcn-2-1-1>
- Miltenburg, N., & Boogerd, W. (2014). Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer treatment reviews*, *40*(7), 872-882. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.04.004>
- Mitchell, A. J., Meader, N., & Symonds, P. (2010). Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *126*(3), 335-348. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.01.067>
- Mock, V., Atkinson, A., Barsevick, A., Cella, D., Cimprich, B., Cleeland, C., . . . Hinds, P. (2000). NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park, NY)*, *14*(11A), 151-161. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0067>
-

- Mohamed, A., Krajewski, K., Cakar, B., & Ma, C. X. (2013). Targeted therapy for breast cancer. *The American journal of pathology*, *183*(4), 1096-1112. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.07.005>
- Mokhatri-Hesari, P., & Montazeri, A. (2020). Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. *Health and quality of life outcomes*, *18*(1), 1-25. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01591-x>
- Mols, F., Husson, O., Roukema, J.-A., & van de Poll-Franse, L. V. (2013). Depressive symptoms are a risk factor for all-cause mortality: results from a prospective population-based study among 3,080 cancer survivors from the PROFILES registry. *Journal of Cancer Survivorship*, *7*(3), 484-492. <https://doi.org/10.1007/s11764-013-0286-6>
- Montan, I., Löwe, B., Cella, D., Mehnert, A., & Hinz, A. (2018). General population norms for the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)-fatigue scale. *Value in Health*, *21*(11), 1313-1321. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.013>
- Montemurro, F., Mittica, G., Cagnazzo, C., Longo, V., Berchiolla, P., Solinas, G., . . . Gallizioli, S. (2016). Self-evaluation of adjuvant chemotherapy-related adverse effects by patients with breast cancer. *JAMA oncology*, *2*(4), 445-452. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4720>
- Moreau, J., Ordan, M. A., Barbe, C., Mazza, C., Perrier, M., Botsen, D., . . . Tallière, B. (2019). Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer medicine*, *8*(8), 3677-3684. <https://doi.org/10.1002/cam4.2238>
- Müller, V., Nabieva, N., Häberle, L., Taran, F.-A., Hartkopf, A. D., Volz, B., . . . Hadji, P. (2018). Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *The Breast*, *37*, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.08.008>
- Naranjo-Hernández, D., Reina-Tosina, J., & Min, M. (2019). Fundamentals, recent advances, and future challenges in bioimpedance devices for healthcare applications. *Journal of Sensors*, *2019*, 1-42. <https://doi.org/10.1155/2019/9210258>
- Nguyen, J., Popovic, M., Chow, E., Cella, D., Beaumont, J. L., Chu, D., . . . Bottomley, A. (2015). EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. *Journal of comparative effectiveness research*, *4*(2), 157-166. <https://doi.org/10.2217/cer.14.76>
- Norman, K., Stobäus, N., Pirlich, M., & Bosy-Westphal, A. (2012). Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical nutrition*, *31*(6), 854-861. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008>
- Norman, K., Stobäus, N., Zocher, D., Bosy-Westphal, A., Szramek, A., Scheufele, R., . . . Pirlich, M. (2010). Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and
-

- mortality in patients with cancer. *The American journal of clinical nutrition*, 92(3), 612-619. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29215>
- Norman, K., Wirth, R., Neubauer, M., Eckardt, R., & Stobäus, N. (2015). The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(2), 173. e117-173. e22. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.10.024>
- O'Rourke, E. J., Halpern, L. F., & Vaysman, R. (2020). Examining the relations among emerging adult coping, executive function, and anxiety. *Emerging Adulthood*, 8(3), 209-225. <https://doi.org/10.1177/2167696818797531>
- Olsson Möller, U., Beck, I., Rydén, L., & Malmström, M. (2019). A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment-a systematic review of systematic reviews. *BMC cancer*, 19(1), 1-20. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5648-7>
- Ono, M., Ogilvie, J. M., Wilson, J. S., Green, H. J., Chambers, S. K., Ownsworth, T., & Shum, D. H. (2015). A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Frontiers in oncology*, 5(59), 1-19. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00059>
- Ortmann, O., Treeck, O., Inwald, E. C., Emons, G., & Tempfer, C. (2019). Hormonersatztherapie und Brustkrebsrisiko. *Der Gynäkologe*, 52(8), 605-616. <https://doi.org/10.1007/s11654-019-00189-0>
- Ortner, P. (2021). Bessere Kommunikation, mehr häusliche Betreuung. *CME*, 18(10), 50-51. <https://doi.org/10.1007/s11298-021-2191-z>
- Pais-Ribeiro, J. L., da Silva, A. M., Vilhena, E., Moreira, I., Santos, E., & Mendonça, D. (2018). The hospital anxiety and depression scale, in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 3193–3197. <https://doi.org/10.2147/NDT.S184260>
- Paiva, S. I., Borges, L. R., Halpern-Silveira, D., Assunção, M. C. F., Barros, A. J., & Gonzalez, M. C. (2011). Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Supportive Care in Cancer*, 19(2), 187-192. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0798-9>
- Pappot, H., Baeksted, C. W., Nissen, A., Knoop, A., Mitchell, S. A., Christensen, J., . . . Johansen, C. (2021). Clinical effects of assessing electronic patient-reported outcomes monitoring symptomatic toxicities during breast cancer therapy: a nationwide and population-based study. *Breast Cancer*, 28(5), 1096-1099. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01244-x>
- Paterson, C., Lengacher, C. A., Donovan, K. A., Kip, K. E., & Tofthagen, C. S. (2016). Body image in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Cancer nursing*, 39(1), E39-E58. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000251>
-

- Paul, A., & Paul, S. (2014). The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, *19*, 605-618. <https://doi.org/10.2741/4230>
- Peel, A. B., Thomas, S. M., Dittus, K., Jones, L. W., & Lakoski, S. G. (2014). Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *Journal of the American Heart Association*, *3*(1), e000432. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000432>
- Piccoli, A., Pillon, L., & Dumler, F. (2002). Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition*, *18*(2), 153-167. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00665-7](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00665-7)
- Piccoli, A., Rossi, B., Pillon, L., & Bucciante, G. (1994). A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney international*, *46*(2), 534-539. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.305>
- Pilevarzadeh, M., Amirshahi, M., Afsargharehbagh, R., Rafiemanesh, H., Hashemi, S.-M., & Balouchi, A. (2019). Global prevalence of depression among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, *176*(3), 519-533. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05271-3>
- Pohontsch, N., & Deck, R. (2011). Schnittstellen-Probleme in der medizinischen Rehabilitation – Lösungsvorschläge aus interdisziplinären Gruppengesprächen. *Gesundheitswesen*, *73*(08/09), A130. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283586>
- Pohontsch, N., & Deck, R. (2011). Schnittstellenproblematik in der rehabilitativen Versorgung. *neuroreha*, *3*(03), 114-119. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287635>
- Prades, J., Remue, E., Van Hoof, E., & Borrás, J. M. (2015). Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy*, *119*(4), 464-474. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.09.006>
- Prado, C. M., Baracos, V. E., McCargar, L. J., Reiman, T., Mourtzakis, M., Tonkin, K., . . . Sawyer, M. B. (2009). Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clinical cancer research*, *15*(8), 2920-2926. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2242>
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: a critical appraisal. *European journal of cancer*, *42*(7), 846-863. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.026>
- Przedziecki, A., Sherman, K. A., Baillie, A., Taylor, A., Foley, E., & Stalgis-Bilinski, K. (2013). My changed body: breast cancer, body image, distress and self-compassion. *Psycho-Oncology*, *22*(8), 1872-1879. <https://doi.org/10.1002/pon.3230>
- Quante, A. S., Strahwald, B., Fischer, C., & Kiechle, M. (2018). Individualisiertes Brustkrebsrisiko – wie berechnen, wie bewerten und wie besprechen? *Der Gynäkologe*, *51*(5), 397-402. <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4240-6>
-

- Recht und Vorschriftenverwaltung Sachsen (REVOSax). (2018). Sächsisches Krebsregistergesetz vom 17. Mai 2018 (SächsGVBl. S. 277). Retrieved from <https://www.revosax.sachsen.de/vorschrift/17722-Saechsische-Krebsregistergesetz>
- Rehwald, U., Diehl, V., & Engert, A. (2001). Antikörper, Immuntoxine, Radioimmunkonjugate. *Der Onkologe*, 7(11), 1206-1219. <https://doi.org/10.1007/s007610170019>
- Renovanz, M., Rieger, J., & Tabatabai, G. (2021). TumortheraPIeassoziierte neurologische Symptome. *Der Nervenarzt*, 92(12), 1305-1314. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01223-9>
- Riaz, M., Vangberg, T. R., Vasylenko, O., Castro-Chavira, S., Gorecka, M. M., & Rodríguez-Aranda, C. (2020). What does hand motor function tell us about our aging brain in association with WMH? *Aging clinical and experimental research*, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01683-0>
- Rivera, D. R., Ganz, P. A., Weyrich, M. S., Bandos, H., & Melnikow, J. (2018). Chemotherapy-associated peripheral neuropathy in patients with early-stage breast cancer: a systematic review. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(2), djx140. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx140>
- Roberts, H. C., Denison, H. J., Martin, H. J., Patel, H. P., Syddall, H., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2011). A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing*, 40(4), 423-429. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
- Rösler, M., Niehues, C., & Stoklossa, C. (2020). Sozialmedizinische Aspekte der Versorgung bei gynäkologischen Malignomen und Mammakarzinom. *Der Gynäkologe*, 53(6), 379-387. <https://doi.org/10.1007/s00129-020-04598-z>
- Ruiz-Casado, A., Álvarez-Bustos, A., de Pedro, C. G., Méndez-Otero, M., & Romero-Elías, M. (2021). Cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a review. *Clinical Breast Cancer*, 21(1), 10-25. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.011>
- Salkind, N. J. (2010). *Encyclopedia of research design* (Vol. 1): sage. <https://doi.org/10.4135/9781412961288>
- Sánchez-Torralvo, F. J., Contreras-Bolívar, V., Ruiz-Vico, M., Abuín-Fernández, J., González-Almendros, I., Barrios, M., & Oliveira, G. (2022). Relationship between malnutrition and the presence of symptoms of anxiety and depression in hospitalized cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 30(2), 1607-1613. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06532-y>
- Satin, J. R., Linden, W., & Phillips, M. J. (2009). Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer*, 115(22), 5349-5361. <https://doi.org/10.1002/cncr.24561>
- Schaaf, C. P., & Zschocke, J. (2013). Tumorgenetik. In *Basiswissen Humangenetik* (pp. 85-90): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-28907-1\\_32](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28907-1_32)
- Schaue, Dörthe, and William H. McBride (2015). Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 12(9), 527-540. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.120>
-

- Scharhag-Rosenberger, F., Becker, T., Streckmann, F., Schmidt, K., Berling, A., Bernardi, A., . . . Hofmeister, D. (2014). Studien zu körperlichem Training bei onkologischen Patienten: Empfehlungen zu den Erhebungsmethoden. *German Journal of Sports Medicine/Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 65(11), 304-313.
- Scherenberg, V., & Pundt, J. (2022). *Gesundheit in Bewegung: Herausforderungen und Möglichkeiten körperlicher Aktivierung*: BoD–Books on Demand. ISBN: 978-3-943001-70-9
- Schlander, M. (2020). PRO („patient-reported outcomes“) und Lebensqualität in der Onkologie. *In Forum, Springer, Vol. 35(5)*, 382–390. <https://doi.org/10.1007/s12312-020-00841-9>
- Schleicher, B., & Eglau, K. (2021). Screening-Instrumente in der Psychoonkologie. Frühzeitige Identifizierung von psychosozialen Belastungen und psychischen Störungen bei Krebspatientinnen und Krebspatienten. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Wien. Retrieved from <https://jasmin.goeg.at/id/eprint/1700>
- Schmidt, K., Vogt, L., Thiel, C., Jäger, E., & Banzer, W. (2013). Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *International journal of sports medicine*, 34(07), 631-636. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323746>
- Schmidt, M. E., Scherer, S., Wiskemann, J., & Steindorf, K. (2019). Return to work after breast cancer: The role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. *European journal of cancer care*, 28(4), e13051. 1.11. <https://doi.org/10.1111/ecc.13051>
- Schmidt, T. (2021). Körperliche Aktivität in der Onkologie—so wichtig wie ein Medikament?. *Der Onkologe*, 27(8), 790-794. <https://doi.org/10.1007/s00761-021-00984-x>
- Schuler, U., & Heller, S. (2017). Chemotherapieinduzierte periphere Neuropathie. *DNP-Der Neurologe & Psychiater*, 18(9), 44-53. <https://doi.org/10.1007/s15202-017-1505-1>
- Schütz, F., & Sohn, C. (2018). Strahlentherapie. In *Erste Hilfe bei Brustkrebs* (pp. 75-78): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-55703-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-662-55703-7_12)
- Scollard, T. M. (2018). Handgrip strength assessment: a skill to enhance diagnosis of disease-related malnutrition. *Support Line*, 39, 7-13.
- Sedlacek, H.-H. (2021). *Onkologie—die Tumorerkrankungen des Menschen: Organspezifische Tumore: Ursachen, Stadien und Therapien*: Walter de Gruyter GmbH & Co KG. <https://doi.org/10.1515/9783110255942>
- Seegenschmiedt, M. H. (2013a). Nebenwirkungen. In *Strahlentherapie* (pp. 287-351): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-88305-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-540-88305-0_14)
- Seegenschmiedt, M. H. (2013b). *Nebenwirkungen in der Onkologie: internationale Systematik und Dokumentation*: Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-71959-2>
- Seiler, A., Chen, M. A., Brown, R. L., & Fagundes, C. P. (2018). Obesity, dietary factors, nutrition, and

- breast cancer risk. *Current Breast Cancer Reports*, 10(1), 14-27. <https://doi.org/10.1007/s12609-018-0264-0>
- Sella, T., Zheng, Y., Tan-Wasielewski, Z., Rosenberg, S. M., Poorvu, P. D., Tayob, N., . . . Schapira, L. (2022). Body weight changes and associated predictors in a prospective cohort of young breast cancer survivors. *Cancer*, 128(17), 3158-3169. <https://doi.org/10.1002/cncr.34342>
- Shimelis, H., LaDuca, H., Hu, C., Hart, S. N., Na, J., Thomas, A., . . . Cox, A. (2018). Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(8), 855-862. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy106>
- Simon, N. B., Danso, M. A., Alberico, T. A., Basch, E., & Bennett, A. V. (2017). The prevalence and pattern of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer receiving care in a large community oncology practice. *Quality of Life Research*, 26(10), 2763-2772. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1635-0>
- Smit, A., Coetzee, B. J. s., Roomaney, R., Bradshaw, M., & Swartz, L. (2019). Women's stories of living with breast cancer: A systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. *Social Science & Medicine*, 222, 231-245. <https://doi.org/10.1177/13591053211002236>
- Smith, H. R. (2015). Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment. *Oncology letters*, 9(4), 1509-1514. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2944>
- Petermann, F. (2011). Hospital anxiety and depression scale, deutsche version (HADS-D). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 59(3), 251-253: Verlag Hans Huber. <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000077>
- Song, M., Zhang, Q., Tang, M., Zhang, X., Ruan, G., Zhang, X., . . . Li, Q. (2021). Associations of low hand grip strength with 1 year mortality of cancer cachexia: a multicentre observational study. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 12(6), 1489-1500. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12778>
- Song, S. J., Min, J., Suh, S. Y., Jung, S. H., Hahn, H. J., Im, S.-A., & Lee, J.-Y. (2017). Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 25(7), 2241-2248. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3631-x>
- Spatuzzi, R., Vespa, A., Lorenzi, P., Miccinesi, G., Ricciuti, M., Cifarelli, W., . . . Ottaviani, M. (2016). Evaluation of social support, quality of life, and body image in women with breast cancer. *Breast Care*, 11(1), 28-32. <https://doi.org/10.1159/000443493>
- Statistisches Bundesamt Destatis. (2022). Häufigste weibliche Todesursachen 2020. Retrieved from [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html)
- Steege, W., & Jandali, Z. (2020). Die weibliche Brust. In *Wiederherstellungsoperationen nach Brustkrebs* (pp. 1-8): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-58990-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-662-58990-8_1)
-

- Stegmaier, C., Hentschel, S., Hofstädter, F., Katalinic, A., Tillack, A., & Klinkhammer-Schalke, M. (2019). *Das Manual der Krebsregistrierung*: W. Zuckschwerdt Verlag Germering. ISBN: 978-3-86371-165-8
- Steiber, N. (2016). Strong or weak handgrip? Normative reference values for the German population across the life course stratified by sex, age, and body height. *PLoS one*, *11*(10), e0163917. 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163917>
- Stern, A. F. (2014). The hospital anxiety and depression scale. *Occupational medicine*, *64*(5), 393-394. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu024>
- Stiftung Deutsche Krebshilfe. (2019). Brustkrebs. Retrieved from [https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue\\_Ratgeber/Brustkrebs\\_BlaueRatgeber\\_DeutscheKrebshilfe.pdf](https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Brustkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf)
- Stobäus, N., Norman, K., & Pirlich, M. (2010). Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse–Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, *35*(03), 124-130. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248434>
- Stout, N. L., Baima, J., Swisher, A. K., Winters-Stone, K. M., & Welsh, J. (2017). A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005-2017). *PM&R*, *9*(9), 347-384. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.07.074>
- Strasser, B., Steindorf, K., Wiskemann, J., & Ulrich, C. M. (2013). Impact of resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, *45*(11), 2080-2090. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31829a3b63>
- Strasser, F., & Rick, O. (2019). Systemische Krebstherapien während der onkologischen Rehabilitation. *Im Fokus Onkologie*, *22*(5), 15-19. <https://doi.org/10.1007/s15015-019-0224-1>
- Strauss, A. (2022). Gutartige Tumoren der weiblichen Brust: vergleichen–versorgen–verstehen. *Der Gynäkologe*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s00129-021-04885-3>
- Streckmann, F., Lehmann, H. C., Balke, M., Schenk, A., Oberste, M., Heller, A., ... & Baumann, F. T. (2019). Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy—a randomized controlled pilot trial. *Supportive Care in Cancer*, *27*, 2471-2478. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4531-4>
- Streiner, D. L. (2003). Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *Journal of personality assessment*, *80*(1), 99-103. [https://doi.org/10.1207/S15327752JPA8001\\_18](https://doi.org/10.1207/S15327752JPA8001_18)
- Sutherland, A., Forsyth, A., Cong, Y., Grant, L., Juan, T.-H., Lee, J. K., . . . Chan, A. (2016). The role of prolactin in bone metastasis and breast cancer cell-mediated osteoclast differentiation. *Journal of the National Cancer Institute*, *108*(3), djv338. 1-11. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv338>



- Stulnig, T. M. (2009). Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel-Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2(3), 17-21.
- Syed Alwi, S. M., Narayanan, V., Mohd Taib, N. A., & Che Din, N. (2021). Chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI) among early-stage breast cancer survivors in Malaysia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 43(5), 534-545. <https://doi.org/10.1080/13803395.2021.1945539>
- Taetzsch, A., Roberts, S. B., Bukhari, A., Lichtenstein, A. H., Gilhooly, C. H., Martin, E., . . . Das, S. K. (2021). Eating Timing: Associations with Dietary Intake and Metabolic Health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 121(4), 738-748. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.10.001>
- Takano, S., Omura, M., Suzuki, R., Tayama, Y., Matsui, K., Hashimoto, H., . . . Hata, M. (2019). Intensity-modulated radiation therapy using TomoDirect for postoperative radiation of left-sided breast cancer including lymph node area: comparison with TomoHelical and three-dimensional conformal radiation therapy. *Journal of Radiation Research*, 60(5), 694-704. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrz052>
- Tang, L., Fritzsche, K., Leonhart, R., Pang, Y., Li, J., Song, L., . . . Mewes, R. (2017). Emotional distress and dysfunctional illness perception are associated with low mental and physical quality of life in Chinese breast cancer patients. *Health and quality of life outcomes*, 15(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0803-9>
- Tao, L., Wang, L., Chen, X., Liu, F., Ruan, F., Zhang, J., . . . Yu, Y. (2020). Modulation of Interhemispheric Functional Coordination in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Frontiers in Psychology*, 11, 1689. 1-7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01689>
- Ten Tusscher, M., Groen, W., Geleijn, E., Sonke, G., Konings, I., Van der Vorst, M., . . . Stuiver, M. M. (2019). Physical problems, functional limitations, and preferences for physical therapist-guided exercise programs among Dutch patients with metastatic breast cancer: a mixed methods study. *Supportive Care in Cancer*, 27(8), 3061-3070. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4619-x>
- The Global Cancer Observatory. (2021). Switzerland. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/756-switzerland-fact-sheets.pdf>
- Thielgen, G., & Seel, H. (2018). Strukturelle Grundlagen der Rehabilitation. In *Rehabilitation* (pp. 409-423): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-54250-7\\_39](https://doi.org/10.1007/978-3-662-54250-7_39)
- Thomas, A., Rhoads, A., Pinkerton, E., Schroeder, M. C., Conway, K. M., Hundley, W. G., . . . Romitti, P. A. (2019). Incidence and survival among young women with stage I–III breast cancer: SEER 2000–2015. *JNCI cancer spectrum*, 3(3), pkz040. 1-9. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz040>
- Thomssen, C., & Wand, D. (2012). Hereditärer Brustkrebs. *Der Onkologe*, 18(3), 216-223. <https://doi.org/10.1007/s00761-011-2095-8>
-

- Tiffin, J., & Asher, E. J. (1948). The Purdue Pegboard: norms and studies of reliability and validity. *Journal of applied psychology*, 32(3), 234-247. <https://doi.org/10.1037/H0061266>
- Timmins, H. C., Li, T., Kiernan, M. C., Baron-Hay, S., Marx, G., Boyle, F., . . . Park, S. B. (2020). Taxane-induced peripheral neuropathy: differences in patient report and objective assessment. *Supportive Care in Cancer*, 28(9), 4459-4466. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05299-y>
- Tomczak, J. (2003). Körperanalysen: Die bioelektrische Impedanzanalyse BIA. *FIT Wissenschaftsmagazin der Deutschen Sporthochschule Köln*, 1, 34-40.
- Torres, A. G., Oliveira, K. J., Oliveira-Junior, A. V., Gonçalves, M. C., & Koury, J. C. (2008). Biological determinants of phase angle among Brazilian elite athletes. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(OCE8). <https://doi.org/10.1017/S0029665108000062>
- Traunwieser, T., Kandels, D., Pauls, F., Pietsch, T., Warmuth-Metz, M., Bison, B., . . . Thomale, U.-W. (2020). Long-term cognitive deficits in pediatric low-grade glioma (LGG) survivors reflect pretreatment conditions—report from the German LGG studies. *Neuro-oncology advances*, 2(1), vdaa094. 1-18. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa094>
- Tsuyuki, S., Senda, N., Kanng, Y., Yamaguchi, A., Yoshiyoshi, H., Kikawa, Y., . . . Okuno, T. (2016). Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group. *Breast cancer research and treatment*, 160(1), 61-67. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3977-7>
- Tubiana-Mathieu, N., Cornette, T., Mandigout, S., Leobon, S., Vincent, F., Venat, L., & Deluche, E. (2021). Can the Six-Minute Walk Test Be Used to Individualize Physical Activity Intensity in Patients with Breast Cancer? *Cancers*, 13(22), 5851. <https://doi.org/10.3390/cancers13225851>
- Ugocsai, P., Wege, A., Rom, E., Weber, F., Seitz, S., Ortmann, O., & Brockhoff, G. (2016). Isolierung und Charakterisierung von Tumor infiltrierenden Lymphozyten (TIL's) bei Mammakarzinom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 76(04), PD43. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1580680>
- Ulrich, U. A. (2013). *Gynäkologische Onkologie: Ein Kompendium für die Klinik*: Walter de Gruyter. <https://doi.org/10.1515/9783110216264.toc>
- Ulrich, U. A. (2021). *Gynäkologische Onkologie: für Klinik und Praxis*: Walter de Gruyter GmbH & Co KG. <https://doi.org/10.1515/9783110613186-201>
- Underwood, E., Rochon, P., Moineddin, R., Lee, P., Wu, W., Pritchard, K., & Tierney, M. (2018). Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 168(2), 299-310. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4627-4>
- Van Alsten, S. C., Rabkin, C. S., Sawada, N., Shimazu, T., Charvat, H., Yamaji, T., . . . Camargo, M. C. (2020). Metabolic syndrome, physical activity, and inflammation: a cross-sectional analysis of
-

- 110 circulating biomarkers in Japanese adults. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 29(8), 1639-1646. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1513>
- van der Kroft, G., Damink, S. W. O., Neumann, U. P., & Lambertz, A. (2021). Der Einfluss von Kachexie und Sarkopenie auf das postoperative Outcome. *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 146(03), 277-282. <https://doi.org/10.1055/a-1447-1259>
- van der Willik, K. D., Koppelmans, V., Hauptmann, M., Compter, A., Ikram, M. A., & Schagen, S. B. (2018). Inflammation markers and cognitive performance in breast cancer survivors 20 years after completion of chemotherapy: a cohort study. *Breast Cancer Research*, 20(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1062-3>
- van Egdom, L. S., Oemrawsingh, A., Verweij, L. M., Lingsma, H. F., Koppert, L. B., Verhoef, C., . . . Hazelzet, J. A. (2019). Implementing patient-reported outcome measures in clinical breast cancer care: a systematic review. *Value in Health*, 22(10), 1197-1226. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.1927>
- Vance, V., Mourtzakis, M., McCargar, L., & Hanning, R. (2011). Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obesity reviews*, 12(4), 282-294.
- Vassilev, G., Galata, C., Finze, A., Weiss, C., Otto, M., Reissfelder, C., & Blank, S. (2022). Sarcopenia after Roux-en-Y Gastric Bypass: Detection by Skeletal Muscle Mass Index vs. Bioelectrical Impedance Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1468. <https://doi.org/10.3390/jcm11061468>
- Vearncombe, K. J., Rolfe, M., Wright, M., Pachana, N. A., Andrew, B., & Beadle, G. (2009). Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(6), 951-962. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990567>
- Villoria, E., & Lara, L. (2018). Assessment of a hospital anxiety and depression scale for cancer patients. *Revista médica de Chile*, 146(3), 300-307. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300300>
- Von Ah, D., & Tallman, E. F. (2015). Perceived cognitive function in breast cancer survivors: evaluating relationships with objective cognitive performance and other symptoms using the functional assessment of cancer therapy—cognitive function instrument. *Journal of pain and symptom management*, 49(4), 697-706. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.08.012>
- Wagoner, C. W., Choi, S. K., Deal, A. M., Lee, J. T., Wood, W. A., Muss, H. B., & Nyrop, K. A. (2019). Establishing physical activity in breast cancer: self-report versus activity tracker. *Breast cancer research and treatment*, 176(2), 395-400. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05263-3>
- Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: a review. *Jama*, 321(3), 288-300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
- Watts, S., Leydon, G., Birch, B., Prescott, P., Lai, L., Eardley, S., & Lewith, G. (2014). Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates.
-

- BMJ open*, 4(3), e003901. 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003901>
- Webster, K., Cella, D., & Yost, K. (2003). The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and quality of life outcomes*, 1(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-79>
- Webster, K., Peipert, J. D., Lent, L. F., Bredle, J., & Cella, D. (2022). The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: guidance for use in research and clinical practice. In *Handbook of Quality of Life in Cancer* (pp. 79-104): Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-84702-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-84702-9_6)
- Weis, J., Dresch, C., Bartsch, H. H., Kurlemann, U., Maiwald, P., Rademaker, A. L., . . . Heidt, V. (2021). Barrieren der Antragstellung in der Onkologischen Rehabilitation: Eine bundesweite Expertenstudie. *Die Rehabilitation*, 60(02), 95-101. <https://doi.org/10.1055/a-1361-4050>
- Weis, J., Röttger, K., Blettner, G., & von Saalfeld, S. (2019). Qualifizierung in der Psychoonkologie. *Forum (Springer)*, 34(3), 291-293. <https://doi.org/10.1007/s12312-019-0607-4>
- Wells, J. C., Williams, J. E., Quek, R. Y., & Fewtrell, M. S. (2019). Bio-electrical impedance vector analysis: testing Piccoli's model against objective body composition data in children and adolescents. *European journal of clinical nutrition*, 73(6), 887-895. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0292-x>
- WHO. (2002). World Health Organization. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). Retrieved from <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/systems-tools/physical-activity-surveillance#:~:text=The%20GPAQ%20covers%20several%20components,during%20discretionary%20or%20leisure%20time>
- WHO. (2010). World Health Organization. A healthy lifestyle - WHO recommendations. Retrieved from <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
- Wilhelm, M. (2012). Strukturelle Veränderungen der weißen Hirnsubstanz durch Chemotherapie und ihre Korrelation mit kognitiven Beeinträchtigungen. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(6), 525-526. <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0111-6>
- Wirtz, P., Weber, R., & Baumann, F. T. (2020). Von der onkologischen Reha-Klinik an den Wohnort-Schnittstellenanalyse unter Berücksichtigung der Bewegungsangebote. *Die Rehabilitation*, 59(04), 214-222. <https://doi.org/10.1055/a-1125-6717>
- Wirtz, P., & Baumann, F. T. (2018). Physical activity, exercise and breast cancer-what is the evidence for rehabilitation, aftercare, and survival a review. *Breast Care*, 13(2), 92-100. <https://doi.org/10.1159/00048871>
- Wiskemann, J., & Baumann, F. T. (2020). S3-Leitlinie Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen nimmt erste Hürde. *Forum*, 35(5), 379-380. <https://doi.org/10.1007/s12312-020-00849-1>
-

- Witte, R. S., & Witte, J. S. (2017). *Statistics*: John Wiley & Sons. ISBN: 978-1-119-25451-5
- Wittekind, C. (2016). *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*: John Wiley & Sons. ISBN 978-3-527-34280-8
- Wittekind, C., & Oberschmid, B. (2010). TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. *Der Pathologe*, 31(5), 333-338. <https://doi.org/10.1007/s00292-010-1301-6>
- Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Allison, K. H., Harvey, B. E., Mangu, P. B., Bartlett, J. M., . . . Hanna, W. (2018). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(11), 1364-1382. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0902-SA>
- Wu, Y., Wang, W., Liu, T., & Zhang, D. (2017). Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(6), 551.e517-551.e535. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.03.011>
- Yellen, S. B., Cella, D. F., Webster, K., Blendowski, C., & Kaplan, E. (1997). Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of pain and symptom management*, 13(2), 63-74. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(96\)00274-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(96)00274-6)
- Zhuang, C. L., Zhang, F. M., Li, W., Wang, K. H., Xu, H. X., Song, C. H., . . . Shi, H. P. (2020). Associations of low handgrip strength with cancer mortality: a multicentre observational study. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 11(6), 1476-1486. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12614>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Zoth, Nora, Lena Böhlke, Sebastian Theurich, and Freerk T. Baumann. (2023). Körperliche Aktivität und Bewegungstherapie in der Onkologie. *Die Innere Medizin* 64, 19–24 <https://doi.org/10.1007/s00108-022-01450-5>
- Zoth, N., Drobe, L., & Baumann, F. T. (2022). Krebsprävention—die Rolle der körperlichen Bewegung vor und nach einer Krebserkrankung. *Forum* 37(5), 356–360. <https://doi.org/10.1007/s12312-022-01122-3>
- Zou, L., Liu, F.-h., Shen, P.-p., Hu, Y., Liu, X.-q., Xu, Y.-y., . . . Tian, Y. (2018). The incidence and risk factors of related lymphedema for breast cancer survivors post-operation: a 2-year follow-up prospective cohort study. *Breast Cancer*, 25(3), 309-314. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0830-3>
-

## **Anhang**

Diese Arbeit enthält 20 Anlagen die als Anhänge von A bis T gekennzeichnet sind, bestehend aus den für die „RETURN“ Studien beschriebenen, methodisch relevanten Dokumenten, eigenen Veröffentlichungen sowie dem Lebenslauf und der Selbstständigkeitserklärung des Autors.

Anhang A Patienteninformation

Anhang B Einwilligungserklärung

Anhang C Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung

Anhang D Anamneseprotokoll

Anhang E Bioimpedanzanalyse

Anhang F Ampeltest (Reaktionstest)

Anhang G Purdue Pegboard Test

Anhang H Handkraftmessung

Anhang I Sechs-Minuten-Gehtest

Anhang J Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive function

Anhang K Hospital Anxiety and Depression Scale

Anhang L Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue

Anhang M Functional Assessment of Cancer Therapy Breast

Anhang N Global Physical Activity Questionnaire

Anhang O 1. Publikation

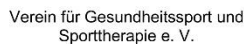
Anhang P 2. Publikation

Anhang Q 3. Publikation

Anhang R 4. Publikation

Anhang S Wissenschaftlicher Lebenslauf

Anhang T Selbstständigkeitserklärung



## RETURN Projekt: Cancer and Motion / Krebs und Bewegung

---

REsearch into the effects of TUMor therapy and physical activity in the Rehabilitation of patients with prostate and breast cancer on physical performance, body composition, fatigue, depression, cognition and quality of life

Untersuchung der Effekte von Tumortherapie in der Akutklinik und körperlicher Aktivität in der Rehabilitation auf körperliche Leistungsfähigkeit, Körperkomposition, Fatigue, Depression, Kognition und Lebensqualität bei Patienten mit Prostata- und Mammakarzinom

## Patienteninformation

### a) Einleitung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

eine Krebserkrankung erfordert meist eine längere **intensive medizinische Behandlung** mit **möglichen Nebenwirkungen und Folgen für das körperliche, funktionale, emotionale und soziale Wohlbefinden**. Die medizinische Krebsbehandlung stützt sich im Wesentlichen auf die Säulen: Operation, Chemotherapie, Bestrahlung sowie Hormon- und Antikörpertherapie. Dabei können folgende Nebenwirkungen auftreten, über die Sie Ihr Arzt in Detail noch informieren wird: Aufmerksamkeits-, Konzentrations-, Lern- und Gedächtnisstörungen, Ausdauer- und Kraftverlust sowie Ängste und Depressionen. Die im Anschluss an die Krebstherapie folgende **medizinische Rehabilitationsmaßnahme** hat das Ziel bestehende **Einschränkungen der Lebensqualität zu überwinden, Krankheitsbeschwerden zu lindern** und Ihnen **Hilfen zum besseren Umgang mit seiner Krankheit** zu geben. Nach Beendigung dieser Rehabilitationsmaßnahmen gibt es die Möglichkeit an weiterführenden ärztlich verordneten Bewegungsangeboten in Form von organisierten **Rehasportgruppen** (gemäß §44 SGB IX) teilzunehmen.

**Wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass Rehabilitation und körperliche Aktivität die Genesung und das Überleben in hoher Lebensqualität nach einer Krebserkrankung fördern.**

Mit dem interdisziplinären Netzwerk „Cancer and Motion“ (Krebs und Bewegung) möchten wir Sie **von der Krebsbehandlung (Operation, Bestrahlung, Chemo- und Hormontherapie) über die medizinische Rehabilitation bis hin zur Nachsorge** in Wohnortnähe durch speziell konzipierte Rehasportkurse **intensiv begleiten und unterstützen**. Dabei helfen Sie uns, die Einflüsse der Krebstherapie wissenschaftlich genauer zu untersuchen und dieses Wissen für zukünftige Therapiekonzepte zu nutzen.

### b) Zielsetzung des Projektes

Ziel des Projektes ist es zu untersuchen, welche Auswirkungen die Krebstherapie im Rahmen der onkologischen Therapie auf kognitive Funktionen, motorische Fähigkeiten, Kraft, Ausdauer, Depressionssymptome und Lebensqualität haben.

In diesem Kontext soll erreicht werden, dass Sie und zukünftige Patienten mit Hilfe eines engmaschigen Betreuungsnetzwerkes wirkungsvoller darin unterstützt werden können, möglichen

**Patienteninformation**

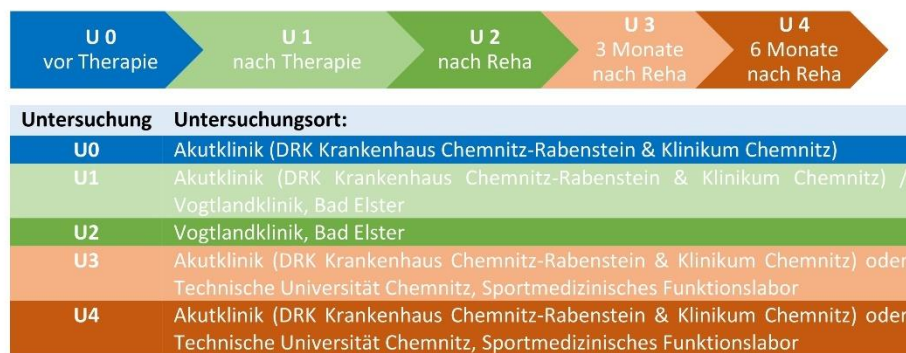
**Neben- und Nachwirkungen der Krebstherapie** durch Sport- und Bewegungsprogramme **besser entgegenzuwirken**, um Ihnen und zukünftigen Patienten eine **schnellere Reintegration in Beruf und Gesellschaft** zu ermöglichen und somit auch die **Lebensqualität nachhaltig zu verbessern**.

**c) Wer darf an der Studie teilnehmen?**

Sie können an dieser Studie teilnehmen, wenn Sie zwischen 20 bis 50 bzw. 70 Jahre alt sind, es sich bei Ihrer Krebsdiagnose um eine Erstdiagnose handelt, keine anderen bösartigen Krebserkrankungen diagnostiziert wurden und keine organischen und/oder entzündlichen Erkrankungen vorliegen, die mit den Untersuchungen nicht zu vereinbaren sind (z.B. nicht behandelter Bluthochdruck, schwere Herzerkrankung, schwere Lungenerkrankung). Die abschließende Entscheidung über den möglichen Einschluss wird gemeinsam mit Ihrem behandelnden Arzt nach der medizinischen Beurteilung ihrer gesundheitlichen Situation getroffen.

**d) Untersuchungsablauf**

Die Untersuchungen (U) werden zu verschiedenen Zeitpunkten Ihrer Therapie und Rehabilitation an verschiedenen Messorten durchgeführt.



Dauer der Untersuchung:

Die **Gesamtdauer** der Untersuchung beträgt ca. **60 Minuten** und beinhaltet folgende Messungen:

Station			Dauer
1		<b>Anthropometrie</b> (Größe, Gewicht, Umfänge) und <b>Bioimpedanzanalyse (BIA)</b> zur Bestimmung von z.B. Muskelmasse, Körperwasser, Körperfett	20 min
2		Computergestützter <b>Reaktionstest</b> (Ampeltest)	3 min
3		Manueller <b>Geschicklichkeitstest</b>	6 min
4		<b>Handkraftmessung</b>	3 min
5		<b>6-Minuten-Gehtest</b>	8 min

Zudem beinhalten die Untersuchungen jeweils auch **verschiedene Fragebögen** zur Feststellung der subjektiv empfundenen **körperlichen und kognitiven Verfassung**, des **Aktivitätsverhaltens**, der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** sowie zur Erfassung von **Angst- und Depression**.



## Patienteninformation

---

### e) Risiken

Grundsätzlich sind die Messungen mit keinen erkennbaren Risiken verbunden.

Ein Risiko besteht ggf. bei der Durchführung des 6-Minuten-Gehtests insbesondere bei älteren Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder ausgeprägter Gangunsicherheit. Unter Berücksichtigung der aus medizinischer Sicht beschriebenen Kontraindikationen und Einhaltung offizieller Expertenempfehlung zur Durchführung des Testverfahrens, werden jedoch eventuelle Testrisiken minimiert. Der verantwortliche Testleiter kennt die bestehenden Risiken, ist ausgebildeter Sporttherapeut und verfügt über fundiertes Wissen zu Kontraindikationen und Abbruchkriterien bei Belastungsuntersuchungen mit Patienten. Der Testleiter bespricht mit Ihnen vor Beginn der Testdurchführung alle Punkte, die evtl. bestehende Risiken mindern bzw. vermeiden sollen.

Da die Untersuchung in medizinischen Einrichtungen erfolgt (Akutklinik, Rehabilitationsklinik, Sportmedizinisches Funktionslabor TU-Chemnitz), steht ärztliches Personal und Notfallequipment im Bedarfsfall in unmittelbarer Nähe zur Verfügung.

### f) Vor- und Nachteile für Patienten/innen:

<b>Vorteile:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Einbettung in das interdisziplinäre Netzwerk „RETURN bzw. Krebs und Bewegung“:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Intensive medizinisch-therapeutische Betreuung</li><li>○ Engmaschige medizinisch-therapeutische Kontrolle</li></ul></li><li>▪ Aktive Beteiligung an zukunftsweisender interdisziplinärer Forschung</li><li>▪ Nutzen für zukünftige Therapiekonzepte für Krebspatienten</li></ul>
<b>Nachteile:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zeitlicher Aufwand pro Untersuchungszeitpunkt: ca. 1 Stunde</li></ul>

### g) Hinweis auf Rücktrittsrecht:

Es ist gewährleistet, dass Sie sich jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne, dass ein Nachteil für Sie entsteht, von der Studie zurückziehen können.

### h) Hinweis auf Datenschutz:

Alle persönlichen Informationen werden **streng vertraulich** behandelt. Nur an der Studie direkt beteiligte Mitarbeiter (namentlich: Prof. Dr. med. Henry Schulz, Prof. Dr. med. habil. Dirk-Henrik Zermann, Dr. med. Jens Schnabel, PD Dr. med. Gunther Klautke, Dr. Alexander Garthe, Dr. Alexander Stäuber, Niklas Paul Grusdat M. Sc., Dipl.-Sportwiss. Marc Heydenreich, Dipl.-Ing. Birgit Schubotz) haben Einsicht in die erhobenen Daten. Diese werden ausschließlich für statistische Analysen und für wissenschaftliche Zwecke in pseudonymisierter Form weiterverwendet. Das bedeutet, dass die Daten nur mit Hilfe einer gesonderten, nur den oben namentlich genannten Personen bekannten Liste re-identifiziert werden können.

### i) Angabe über Kontaktpersonen bei Fragen und beim Auftreten von Schwierigkeiten:

Bei Fragen oder auftretenden Schwierigkeiten können Sie jederzeit Kontakt mit den Projektleitern aufnehmen.



**Einwilligungserklärung**

**Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung**

*Mir ist bekannt, dass bei der Studie personenbezogene Daten von mir erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Ich bin damit einverstanden, dass die Projektleiter sowie mit der Studie betraute Mitarbeiter Einblick in meine personenbezogenen Daten nehmen.*

*Ich stimme zu, dass dem Regionalen Klinischen Krebsregister Chemnitz meine Teilnahme an dieser Studie personenbezogen gemeldet wird und meine dort erfassten klinischen Daten den Projektleitern sowie den mit der Studie betrauten Mitarbeitern zur Verfügung gestellt werden.*

*Ich stimme zu, dass Daten, die meine Person betreffen, unter der Verantwortung der Projektleiter in verschlüsselter Form für Studien mit einer wissenschaftlich in Betracht kommenden Fragestellung gespeichert und verarbeitet werden. Die Einwilligung zur Erhebung und zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten (insbesondere der Angaben über meine Gesundheit) ist unwiderruflich. Ich bin aber bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Falle eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist. Insbesondere bin ich damit einverstanden, dass meine Daten zu Kontrollzwecken weiterhin gespeichert bleiben. Ich habe jedoch das Recht, deren Löschung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Löschung nicht entgegenstehen. Ich bin mir bewusst, dass im Falle einer anonymisierten Speicherung meiner Daten deren Löschung auf meinen Wunsch hin nicht möglich ist. Unabhängig davon müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten (insbesondere Gesundheitsdaten) gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind, falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.*

*Für die Verarbeitung der personenbezogenen Daten entbinde ich den Arzt / wissenschaftlichen Mitarbeiter von seiner Schweigepflicht. Die Einhaltung der datenschutzrechtlichen Vorschriften wurde mir ausdrücklich zugesichert, insbesondere des Sondertatbestandes des § 36 SächsDSG zur Verarbeitung personenbezogener Daten zu Zwecken der wissenschaftlichen Forschung.*

*Die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte, die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form (das heißt, dass ein Personenbezug allein anhand dieser Daten nicht hergestellt werden kann).*

Patient (Name in Druckbuchstaben): .....

Geburtsdatum: .....

Ort, Datum: .....

Unterschrift: .....

**Cancer and Motion / Krebs und Bewegung**

<b>Datum:</b>	<b>Uhrzeit:</b>	<b>Pat_ID:</b> _    _
---------------	-----------------	-----------------------

**Anamneseprotokoll**

<b>Tumorentität (ICD):</b>	C50   C61	
<b>Blutdruck li/re [mmHg]:</b>		<b>Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>):</b>

<b>1. Orthopädische Erkrankungen:</b>	<b>Rückenbeschwerden</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. LWS, Prolaps)
	<b>Kniebeschwerden</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. re Meniskus)
	<b>Hüftbeschwerden</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. li Arthrose)
	<b>Sprungelenkbeschwerden</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. li Arthrose)
	<b>Schultergelenkbeschwerden</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. re Schmerz)
	<b>Ellenbogengelenkbeschwerden</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. re Schmerz)
	<b>Handgelenkbeschwerden</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. re Schmerz)

<b>2. Weitere Erkrankungen:</b>	<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. KHK, Infarkt)
	<b>Lungenerkrankung</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. COPD)
	<b>Immunerkrankung</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. HIV, Hepatitis)
	<b>Stoffwechselerkrankung</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. Diabetes)
	<b>Neurologische Erkrankung</b> Nein   Ja, wo/was _____ (z.B. Lähmung)

<b>3. Medikamente:</b>	Nein   Ja, welche
------------------------	-------------------

**Anamnese**

Cancer and Motion / Krebs und Bewegung

Datum:	Uhrzeit:	Pat_ID:    _    _
--------	----------	-------------------

**Bioimpedanzanalyse (BIA)**

Alter:	Größe (cm):	Gewicht (kg):	BMI (kg/m <sup>2</sup> ):
--------	-------------	---------------	---------------------------

BU (cm):	HU (cm):	Geschlecht:	männlich    weiblich
----------	----------	-------------	----------------------

<b>Kontraindikationen:</b> × Herzschrittmacher × Defibrillator × Fieber	<b>Vorbereitung</b> ✓ Messung des <b>Bauchumfangs</b> mittig zwischen SIAS und unterem Rippenbogen ✓ Patient muss vor Messung <b>≥ 10 Minuten</b> in Horizontale liegen ✓ 1-Kanal-Messung: Messung der <b>rechten</b> Körperhälfte ✓ Ausnahmen: Amputation, Dialyse (nicht auf Shunt-Seite) ✓ <b>Haut entfetten:</b> um einen optimalen Elektrodenkontakt zu gewährleisten müssen Hand- und Fußrücken mit „NICHT“-rückfettendem Desinfektionsspray (Alkohol) entfettet und danach wieder getrocknet werden ✓ Problem: Kalte Hände/Füße -> Hände/Füße reiben
<b>Elektrodenabstand:</b> Hand      Fuß _____ cm    _____ cm	<b>Achtung:</b> Elektrodenabstand rot-schwarz <b>mindestens 3-5cm</b> ; 2mm Versatz führen zu Resistanzänderungen (Rz) um ca. 2-3 Ohm!  <b>Plausibilitätscheck:</b> z.B. PA > 9°, Xc > 80 Ohm = mgl. unplausibel -> Messfehler -> erneute Messung

Resistanz (Rz):	Reaktanz (Xc):
-----------------	----------------

Körperfett [kg]:	Körperwasser [kg]:	Muskelmasse [kg]:
Körperfett [%]:	Körperwasser [%]:	Muskelmasse [%]:

BCM [kg]:
BCM [%]:

Bemerkungen

BIA

**Cancer and Motion / Krebs und Bewegung**

---

<b>Datum:</b>	<b>Uhrzeit:</b>	<b>Pat_ID:</b> _    _
---------------	-----------------	-----------------------

**Ampeltest (Reaktionstest)**

- „Sobald die Ampel von Rot auf Grün wechselt, drücken sie die Leertaste“
- „Beachten Sie, dass Sie die Finger durchgängig auf der Leertaste liegen haben“
- Probeversuch + 3 Versuche
- Pro Versuch schaltet Ampel 14x um

<b>Test durchgeführt?</b>	Ja	Nein, Warum:
---------------------------	----	--------------

<b>Reaktionszeit [ms]</b>	<b>Versuch 1</b>	<b>Versuch 2</b>	<b>Versuch 3</b>
<b>Mittelwert</b>			
<b>Standardabweichung</b>			
<b>Bester Versuch</b>			

---

**Besondere Ereignisse/Anmerkungen:**

**Ampeltest**

**Cancer and Motion / Krebs und Bewegung**

Datum:	Uhrzeit:	Pat_ID:    _    _
--------	----------	-------------------

**Purdue Pegboard Test (PPBT)**

<b>Testreihenfolge</b>
<b>1. Dominante Hand:</b> nach Versuch Pins zählen und stecken lassen
<b>2. Nicht-dominante Hand:</b> nach Versuch Pins zählen und alle Pins zurücklegen
<b>3. Beide Hände:</b> nach Versuch Paare (nicht Einzelpins) zählen und alle Pins zurücklegen
<b>4. Assembly-Test (1 Einheit = Pin + Unterlegscheibe + Öse + Unterlegscheibe)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ mit dominanter Hand Pin aus oberer linker/rechter Ecke nehmen</li> <li>✓ Während Pin in das Loch der linken/rechten Reihe platziert wird nimmt nicht-dominante Hand eine Unterlegscheibe</li> <li>✓ Während nicht-dominante Hand Unterlegscheibe auf dem Pin platziert, nimmt dominante Hand eine Öse</li> <li>✓ Während dominante Hand die Öse auf dem Pin mit der Unterlegscheibe platziert nimmt nicht-dominante Hand eine weitere Unterlegscheibe</li> </ul>

- Jeweils **1 Probeversuch** (4 Pins bzw. 4 Assembly-Einheiten stecken)
- Pins immer **von oben nach unten** stecken
- Wenn Pin neben Pegboard oder runterfällt, neuen Pin nehmen
- Anordnung der Einheiten für **Rechtshänder** von li nach re (Pins, **Scheiben**, **Ösen**, Pins)
- Anordnung der Einheiten für **Linkshänder** von li nach re (Pins, **Ösen**, **Scheiben**, Pins)
- Für **Sub-Tests 1-3** jeweils **30 Sekunden** Zeit; für **Sub-Test 4** = **60 Sekunden** Zeit

<b>Geschlecht:</b>	männlich	weiblich	<b>Dominante Hand:</b>	rechts	links
--------------------	----------	----------	------------------------	--------	-------

Versuch	Rechte Hand (30s)	Linke Hand (30s)	Beide Hände (30s)	Assembly (60s)
1				
2				
3				
Durchschnitt				

Besondere Ereignisse/Anmerkungen:

PPBT

**Cancer and Motion / Krebs und Bewegung**

Datum:	Uhrzeit:	Pat_ID:    _    _
--------	----------	-------------------

**Handkraftmessung**

**Voraussetzung:**

- Patient sitzt (Ideal: Stuhl mit Armlehne)
- Ellenbogen 90° eng am Körper
- Neutrale Handgelenkposition
- Daumen zeigt nach oben
- Füße stehen flach auf dem Boden
- Untersucher stabilisiert das Messinstrument mit Hand



**Kontraindikation: Blutdruck sys > 180 dia > 100 mmHg**

**Durchführung:**

1. 3 Versuche pro Seite a 3 Sekunden (Beginn randomisiert -> Münze werfen)
2. Alternierende Reihenfolge (z.B. Li – Re – Li – Re – Li – Re)

**Standardisierte Anweisung:**

*„Ich möchte, dass Sie so fest wie möglich zudrücken so lange Sie können bis ich Stopp sage!“  
 „Drück, Drück, Drück, Stopp“ (Stopp - wenn sich die Nadel nicht weiterbewegt)  
 (Hinweis keine Pressatmung!)*

<b>Dominante Hand:</b>		<b>Beginn mit:</b>	
rechts	links	rechts	links
<b>Griffposition</b>			
1    2    3    4    5			

Versuch	Handkraft links (kg)	Handkraft rechts (kg)
1		
2		
3		

**Besondere Ereignisse/Anmerkungen:**

**Handkraftmessung**



**Cancer and Motion / Krebs und Bewegung**

<b>Datum:</b>	<b>Uhrzeit:</b>	<b>Pat_ID:</b> _    _
---------------	-----------------	-----------------------

**6-Minuten-Gehtest (6MWT)**

<b>Kontraindikation:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>× instabile AP im zurückliegenden Monat (absolute KI)</li> <li>× Myokardinfarkt im zurückliegenden Monat (absolute KI)</li> <li>× Ruheherzfrequenz &gt; 120 (relative KI)</li> <li>× Blutdruck systolisch &gt; 180 mmHg, diastolisch &gt; 100 mmHg</li> </ul>
--------------------------	--

<b>Voraussetzungen:</b>	20m Gehstrecke    30m Gehstrecke
-------------------------	----------------------------------

<b>Testmaterial:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 2 Kegel (Umkehrpunkte)</li> <li>✓ Bandmaß (30m)</li> <li>✓ Markierungen (alle 3m)</li> <li>✓ Timer/Stoppuhr</li> <li>✓ Blutdruckmessgerät</li> <li>✓ RPE-Skala</li> <li>✓ Clipboard</li> </ul>	<b>Versuchsanordnung: Beispiel für 30m</b> 
---	--

<b>Ruheherzfrequenz:</b>	<b>Herzfrequenz Testende:</b>
--------------------------	-------------------------------

<b>RPE zu Beginn:</b>	<b>RPE Testende:</b>
-----------------------	----------------------

<b>Anzahl volle Runden</b>  Strichliste: ( ) 20m Strecke: 1 Strich = 40m ( ) 30m Strecke: 1 Strich = 60m (-) Querstrich = halbe Strecke	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>Anzahl Runden:</b></td> <td><b>Finale Runde (m):</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Gesamtstrecke/6min (m):</b></td> </tr> </table>	<b>Anzahl Runden:</b>	<b>Finale Runde (m):</b>	<b>Gesamtstrecke/6min (m):</b>	
<b>Anzahl Runden:</b>	<b>Finale Runde (m):</b>				
<b>Gesamtstrecke/6min (m):</b>					

<b>Testabbruch vor 6 Minuten</b>	Nein    Ja, Warum:
----------------------------------	--------------------

**Bemerkungen**

6MWT

## FACT-Cog (Version 3)

Es folgt eine Liste mit Aussagen, die andere Personen in Ihrer Situation als wichtig bezeichnet haben. **Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugefallen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.**

		Nie	Unge- fähr einmal pro Woche	Zwei- bis dreimal pro Woche	Fast jeden Tag	Mehr- mals täglich
<b><u>WAHRGENOMMENE KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNGEN</u></b>						
CogA1	Ich habe Schwierigkeiten gehabt, Gedanken zu formen.....	0	1	2	3	4
CogA3	Mein Denken ist langsam gewesen.....	0	1	2	3	4
CogC7	Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mich zu konzentrieren.....	0	1	2	3	4
CogM9	Ich habe Schwierigkeiten gehabt, den Weg zu einem mir vertrauten Ort zu finden.....	0	1	2	3	4
CogM10	Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mich zu erinnern, wo ich Dinge wie meine Schlüssel oder Brieftasche hingelegt hatte.....	0	1	2	3	4
CogM12	Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mir neue Informationen wie Telefonnummern oder einfache Anweisungen zu merken.....	0	1	2	3	4
CogV13	Ich habe Schwierigkeiten gehabt, mich an den Namen eines Gegenstands zu erinnern während ich mit jemandem redete.....	0	1	2	3	4
CogV15	Ich habe Schwierigkeiten gehabt, die richtigen Worte zu finden, um mich auszudrücken.....	0	1	2	3	4
CogV16	Ich habe zur Bezeichnung eines Gegenstands das falsche Wort verwendet.....	0	1	2	3	4
CogV17b	Ich habe Schwierigkeiten gehabt, im Gespräch mit anderen das zu sagen, was ich ausdrücken wollte.....	0	1	2	3	4
CogF19	Ich bin in ein Zimmer gegangen und habe dann vergessen, was ich dort holen oder tun wollte.....	0	1	2	3	4
CogF23	Ich musste mir große Mühe geben, um bei der Sache zu bleiben, da ich sonst Fehler gemacht habe.....	0	1	2	3	4
CogF24	Ich habe Namen von Personen vergessen, kurz nachdem wir uns vorgestellt wurden.....	0	1	2	3	4

## FACT-Cog (Version 3)

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

		Nie	Unge- fähr einmal pro Woche	Zwei- bis dreimal pro Woche	Fast jeden Tag	Mehr- mals täglich
CogF25	Meine Reaktionen in alltäglichen Situationen sind langsam gewesen .....	0	1	2	3	4
CogC31	Ich musste mir größere Mühe geben als sonst, um den Überblick über das zu bewahren, womit ich gerade beschäftigt war .....	0	1	2	3	4
CogC32	Mein Denken ist langsamer gewesen als sonst .....	0	1	2	3	4
CogC33a	Ich musste mir größere Mühe geben als sonst, mich klar auszudrücken.....	0	1	2	3	4
CogC33c	Ich musste häufiger als sonst geschriebene Listen verwenden, um Dinge nicht zu vergessen.....	0	1	2	3	4
CogMT1	Ich habe Schwierigkeiten, den Überblick darüber zu bewahren, was ich gerade tue, wenn ich unterbrochen werde .....	0	1	2	3	4
CogMT2	Ich habe Schwierigkeiten, zwischen verschiedenen Aktivitäten, die ein gewisses Nachdenken erfordern, hin und her zu wechseln .....	0	1	2	3	4

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

		Nie	Unge- fähr einmal pro Woche	Zwei- bis dreimal pro Woche	Fast jeden Tag	Mehr- mals täglich
<b><u>ANMERKUNGEN VON ANDEREN</u></b>						
CogO1	Andere Leute haben mir gesagt, dass ich scheinbar Probleme habe, mir <u>Informationen zu merken</u> .....	0	1	2	3	4
CogO2	Andere Leute haben mir gesagt, dass ich scheinbar Probleme habe, <u>deutlich zu sprechen</u> .....	0	1	2	3	4
CogO3	Andere Leute haben mir gesagt, dass ich scheinbar Probleme habe, <u>klar zu denken</u> .....	0	1	2	3	4
CogO4	Andere Leute haben mir gesagt, dass ich <u>verwirrt</u> wirke.....	0	1	2	3	4

## FACT-Cog (Version 3)

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

	<b><u>WAHRGENOMMENE KOGNITIVE FÄHIGKEITEN</u></b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Ein wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Ziemlich</b>	<b>Sehr</b>
CogPC1	Ich bin fähig gewesen, mich zu konzentrieren .....	0	1	2	3	4
CogPV1	Während ich mit jemandem redete, bin ich fähig gewesen, die Wörter zu finden, die ich verwenden wollte .....	0	1	2	3	4
CogPM1	Ich bin fähig gewesen, mich an Dinge zu erinnern, z.B. wohin ich meine Schlüssel oder meine Brieftasche gelegt hatte .....	0	1	2	3	4
CogPM2	Ich bin fähig gewesen, mich an Dinge zu erinnern, die ich tun musste, wie z.B. Medikamente einnehmen oder etwas kaufen, das ich benötigte .....	0	1	2	3	4
CogPF1	Ich kann bei der Sache bleiben und den Überblick über das bewahren, was ich gerade tue, ohne mich extra anzustrengen ..	0	1	2	3	4
CogPC H1	Mein Verstand ist so scharf wie schon immer .....	0	1	2	3	4
CogPC H2	Mein Gedächtnis ist so gut wie schon immer .....	0	1	2	3	4
CogPM T1	Ich bin in der Lage, zwischen zwei Aktivitäten, die ein gewisses Nachdenken erfordern, hin und her zu wechseln .....	0	1	2	3	4
CogPM T2	Ich bin in der Lage, den Überblick darüber zu bewahren, was ich gerade tue, wenn ich unterbrochen werde .....	0	1	2	3	4

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

	<b><u>AUSWIRKUNGEN AUF DIE LEBENSQUALITÄT</u></b>	<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Ein wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Ziemlich</b>	<b>Sehr</b>
CogQ35	Ich war wegen dieser Probleme aufgebracht.....	0	1	2	3	4
CogQ37	Diese Probleme haben meine Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt .....	0	1	2	3	4
CogQ38	Diese Probleme haben meine Fähigkeit beeinträchtigt, Dinge zu tun, die mir Spaß machen.....	0	1	2	3	4
CogQ41	Diese Probleme haben meine Lebensqualität beeinträchtigt .....	0	1	2	3	4

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!**

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng miteinander zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich **freiwillig**. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<p><b>Ich fühle mich angespannt oder überreizt.</b></p> <p>meistens oft von Zeit zu Zeit/gelegentlich überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.</b></p> <p>fast immer sehr oft manchmal überhaupt nicht</p>
<p><b>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.</b></p> <p>ganz genau so nicht ganz so sehr nur noch ein wenig kaum oder gar nicht</p>	<p><b>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.</b></p> <p>überhaupt nicht gelegentlich ziemlich oft sehr oft</p>
<p><b>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.</b></p> <p>ja, sehr stark ja, aber nicht allzu stark etwas, aber es macht mir keine Sorgen überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.</b></p> <p>ja, stimmt genau ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p><b>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.</b></p> <p>ja, so viel wie immer nicht mehr ganz so viel inzwischen viel weniger überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.</b></p> <p>ja, tatsächlich sehr ziemlich nicht sehr überhaupt nicht</p>
<p><b>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.</b></p> <p>einen Großteil der Zeit verhältnismäßig oft von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft nur gelegentlich/nie</p>	<p><b>Ich blicke mit Freude in die Zukunft.</b></p> <p>ja, sehr eher weniger als früher viel weniger als früher kaum bis gar nicht</p>
<p><b>Ich fühle mich glücklich.</b></p> <p>überhaupt nicht selten manchmal meistens</p>	<p><b>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.</b></p> <p>ja, tatsächlich sehr oft ziemlich oft nicht sehr oft überhaupt nicht</p>
<p><b>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.</b></p> <p>ja, natürlich gewöhnlich schon nicht oft überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.</b></p> <p>oft manchmal eher selten sehr selten</p>

## FACIT-Fatigue

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden. **Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.**

		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
HI7	Ich bin erschöpft.....	0	1	2	3	4
HI 12	Ich fühle mich insgesamt schwach.....	0	1	2	3	4
An1	Ich fühle mich lustlos (ausgelaugt) .....	0	1	2	3	4
An2	Ich bin müde .....	0	1	2	3	4
An3	Es fällt mir schwer, etwas <u>anzufangen</u> , weil ich müde bin ...	0	1	2	3	4
An4	Es fällt mir schwer, etwas <u>zu Ende zu führen</u> , weil ich müde bin.....	0	1	2	3	4
An5	Ich habe Energie.....	0	1	2	3	4
An7	Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.) .....	0	1	2	3	4
An8	Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen.....	0	1	2	3	4
An 12	Ich bin zu müde, um zu essen .....	0	1	2	3	4
An 14	Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.) .....	0	1	2	3	4
An 15	Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte .....	0	1	2	3	4
An 16	Ich muss meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin.....	0	1	2	3	4

## FACT-B (Fassung 4)

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden. **Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zutroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.**

<b><u>KÖRPERLICHES WOHLBEFINDEN</u></b>		<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Ein wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Ziemlich</b>	<b>Sehr</b>
GP 1	Mir fehlt es an Energie.....	0	1	2	3	4
GP 2	Mir ist übel.....	0	1	2	3	4
GP 3	Wegen meiner körperlichen Verfassung habe ich Schwierigkeiten, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden.....	0	1	2	3	4
GP 4	Ich habe Schmerzen .....	0	1	2	3	4
GP 5	Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen.....	0	1	2	3	4
GP 6	Ich fühle mich krank .....	0	1	2	3	4
GP 7	Ich muss zeitweilig im Bett bleiben.....	0	1	2	3	4

<b><u>VERHÄLTNIS ZU FREUNDEN, BEKANNTEN UND IHRER FAMILIE</u></b>		<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Ein wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Ziemlich</b>	<b>Sehr</b>
GS 1	Ich stehe meinen Freunden nahe.....	0	1	2	3	4
GS 2	Ich bekomme seelische Unterstützung von meiner Familie..	0	1	2	3	4
GS 3	Ich bekomme Unterstützung von meinen Freunden .....	0	1	2	3	4
GS 4	Meine Familie hat meine Krankheit akzeptiert .....	0	1	2	3	4
GS 5	Ich bin damit zufrieden, wie wir innerhalb meiner Familie über meine Krankheit reden .....	0	1	2	3	4
GS 6	Ich fühle mich meinem Partner/meiner Partnerin oder der Person, die mir am nächsten steht, eng verbunden.....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Beantworten Sie bitte die folgende Frage unabhängig davon, inwieweit Sie zurzeit sexuell aktiv sind. Wenn Sie die Frage lieber nicht beantworten möchten, kreuzen Sie das nebenstehende Kästchen an <input type="checkbox"/> und fahren Sie mit dem nächsten Abschnitt fort.</i>					
GS 7	Ich bin mit meinem Sexualleben zufrieden .....	0	1	2	3	4

## FACT-B (Fassung 4)

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

<b><u>SEELISCHES WOHLBEFINDEN</u></b>		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
GE 1	Ich bin traurig .....	0	1	2	3	4
GE 2	Ich bin damit zufrieden, wie ich meine Krankheit bewältige.....	0	1	2	3	4
GF 3	Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit .....	0	1	2	3	4
GE 4	Ich bin nervös .....	0	1	2	3	4
GF 5	Ich mache mir Sorgen über den Tod.....	0	1	2	3	4
GE 6	Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird.....	0	1	2	3	4

<b><u>FUNKTIONSFÄHIGKEIT</u></b>		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
GF 1	Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause).....	0	1	2	3	4
GF 2	Meine Arbeit (einschließlich Arbeit zu Hause) füllt mich aus .....	0	1	2	3	4
GF 3	Ich kann mein Leben genießen .....	0	1	2	3	4
GF 4	Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden.....	0	1	2	3	4
GF 5	Ich schlafe gut.....	0	1	2	3	4
GF 6	Ich kann meine Freizeit genießen.....	0	1	2	3	4
GF 7	Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden.....	0	1	2	3	4



## FACT-B (Fassung 4)

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der folgenden Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

	<u>ZUSÄTZLICHE FAKTOREN</u>	Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
B 1	Ich leide unter Atemnot.....	0	1	2	3	4
B 2	Die Wahl meiner Kleidung ist für mich eine Belastung .....	0	1	2	3	4
B 3	Einer meiner Arme, oder beide, sind geschwollen oder empfindlich.....	0	1	2	3	4
B 4	Ich fühle mich körperlich anziehend.....	0	1	2	3	4
B 5	Haarausfall macht mir zu schaffen .....	0	1	2	3	4
B 6	Ich mache mir Sorgen, dass auch andere Familienmitglieder eines Tages dieselbe Krankheit wie ich bekommen könnten .....	0	1	2	3	4
B 7	Ich mache mir Gedanken darüber, welchen Einfluss Stress auf meine Krankheit hat .....	0	1	2	3	4
B 8	Meine Gewichtsveränderung macht mir zu schaffen.....	0	1	2	3	4
B 9	Ich fühle mich als Frau.....	0	1	2	3	4
P 2	In einigen Körperbereichen habe ich Schmerzen .....	0	1	2	3	4

## Cancer and Motion / Krebs und Bewegung

Datum:	Uhrzeit:	Pat_ID:    _       _
--------	----------	----------------------

## Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ)

Ich werde Sie nun dazu befragen, wie viel Zeit Sie in einer gewöhnlichen Woche mit verschiedenen **körperlichen Aktivitäten** verbringen. Bitte beantworten Sie diese Fragen selbst dann, wenn Sie sich selbst nicht für eine körperlich aktive Person halten. **Denken Sie zuerst über die Zeit nach, während der Sie arbeiten. Schließen Sie dabei all die Aufgaben ein, die Sie erledigen müssen, wie bezahlte und unbezahlte Arbeit, studieren/lernen, Aufgaben im Haushalt, Arbeitssuche, etc.**

Wenn Sie die Fragen beantworten, denken Sie daran, dass "**intensive körperliche Aktivitäten**" diejenigen Aktivitäten sind, die **große Anstrengung** erfordern und daher Atmung und Puls **stark** zunehmen. "**Moderate körperliche Aktivitäten**" sind solche, die moderate Anstrengung erfordern und zu einer **leichten** Erhöhung der Atmung und des Pulses führen.

<b>Körperliche Aktivität bei der Arbeit</b>	<p><b>Frage 1:</b> Beinhaltet Ihre Arbeit <b>intensive körperliche Aktivität</b>, <u>bei der Atmung und Puls stark zunehmen</u>, wie z.B. schwere Lasten tragen oder heben, graben, schaufeln oder Bauarbeiten mit einer Dauer von <b>mindestens 10 Minuten</b></p> <p><b>Ja    Nein (Falls Nein, weiter zu Frage 4)</b></p> <p>-----</p> <p><b>Frage 2:</b> An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche betätigen Sie sich bei der Arbeit körperlich <b>intensiv</b>?</p> <p><b>Anzahl Tage:</b> _____</p> <p>-----</p> <p><b>Frage 3:</b> Wie viel Zeit verbringen Sie an einem gewöhnlichen Tag bei der Arbeit mit intensiver körperlicher Aktivität?</p> <p><b>Stunden/Minuten:</b> [_____]Std : [_____]Min</p> <p>-----</p> <p><b>Frage 4:</b> Beinhaltet Ihre Arbeit <b>moderate körperliche Aktivität</b>, <u>bei der Atmung und Puls leicht zunehmen</u>, wie z.B. flottes Gehen oder Tragen leichter Lasten, mit einer Dauer von <b>mindestens 10 Minuten</b>?</p> <p><b>Ja    Nein (Falls Nein, weiter zu Frage 7)</b></p>
---	--

## Cancer and Motion / Krebs und Bewegung

Datum:	Uhrzeit:	Pat_ID:    _    _
--------	----------	-------------------

	<p><b>Frage 5:</b> An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche führen Sie bei der Arbeit <b>moderate körperliche Aktivität</b> aus?</p> <p><b>Anzahl Tage:</b> _____</p> <p>-----</p> <p><b>Frage 6:</b> Wie viel Zeit verbringen Sie an einem gewöhnlichen Tag bei der Arbeit mit <b>moderater körperlicher Aktivität</b>?</p> <p><b>Stunden/Minuten:</b> [____]Std : [____]Min</p>
Fortbewegung von Ort zu Ort	<p><i>Die nächsten Fragen schließen die körperliche Aktivität bei der Arbeit, die Sie bereits erwähnt haben aus. Ich möchte Sie befragen, wie Sie sich von Ort zu Ort bewegen, z.B. von zu Hause zum Arbeiten, zum Einkaufen, zum Markt, etc.</i></p> <p><b>Frage 7:</b> Gehen Sie zu Fuss oder fahren Sie mit dem Fahrrad, um von einem Ort zum anderen zu kommen, mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten?</p> <p><b>Ja    Nein (Falls Nein, weiter zu Frage 10)</b></p> <p>-----</p> <p><b>Frage 8:</b> An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche gehen Sie zu Fuss oder fahren mit dem Fahrrad, um von einem Ort zum anderen zu kommen, mit einer Dauer von <b>mindestens zehn Minuten</b>?</p> <p><b>Anzahl Tage:</b> _____</p> <p>-----</p> <p><b>Frage 9:</b> Wie viel Zeit investieren Sie an einem gewöhnlichen Tag, um zu Fuss oder mit dem Fahrrad von einem Ort zum anderen zu kommen?</p> <p><b>Stunden/Minuten:</b> [____]Std : [____]Min</p>

## Cancer and Motion / Krebs und Bewegung

Datum:	Uhrzeit:	Pat_ID:    _    _
--------	----------	-------------------

<b>Körperliche Aktivität in der Freizeit</b>	<p><i>Die nächsten Fragen schließen die körperliche Aktivität bei der Arbeit und zur Fortbewegung, die Sie bereits erwähnt haben, aus. Ich möchte Sie nun zu Ihrer körperlichen Aktivität und Ihrem Sport während der Freizeit befragen.</i></p> <p><b>Frage 10:</b> Betreiben Sie in der Freizeit <b>intensive körperliche Aktivität oder Sport</b>, bei dem <u>Atmung und Puls stark zunehmen</u>, wie z.B. Laufen, Tennis, Fußball, schnelles Schwimmen, Aerobic mit einer Dauer von <b>mindestens zehn Minuten</b>?</p> <p><b>Ja    Nein (Falls Nein, weiter zu Frage 13)</b></p> <p>-----</p> <p><b>Frage 11:</b> An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche betreiben Sie <b>intensive körperliche Aktivität oder Sport</b> in der Freizeit?</p> <p><b>Anzahl Tage:</b> _____</p> <p>-----</p> <p><b>Frage 12:</b> Wie viel Zeit investieren Sie an einem gewöhnlichen Tag in der Freizeit in <b>intensive körperliche Aktivität oder Sport</b>?</p> <p><b>Stunden/Minuten:</b> [_____]Std : [_____]Min</p> <p>-----</p> <p><b>Frage 13:</b> Betreiben Sie in der Freizeit <b>moderate körperliche Aktivität oder Sport</b>, bei dem <u>Atmung und Puls leicht zunehmen</u>, wie z.B. flottes Gehen/Walking, Fahrrad fahren, moderates Schwimmen mit einer Dauer von <b>mindestens zehn Minuten</b>?</p> <p><b>Ja    Nein (Falls Nein, weiter zu Frage 16)</b></p> <p>-----</p> <p><b>Frage 14:</b> An wie vielen Tagen in einer gewöhnlichen Woche betreiben Sie <b>moderate</b> körperliche Aktivität oder Sport in der Freizeit?</p> <p><b>Anzahl Tage:</b> _____</p> <p><b>Frage 15:</b> Wie viel Zeit investieren Sie an einem gewöhnlichen Tag in der Freizeit in <b>moderate</b> körperliche Aktivität oder Sport?</p>
--	--

## Cancer and Motion / Krebs und Bewegung

Datum:	Uhrzeit:	Pat_ID:    _       _
--------	----------	----------------------

	Stunden/Minuten: [____]Std : [____]Min
<b>Sitzen</b>	<p><i>Bei der nächsten Frage geht es um die Zeit, die Sie mit Sitzen oder Ruhen verbringen, bei der Arbeit, zu Hause, zur Fortbewegung oder mit Freunden, z.B. am Schreibtisch sitzen, mit Freunden zusammensitzen, Auto, Bus, Zug fahren, Karten spielen oder fernsehen. Die Zeit, die Sie mit schlafen verbringen, sollte ausgeschlossen werden.</i></p> <p><b>Frage 16:</b> Wie viel Zeit verbringen Sie an einem gewöhnlichen Tag mit Sitzen oder Ruhen?</p> <p>Stunden/Minuten: [____]Std : [____]Min</p>

# Routine Cancer Treatment Regimens and Its Impact on Fine Motor Dexterity in Breast Cancer

Niklas Paul Grusdat<sup>a</sup> Alexander Stäuber<sup>a</sup> Marion Tolkmitt<sup>b</sup> Jens Schnabel<sup>b</sup>  
Birgit Schubotz<sup>c</sup> Henry Schulz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Professorship of Sports Medicine/Sports Biology, Chemnitz University of Technology, Chemnitz, Germany;

<sup>b</sup>Deutsches Rotes Kreuz Krankenhaus Chemnitz-Rabenstein, German Red Cross Hospital, Chemnitz, Germany;

<sup>c</sup>Tumorzentrum Chemnitz e.V., Clinical Cancer Registry Chemnitz, Chemnitz, Germany

## Keywords

Breast cancer · Fine motor dexterity · Survivorship · Cancer treatment

## Abstract

**Introduction:** Breast cancer can be a major challenge for those affected. Knowledge of changes in fine motor dexterity in affected women due to routine cancer therapies can help guide effective support. **Methods:** For this prospective observational study, we collected data of 79 women with a mean age  $54.6 \pm 9.5$  years prior to, after breast cancer therapy (T1), and at 3-month follow-up. The fine motor dexterity was assessed for 4 treatment subgroups: SC = Surgery + Chemotherapy, SCR = Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy Therapy, SR = Surgery + Radiotherapy, and S = Surgery. **Results:** Over time, women with breast cancer showed significant decreases in fine motor dexterity across all treatment groups ( $p < 0.001$ ). The strongest negative effect was seen in the treatment groups receiving additional chemotherapy. SCR group showed pronounced limitations for dominant hand (DH) –12%; non-dominant hand (NDH) –15%; both hands (BH) –17%; assembly (ASSY) –11% at T1. Significant interaction was noticeable in DH ( $F = 5.59, p < 0.001$ ), NDH ( $F = 6.61, p < 0.001$ ), BH ( $F = 13.11, p < 0.001$ ), and ASSY ( $F = 5.84, p < 0.001$ ). **Discussion/Conclusion:** Our study showed that the extent of change in fine motor dexterity depends on the treatment regimen. The detection of unmet care needs

could help to personalize and optimize clinical and survivorship care. Based on our findings, multidisciplinary support initiated early in breast cancer therapy is required.

© 2021 The Author(s).  
Published by S. Karger AG, Basel

## Introduction

Breast cancer continues to be the most frequently diagnosed female cancer worldwide (2.26 million cases) [1]. The European Union reported 91.826 cases of death from breast cancer in 2020 [2]. In Switzerland, breast cancer is one of the most frequent cancers with 7,292 cases in 2020 [3]. Germany reports approximately 70,000 new cases every year [4]. Overall survival has improved in recent decades with new therapy options and personalized medicine [4]. Emotional challenges [5], functional limitations [6–8], cancer-related cognitive impairment (CRCI) [9–11], chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) [12, 13] were all reported in women undergoing conventional breast cancer treatment. Especially at an early stage in life the ability to function in the workplace and employment issues are of great concern. Experiences may be highly individual and are sometimes underestimated in clinical routine assessments [14]. The Purdue Pegboard Test (PPT) has gained scientific credibility in measuring unimanual and bimanual finger and hand motor dexterity. In addition, it allows to draw conclusions

karger@karger.com  
www.karger.com/ort

  
OPEN ACCESS

© 2021 The Author(s)  
Published by S. Karger AG, Basel

This is an Open Access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-4.0 International License (CC BY-NC) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>), applicable to the online version of the article only. Usage and distribution for commercial purposes requires written permission.

Correspondence to:  
Niklas Paul Grusdat, niklas.grusdat@hsw.tu-chemnitz.de



regarding cerebral lesions [15], cognitive processing [16, 17], and on executive and social functioning [18, 19]. Moreover, score changes have been shown to be of prognostic value in disease progression [20, 21] and the incidence of post-operative complications [22, 23].

Patients with breast cancer can receive various forms of medical therapy such as surgery, chemotherapy, hormone therapy, radiotherapy and may be confronted with adverse events. It can be assumed that treatment with chemotherapy certainly corresponds with more pronounced effects due to reported side effects, including hair loss, cardiotoxicity, and neurotoxicity [14, 24]. Peripheral neuropathy (PN) is one of the most common non-hematologic toxicities occurring among patients [25]. The severity and the prevalence of taxane-induced PN (TIPN) may still be underestimated in clinical routine assessments [26, 27].

More studies are needed that provide information on patients' perceived circumstances linked to routine cancer treatment regimes. Alongside the traditional clinical reports, transparency on performance-based outcome measures (OMs) is required to improve the quality of care [28, 29]. Close monitoring patient's care pathway appears to be of particular relevance as the option to conduct a risk stratification becomes available. Further differentiation on the perception of disease and the detection of unmet supportive care needs could help to personalize and optimize clinical and survivorship care.

However, to date few studies have examined the effects of different routine cancer treatment regimens on the neuropsychological performance with the PPT of women with newly diagnosed breast cancer. The purpose of the present study was to find out the extent to which performance-based OMs change over the course of the therapy. Based on this background, we conducted a study among 4 groups undergoing routine breast cancer treatment.

## Methods

Between April 2018 and October 2020, a total of 149 patients with the first diagnosis of breast cancer were recruited within the research study, "RETURN" which was approved by the Ethics Committee of Chemnitz University of Technology (V-182-17-AS-Tumor-20012017) and registered with the German Clinical Trials Register (ID: DRKS00014263). All patients were recruited in the Red Cross Hospital in Chemnitz, Germany. Within 1 week after the diagnosis of breast cancer, affected women were invited by their doctor to a consultation and informed about possible participation in the present study. Participants had the opportunity to discuss their participation and read and consider the research information leaflet. Furthermore, sufficient time (>24 h) to reflect on the implications of participating in the study was given before the patients had to decide. Inclusion criteria for this analysis were – patients freely given written informed consent to participate in the study, recent diagnosis of untreated breast cancer, age <70 years. Patients with breast cancer were excluded if they had a previous

invasive malignancy, other malignant tumours, insufficiently treated pulmonary arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease shown in Figure 1. Baseline demographics and patients' clinical characteristics were provided by the Clinical Cancer Registry Chemnitz (Tumorzentrum Chemnitz) (shown in Table 1). All assessments were carried out prior to (T0) and within 1 week after completing (T1) conventional cancer treatment (surgery, chemotherapy, and radiotherapy). The follow-up assessments were carried out 3 months after treatment (T2). Cases with long-term endocrine therapy continued beyond T2. Four treatment subgroups were included for the following analysis: SC = Surgery + Chemotherapy, SCR = Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy, SR = Surgery + Radiotherapy and S = Surgery.

## Materials

Assessment consisted of the PPT (Lafayette Instrument Co.; Model 32020A) following standardized directions for administration [30]. To evaluate the fine motor dexterity of the hands and fingers study participants were seated at a desk, and the Purdue Pegboard was placed in front of them. Participants were instructed to place as many pins and/or washers/collars as possible down the respective row in the given time interval prior to administering the 5 sub-tests: dominant hand (DH), number of pins placed in 30 s, non-dominant hand (NDH) number of pins placed in 30 s, both hands (BH), right + left + both (R + L + B) number of pins placed in 30 s and assembly (ASSY), number of pins, washers, and collars placed in 60 s. Each upper extremity was tested 3 times per session, and a mean score for each test was calculated. All assessments were performed by personnel trained examiners who administered all tests and documented all scores. The data analysis was performed with the statistical software package IBM SPSS statistics 26 (Chicago, IL, USA). Only those patients who completed all assessments were included in the analysis. Descriptive statistics are presented as mean, standard deviation (SD) of the outcome parameters. A significance level of  $p < 0.05$  for data analyses was set. To ensure comparability between the study groups, demographic characteristics (age, height, weight, and BMI) were tested using ANOVA. All metric data were normally distributed (Shapiro-Wilk test), and sphericity was identified (Mauchly test). There was homogeneity of the error variances (Levene's test). Group differences over time were investigated with simple main effects of the between-subjects factor (Tukey-HSD), and secondary outcome variables with a repeated measure ANOVA for simple main effects of the within-subject factor (Bonferroni). Treatment-specific interactions between time and group (Greenhouse-Geisser) were tested by applying the mixed ANOVA for significant effects and post hoc analysis (Tukey, Games-Howell). The effect size was calculated by using the formula:

$$\text{partial } \eta^2 = \frac{SS_{\text{fact}}}{SS_{\text{effect}} + SS_{\text{error}}}$$

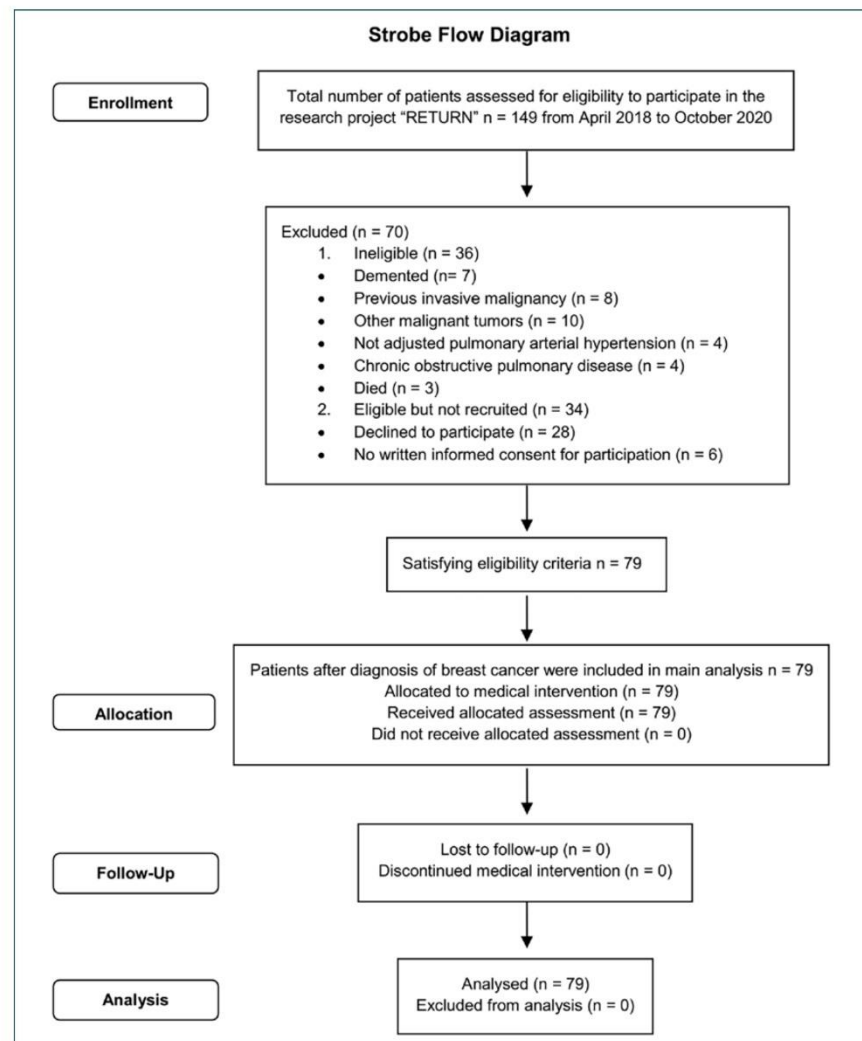


Fig. 1. STROBE flow diagram of the prospective observational study in women with breast cancer.

Suggested benchmarks for interpretation of the effect size are small (0.1–0.3), medium (0.3–0.5), and large (>0.5) [31].

## Results

Seventy-nine women with breast cancer were included in the present analysis. Mean (SD) age of the total sample at diagnosis was  $54.6 \pm 9.5$  years (range = 30–69 years).

ANOVA revealed comparability of demographic variables between the groups ( $p > 0.05$ ). Mean (SD) time interval between diagnosis of breast cancer and initial data collection prior to starting treatment for breast cancer (T0) was  $6.8 \pm 1.3$  days (range 6.0–9.0 days). For completing therapy all women with primary disease finished their cycles of chemotherapy, treatment sessions of radiotherapy and/or cancer surgery. Total mean (SD) time for completing therapy was  $6.6 \pm 3.0$  months (range 1.0–13.4 months.). After breast cancer treatment, follow-up data



**Table 1.** Baseline demographics and patients' clinical characteristics of  $n = 79$  women with breast cancer

Variable	Group SC	Group SCR	Group SR	Group S
N (%)	22 (27.9)	17 (21.5)	27 (34.2)	13 (16.5)
Age, years	51.9±11.6	54.4±8.5	56.7±9.0	55.3±7.3
Height, m	1.65±0.08	1.65±0.08	1.61±0.06	1.63±0.08
Weight, kg	72.1±14.2	82.7±20.2	68.6±12.4	72.6±12.5
BMI, kg m <sup>-2</sup>	26.4±5.0	30.5±6.8	26.4±4.8	27.4±4.3
UICC, n (%)	IA: 5 (6.3) IIA:10 (12.7) IIIA: 1 (1.3) IIB: 6 (7.6)	IA: 7 (8.9) IIA:7 (8.9) IIB: 2 (2.5) IIB: 1 (1.3)	IA: 25 (31.7) IIA: 2 (2.5) IIB: 0 (0.0) IIB: 0 (0.0)	IA: 5 (6.3) IIA: 8 (10.1) IIB: 0 (0.0) IIB: 0 (0.0)
Time of therapy, month	7.7±1.3 (6.0–10.5)	10.4±1.6 (7.1–13.4)	5.3±1.5 (3.0–9.3)	2.5±1.6 (1.0–5.6)
SNB, n (%)	21 (26.6)	15 (19.0)	27 (34.2)	13 (16.5)
ALND, n (%)	5 (6.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCS, n (%)	8 (10.1)	16 (20.3)	27 (34.2)	0 (0.0)
MRM, n (%)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)
SCM, n (%)	9 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (12.7)
BCS + SCM, n (%)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
TMX, n (%)	1 (1.3)	4 (5.1)	6 (7.6)	1 (1.3)
ALs, n (%)	13 (16.5)	9 (11.4)	20 (25.3)	11 (13.9)
Anth-bCTx, n (%)	12 (15.2)	9 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
TaxAnth-C, n (%)	10 (12.7)	8 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
R, n (%)	0 (0.0)	17 (21.5)	27 (34.2)	0 (0.0)

Data are expressed as means ± SD; n = number of patients (%). SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy; SR, Surgery + Radiotherapy; S, Surgery; ALND, Axillary lymph node dissection; ALs, Aromatase inhibitors; Anth-bC, Anthracycline-Based Chemotherapy; BCS, Breast-conserving surgery; MRM, Modified Radical Mastectomy; R, Radiotherapy; SCM, Subcutaneous mastectomy; SNB, Sentinel node biopsy; TMX, Tamoxifen; TaxAnth-C, Anthracycline-Taxane-Based Chemotherapy; SD, standard deviation.

were collected within 1 week (mean  $5.7 \pm 0.8$  days, range 4.0–7.0). The second follow-up took place 3 months after T1 (mean  $91.4 \pm 1.5$  days, range 86.0–97.0). The statistical comparison of the data is summarized in Table 2. The longitudinal comparison indicated significant main effect (time) for the parameters: DH ( $F [1.55, 116.63] = 57.76$   $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.44$ ), NDH ( $F [1.69, 126.34] = 63.13$   $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.46$ ), BH ( $F [1.86, 139.81] = 163.80$   $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.69$ ), and ASSY ( $F [1.88, 140.64] = 140.37$   $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.65$ ). The highest effect sizes were shown in BH and ASSY (large effect).

A significant group × time interaction was shown for DH ( $F [4.67, 116.62] = 5.59$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.18$ ), NDH ( $F [5.05, 126.34] = 6.61$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.21$ ), BH ( $F [5.59, 139.81] = 13.11$   $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.34$ ), and ASSY ( $F [5.63, 140.64] = 5.84$   $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.19$ ) as significantly greater restrictions were experienced in the SC and the SCR group compared to the SR and the S group. The effect sizes for the primary outcome variable were small to moderate.

### Discussion/Conclusion

Based on the preliminary data of the research study "RE-TURN", we conducted a sub-analysis of neuropsychological OMs in women with breast cancer. This study is the first

to perform a detailed characterization of the PPT in regard to the routine cancer treatment regimens. For monitoring of the neuropsychological performance in the early time course of breast cancer treatment, the clinically established PPT was used prior (T0) and post-cancer treatment (T1, T2). Our main findings provide evidence that women with breast cancer showed impaired hand and finger function immediately following cancer treatment and at 3-month follow-up. Across all treatment groups, the most pronounced impact was found in the SCR group following multi-modular treatment. Women with breast cancer who were exposed to chemotherapy performed worse in the 5 subtests of the PPT than patients of S and SR group.

Using PPT to evaluate changes of fine motor dexterity, we found that treatment subgroups in the present study showed 3–12% lower values in the ASSY subtest prior to cancer treatment than reference norms of healthy women aged 50–59 years [10, 30]. Differences at baseline could be based on emotional distress associated with the breast cancer diagnosis causing disrupted functional dynamics [32, 33]. Moreover, sex and age regarding guideline values for the Purdue Pegboard (3 Trials per Subtest) [10, 30] were undercut by our study groups to varying degrees T1; DH (SC –9%, SCR –9%, SR –3%, S –3%), NDH (SC –9%, SCR –10%, SR –1%, S –3%), BH (SC –12%, SCR –11%, SR +2%, S –1%) and in ASSY (SC –22%, SCR –14%, SR –15%, S

**Table 2.** The primary OMs of the Purdue pegboard test of the cancer treatment subgroups T0, T1, and T2

Variable	Mean (SD)				Percentage, %			n	F value	F – time *	F – group	Effect size	
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	T2	T0-T1					T1-T2	F – GxT
DH <sup>s</sup>	SC	15.3±1.3	13.7±1.3	14.0±1.1	-10.5	+2.2	22	a, b					
	SCR	15.5±2.1	13.6±2.2	13.7±2.3	-12.3	+0.7	17	a, b					
	SR	15.5±1.5	14.6±1.3	15.0±1.5	-5.8	+2.7	27	a, b, c	57.76***	1.11 NS	5.59***	0.44	0.18
	S	14.8±2.2	14.5±2.5	14.7±2.4	-2.0	+1.4	13						
NDH <sup>s</sup>	SC	14.5±1.4	13.1±1.7	13.3±1.8	-9.7	+1.5	22	a, b					
	SCR	15.1±1.7	12.9±1.5	13.0±1.7	-14.6	+0.8	17	a, b					
	SR	14.9±2.1	14.2±1.7	14.4±1.5	-4.7	+1.4	27	a	63.13***	1.68 NS	6.61***	0.46	0.21
	S	14.6±1.9	14.0±1.7	14.3±1.8	-4.1	+2.1	13						
BH I	SC	12.8±1.4	10.7±1.2	11.1±1.2	-16.4	+3.7	22	a, b, c					
	SCR	13.0±1.7	10.8±1.6	11.0±1.6	-16.9	+1.9	17	a, b					
	SR	13.2±1.3	12.4±1.3	12.6±1.2	-6.1	+1.6	27	a, b	163.80***	3.79 NS	13.11***	0.69	0.34
	S	12.8±1.9	12.0±1.8	12.2±1.8	-6.3	+1.7	13	a, b					
ASSY II	SC	31.2±7.9	27.1±7.9	27.7±7.9	-13.1	+2.2	22	a, b					
	SCR	33.5±7.4	29.9±7.1	30.2±7.7	-10.7	+1.0	17	a, b					
	SR	31.6±7.2	29.5±6.8	29.7±7.2	-6.6	+0.7	27	a, b	140.37***	0.41 NS	5.84***	0.65	0.19
	S	30.5±8.4	28.9±8.7	29.2±7.8	-5.2	+1.0	13	a, b					

Data are expressed as means ± SD; n = number of patients; Change in per cent (%). a = T1 differed significantly from baseline; b = T2 differed significantly from baseline; c = T2 differed significantly from T1. SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy; SR, Surgery + Radiotherapy; S, Surgery; n, number of patients; <sup>s</sup> number of pins; I, number of pairs of pins; II, Number of pins, collars and washers; DH, dominant hand; NDH, non-dominant hand; BH, both hands; R + L + B, right + left + both; ASSY, assembly; NS, not significant; OM, outcome measure; SD, standard deviation; T0, prior to treatment; T1, after cancer therapy; T2, at follow-up. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

–16%) which may be associated with changes in cognitive, sensory, and motor functions [10, 34]. Underlying mechanisms resulting in lower performance of the PPT in our study participants might be influenced by the state of inflammatory tumour [20, 35], the effect of anaesthetic drugs received [36], changes in hormone levels [37–39], attentional fatigue and neurotransmitter deregulation [40–42].

Our findings of strongest performance impairments within the chemotherapy-exposed groups may be related to neurotoxicity causing neurologic damage [43, 44], CRCI [9, 45], and interhemispheric transfer deficits [46]. However, the cause of the defect often remains undefined and is still not fully understood. Nevertheless, patients can get overwhelmed by impaired functional abilities and concurrent-related symptoms, including tingling, burning pain, and paraesthesia [47, 48]. The PPT is a reliable and time-efficient measure that can be helpful in identifying limitations for hand dexterity. There is a considerable amount of research available in support of its use in clinical practice and research [49–51]. The manual provides detailed directions, scoring, and reference norms across the lifespan (ages 5–89 years old) [10, 30], which makes the conduction of routine assessment in large target groups possible. The PPT is easily applicable for an oncology nurse as no special training is required and due to the portable use in a variety of settings. Based on the quick feasibility, long-term monitoring in survivorship care may be advantageous. Along with nerve conduction velocity testing, medical complications can be minimized by providing adequate intervention [52].

The total mean scores of SCR and SC group at T1 are similar to previously reported DH 13.8, NDH 12.9, and BH 11.1 values in women with breast cancer >20 years after adjuvant chemotherapy ( $n = 196$ ) [11]. It transpired that women need to receive information about the possible effects of memory loss and advice about coping methods. Additionally, concerns on completing education or being able to meet job requirements to secure financial stability are debilitating and signal an adverse effect [53]. Follow-up data of our study participants may be an indicator of a lower capacity during everyday life [54] which requires therapeutic alignment to prevent deterioration of conditions [55, 56]. Further, survivors of breast cancer exposed to paclitaxel or docetaxel chemotherapy more often reported PN [57]. The management of CIPN [58] can be particularly severe and long-lasting [59]. Furthermore, CIPN may affect the quality of life to such an extent that a drug dose reduction is required [60]. This is accompanied by a potentially higher risk of mortality and morbidity due to the discontinuation of initial cancer treatment [61, 62]. Early implementation of regular exercise interventions of walking and resistance training, individually adapted to fitness with moderate-intensity counteracted illness-related symptoms in patients receiv-

ing taxane-based chemotherapy [63]. However, the evidence of studies focussing on improving CIPN and CRCI with exercise treatment is limited [64, 65]. In the light of apparent CIPN and CRCI, study designs must employ baseline assessments of PPT to detect changes accurately. More research is needed to identify how clinical characteristics, including older age, obesity, dietary supplements, stage of cancer, and side effects of chemotherapy, contribute to an increased risk of impaired fine motor skills. Assessing the fine motor dexterity should be integrated as a common measure in treatment process of women with breast cancer for advanced classifications. Performance-based OMs may give guidance to healthcare professionals as well as the team involved including oncologists, physiotherapists, and nurses for determining individualized needs of women with breast cancer and to initiate the appropriate supportive care, which may lead to better health outcomes and should thus be explored. For a beneficial approach in the subsequent oncological rehabilitation treatment, the optimal treatment modalities and timing for their implementation are required.

#### Limitations

There are limitations to the present study as we could not include an additional follow-up analysis. Since the number of patients, especially in group S was small ( $n = 13$ ), our findings can only be regarded as preliminary, and future investigations are necessary for the generalizability of our findings. Treatment groups may not be representative for all cancer patients and especially not for those with a severe course of illness. Based on treatment regimens, differently distributed variables of clinical characteristics appeared in the final sample of patients. A multivariable risk-stratified approach with a larger sample size for identifying reduced fine motor dexterity is necessary. Socio-economic status as a possible influencing factor was not investigated. Screening patients for their levels of physical activity throughout the course of therapy may have led to a more differentiated assumption of study results.

#### Conclusion

In summary, women with breast cancer showed decreased unimanual and bimanual dexterity and across all groups, with the most pronounced impact in the SCR and SC group following a multi-modal treatment. Differences were particularly noticeable in the reduced performance with their NDH, their DH, with BH, and in ASSY. In order to strengthen health resources, especially for women undergoing combined cancer treatment, a multidisciplinary support is necessary. A permanent adoption of performance-based OMs in clinical research may increase the transparency of the patients' perceived circum-



stances. Routine assessment may help to personalize and optimize clinical and survivorship care and improve the overall patient's experience.

#### Statement of Ethics

Study approval statement: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethical Review Board of Chemnitz University of Technology (reference number: V-182-17-AS-Tumor-20012017). The RETURN study is registered with the German Clinical Trials Register (ID: DRKS00014263).

Consent to participate statement: Written informed consent was obtained from all individual participants included in this study.

Consent for publication: N/A.

#### Conflict of Interest Statement

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

#### References

- 1 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. Epub ahead of print.
- 2 European Commission. Breast cancer burden in EU-27. European cancer information system. 2020. Available from: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast\\_cancer\\_factsheet-Dec\\_2020.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Dec_2020.pdf) Accessed 2021 Apr 14.
- 3 The Global Cancer Observatory. Switzerland. 2021. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/756-switzerland-fact-sheets.pdf> Accessed 2021 Jun 16.
- 4 Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Robert Koch-Institut; 2016.
- 5 Thorn DR, Ladewig Hess AR. Outpatient breast cancer treatment after the hospital: what's next? – Adjuvant medical therapies, management of side effects and common fears, planning and coordination of optimal follow-up care in view of current guidelines. *Ther Umsch*. 2021;78(3):136–44.
- 6 Kubo Y, Naito T, Mori K, Osawa G, Aruga E. Skeletal muscle loss and prognosis of breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017; 25(7):2221–7.
- 7 Ten Tusscher MR, Groen WG, Geleijn E, Sonke GS, Konings IR, Van der Vorst MJ, et al. Physical problems, functional limitations, and preferences for physical therapist-guided exercise programs among Dutch patients with metastatic breast cancer: a mixed methods study. *Support Care Cancer*. 2019;27(8): 3061–70.
- 8 Lindstrom-Hazel DK, VanderVlies Veenstra N. Examining the Purdue pegboard test for occupational therapy practice. *Open J Occup Ther*. 2015;3(3):5.
- 9 Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, Green HJ, Chambers SK, Ownsworth T, et al. A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol*. 2015;5:59.
- 10 Agnew J, Bolla-Wilson K, Kawas C, Blecker M. Purdue pegboard age and sex norms for people 40 years old and older. *Dev Neuropsychol*. 1988;4(1):29–35.
- 11 Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1080–6.
- 12 Hoogendam YY, Schagen SB, Ikram MA, Boogerd W, Seynaeve C, Seidler RD, et al. Late effects of adjuvant chemotherapy for breast cancer on fine motor function. *Psychooncology*. 2015;24(12):1799–807.
- 13 Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2): 327–33.
- 14 Montemurro F, Mittica G, Cagnazzo C, Longo V, Berchiolla P, Solinas G, et al. Self-evaluation of adjuvant chemotherapy-related adverse effects by patients with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):445–52.
- 15 Riaz M, Vangberg TR, Vasylenko O, Castro-Chavira S, Gorecka MM, Waterloo K, et al. What does hand motor function tell us about our aging brain in association with WMH? *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:1577–84.
- 16 Bakhshpour E, Koiler R, Milla K, Getchell N. Understanding the cognitive demands of the Purdue pegboard test: an fNIRS Study. In: International Conference on Applied Human Factors and Ergonomics. Springer; 2020. p. 55–61.
- 17 van der Willik KD, Józwiak K, Hauptmann M, van de Velde EE, Compter A, Ruiter R, et al. Change in cognition before and after non-central nervous system cancer diagnosis: a population-based cohort study. *Psychooncology*. 2021. Epub ahead of print.
- 18 Nyrop KA, Deal AM, Reeder-Hayes KE, Shachar SS, Reeve BB, Basch E, et al. Patient-reported and clinician-reported chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with early breast cancer: current clinical practice. *Cancer*. 2019;125(17):2945–54.
- 19 Lehoux C, Everett J, Laplante L, Émond C, Trépanier J, Brassard A, et al. Fine motor dexterity is correlated to social functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;62(3): 269–73.
- 20 van der Willik KD, Koppelmans V, Hauptmann M, Compter A, Ikram MA, Schagen SB. Inflammation markers and cognitive performance in breast cancer survivors 20 years after completion of chemotherapy: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):135–10.
- 21 Lang AE, Dickerson CR, Kim SY, Stobart J, Milosavljevic S. Impingement pain affects kinematics of breast cancer survivors in work-related functional tasks. *Clin Biomech*. 2019; 70:223–30.
- 22 Miaszkowski C, Mastick J, Paul SM, Topp K, Smoot B, Abrams G, et al. Chemotherapy-induced neuropathy in cancer survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(2):204–18.e2.
- 23 Heitzer AM, Ashford JM, Hastings C, Liu APY, Wu S, Bass JK, et al. Neuropsychological outcomes of patients with low-grade glioma diagnosed during the first year of life. *J Neurooncol*. 2019;141(2):413–20.

#### Funding Sources

This study was not supported by any funding.

#### Author Contributions

N.P.G. performed data collection, management, analysis, and manuscript writing; A.S. helped in data analysis and manuscript editing and provided scientific oversight for the manuscript; M.T. and J.S. helped in data collection; B.S. supplied clinical data and performed data management; H.S. provided editorial assistance for the manuscript. All the authors have read and approved the final manuscript.

#### Data Availability Statement

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

- 24 Ibrahim EY, Domenicano I, Nyhan K, Elfil M, Mougalian SS, Cartmel B, et al. Cognitive effects and depression associated with taxane-based chemotherapy in breast cancer survivors: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2021;11:642382.
- 25 Rivera DR, Ganz PA, Weyrich MS, Bandos H, Melnikow J. Chemotherapy-associated peripheral neuropathy in patients with early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):djx140.
- 26 Song SJ, Min J, Suh SY, Jung SH, Hahn HJ, Im SA, et al. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017;25(7):2241–8.
- 27 Kanzawa-Lee GA, Knoerl R, Donohoe C, Bridges CM, Smith EML. Mechanisms, predictors, and challenges in assessing and managing painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35:253–60. Elsevier.
- 28 Pappot H, Baeksted CW, Nissen A, Knoop A, Mitchell SA, Christensen J, et al. Clinical effects of assessing electronic patient-reported outcomes monitoring symptomatic toxicities during breast cancer therapy: a nationwide and population-based study. *Breast Cancer*. 2021;28(5):1096–99.
- 29 Kowalski C, Graeven U, von Kalle C, Lang H, Beckmann MW, Blohmer JU, et al. Shifting cancer care towards multidisciplinary: the cancer center certification program of the German Cancer Society. *BMC Cancer*. 2017;17(1):850–9.
- 30 Lafayette Instrument Company. Purdue pegboard test user instructions. Rel. 3.19.21. 2021. Available from: <http://www.limef.com/downloads/MAN-32020A-forpdf-rev1.pdf> 2021 Jun.
- 31 Bakeman R. Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behav Res Methods*. 2005;37(3):379–84.
- 32 Tang L, Fritzsche K, Leonhart R, Pang Y, Li J, Song L, et al. Emotional distress and dysfunctional illness perception are associated with low mental and physical quality of life in Chinese breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):231–10.
- 33 Kesler SR, Adams M, Packer M, Rao V, Henneghan AM, Blayney DW, et al. Disrupted brain network functional dynamics and hyper-correlation of structural and functional connectome topology in patients with breast cancer prior to treatment. *Brain Behav*. 2017;7(3):e00643.
- 34 Lezak MD. *Norms for growing older*. Taylor & Francis; 1987.
- 35 Bender CM, Sereika SM, Ryan CM, Brufsky AM, Puhalla S, Berga SL. Does lifetime exposure to hormones predict pretreatment cognitive function in women before adjuvant therapy for breast cancer? *Menopause*. 2013;20(9):922.
- 36 Bilotta F, Evered LA, Gruenbaum SE. Neurotoxicity of anesthetic drugs: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(4):452–7.
- 37 Bluethmann SM, Alfano CM, Clapp JD, Luta G, Small BJ, Hurria A, et al. Cognitive function and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in older breast cancer survivors: CALGB 369901 (Alliance). *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(3):677–86.
- 38 Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, Lee PE, Wu W, Pritchard KI, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(2):299–310.
- 39 Jenkins V, Atkins L, Fallowfield L. Does endocrine therapy for the treatment and prevention of breast cancer affect memory and cognition? *Eur J Cancer*. 2007;43(9):1342–7.
- 40 Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):971.
- 41 Kohler C, Chang M, Allemann-Su YY, Vetter M, Jung M, Jung M, et al. Changes in attentional function in patients from before through 12 months after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2020;59(6):1172–85.
- 42 Eshragh J, Dhruva A, Paul SM, Cooper BA, Mastick J, Hamolsky D, et al. Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(1):67–84.e7.
- 43 Dugdale AE, Chandler D, Jeffery H. Rapid repeated finger tapping. *Aust Paediatr J*. 1980;16(3):175–6.
- 44 Salat K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy – part 2: focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Pharmacol Rep*. 2020;72(3):508–27.
- 45 Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer-and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3675.
- 46 Tao L, Wang L, Chen X, Liu F, Ruan F, Zhang J, et al. Modulation of interhemispheric functional coordination in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Front Psychol*. 2020;11:1689.
- 47 Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A, Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain*. 2009;10(11):1146–50.
- 48 Beijers AJ, Mols F, Tjan-Heijnen VC, Faber CG, van de Poll-Franse LV, Vreugdenhil G. Peripheral neuropathy in colorectal cancer survivors: the influence of oxaliplatin administration. Results from the population-based PROFILES registry. *Acta Oncol*. 2015;54(4):463–9.
- 49 Traunwieser T, Kandels D, Pauls F, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, et al. Long-term cognitive deficits in pediatric low-grade glioma (LGG) survivors reflect pretreatment conditions – report from the German LGG studies. *Neuro Oncol Adv*. 2020;2(1):vdaa094.
- 50 Lawson I. Purdue pegboard test. *Occup Med*. 2019;69(5):376–7.
- 51 Tiffin J, Asher EJ. The Purdue pegboard: norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol*. 1948;32(3):234.
- 52 Timmins HC, Li T, Kiernan MC, Baron-Hay S, Marx G, Boyle F, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy: differences in patient report and objective assessment. *Support Care Cancer*. 2020;28(9):4459–66.
- 53 Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv*. 2009;3(4):223–32.
- 54 Cox-Martin E, Trahan LH, Cox MG, Dougherty PM, Lai EA, Novy DM. Disease burden and pain in obese cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2017;25(6):1873–9.
- 55 Lyons KD, Svensborn IA, Kornblith AB, Hegel MT. A content analysis of functional recovery strategies of breast cancer survivors. *OTJR*. 2015;35(2):73–80.
- 56 Wirtz P, Baumann FT. Physical activity, exercise and breast cancer – what is the evidence for rehabilitation, aftercare, and survival? a review. *Breast Care*. 2018;13(2):92–100.
- 57 Ali MM, Moeller M, Rybicki L, Moore HC. Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(2):519–26.
- 58 Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941–67.
- 59 Bennion AE, Molassiotis A. Qualitative research into the symptom experiences of adult cancer patients after treatments: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):9–25.
- 60 Dhawan S, Andrews R, Kumar L, Wadhwa S, Shukla G. A randomized controlled trial to assess the effectiveness of muscle strengthening and balancing exercises on chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and quality of life among cancer patients. *Cancer Nurs*. 2020;43(4):269–80.
- 61 Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(7):872–82.
- 62 Scatchard K, Lee SM. Neurotoxicity of chemotherapy. In: *Blue books of neurology*. Elsevier; 2010. Vol. 36; p. 352–71.
- 63 Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1019–28.
- 64 Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler AS, Hershman DL, Loprinzi CL. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1439–47.
- 65 Cai H, Li G, Hua S, Liu Y, Chen L. Effect of exercise on cognitive function in chronic disease patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2017;12:773.





## Routine cancer treatments and their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression

Niklas Paul Grusdat<sup>1</sup> · Alexander Stäuber<sup>1</sup> · Marion Tolkmitt<sup>2</sup> · Jens Schnabel<sup>2</sup> · Birgit Schubotz<sup>3</sup> · Peter Richard Wright<sup>4</sup> · Henry Schulz<sup>1</sup>

Received: 20 May 2021 / Accepted: 30 December 2021 / Published online: 11 January 2022  
© The Author(s) 2022

### Abstract

**Background and purpose** Breast cancer can be a major challenge for affected women. Knowledge of the physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression based on the cancer treatment may help to guide adequate support.

**Methods** For this prospective observational study, we collected data from seventy-nine women with a mean age  $54.6 \pm 9.5$  years prior to the onset of breast cancer treatment (T0) and after (T1/T2). Handgrip strength test (HGS), six-minute walk test (6MWT), the phase angle (PhA), the hospital anxiety and depression scale (HADS), and functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) were used to collect data from four treatment subgroups SC, surgery + chemotherapy; SCR, surgery + chemotherapy + radiation therapy; SR, surgery + radiation therapy; and S, surgery.

**Results** A mixed ANOVA revealed a significant interaction between time and group for PhA,  $F=8.55$ ,  $p<0.01$ ; HGS,  $F=3.59$ ,  $p<0.01$ ; 6MWT,  $F=4.47$ ,  $p<0.01$ ; and FACIT-F,  $F=2.77$ ,  $p<0.05$  with most pronounced deterioration seen in group SCR (PhA 4.8°; HGS 27.5 kg, 6MWT 453.4 m, FACIT-F 33.8 points). HADS data displayed moderate anxiety and depression predominantly after treatment.

**Conclusion** Our study showed that the extent of change in physical function, symptoms of fatigue, anxiety, and depression depends on the treatment conditions. The potentially higher risk of impaired function due to the prevalence of values below a critical threshold requires early initiated multidisciplinary support.

**Keywords** Physical function · Mental health · Survivorship · Support

### Introduction

Breast cancer continues to be the most frequently diagnosed female cancer in the USA [1]. The European Union reported 91,826 cases of death from breast cancer in 2020. About 70,000 new cases are diagnosed in Germany every year.

Overall survival has improved in recent decades with new therapy options and personalized medicine [2].

However, breast cancer patients receiving active treatment are often overwhelmed, resulting in various concerns [3]. Despite the underrepresentation in scientific research, social-emotional challenges [4], physical functional limitations [5, 6], experiences of depression [7], debilitating fears [8], and cancer-related fatigue (CRF) [9, 10] have been observed. If unmanaged, deficits may lead to impaired quality of life and the inability to handle instrumental activities of daily living [11, 12]. Especially at an early stage in life, the ability to function in the workplace and employment issues are of great concern [13]. Particularly in stages of cancer I–III, pronounced effects seem not adequately investigated and underestimated in routine clinical assessment. Moreover, a comprehensive patient-orientated picture on prevalence and severity of adverse events at diagnosis, across conventional treatment, and survivorship is lacking.

✉ Niklas Paul Grusdat  
niklas.grusdat@hsw.tu-chemnitz.de

<sup>1</sup> Professorship of Sports Medicine/Sports Biology, Chemnitz University of Technology, Thüringer Weg 11, 09126 Chemnitz, Sachsen, Germany

<sup>2</sup> Deutsches Rotes Kreuz Krankenhaus (DRK), German Red Cross Hospital, Chemnitz-Rabenstein, Germany

<sup>3</sup> Tumorzentrum Chemnitz e.V., Clinical Cancer Registry, Chemnitz, Germany

<sup>4</sup> Department of Sport, Health Sciences and Social Work, Oxford Brookes University, Oxford, UK

Handgrip strength (HGS) [14] and the six-minute walk test (6MWT) [15] have gained scientific credibility in the clinical setting as biomarkers of physical function. In addition, the use of bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle (PhA) led to scientific interest because it provides detailed information on body composition, general health [16], and cell membrane integrity [17]. These measures are of prognostic value for an unfavorable clinical outcome, e.g., disease progression [18] and the incidence of postoperative complications [19].

More studies are needed on patients' perceived circumstances linked to their routine cancer treatment, including chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Alongside the traditional clinical reports, transparency on patient-reported outcomes (PROs) is required to enhance the quality of care [20, 21]. Close monitoring patient's care pathway appears to be of particular relevance as the option to conduct a risk stratification becomes available. Differentiating the patient's perception of disease and detecting unmet supportive care needs could help personalize and optimize clinical and survivorship care. Few scientific data are available to establish critical threshold values of physical function combined with CRF, anxiety, and depression of women with breast cancer. The purpose of the present study was to determine the extent to which PROs of physical function, CRF, anxiety, and depression change throughout the treatment of breast cancer and in early survivorship.

## Methods

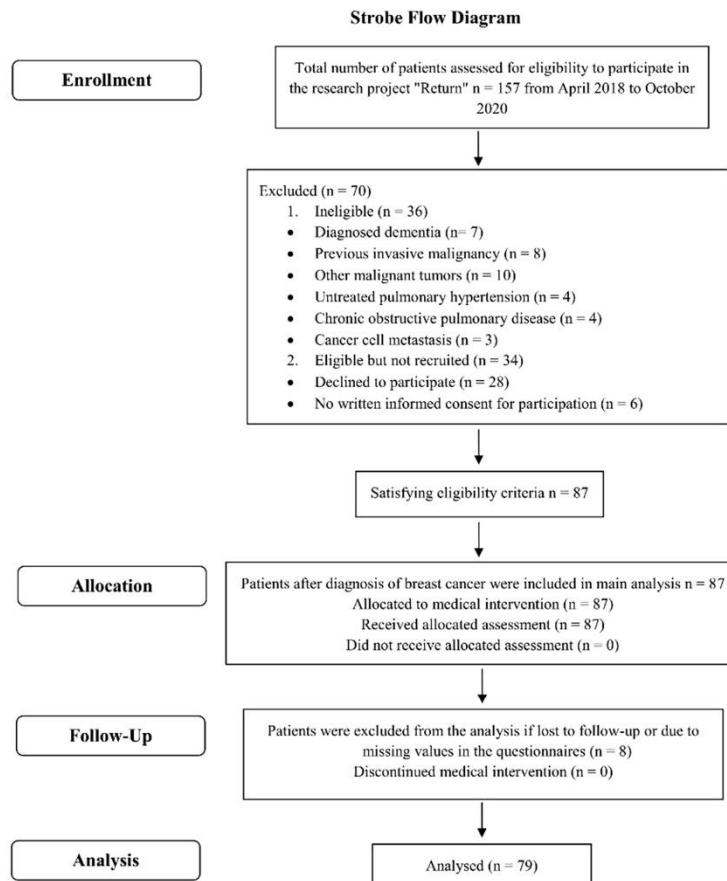
Between April 2018 and October 2020, a total of 157 patients with the first diagnosis of breast cancer were recruited within the research study "Return" (trial acronym), which was approved by the ethics committee of Chemnitz University of Technology (V-182-17-AS-Tumor-20012017) and registered with the German Clinical Trials Register (ID: DRKS00014263). Patients were recruited in the Red Cross Hospital in Chemnitz-Rabenstein/Germany. Within 1 week after the breast cancer diagnosis, women were invited by their doctor to consultation and informed about possible participation in the present study. Participants had the opportunity to discuss their participation and consider the information leaflet with detailed information on the research process. Furthermore, sufficient time (> 24 h) to reflect on the implications of participating in the study was given before the patients had to decide. Inclusion criteria for this analysis were patients' written informed consent, recent diagnosis of untreated female breast cancer, age < 70 years, no defibrillator or cardiac pacemaker, and no orthopedic restrictions for participating in the assessment. Patients were excluded after completing a medical history interview for eligibility if they

had a previous invasive malignancy, other malignant tumors, untreated pulmonary hypertension, and chronic obstructive pulmonary disease. Eighty-seven participants who had not initiated cancer treatment met the inclusion criteria and completed the allocated assessments and medical interventions for statistical analysis of this prospective observational study. Eight patients were excluded from the analysis if lost to follow-up or due to missing values in the questionnaires. Further restrictions were recorded as presented in Fig. 1. Data were collected three times, prior to the onset of cancer treatment, at pre-test (T0), and after, at post-test (T1). To be able to keep the schedule, appointments were made immediately and in progress towards completion. The second follow-up (T2) was carried out approximately 3 months after medical treatment for each woman. Cases with long-term endocrine therapy continued beyond T2. Based on the variable duration of breast cancer treatment, repeated testing was performed at different times. Cooperation and coordination between parties involved were required to ensure participation. Four treatment subgroups were included for the following analysis (SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy; SR, Surgery + Radiation Therapy; S, Surgery). Baseline demographics, tumor pathology, estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor status were provided by the Clinical Cancer Registry Chemnitz (Tumorzentrum Chemnitz) (Table 1).

## Measurements

Particular patients receiving cytotoxic drugs were reported to have difficulties performing complex assessments. Therefore, in order to address conditions, HGS test with a hydraulic hand dynamometer (Baseline®, HIRes™, Gauge ERTM, USA) was performed. This test requires only a single piece of equipment and minimal effort to conclude muscle mass and muscle function (strength or physical performance) on subjects who may be unwilling or unable to execute other more strenuous tests. In general, it may be a measure of physical fitness as it predicts overall strength and health. Following the Southampton protocol [22], the subject was seated in a standard chair with legs, back support, and fixed arms (the same chair for each measurement), while the feet were placed flat on the floor with the hips and knees positioned at approximately 90°. The participant was instructed to maintain the shoulder slightly abducted (approximately 10°), elbow flexed at 90°, forearm in neutral position (rested on the arms of the chair), thumb facing upwards, and wrist just over the end of the arm of the chair (between 15° and 30° of extension and 0–15° of ulnar deviation). A demonstration showed that gripping very tightly registers the best score. To ensure a comfortable feeling in

**Fig. 1** STROBE flow diagram of the prospective observational study in women with breast cancer



the hand, the bow handles' span was adjusted for the individually preferred length. Three trials on each side (alternating) of the right and left hand were performed, starting with the right hand. While holding the dynamometer, the base rested on the palm of the examiners hand. This supported the weight of the dynamometer to negate the effect of gravity on peak strength. Following the protocol, the participant was instructed: "I want you to squeeze as hard as you can for as long as you can until I say stop. Squeeze, squeeze, squeeze, stop" (when the needle stops rising). The maximum grip score (the peak value in kilograms from the outer dial) of all six attempts was used in statistical analyses.

The 6MWT is an evidence-based method to determine treatment effects on cancer patients' submaximal endurance performance and functional exercise capacity [16]. The valid and reliable measure was used to examine the most excellent

possible walking distance on a 20-m (m) track in 6 min [23]. In line with standardization, under no circumstances was the pace increased beyond walking. Walking with other patients or the observer was prohibited for the examination. Prefabricated markings on the floor of the corridor served as route boundaries. An acoustic stop signal was signaling the completion of the test.

The PhA and raw impedance parameters of cell resistance (R) and cell reactance (Xc) were measured using BIA, a non-invasive technique to predict the body composition (BIA® 3 SF, EgoFit GmbH, Germany). After resting for 10 min in supine, the associated bio-signals of R, Xc, and the PhA were recorded on the subject's right side of the body, between the wrist and ankle via skin electrodes on a non-conductive surface. By applying a harmless, alternating current at a fixed frequency of 50 kHz, a homogeneous



**Table 1** Baseline demographics of  $n = 79$  women with breast cancer

Variable	Group SC	Group SCR	Group SR	Group S
$N$ (%)	22 (27.9)	17 (21.5)	27 (34.2)	13 (16.5)
Age [years]	51.9 ± 11.6 (30.0–69.0)	54.4 ± 8.5 (41.0–64.0)	56.7 ± 9.0 (40.0–69.0)	55.3 ± 7.3 (46.0–64.0)
Age, 30–35 years $n$ (%)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age, 35–40 years $n$ (%)	2 (2.5)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)
Age, 41–49 years $n$ (%)	5 (6.3)	6 (7.6)	2 (3.7)	3 (3.8)
Age, 50–59 years $n$ (%)	6 (7.6)	4 (5.1)	9 (11.4)	6 (7.6)
Age, 60–69 years $n$ (%)	7 (8.9)	7 (8.9)	13 (16.5)	4 (5.1)
Height [m]	1.65 ± 0.08 (1.50–1.82)	1.65 ± 0.08 (1.47–1.78)	1.61 ± 0.06 (1.45–1.72)	1.63 ± 0.08 (1.41–1.72)
Weight [kg]	72.1 ± 14.2 (55.7–107.9)	82.7 ± 20.2 (54.1–135.1)	68.6 ± 12.4 (49.3–95.9)	72.6 ± 12.5 (46.9–97.5)
BMI [kg m <sup>-2</sup> ]	26.4 ± 5.0 (20.3–38.2)	30.5 ± 6.8 (22.0–45.2)	26.4 ± 4.8 (19.0–37.9)	27.4 ± 4.3 (23.0–37.6)
UICC $n$ (%)	IA: 5 (6.3), IIA: 10 (12.7), IIIA: 1 (1.3), IIIB: 6 (7.6)	IA: 7 (8.9), IIA: 7 (8.9), IIIB: 2 (2.5), IIIB: 1 (1.3)	IA: 25 (31.7), IIA: 2 (2.5), IIIB: 0 (0.0), IIIB: 0 (0.0)	IA: 5 (6.3), IIA: 8 (10.1), IIIB: 0 (0.0), IIIB: 0 (0.0)
Her2/neu status, $n$ (%)	Pos. 1 (1.3), Neg. 21 (26.6)	Pos. 2 (2.5), Neg. 15 (19.0)	Pos. 0 (0.0), Neg. 27 (34.2)	Pos. 13 (16.5), Neg. 0 (0.0)
ER status, $n$ (%)	Pos. 13 (16.5), Neg. 9 (11.4)	Pos. 14 (17.7), Neg. 3 (3.8)	Pos. 27 (34.2), Neg. 0 (0.0)	Pos. 13 (16.5), Neg. 0 (0.0)
MC, $n$ (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
IDC, $n$ (%)	18 (22.8)	16 (20.3)	24 (30.4)	7 (8.9)
IDC-L, $n$ (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
ILC, $n$ (%)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	5 (6.3)
ICC, $n$ (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); minimum and maximum

$n$  = number of patients (percentage)

SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy; SR, Surgery + Radiation Therapy; S, Surgery; ER, estrogen receptor; H *HER2/neu*, human epidermal growth factor receptor 2; ICC, invasive cribriform carcinoma; IDC, invasive ductal carcinoma; IDC-L, invasive ductal carcinoma with lobular features; ILC, invasive lobular carcinoma; MC, mucinous breast carcinoma; neg, negative; pos, positive; UICC, Union for International Cancer Control

electrical energy field was generated by which the conductivity of the human body was measured. The body water and the containing substances were causing a resistive ohmic resistance representing the tissue hydration status of intracellular and extracellular fluid. The electrical charges at the cell membranes were causing a capacitive resistance associated with the nutritional status, the body cell mass, membrane integrity, and skeletal muscle mass. The arctangent between  $R$  (pure opposition of a biological conductor) and  $X_c$  (capacitive) was computed by using the following equation:  $PhA[^\circ] = \arctan\left(\frac{X_c}{R}\right) \times \left(\frac{180}{\pi}\right)$ . The PhA is the essential reference value and an indicator of health [22, 24].

Height and weight were measured with footwear and headwear removed using a standard stadiometer and weigh scale, Seca IEC 601 (Vogel & Halke, Hamburg, Germany). This protocol allows the calculation of the body mass index (BMI). All assessments were performed by personnel trained in densitometry and blinded to the assignment. Mental health is investigated by the hospital anxiety and depression

scale (HADS). Fatigue and the impact on daily activities and function were self-reported with the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F). All patients completed the questionnaires with qualified personnel available to answer any questions or clarify the meaning of any of the items.

### Questionnaires

The hospital anxiety (HADS-A) and depression scale (HADS-D) consists of 14 thematically alternately listed questions (points per question: 0–3; total score 0–21). HADS-A and HADS-D are interpreted as follows: 0–7 = normal, 8–10 = borderline abnormal (mild case), 11–14 = abnormal (moderate case), 15–21 = abnormal (severe case). Higher HADS-values represent a more pronounced mental impairment [25]. To determine CRF, the 13-item functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) with a range from 0 to 52 was applied [26]. For FACIT-F,

higher scores (negative items were reverse-scored) indicate a non-fatigued status.

### Data analysis

For HGS [27], PhA [28], and 6MWT [29], data can be interpreted and classified in terms of their clinical relevance due to existing critical threshold values in the scientific literature. Critical grip strength is categorized by a value below the individual standardized mean risk threshold of  $\geq 1$  SD [27]. For the global impedance parameter analysis, the fifth percentile, stratified for sex, age, and BMI, appears as a cutoff and reference for impaired functional status [28]. The sex-specific reference equation  $6MWD = 2.11 \times height_{cm} - (2.29 \times weight_{kg}) - (5.78 \times age) + 667m$  was used to compute and categorize the predicted walking distance (m) for the study individuals [29].

### Statistical analysis

The data analysis was performed with the statistical software package IBM SPSS statistics 26 (Chicago, IL, USA). Only those patients who completed all assessments were included in the analysis. Descriptive statistics are presented as mean, standard deviation (SD), and the minimum and maximum of the outcome parameters. A significance level of  $P < 0.05$  was set. To avoid estimation problems, the authors were expecting a moderate to large effect size. The power level of analysis was set at 0.80. Based upon pilot testing, the estimated sample size was sufficient to analyze group effects and significant differences. Demographic characteristics (age, height, weight, BMI) were tested using ANOVA to ensure comparability between the study groups. All metric data were normally distributed (Shapiro–Wilk test). Requirements for applying mixed ANOVA (between-within) were identified in terms of sphericity (Mauchly test) and variances equality (homogeneity) (Levene's test). A Bonferroni correction was applied to counteract the accumulation of alpha errors and estimation problems, avoiding the likelihood of incorrectly rejecting a null hypothesis (i.e., making a type I error). The main effects for time (entire group and individual groups), the interaction between time and group (difference between groups), and group comparison regardless of the time were tested for significant effects using a mixed ANOVA and post hoc analysis (Tukey, Games-Howell). The primary effect for time on the dependent variables (independently of the group allocation) was investigated with simple main effects of the within-subject factor (Greenhouse–Geisser). The time effect of the individual groups (mean T0–mean T1, T2)/SD) was tested with a repeated measure analysis of variance for simple main effects of the between-subjects factor (Tukey–HSD) [30]. The effect size was calculated by using the formula  $partial\eta^2 = \frac{SS_{effect}}{SS_{effect} + SS_{error}}$ . Sug-

gested benchmarks for interpretation of the effect size are small (0.1–0.3), medium (0.3–0.5), and large ( $> 0.5$ ) [31].

### Results

Seventy-nine women with breast cancer were included in the present analysis. The group distribution and patients' clinical characteristics, and the treatment time are summarized in Table 2. The response rate for patients that had been contacted to participate in this study was 55% (the number of enrollees divided by the number of subjects screened). The mean (SD) age of the total sample at diagnosis was  $54.6 \pm 9.5$  years (range = 30–69 years). The mean (SD) time interval between diagnosis of breast cancer and initial data collection prior to starting treatment for breast cancer (T0) was  $6.8 \pm 1.3$  days (range 6.0–9.0 days). Inclusion cutoff time for consent based on diagnosis was  $4.5 \pm 1.2$  days (range 2.0–7.0 days). For completing treatment, all women with primary disease finished their cycles of chemotherapy, treatment sessions of radiation therapy, and/or cancer surgery. The total mean (SD) time for completing therapy was  $6.6 \pm 3.0$  months (range 1.0–13.4 months). After the end of breast cancer treatment, data were collected within 1 week (mean  $5.7 \pm 0.8$  days, range 4.0–7.0). The second follow-up for each patient took place 3 months after T1 (mean  $91.4 \pm 1.5$  days, range 86.0–97.0).

### Anthropometrics and biomarkers of physical functional status

The statistical comparison of the anthropometric data and the biomarkers of physical functional status is listed in Table 3. The numerical data of the longitudinal comparison indicated a significant main effect for the anthropometric parameters: weight [kg] and BMI [ $kg/m^2$ ].

Functional status (HGS, 6MWT, PhA) was significantly reduced at T1 and T2, with more significant restrictions experienced in women exposed to chemotherapy.

The mean walking distance of 511.1 m (T0), 481.0 m (T1), and 485.9 m (T2) for the entire group represents low submaximal endurance performance. Considering the age of our study participants ( $54.6 \pm 9.5$  years), the overall HGS (T0 = 31.9 kg, T1 = 28.0 kg, T2 = 27.8 kg) indicated a weak muscle strength. Medium to large effects for R, Xc, and PhA were meeting the criteria for abnormal physiology. The most pronounced impact on the state of health at T1 ( $4.8^\circ \pm 0.5$ ) in the SCR group represented a mean reduction of  $1.1^\circ$  from baseline.

**Table 2** Clinical characteristics of  $n = 79$  breast cancer patients according to their routine cancer treatment

Variable	Group SC	Group SCR	Group SR	Group S	
<i>n</i> (%)		22 (27.9)	17 (21.5)	27 (34.2)	13 (16.5)
Time of therapy (month)	7.7 ± 1.3 (6.0–10.5)	10.4 ± 1.6 (7.1–13.4)	5.3 ± 1.5 (3.0–9.3)	2.5 ± 1.6 (1.0–5.6)	
SNB, <i>n</i> (%)	21 (26.6)	15 (19.0)	27 (34.2)	13 (16.5)	
ALND, <i>n</i> (%)	5 (6.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	
BCS, <i>n</i> (%)	8 (10.1)	16 (20.3)	27 (34.2)	0 (0.0)	
MRM, <i>n</i> (%)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	
SCM, <i>n</i> (%)	9 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (12.7)	
BCS+SCM, <i>n</i> (%)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	
ET, <i>n</i> (%)	14 (17.7)	13 (16.5)	26 (32.9)	12 (15.2)	
Neoadjuvant ET, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	
Adjuvant ET, <i>n</i> (%)	14 (17.7)	12 (15.2)	25 (31.7)	11 (0.0)	
TMX, <i>n</i> (%)	1 (1.3)	4 (5.1)	6 (7.6)	1 (1.3)	
ALs, <i>n</i> (%)	13 (16.5)	9 (11.4)	20 (25.3)	11 (13.9)	
C, <i>n</i> (%)	22 (27.8)	17 (21.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Neoadjuvant C, <i>n</i> (%)	10 (12.7)	9 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Adjuvant C, <i>n</i> (%)	13 (16.5)	8 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
E+CP+T+CARB, <i>n</i> (%)	5 (6.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	
E+CP+T, <i>n</i> (%)	7 (8.9)	6 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
DTX+E, <i>n</i> (%)	4 (5.1)	5 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
E+CP, <i>n</i> (%)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
DTX+CP, <i>n</i> (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
T+CARB, <i>n</i> (%)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
DTX+CARB+H, <i>n</i> (%)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
R, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	17 (21.5)	27 (34.2)	0 (0.0)	

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); min, minimum; max, maximum; *n* = number of patients (percent)

SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy; SR, Surgery + Radiation Therapy; S, Surgery; ALND, axillary lymph node dissection; ALs, aromatase inhibitors; BCS, breast-conserving surgery; CARB, carboplatin; CP, cyclophosphamide; C, chemotherapy; DTX, docetaxel; E, epirubicin; ET, endocrine therapy; H, herceptin (trastuzumab); MRM, modified radical mastectomy; R, radiation therapy; SCM, subcutaneous mastectomy; SNB, sentinel node biopsy; S, surgery; T, paclitaxel; TMX, tamoxifen

### Physical function and the corresponding prevalence of critical values

Substantial deteriorations were recognized post-cancer treatment in SC (91%) and SCR (88%) for a lower limit of the average range [29].

The mean HGS of 32.5 kg was above the risk threshold (26.6 kg) of a large German reference population, including healthy women aged 50–54 years. A detailed view on the study groups pointed out that 41% of women with SCR presented a critically HGS at T1, which decreased to 29% at T2 [27]. Although fewer patients showed values below the risk threshold at T2, a negative trend was detected. This may be explained by a further decline in patients already detected in a state of higher risk for possible future morbidity and mortality. At the same time, others showed a slight improvement in line with the cutoff [27].

Average biomarkers were shown before the onset of cancer treatment. Critical values below the published risk threshold were detected after breast cancer treatment and at second follow-up [28]. In order to examine thresholds at each time point, parameters were displayed in Table 4.

### Cancer-related fatigue

The significant reduction in FACIT-F indicated the presence of experienced fatigue, with more severe conditions based on treatment using cytostatic agents and radiotherapy.

### Anxiety and depression

Abnormal anxieties (moderate case), 38.0% (T0), 62.0% (T1), and 43.0% (T2), and depression (moderate case), 17.7% (T0), 36.7% (T1), and 34.2% (T2), were elucidated for the total group.

### Discussion

Based on the preliminary data of the research study “Return,” we conducted a sub-analysis of the PRO measures of functional and mental status and the state of CRF in women with breast cancer regarding their routine cancer treatment. Clinically established assessment procedures were used prior to the onset of (T0) and post-cancer



**Table 3** The primary outcome measures of anthropometrics, physical function, fatigue, anxiety, and depression of the subgroups prior to the onset of (T0), after cancer treatment (T1), and at second follow-up (T2)

Variable	G	Mean (SD)			n	P <sup>a</sup> -T	F-T	F-G	F-GxT	η <sup>2</sup> (T)	η <sup>2</sup> (GxT)
		T0	T1	T2							
Weight [kg]	SC	72.1 ± 14.2	69.8 ± 13.7	71.8 ± 13.9	22	a, c	11.98 <sup>***</sup>	2.84 <sup>†</sup>	1.18	0.14	0.05
	SCR	82.7 ± 20.24	80.1 ± 21.3	80.4 ± 20.1	17	a, b					
	SR	68.6 ± 12.4	67.4 ± 12.2	67.9 ± 11.7	27	a					
	S	72.6 ± 12.5	71.3 ± 12.3	71.4 ± 12.4	13						
BMI [kg m <sup>-2</sup> ]	SC	26.4 ± 5.0	25.6 ± 4.8	26.3 ± 4.8	22	a, c	12.46 <sup>***</sup>	2.23	1.15	0.14	0.04
	SCR	30.5 ± 6.8	29.5 ± 7.0	29.6 ± 6.6	17	a, b					
	SR	26.4 ± 4.8	25.9 ± 4.8	26.1 ± 4.4	27	a					
	S	27.4 ± 4.3	26.9 ± 4.1	26.9 ± 4.2	13						
R 50 kHz [Ohm]	SC	556.4 ± 59.1	582.7 ± 57.8	570.1 ± 55.7	22	a, b, c	37.76 <sup>***</sup>	3.35 <sup>*</sup>	3.80 <sup>**</sup>	0.34	0.13
	SCR	514.9 ± 59.7	546.2 ± 60.2	532.7 ± 59.1	17	a, b, c					
	SR	559.0 ± 47.1	574.9 ± 55.6	566.4 ± 47.0	27	a					
	S	529.5 ± 33.6	532.2 ± 41.2	525.1 ± 41.3	13						
Xc 50 kHz [Ohm]	SC	55.0 ± 7.2	48.6 ± 7.1	50.4 ± 6.4	22	a, b, c	130.96 <sup>***</sup>	0.71 <sup>NS</sup>	4.51 <sup>**</sup>	0.64	0.15
	SCR	53.0 ± 7.7	45.9 ± 6.9	46.6 ± 6.6	17	a, b					
	SR	53.0 ± 6.0	47.5 ± 4.9	50.4 ± 5.5	27	a, b, c					
	S	51.3 ± 6.8	47.6 ± 6.9	49.5 ± 6.5	13	a, c					
PhA 50 kHz [°]	SC	5.6 ± 0.6	4.8 ± 0.5	5.1 ± 0.5	22	a, b, c	188.86 <sup>***</sup>	0.78 <sup>NS</sup>	8.55 <sup>***</sup>	0.72	0.26
	SCR	5.9 ± 0.5	4.8 ± 0.5	5.0 ± 0.5	17	a, b					
	SR	5.4 ± 0.6	4.7 ± 0.5	5.1 ± 0.6	27	a, b, c					
	S	5.5 ± 0.6	5.1 ± 0.6	5.4 ± 0.6	13	a, c					
HGS peak [kg]	SC	32.7 ± 3.9	27.8 ± 4.5	27.9 ± 4.9	22	a, b	139.06 <sup>***</sup>	0.07 <sup>NS</sup>	3.59 <sup>**</sup>	0.65	0.25
	SCR	32.6 ± 6.0	27.5 ± 5.1	27.2 ± 5.4	17	a, b					
	SR	31.4 ± 3.2	28.4 ± 3.3	28.3 ± 3.1	27	a, b					
	S	30.8 ± 3.8	28.3 ± 3.5	27.5 ± 3.5	13	a, b					
6MWD [m]	SC	514.6 ± 54.3	474.3 ± 60.6	479.1 ± 57.3	22	a, b	99.12 <sup>***</sup>	2.11 <sup>NS</sup>	4.47 <sup>**</sup>	0.57	0.15
	SCR	493.3 ± 56.7	453.4 ± 66.2	460.5 ± 60.6	17	a, b					
	SR	510.3 ± 59.4	487.8 ± 53.0	492.1 ± 51.8	27	a, b					
	S	529.9 ± 59.9	514.0 ± 61.7	517.6 ± 53.4	13	a, b					
FACIT-F (0–52)	SC	45.2 ± 2.8	34.5 ± 2.8	36.2 ± 4.3	22	a, b	288.87 <sup>***</sup>	2.56 <sup>NS</sup>	2.77 <sup>*</sup>	0.79	0.10
	SCR	44.9 ± 2.8	33.8 ± 2.9	35.2 ± 3.9	17	a, b					
	SR	45.1 ± 4.0	36.6 ± 4.9	38.9 ± 5.9	27	a, b, c					
	S	45.8 ± 5.2	37.2 ± 4.3	39.9 ± 4.4	13	a, b, c					
HADS-A (0–21)	SC	8.8 ± 3.4	11.3 ± 3.0	10.8 ± 2.9	22	a, b	18.68 <sup>***</sup>	1.92 <sup>NS</sup>	1.51 <sup>NS</sup>	0.20	0.06
	SCR	9.0 ± 2.9	12.6 ± 2.3	12.1 ± 2.7	17	a, b					
	SR	9.2 ± 4.0	10.4 ± 2.8	9.9 ± 2.7	27						
	S	8.3 ± 3.7	9.8 ± 2.7	9.2 ± 4.0	13						
HADS-D (0–21)	SC	6.5 ± 2.9	9.6 ± 3.8	9.6 ± 2.9	22	a, b	18.14 <sup>***</sup>	0.60 <sup>NS</sup>	1.02 <sup>NS</sup>	0.20	0.04
	SCR	6.8 ± 3.8	10.5 ± 3.0	10.1 ± 4.1	17	a, b					
	SR	6.9 ± 4.0	9.0 ± 3.3	8.3 ± 3.3	27	a					
	S	7.1 ± 4.6	8.4 ± 3.6	8.1 ± 3.6	13	a					

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); change in percent (%)

SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy; SR, Surgery + Radiation Therapy; S, Surgery; n, number of patients; NS, not significant; T, time; G, group

<sup>\*</sup>P < 0.05; <sup>\*\*</sup>P < 0.01; <sup>\*\*\*</sup>P < 0.001

a, T1 differed significantly from baseline; b, T2 differed significantly from baseline; c, T2 differed significantly from T1

treatment (T1, T2). Our main findings provide evidence that women with breast cancer showed reduced physical function, mental health, and symptoms of fatigue after breast cancer diagnosis with significant deterioration following treatment. A potentially higher risk of impairment accompanied this due to the prevalence of values below a critical threshold. Across all groups, the most

pronounced impact was found in patients with multi-modular conditions.

Women receiving anticancer treatment may get overwhelmed by physical functional changes and emotional challenges. Possibly the PhA can be used as a global marker of health status. Available reference values of healthy adults (n = 214,732) across the lifespan (ages

**Table 4** The prevalence of critical values of bio-impedance phase angle, handgrip strength, and six-minute walk test prior to the onset of (T0), after cancer treatment (T1), and at second follow-up (T2)

Variable	Group	T0	T1	T2
Below risk threshold, PhA, <i>n</i> (%)	SC	Yes = 1 (4.5) No = 21 (95.5)	Yes = 11 (50.0) No = 11 (50.0)	Yes = 5 (22.7) No = 17 (77.3)
	SCR	Yes = 0 (0.0) No = 17 (100.0)	Yes = 9 (52.9) No = 8 (47.1)	Yes = 5 (29.4) No = 12 (70.6)
	SR	Yes = 3 (11.1) No = 24 (88.9)	Yes = 13 (48.1) No = 14 (51.9)	Yes = 7 (25.9) No = 20 (74.1)
	S	Yes = 1 (7.7) No = 12 (92.3)	Yes = 3 (23.1) No = 10 (76.9)	Yes = 1 (7.7) No = 12 (92.3)
Below risk threshold, HGS, <i>n</i> (%)	SC	Yes = 0 (0.0) No = 22 (100.0)	Yes = 7 (31.8) No = 15 (68.2)	Yes = 6 (27.3) No = 16 (72.7)
	SCR	Yes = 1 (5.9) No = 16 (94.1)	Yes = 7 (41.2) No = 10 (58.8)	Yes = 5 (29.4) No = 12 (70.6)
	SR	Yes = 1 (3.7) No = 26 (96.3)	Yes = 8 (29.6) No = 19 (70.4)	Yes = 7 (25.9) No = 20 (74.1)
	S	Yes = 0 (0.0) No = 13 (100.0)	Yes = 6 (46.2) No = 7 (53.8)	Yes = 5 (38.5) No = 8 (61.5)
Below reference, 6MWT, <i>n</i> (%)	SC	Yes = 13 (59.1) No = 9 (40.9)	Yes = 20 (90.9) No = 2 (9.1)	Yes = 17 (77.3) No = 5 (22.7)
	SCR	Yes = 11 (64.7) No = 6 (35.3)	Yes = 15 (88.2) No = 2 (11.8)	Yes = 12 (70.6) No = 5 (29.4)
	SR	Yes = 13 (48.1) No = 14 (51.9)	Yes = 20 (74.1) No = 7 (25.9)	Yes = 15 (55.6) No = 12 (44.4)
	S	Yes = 5 (38.5) No = 8 (61.5)	Yes = 8 (61.5) No = 5 (38.5)	Yes = 6 (46.2) No = 7 (53.8)

Data are expressed as *n* = number of patients (percentage) for each group

SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy; SR, Surgery + Radiation Therapy; S, Surgery

18–70 years) facilitate the interpretation and classification of impedance parameters [28]. According to existing literature, reduced quality of life and impaired functional status are prevalent with risk threshold [28, 32, 33]. In the presented study, the evaluated changes in predicted body composition indicated unfavorable physiology. The decreased body cell mass and increased extracellular mass leading to low PhA may be evidence of clinically relevant malnutrition and functional loss (skeletal muscles) [24]. The valuable global biomarker is positively associated with Xc and negatively associated with R. The significant change in Xc represents the resistive effect produced by the tissue interfaces and cell membranes, suggesting a reduction of membrane function and fewer intact numbers of cells [34]. R as the flow restriction to an electrical current implied a higher water distribution between the extra- and intracellular compartments [35]. The observed state of fluid overload may be due to secondary lymphedema attributed to cancer-specific drug and surgical treatment [36–38]. Women who have lymph node removal followed by radiation therapy have a greater risk of developing swelling (e.g., arms and legs) caused by the congestion of lymph fluid. Taking part in regular physical activity stimulates lymphatic circulation and is therefore recommended [39]. Research on bio-electrical characteristics in

connection with physical training initiated early in breast cancer treatment is needed.

The BIA is reliable and easily applicable for an oncology nurse or physiotherapist, as no special training is required. The portable use in various settings and quick feasibility allows long-term monitoring and identification of patients at risk. If accompanied by circadian-related measures, causal inference on insufficient dietary intake, body composition, and daily sleep and activity patterns may be improved [40, 41].

Weak physical performance status and concurrent cancer-related symptoms warrant examination. Limited muscle strength might impair the upper extremities' functionality and performance of everyday tasks (e.g., the ability to dress, write, or lift small objects) [42, 43]. Findings in patients exposed to anthracycline-taxane-containing chemotherapy could potentially be consistent with peripheral neuropathy and perceived loss of motor function, which can be particularly severe and long-lasting [44]. Besides the potentially life-threatening danger, women with breast cancer face various concerns of possible future challenges (e.g., familial, professional, sexuality, body image, logistical) [45]. Considering associations between the stressful life event and the low physical state raises the potential for a skewed rating affected by motivational and emotional aspects and

psychological health [46, 47]. Other underlying mechanisms with possible modifying effects comprise general anesthesia received [48], changes in hormone levels [49], and chronic illness with painful or weak hands [50, 51]. The detected continuous reduced functioning requires close observance beyond the time frame chosen in this study to prevent further decline. Early implementation of routine physical function tests may help health care professionals provide feedback and educated advice about the benefits of physical activity, e.g., resistance training.

Surprisingly, even pre-cancer treatment, retrenchment was detected and may be attributable to certain lifestyle factors, including diet, physical activity, smoking, and alcohol consumption [52]. A healthy individual's 6MWD ranges from 400 to 700 m (m) and reflects the exercise capacity for daily physical activities [15]. Overall aerobic capacity may indicate the inability to meet job requirements to secure financial stability [53, 54]. The cardiorespiratory fitness of affected women may be enhanced with moderate to vigorous physical activity (MVPA) of at least 150 min per week [52, 55].

The German general population-based FACIT-F norm of women aged 50–59 years with a mean score of 42.6 indicated the presence of fatigue in our study population [56]. Intense fatigue (e.g., “I have to limit my social activity because I am tired”) was experienced by most women post-treatment. Severity is shaped by more significant pain, sleep disruption, distress, lower activity, and lower physical and social health status [55]. Furthermore, the proposed CRF is marked by increased lifestyle stresses, such as lack of ability to work and child or elderly care, and potentiated by the treatment time and younger age. For a holistic approach to reduce symptoms, a multidisciplinary support intervention program should contain pain therapy [57], nutritional medicine [58], and exercise therapy [59, 60].

Mental impairment of anxiety and depression was linked to early stages of cancer (stages I–III). Especially, combination therapy evoked restlessness and tension with moderate to severe expression. It is difficult to distinguish between a timely fearful reaction and an anxiety symptom that requires intervention. Therapy appears to be necessary if the behavior and experience of the patients' everyday lives are impaired. Often, anxiety disorders or depression are not recognized or dismissed as an understandable reaction to a life-threatening illness. Promoting social support, particularly emotional support from family, may positively impact psychological stress and psychiatric morbidity [61]. For more clarity, routine assessments of psychiatric morbidities need to achieve widespread implementation in oncological care. By identifying those patients who require psycho-social support, therapeutic outcomes may be improved. A more substantial alignment with worries about the deterioration of conditions is favored, while the attitude of helplessness or hopelessness is

associated with poorer breast cancer prognosis [62]. Women need to receive information about the adverse effects of cancer treatment and advice about coping methods [63, 64].

The present study adds to the existing literature on patient experiences of cancer care. A clear benefit was that patient-orientated indicators and critical points of interest could be assessed quickly and easily with accepted measures. By carefully comprehending patients' treatment conditions, prospective capturing of perceived circumstances may be improved. Study designs must employ baseline testing to detect changes accurately. PROs may give health care professionals and the multidisciplinary team involved, including oncologists, physiotherapists, and nurses, guidance to determine individualized needs. Practical support in subsequent oncological rehabilitation treatment requires the most appropriate modalities and timing for initiation.

### Limitations

There are limitations to the present study as we could not include an additional follow-up analysis. Since the number of patients, especially in group S, was small ( $n=13$ ), our findings can only be regarded as preliminary, and future investigations are necessary for the generalizability of our findings. Treatment groups may not represent all cancer patients and especially not for those with severe course of illness. Socioeconomic status as a possible influencing factor was not investigated. Screening patients for their physical activity levels may have led to a more differentiated assumption of study results.

### Conclusion

In summary, women with breast cancer showed decreased physical function, mental health, and symptoms of fatigue. Across all groups, the most pronounced impact was found in patients with multi-modular conditions. A potentially higher risk of impaired function accompanied this due to the prevalence of values below a critical threshold. Group differences were particularly noticeable in the reduced HGS, 6MWT, PhA, mental status, and in the heightened state of fatigue. Based on our findings, multidisciplinary support initiated early in breast cancer treatment seems appropriate to address conditions. The permanent adoption of PROs in clinical research increases the transparency of patients' perceived circumstances. Routine assessment may lead to an individual risk stratification, which could help personalize and optimize clinical and survivorship care.

**Author contribution** N.P.G. performed data collection, management, analysis, and manuscript writing; A.S. helped in data analysis and



manuscript editing and provided scientific oversight; M.T. and J.S. helped in data collection; B.S. supplied clinical data and performed data management; P.R.W. and H.S. provided editorial assistance for the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Data availability** The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Code availability** N/A.

## Declarations

**Ethics approval** This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Chemnitz University of Technology (V-182–17-AS-Tumor-20012017). Written informed consent was obtained from all individual participants included in this study.

**Consent to participate** Patients' written informed consent to participate was obtained.

**Consent for publication** N/A

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE (2021) Jemal A (2021) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 71(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2016-014>
- Corey B, Smania MA, Spotts H, Andersen M (2020) Young women with breast cancer: treatment, care, and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs* 24(2):139–147
- Thorn DR, Ladewig Hess AR (2021) Outpatient breast cancer treatment after the hospital: what's next?-adjuvant medical therapies, management of side effects and common fears, planning and coordination of optimal follow-up care in view of current guidelines. *Therapeutische Umschau Revue Therapeutique* 78(3):136–144
- Kubo Y, Naito T, Mori K, Osawa G, Aruga E (2017) Skeletal muscle loss and prognosis of breast cancer patients. *Support Care Cancer* 25(7):2221–2227
- Ten Tusscher M, Groen W, Geleijn E, Sonke G, Konings I, Van der Vorst M, van Zweeden A, Aaronson N, Stuiver MM (2019) Physical problems, functional limitations, and preferences for physical therapist-guided exercise programs among Dutch patients with metastatic breast cancer: a mixed methods study. *Support Care Cancer* 27(8):3061–3070
- Härtl K, Engel J, Herschbach P, Reinecker H, Sommer H, Friese K (2010) Personality traits and psychosocial stress: quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psycho-Oncology: J Psychol Soc Behav Dimens Cancer* 19(2):160–169
- Koch L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Schmid-Höpfner S, Waldmann A, Zeissig SR, Brenner H, Arndt V (2014) Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors—still an issue. Results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and depression from the Cancer Survivorship—a multi-regional population-based study. *Psycho-Oncology* 23(5):547–554
- Bower JE, Wiley J, Petersen L, Irwin MR, Cole SW, Ganz PA (2018) Fatigue after breast cancer treatment: biobehavioral predictors of fatigue trajectories. *Health Psychol* 37(11):1025
- Bower JE (2014) Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 11(10):597
- Gold M, Dunn LB, Phoenix B, Paul SM, Hamolsky D, Levine JD, Miasowski C (2016) Co-occurrence of anxiety and depressive symptoms following breast cancer surgery and its impact on quality of life. *Eur J Oncol Nurs* 20:97–105
- Montemurro F, Mittica G, Cagnazzo C, Longo V, Berchiolla P, Solinas G, Culotta P, Martinello R, Foresto M, Gallizioli S (2016) Self-evaluation of adjuvant chemotherapy-related adverse effects by patients with breast cancer. *JAMA Oncol* 2(4):445–452
- Ahn E, Cho J, Shin DW, Park BW, Ahn SH, Noh D-Y, Nam SJ, Lee ES, Yun YH (2009) Impact of breast cancer diagnosis and treatment on work-related life and factors affecting them. *Breast Cancer Res Treat* 116(3):609–616
- Kilgour R, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais J (2013) Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 21(12):3261–3270
- Enright PL (2003) The six-minute walk test. *Respir Care* 48(8):783–785
- Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Buccianto G (1994) A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 46(2):534–539
- Kumar S, Dutt A, Hemraj S, Bhat S, Manipadybhima B (2012) Phase angle measurement in healthy human subjects through bioimpedance analysis. *Iran J Basic Med Sci* 15(6):1180
- Norman K, Stobäus N, Zoehrer D, Boser-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirllich M (2010) Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 92(3):612–619
- Norman K, Stobäus N, Pirllich M, Boser-Westphal A (2012) Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 31(6):854–861
- Pappot H, Baeksted CW, Nissen A, Knoop A, Mitchell SA, Christensen J, Hjollund NH, Johansen C (2021) Clinical effects of assessing electronic patient-reported outcomes monitoring symptomatic toxicities during breast cancer therapy: a nationwide and population-based study. *Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01244-x>
- Kowalski C, Graeven U, von Kalle C, Lang H, Beckmann MW, Blohmer J-U, Burchardt M, Ehrenfeld M, Fichtner J, Grabbe S

- (2017) Shifting cancer care towards multidisciplinary: the cancer center certification program of the German cancer society. *BMC Cancer* 17(1):1–9
22. Malecka-Massalska T, Chara K, Smolen A, Kurylcio A, Polkowski W, Lupa-Zatwarnicka K (2012) Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. *Ann Agric Environ Med* 19(4):697–700
  23. Schmidt K, Vogt L, Thiel C, Jäger E, Banzer W (2013) Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *Int J Sports Med* 34(07):631–636
  24. Marroni CA, Miranda D, Boemeke L, Fernandes SA (2017) Phase angle bioelectrical impedance analysis (BIA) as a biomarker tool for liver disease. *Biomarkers in Liver Disease (Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications)* Berlin: Springer Science:735–751
  25. Stern AF (2014) The hospital anxiety and depression scale. *Occup Med* 64(5):393–394
  26. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E (1997) Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 13(2):63–74
  27. Steiber N (2016) Strong or weak handgrip? Normative reference values for the German population across the life course stratified by sex, age, and body height. *PLoS one* 11(10):e0163917
  28. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ (2006) Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enter Nutr* 30(4):309–316
  29. Enright PL, Sherrill DL (1998) Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 158(5):1384–1387
  30. Field A (2009) *Discovering statistics using SPSS*, 3rd edn. SAGE publications
  31. Bakeman R (2005) Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behav Res Methods* 37(3):379–384
  32. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobäus N (2015) The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc* 16(2):173. e117–173. e122
  33. Lee SY, Lee YJ, Yang J-H, Kim C-M, Choi W-S (2014) The association between phase angle of bioelectrical impedance analysis and survival time in advanced cancer patients: preliminary study. *Korean J Fam Med* 35(5):251
  34. Barbosa-Silva MCG, Barros AJ (2005) Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8(3):311–317
  35. Buffa R, Mereu R, Putzu P, Floris G, Marini E (2010) Bioelectrical impedance vector analysis detects low body cell mass and dehydration in patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 14(10):823–827
  36. Choi S-M, Lee S-H, Yang Y-S, Kim B-C, Kim M-K, Cho K-H (2001) 5-fluorouracil-induced leukoencephalopathy breast cancer. *J Korean Med Sci* 16:328–334
  37. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM (2010) Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 116(22):5138–5149
  38. Feliciano EMC, Chen WY, Lee V, Albers KB, Prado CM, Alexceff S, Xiao J, Shachar SS, Caan BJ (2020) Body composition, adherence to anthracycline and taxane-based chemotherapy, and survival after nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol* 6(2):264–270
  39. Johansson K, Karlsson K, Nikolaidis P (2015) Evidence-based or traditional treatment of cancer-related lymphedema. *Lymphology* 48(1):24–27
  40. Tactzsch A, Roberts SB, Bukhari A, Lichtenstein AH, Gilhooly CH, Martin E, Krauss AJ, Hatch-McChesney A, Das SK (2021) Eating timing: associations with dietary intake and metabolic health. *J Acad Nutr Diet* 121(4):738–748
  41. Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, Fischer P, Farr L (2010) Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer* 18(1):105–114
  42. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, Iliodromiti S, Sillars A, Graham N, Mackay DF (2018) Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *Bmj* 361
  43. Wu Y, Wang W, Liu T, Zhang D (2017) Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Med Dir Assoc* 18(6):551. e517–551. e535
  44. Miltenburg N, Boogerd W (2014) Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer Treat Rev* 40(7):872–882
  45. Corey B, Smania MA, Spotts H, Andersen M (2020) Young women with breast cancer: treatment, care, and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs* 24(2):139–147
  46. Cairney J, Dudley D, Kwan M, Bulten R, Kriellaars D (2019) Physical literacy, physical activity and health: toward an evidence-informed conceptual model. *Sports Med* 49(3):371–383
  47. Brown DM, Graham JD, Innes KL, Harris S, Flemington A, Bray SR (2020) Effects of prior cognitive exertion on physical performance: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 50(3):497–529
  48. Pei D-Q, Zhou H-M, Zhou Q-H (2019) Grip strength can be used to evaluate postoperative residual neuromuscular block recovery in patients undergoing general anesthesia. *Medicine* 98(2):e13940
  49. Boing L, Vieira MdCS, Moratelli J, Bergmann A, de Azevedo Guimarães AC (2020) Effects of exercise on physical outcomes of breast cancer survivors receiving hormone therapy—a systematic review and meta-analysis. *Matritas*
  50. Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Fernández-DE-Las-Peñas C, Díaz-Rodríguez L, Sanchez-Cantalejo E, Arroyo-Morales M (2011) Associations among musculoskeletal impairments, depression, body image and fatigue in breast cancer survivors within the first year after treatment. *Eur J Cancer Care* 20(5):632–639
  51. Bohannon RW (2015) Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18(5):465–470
  52. Santa Mina D, Brahmabhatt P, Lopez C, Baima J, Gillis C, Trachtenberg L, Silver JK (2017) The case for prehabilitation prior to breast cancer treatment. *PM&R* 9(9):S305–S316
  53. Kehmeier ES, Sommer MH, Galonska A, Zeus T, Verde P, Kelm M (2016) Diagnostic value of the six-minute walk test (6MWT) in grown-up congenital heart disease (GUCH): Comparison with clinical status and functional exercise capacity. *Int J Cardiol* 203:90–97
  54. Islam T, Dahlui M, AbdMajid H, Nahar AM, Taib NAM, Su TT (2014) Factors associated with return to work of breast cancer survivors: a systematic review. *BMC Public Health* 14(3):1–13
  55. Scott JM, Thomas SM, Peppercorn JM, Herndon JE, Douglas PS, Khouri MG, Dang CT, Yu AF, Catalina D, Ciolino C (2020) Effects of exercise therapy dosing schedule on impaired cardiorespiratory fitness in patients with primary breast cancer: a randomized controlled trial. *Circulation* 141(7):560–570



56. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A (2018) General population norms for the functional assessment of chronic illness therapy (FACTIT)-fatigue scale. *Value Health* 21(11):1313–1321
57. Abrahams H, Gielissen M, Verhagen C, Knoop H (2018) The relationship of fatigue in breast cancer survivors with quality of life and factors to address in psychological interventions: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 63:1–11
58. Pereira PTVT, Reis AD, Diniz RR, Lima FA, Leite RD, da Silva MCP, Guerra RNM, de Moraes Vieira ÉB, Garcia JBS (2018) Dietary supplements and fatigue in patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 171(3):515–526
59. Dong B, Xie C, Jing X, Lin L, Tian L (2019) Yoga has a solid effect on cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 177(1):5–16
60. Juvet L, Thune I, Elvsas IØ, Fors E, Lundgren S, Bertheussen G, Leivseth G, Oldervoll L (2017) The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: a meta-analysis. *Breast* 33:166–177
61. Lueboonthavatchai P (2007) Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients. *J Med Assoc Thai* 90(10):2164
62. Watson M, Homewood J, Haviland J, Bliss JM (2005) Influence of psychological response on breast cancer survival: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Eur J Cancer* 41(12):1710–1714
63. Munir F, Kalawsky K, Lawrence C, Yarker J, Haslam C, Ahmed S (2011) Cognitive intervention for breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: a needs analysis. *Cancer Nurs* 34(5):385–392
64. Hashemi S-M, Balouchi A, Al-Mawali A, Rafiemanesh H, Rezaie-Keikhaie K, Bouya S, Dehghan B, Farahani MA (2019) Health-related quality of life of breast cancer patients in the Eastern Mediterranean region: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 174(3):585–596

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## RESEARCH

## Open Access

# Cancer treatment regimens and their impact on the patient-reported outcome measures health-related quality of life and perceived cognitive function



Niklas Paul Grusdat<sup>1\*</sup>, Alexander Stäuber<sup>1</sup>, Marion Tolkmitt<sup>2</sup>, Jens Schnabel<sup>2</sup>, Birgit Schubotz<sup>3</sup>, Peter Richard Wright<sup>4</sup>, Marc Heydenreich<sup>5</sup>, Dirk-Henrik Zermann<sup>5</sup> and Henry Schulz<sup>1</sup>

## Abstract

**Background and purpose:** Breast cancer can be a significant challenge for those affected. Knowledge of physical function, social-emotional challenges, and perceived cognitive function based on the cancer treatment regimens may help to inform adequate support.

**Methods:** For this prospective observational pilot study, we collected data of seventy-nine women (mean age  $54.6 \pm 9.5$  years) before (T0) and after (T1) initial breast cancer treatment. Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) and Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive-Function (FACT-Cog) were used to collect data of four treatment subgroups: SCR = Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy; SC = Surgery + Chemotherapy; SR = Surgery + Radiation Therapy; S = Surgery. A mixed ANOVA and posthoc analysis (Tukey, Games-Howell) were used to detect interactions (group by time) and the main effect. A repeated-measures ANOVA displayed individual group differences (time).

**Results:** Significant interaction showed more deterioration was experienced with SC and SCR than SR and S for FACT-B ( $p < 0.01$ ) and FACT-Cog ( $p < 0.001$ ). The longitudinal comparison between T0 and T1 indicated a significant group main effect on all subscales ( $p < 0.001$ ) except for Emotional Well-Being. Significant reductions ( $p < 0.05$ ) in FACT-B, (− 19%); FACT-Cog, (− 21%) with most pronounced effect in Physical Well-Being (− 30%), Functional Well-Being (− 20%), Breast Cancer Subscale (− 20%), Perceived Cognitive Impairments (− 18%) and Impact of Cognitive Impairments on Quality of Life (− 39%) were detected for SCR.

**Conclusion:** Our study showed that the extent of change in health-related quality of life (HRQoL) and perceived cognitive function (PCF) depends on the treatment regimen. Multidisciplinary support initiated early in breast cancer therapy is needed, especially for women undergoing combined cancer treatment. Routine assessment of patient-reported outcomes (PROs) in oncology practice may increase the transparency of patients' perceived circumstances, leading to personalized and optimized acute and survivorship care.

**Keywords:** HRQoL, Cognitive function, Survivorship, Support

\*Correspondence: [niklas.grusdat@hsw.tu-chemnitz.de](mailto:niklas.grusdat@hsw.tu-chemnitz.de)  
<sup>1</sup> Professorship of Sports Medicine/Sports Biology, Institute of Human Movement, Science and Health, Faculty of Behavioral and Social Sciences, Chemnitz University of Technology, Thüringer Weg 11, 09126 Chemnitz, Saxony/Sachsen, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article

## Introduction

Female breast cancer is the most commonly diagnosed cancer worldwide, with an estimated 2.3 million new cases in 2020 [1, 2]. About 70,000 new cases are diagnosed in Germany every year [3]. With personalized



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

medicine, overall survival has improved in recent decades, especially for patients with early-stage disease [4].

Scientific research has shown evidence of treatment-associated social-emotional challenges [5, 6], physical-functional limitations [7, 8], and reduced health-related quality of life (HRQoL) [9]. Threats linked to women experiencing breast cancer are chemotherapy-related adverse events, including cognitive impairment such as memory loss, inability to concentrate, difficulty in thinking and processing information [10–12]. Especially at an early stage in life, unmanaged deficits may lead to the inability to function in the workplace or handle instrumental daily living activities, such as finances, shopping, and housekeeping [13, 14].

While studies have examined the impact of breast cancer patients receiving active treatment, there are inconsistencies regarding the application of patient reports in routine oncology practice [15, 16]. Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) and Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive-Function (FACT-Cog) have gained scientific credibility by providing a comprehensive patient-orientated picture about HRQoL and PCF. Patient-reported outcome (PRO) measures may describe prognostic relevant disease progression, subjective perception of symptoms, the prevalence of satisfaction with care, and the patients' point of view on health status [17–19]. Close monitoring of the patients' situation appears relevant before initiating medical treatment and follow-up to support unmet care needs and conduct a risk stratification.

Alongside the traditional clinical reports, the importance of measuring PRO in patients with breast cancer is required to improve the quality of care [20–22].

Differentiating patient-perceived circumstances regarding treatment regimens (chemotherapy, surgery, radiation therapy, endocrine therapy) may personalize and optimize acute and survivorship care. Further carefully observing treatment-specific conditions may guide the decision-making of a multidisciplinary team of health care specialists. The purpose of the present study was to compare self-reported PROs on HRQoL and PCF in women with breast cancer before and after undergoing various breast cancer treatments.

#### Methods and ethics

Between April 2018 and April 2020, a total of 120 patients with the first diagnosis of breast cancer were recruited within the research study "Return" (trial acronym), approved by the Ethics Committee. This study involved humans and addressed health issues. Therefore, it was registered with the German Clinical Trials Register (DRKS). The current study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki (1986).

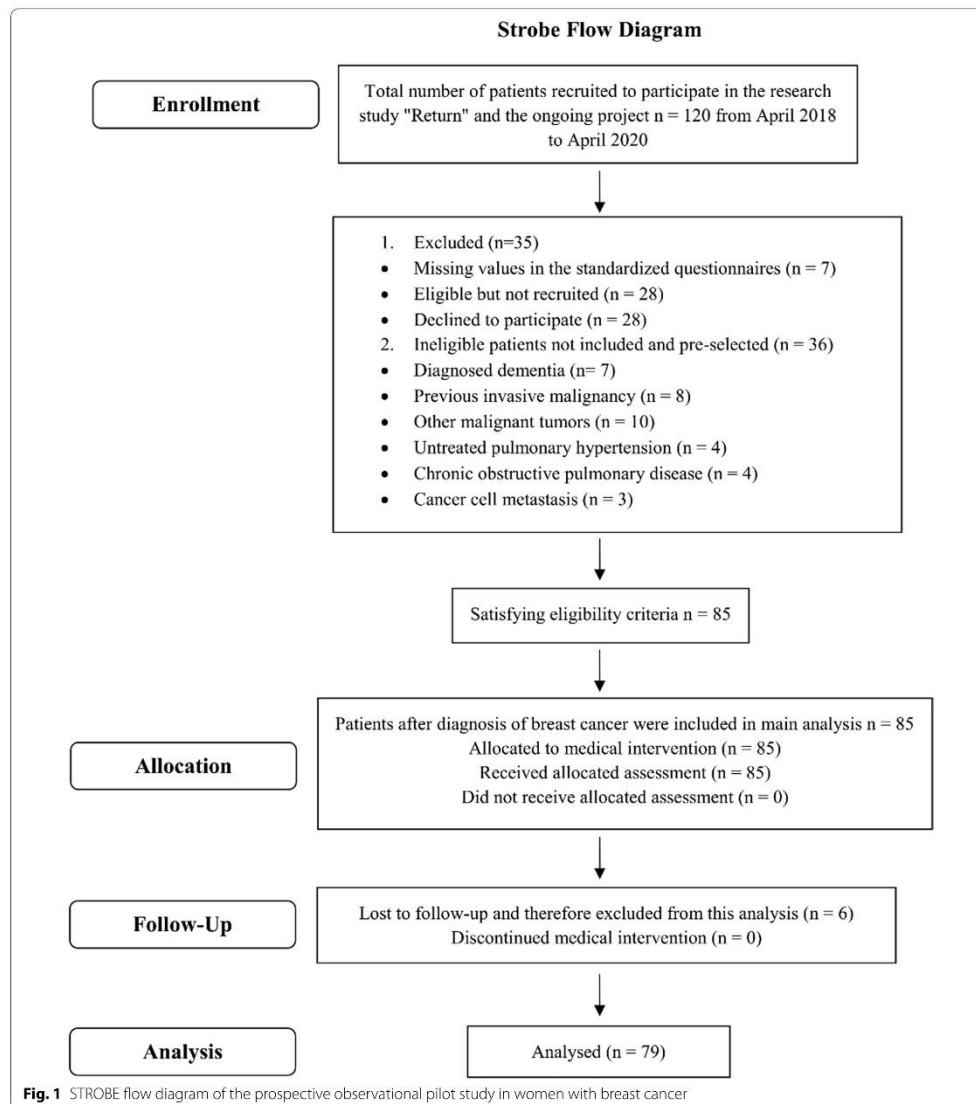
#### Recruitment of patients

All patients were recruited in a Hospital in Chemnitz-Rabenstein, Germany. Within one week after a breast cancer diagnosis, patients were invited for consultation by their oncologist and informed about possible participation in the present study. The Return study is part of a series of projects focusing on supporting the participation in survivorship care measures of offered follow-up rehabilitation therapy. Moreover, ambulant oncological exercise therapy groups in survivorship were set up.

Patients were pre-selected and identified as ineligible for participating in this study after checking the medical record and completion of medical history interview with previous invasive malignancy, other malignant tumors, cancer cell metastasis, untreated pulmonary hypertension, diagnosed dementia, and chronic obstructive pulmonary disease. Participants were also excluded due to missing values in the questionnaires, declining consent, or being lost to follow-up. Participants had the opportunity to discuss their participation and read and consider the research information leaflet. A sufficient time (> 24 h) to reflect on the implications of participating in the study was provided. The response rate was 71%. Inclusion criteria for this analysis were—patients' written informed consent, a recent diagnosis of untreated female breast cancer, age < 70 years. Eighty-five participants who had not initiated cancer treatment met the inclusion criteria and completed the medical interventions. A differentiation into four treatment groups was obtained for statistical analysis of the prospective observational pilot study. Due to ethics and legal considerations, no random assignment occurred. Appointments for the allocated assessments were made immediately and towards the end of medical treatment. Cooperation and coordination between parties involved were required to ensure participation. Further limitations recorded are presented in Fig. 1.

#### The return study

According to evidence-based clinical practice guidelines in oncology, every patient could receive the treatment, which was decided by physicians and in line with informed consent and patient agreement. Additionally, this longitudinal study was analyzed by investigators who were not involved in any interventions or clinical decisions to gather information and compare changes over time. Researchers collected data through questionnaires of women with breast cancer to learn more about the effects of different cancer treatments on cognitive health and HRQoL.



#### The clinical cancer registry

With the national German cancer registry law, nationwide epidemiological cancer registries were established in 1995. Consequentially, the German National Cancer Plan worked out a legal basis for national clinical cancer registries (CCR). Existing structures were expanded

to clinical and epidemiological CRs. A joint evaluation point, a central coordination point, a common Tumor database, and a scientific advisory board were installed.

Physicians and hospitals (service providers) have the statutory duty to notify clinical markers related to cancer, such as tumor localization, tumor pathology,



estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor status, parameters for tumor grading, UICC status, and medical interventions. The optimization of linked datasets offers opportunities for research studies due to access to patient information. All in all, CCRs have the realistic potential to improve oncological health care throughout Germany [3, 23]. Further, joint activities of all health policies and scientific actors involved in the fight against cancer are indispensable to continue withstanding the high pressure to innovate, primarily by targeted oncological drugs.

#### Measurements

All assessments were carried out before (T0) and within one week after completing (T1) conventional cancer treatment (surgery, chemotherapy, radiation therapy). Cases with long-term endocrine therapy continued beyond T1. Based on the variable duration of breast cancer treatment for each woman, repeated testing (T0 and T1) was performed at different time intervals. Four treatment subgroups were included for the following analysis (SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy; SR, Surgery + Radiation Therapy; S, Surgery). Height and weight were measured with footwear and headwear removed using a standard stadiometer and weigh scale, Seca IEC 601 (Vogel & Halke, Hamburg, Germany). These parameters allowed the calculation of the body mass index (BMI) by using the formula  $BMI = \frac{weight(kg)}{height(m)^2}$ .

#### The questionnaires

Eligible patients were asked to fill out the validated German translations of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) questionnaires. All patients completed the questionnaires with qualified personnel available to answer any questions or clarify any meaning. For FACT-B and FACT-Cog, higher scores (negative items were reverse-scored) indicate a subjectively better HRQoL or PCF. The past seven days as the recall period are covered by both questionnaires, which includes times when patients were undergoing treatment. The FACT-B (version 4) instrument has a score range of 0–148 points and consists of 37 questions and item codes. It is designed to capture five domains in breast cancer patients: Physical Well-Being (PWB 0 to 28), Social/Family Well-Being (SWB 0 to 28), Emotional Well-Being (EWB 0–24), Functional Well-Being (FWB 0–28), and Breast Cancer Subscale (BCS 0–40). For each question of the subscales, a response is required on a 5-point Likert-type scale (0, not at all; 1, a little bit; 2, some-what; 3, quite a bit; 4, very much) (see Table 1) [17, 24].

The FACT-Cog version 3 consists of 33 questions and item codes to derive a total score (0 to 132). It has four subscales representing PCF and its impact on quality of life: Perceived Cognitive Impairments (PCI 0–72), Comments From Others (OTH 0–16), Perceived Cognitive Abilities (PCA, 0–28), and Impact of Perceived Cognitive Function on Quality of Life (QoL 0–16). The Likert-type scales offer the option to identify patients' perceived situation regarding frequency and intensity: PCI, OTH=0, Never; 1, About once a week; 2, Two to three times a week; 3, Nearly every day; 4, Several times a day; and PCA, QoL=0, not at all; 1, a little bit; 2, some-what; 3, quite a bit; 4, very much (see Table 2).

Negatively worded items of the subscales (e.g., "I have had trouble forming thoughts") were reversed in the calculation for the final score. The scoring key for all items is reversed except for the PCA subscale. Two items of PCA and PCI were not scored because these items, related to multitasking, have not yet been validated and incorporated with the current FACT-Cog scoring algorithm [18, 25].

#### Statistical analysis/data analysis

The data analysis was performed with the statistical software package IBM SPSS statistics 26 (Chicago, IL, USA). Only those patients who completed all assessments were included in the analysis. Descriptive statistics are presented as mean, standard deviation (SD), and the minimum and maximum of the outcome parameters. A significance level of  $P < 0.05$  for data analyses was set. Demographic characteristics (age, height, weight, BMI) were tested using ANOVA to ensure comparability between the study groups. All metric data were normally distributed (Shapiro-Wilk test)  $p > 0.05$ , and the null hypothesis was not rejected (shown in Table 3). For applying mixed (between-within) ANOVA, sphericity was identified (Mauchly test). Variances of the four study groups were equal (homogeneity) (Levene's test). Univariate ANOVA with intermediate subject effects demonstrated no significant group differences on the dependent variables at T0 ( $p > 0.05$ ). The main effects for time (whole group), the interaction between time and group (difference between groups), as well as group comparison regardless of the time, were tested for significant effects using a mixed ANOVA and posthoc analysis (Tukey, Games-Howell). Group differences over time were investigated with main effects of the between-subjects factor and secondary outcome variables with a repeated measure analysis of variance for main effects of the within-subject factor (Greenhouse-Geisser). F indicates that the test procedure uses an F statistic based on the F distribution.

**Table 1** Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B, version 4)

Subscale	FACT-B (version 4)		Response options
	Item ID	Item/question	
PWB	GP1	I have a lack of energy	Intensity (not at all, a little bit, somewhat quite a bit, very much)
	GP2	I have nausea	
	GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	
	GP4	I have pain	
	GP5	I am bothered by side effects of treatment	
	GP6	I feel ill	
	GP7	I am forced to spend time in bed	
SWB	GS1	I feel close to my friends	Intensity (not at all, a little bit, somewhat quite a bit, very much)
	GS2	I get emotional support from my family	
	GS3	I get support from my friends	
	GS4	My family has accepted my illness	
	GS5	I am satisfied with family communication about my illness	
	GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	
	GS7	I am satisfied with my sex life	
EWB	GE1	I feel sad	Intensity (not at all, a little bit, somewhat quite a bit, very much)
	GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness	
	GE3	I am losing hope in the fight against my illness	
	GE4	I feel nervous	
	GE5	I worry about dying	
	GE6	I worry that my condition will get worse	
FWB	GF1	I am able to work (include work at home)	Intensity (not at all, a little bit, somewhat quite a bit, very much)
	GF2	My work (include work at home) is fulfilling	
	GF3	I am able to enjoy life	
	GF4	I have accepted my illness	
	GF5	I am sleeping well	
	GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	
	GF7	I am content with the quality of my life right now	
BCS	B1	I have been short of breath	Intensity (not at all, a little bit, somewhat quite a bit, very much)
	B2	I am self-conscious about the way I dress	
	B3	One or both of my arms are swollen or tender	
	B4	I feel sexually attractive	
	B5	I am bothered by hair loss	
	B6	I worry that other members of my family might someday get the same illness I have	
	B7	I worry about the effect of stress on my illness	
	B8	I am bothered by a change in weight	
	B9	I am able to feel like a woman	
	P2	I have certain parts of my body where I experience pain	

Additionally, we performed the repeated-measures ANOVA for each group separately to inspect if the individual groups differed significantly ( $p < 0.05$ ) between T0 and T1 (Greenhouse–Geisser). Significant interaction effects were reviewed with post hoc test Tukey–HSD for multiple comparisons, which allowed identification of groups differing from each at T0 and T1.

The effect size was calculated by using the formula:  $partial\eta^2 = \frac{SS_{effect}}{SS_{effect} + SS_{error}}$ . Suggested benchmarks for interpretation of the effect size are small (0.1–0.3), medium (0.3–0.5) and large ( $> 0.5$ ) [26]. Cronbachs alpha formula:  $\alpha = \frac{N\bar{c}}{\bar{v} + (N-1)\bar{c}}$  provided reliability of used questionnaires on the sample in this research. The

**Table 2** Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog, Version 3)

Subscale	FACT-Cog (version 3)		Response options		
	Item ID	Item/question			
PCI	CogA1	I have had trouble forming thoughts	Frequency (never, about once a week, two to three times a week, nearly every day, several times a day)		
	CogA3	My thinking has been slow			
	CogC7	I have had trouble concentrating			
	CogM9	I have had trouble finding my way to a familiar place			
	CogM10	I have had trouble remembering where I put things, like my keys or my wallet			
	CogM12	I have had trouble remembering new information, like phone numbers or simple instructions			
	CogV13	I have had trouble recalling the name of an object while talking to someone			
	CogV15	I have had trouble finding the right word(s) to express myself			
	CogV16	I have used the wrong word when I referred to an object			
	CogV17b	I have had trouble saying what I mean in conversations with others			
	CogF19	I have walked into a room and forgotten what I meant to get or do there			
	CogF23	I have had to work really hard to pay attention or I would make a mistake			
	CogF24	I have forgotten names of people soon after being introduced			
	CogF25	My reactions in everyday situations have been slow			
	CogC31	I have had to work harder than usual to keep track of what I was doing			
	CogC32	My thinking has been slower than usual			
	CogC33a	I have had to work harder than usual to express myself clearly			
	CogC33c	I have had to use written lists more often than usual so I would not forget things			
	OTH	CogO1		Other people have told me I seemed to have trouble remembering information	Frequency (never, about once a week, two to three times a week, nearly every day, several times a day)
		CogO2		Other people have told me I seemed to have trouble speaking clearly	
CogO3		Other people have told me I seemed to have trouble thinking clearly			
CogO4		Other people have told me I seemed confused			
PCA	CogPC1	I have been able to concentrate	Intensity (not at all, a little bit, somewhat quite a bit, very much)		
	CogPV1	I have been able to bring to mind words that I wanted to use while talking to someone			
	CogPM1	I have been able to remember things, like where I left my keys or wallet			
	CogPM2	I have been able to remember to do things, like take medicine or buy something I needed			
	CogPF1	I am able to pay attention and keep track of what I am doing without extra effort			
	CogPCh1	My mind is as sharp as it has always been			
Cog QoL	CogPCh2	My memory is as good as it has always been	Intensity (not at all, a little bit, somewhat quite a bit, very much)		
	CogQ35	I have been upset about these problems			
	CogQ37	These problems have interfered with my ability to work			
	CogQ38	These problems have interfered with my ability to do things I enjoy			
	CogQ41	These problems have interfered with the quality of my life			

**Table 3** Baseline demographics and patients' clinical characteristics of n = 79 women with breast cancer

Variable	Group SC	Group SCR	Group SR	Group S
N, (%)	22 (100.0)	17 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)
Age [years]	51.9 ± 11.6	54.4 ± 8.5	56.7 ± 9.0	55.3 ± 7.3
p	0.30	0.21	0.06	0.28
Age, 30–35 years n (%)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age, 35–40 years n (%)	2 (9.1)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)
Age, 41–49 years n (%)	5 (22.7)	6 (45.5)	2 (7.4)	3 (23.1)
Age, 50–59 years n (%)	6 (27.3)	4 (23.5)	9 (33.3)	6 (46.2)
Age, 60–69 years n (%)	7 (31.8)	7 (41.2)	13 (48.2)	4 (30.8)
Height [m]	1.65 ± 0.08	1.65 ± 0.08	1.61 ± 0.06	1.63 ± 0.08
p	0.43	0.77	0.56	0.24
Weight [kg]	72.1 ± 14.2	82.7 ± 20.2	68.6 ± 12.4	72.6 ± 12.5
p	0.29	0.11	0.66	0.55
BMI [kg m <sup>-2</sup> ]	26.4 ± 5.0	30.5 ± 6.8	26.4 ± 4.8	27.4 ± 4.3
p	0.08	0.08	0.48	0.17
UICC n (%)	IA: 5 (22.7) IIA: 10 (45.5) IIIA: 1 (4.6) IIB: 6 (27.3)	IA: 7 (41.2) IIA: 7 (41.2) IB: 2 (11.8) IIB: 1 (5.9)	IA: 25 (92.6) IIA: 2 (7.4) IB: 0 (0.0) IIB: 0 (0.0)	IA: 5 (38.5) IIA: 8 (61.5) IB: 0 (0.0) IIB: 0 (0.0)
TT (month)	7.7 ± 1.3	10.4 ± 1.6	5.3 ± 1.5	2.5 ± 1.6
Her2/neu status, n (%)	Pos. 1 (4.5) Neg. 21 (94.5)	Pos. 2 (11.8) Neg. 15 (88.2)	Pos. 0 (0.0) Neg. 27 (100.0)	Pos. 13 (100.0) Neg. 0 (0.0)
ER status, n (%)	Pos. 13 (59.1) Neg. 9 (40.9)	Pos. 14 (82.4) Neg. 3 (17.7)	Pos. 27 (100.0) Neg. 0 (0.0)	Pos. 13 (100.0) Neg. 0 (0.0)
MC, n (%)	1 (4.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
IDC, n (%)	18 (81.8)	16 (94.1)	24 (88.9)	7 (53.9)
IDC-L, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
ILC, n (%)	3 (13.6)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (38.5)
ICC, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
SNB, n (%)	21 (95.5)	15 (88.2)	27 (100.0)	13 (100.0)
ALND, n (%)	5 (22.7)	3 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCS, n (%)	8 (36.4)	16 (94.1)	27 (100.0)	0 (0.0)
MRM, n (%)	2 (9.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (15.4)
SCM, n (%)	9 (40.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (76.9)
BCS + SCM, n (%)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
TMX, n (%)	1 (4.5)	4 (23.5)	6 (22.2)	1 (7.7)
ALs, n (%)	13 (59.1)	9 (52.9)	20 (74.1)	11 (84.6)
Neoadjuvant C, n (%)	10 (45.5)	9 (52.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adjuvant C, n (%)	13 (59.1)	8 (47.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anth-bCTx, n (%)	12 (54.6)	9 (52.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
TaxAnth-C, n (%)	10 (45.5)	8 (47.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
R, n (%)	0 (0.0)	17 (100.0)	27 (100.0)	0 (0.0)

Means ± standard deviation (SD); n = number of patients (%); normally distribution (Shapiro-Wilk test)  $p > 0.05$ ; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiotherapy; SC; SR; S; ALND, Axillary lymph node dissection; ALs, Aromatase inhibitors; Anth-bC, Anthracycline-Based Chemotherapy; BCS, Breast-conserving surgery; ER, estrogen receptor; Her2/neu, human epidermal growth factor receptor 2; ICC, invasive cribriform carcinoma; IDC, Invasive ductal carcinoma; IDC-L, invasive ductal carcinoma with lobular features; ILC, invasive lobular carcinoma; MC, Mucinous breast carcinoma; MRM, Modified Radical Mastectomy; R, Radiotherapy; SCM, Subcutaneous mastectomy; SNB, Sentinel node biopsy; TMX, Tamoxifen; TaxAnth-C, Anthracycline-Taxane-Based Chemotherapy; TT, Time of Treatment; UICC, Union for International Cancer Control



measured internal consistency for FACT B (0.76) and for FACT-COG (0.84) was good to very good [27].

## Results

The Federal Clinical Cancer Registry provided patients' clinical characteristics through a comprehensive registration of tumor cases. Along with the assessed baseline demographics, data were displayed in Table 3.

Seventy-nine women (100%) with breast cancer were included in the present analysis. The mean (SD) age of the total sample at diagnosis was  $54.6 \pm 9.5$  years (range = 30 to 69 years). The mean (SD) time interval between diagnosis of breast cancer and initial data collection before starting treatment for breast cancer (T0) was  $6.8 \pm 1.3$  days (range 5.0–9.0 days). The written informed consent for participation in this study after diagnosis was given within  $4.5 \pm 1.2$  days (range 2.0–7.0 days). All women with primary disease completed their cycles of chemotherapy, treatment sessions of radiation therapy, or cancer surgery. The mean (SD) time for completing therapy was  $6.6 \pm 3.0$  months (range 1.0–13.4 months.). After breast cancer treatment, follow-up data were collected within one week (mean  $5.7 \pm 0.8$  days, range 4.0–7.0 days). The length of treatment (TT) or treatment period was defined as the time from the day of diagnosis, including treatment initiation and the disappearance of all signs of cancer in response to treatment certified by the individual's treating health care professional. Completing breast treatment does not always mean that cancer has been cured. A treatment period lasting more than twelve months requires a review of the need for continued treatment.

## Health-related quality of life

The longitudinal comparison indicated a significant main (time) effect on the FACT-B and all subscales except EWB, with medium to large effect size in FACT-B and BCS presented in Table 4. Regarding group allocation (individual group), T0 to T1 differences were not significant for all four groups ( $p > 0.05$ ) on SWB, EWB, and FWB. The highest on average score change for each patient (percentage) was detected in SCR (PWB – 30%, BCS – 20%, SWB – 15%, FWB – 20% FACT-B – 19%) compared to S (PWB – 12%, BCS – 7%, SWB – 9%, FWB – 5%, FACT-B – 7%). All groups showed a more than 10% reduction in PWB. More than a 10% reduction was detected in FWB in SC, SCR, and SR. Significant group-by-time interaction for FACT-B, FWB, BCS showed more deterioration experienced with SC and SCR than SR and S. The effect size for the primary outcome variable was small.

All groups' mean EWB ( $15.5 \pm 3.9$ ) represented around 65% of the total item score (maximum achievable amount

of points; 24 points) at T0. FACT-B mean score of the overall group at T0 ( $114.0 \pm 13.0$ ) reached 73% of the maximum score (148 points) and 64% at T1 (FACT-B  $100.2 \pm 16.6$ ). The overall group means for EWB and FACT-B do not report the average score change for each patient in time.

## Perceived cognitive function

Significant main effect (time) was shown in FACT-Cog; PCI; OTH; PCA; QoL, with large effects sizes in FACT-Cog and PCI. Individual groups (S, SR), T0 to T1 differences were not significant for all subscales ( $p > 0.05$ ). Moreover, there was no significant effect detected in the time of S. The highest on average score change for each patient (percentage) was established for SCR (PCI – 18%, OTH – 15%, PCA – 18%, QoL – 39% FACT-Cog – 21%) compared to S (PCI – 2%, OTH – 2%, PCA – 2%, QoL + 2% FACT-Cog – 1%).

A significant group  $\times$  time interaction for FACT-Cog; PCI; OTH; PCA; QoL was detected as SC and SCR presented more reductions than SR, and S. Testing partial  $\eta^2$  showed a medium to large effect size for FACT-Cog, PCI, OTH, PCA, and QoL. The results of the primary outcome measure, the FACT-B, and the FACT-Cog, are presented in Table 4.

FACT-Cog mean score of the entire group ( $117.3 \pm 14.6$ ) at T0 reached 89% of maximum score (maximum achievable amount of points; 132) and 80% at T1 (FACT-Cog  $104.9 \pm 14.7$ ).

## Discussion

Based on the preliminary data of the research study "Return", we analyzed the PRO measures HRQoL and PCF in women with breast cancer regarding their cancer treatments. Monitoring with the help of clinically established assessment procedures was conducted. Our main findings provide evidence of decreased HRQoL and PCF across all groups, with the most pronounced impact in SCR following multi-modular treatment. Differences were shown in the reduced FWB, BCS, PCI, PCA, OTH, and Cog QoL of women receiving additional chemotherapy.

The significantly reduced HRQoL and PCF of women in the presented study might reflect an increased demand for supportive care to compensate for the side effects of breast cancer treatment and throughout the different stages of therapy. The oncological care pathway in Germany includes acute medical treatment and voluntary follow-up rehabilitation in the clinical setting of three weeks immediately or at the latest three weeks after discharge of hospital treatment [28, 29].

Early post-diagnostic regular exercise with moderate-to-vigorous intensity may prevent unfavorable

**Table 4** The primary outcome measures of the FACT-B and the FACT-Cog in the treatment subgroups

Variable	G	Mean (SD)		n	Change (%)	IGT*	F-T	F-G	F-GxT	$\eta^2$ (T)	$\eta^2$ (GxT)
		T0	T1								
FACT-B (0-148)	SC	114.5 ± 13.9	98.8 ± 14.7	22	-13.2 ± 11.9	a	82.62***	0.17 <sup>NS</sup>	4.12**	0.52	0.14
	SCR	116.7 ± 12.1	94.8 ± 18.9	17	-18.6 ± 13.8	a					
	SR	113.5 ± 16.9	103.8 ± 19.2	27	-8.8 ± 8.6	a					
	S	111.4 ± 9.1	103.5 ± 13.4	13	-7.3 ± 7.5	a					
PWB (0-28)	SC	24.7 ± 2.1	19.8 ± 4.9	22	-19.5 ± 20.5	a	70.47***	1.35 <sup>NS</sup>	2.26 <sup>NS</sup>	0.48	0.08
	SCR	23.9 ± 2.9	16.8 ± 6.3	17	-29.7 ± 23.4	a					
	SR	24.0 ± 3.8	20.0 ± 5.2	27	-16.7 ± 17.0	a					
	S	24.1 ± 2.8	21.3 ± 4.1	13	-11.5 ± 12.9	a					
SWB (0-28)	SC	23.0 ± 3.4	20.2 ± 3.4	22	-11.5 ± 14.4	a	36.35***	0.86 <sup>NS</sup>	2.60 <sup>NS</sup>	0.33	0.09
	SCR	24.8 ± 3.0	21.0 ± 3.9	17	-15.3 ± 10.8	a					
	SR	22.4 ± 3.9	21.3 ± 5.0	27	-4.2 ± 20.1	a					
	S	21.8 ± 3.5	19.9 ± 5.0	13	-9.1 ± 17.2	a					
EWB (0-24)	SC	15.2 ± 4.8	15.7 ± 3.9	22	+7.7 ± 29.9	a	0.47 <sup>NS</sup>	0.09 <sup>NS</sup>	0.16 <sup>NS</sup>	0	0
	SCR	15.8 ± 3.1	15.7 ± 3.5	17	+0.7 ± 20.1	a					
	SR	15.1 ± 4.6	15.5 ± 4.9	27	+3.4 ± 22.2	a					
	S	15.9 ± 2.9	16.0 ± 2.5	13	+1.3 ± 8.2	a					
FWB (0-28)	SC	19.4 ± 6.5	15.7 ± 5.4	22	-16.7 ± 15.5	a	51.36***	0.33 <sup>NS</sup>	3.25*	0.41	0.12
	SCR	20.9 ± 5.2	16.1 ± 4.3	17	-19.8 ± 20.5	a					
	SR	20.0 ± 4.7	17.7 ± 4.4	27	-10.3 ± 11.9	a					
	S	18.8 ± 3.8	17.5 ± 3.3	13	-5.4 ± 12.5	a					
BCS (0-40)	SC	32.0 ± 3.5	27.5 ± 4.8	22	-14.1 ± 12.3	a	76.11***	1.03 <sup>NS</sup>	3.98*	0.5	0.13
	SCR	31.4 ± 4.4	25.2 ± 6.3	17	-19.7 ± 14.8	a					
	SR	32.0 ± 4.1	29.3 ± 5.5	27	-9.1 ± 10.7	a					
	S	30.8 ± 4.1	28.7 ± 5.0	13	-6.8 ± 10.6	a					
FACT-Cog (0-132)	SC	118.1 ± 13.4	100.4 ± 11.8	22	-14.9 ± 6.0	a	168.53***	1.64 <sup>NS</sup>	27.93***	0.69	0.53
	SCR	117.9 ± 11.8	93.6 ± 13.8	17	-20.5 ± 9.4	a					
	SR	116.3 ± 14.5	110.9 ± 18.4	27	-5.1 ± 6.6	a					
	S	116.9 ± 18.6	114.5 ± 14.9	13	-1.3 ± 6.5	a					
PCI (0-72)	SC	64.2 ± 10.0	56.7 ± 9.1	22	-11.6 ± 5.0	a	118.70***	1.09 <sup>NS</sup>	15.07***	0.61	0.38
	SCR	64.8 ± 7.4	52.9 ± 9.2	17	-18.1 ± 11.6	a					
	SR	64.5 ± 7.7	61.1 ± 9.8	27	-5.6 ± 7.1	a					
	S	64.5 ± 10.0	62.8 ± 8.3	13	-2.2 ± 7.1	a					
OTH (0-16)	SC	15.5 ± 1.0	13.7 ± 2.0	22	-11.9 ± 11.7	a	55.83***	1.14 <sup>NS</sup>	10.82***	0.43	0.3
	SCR	15.4 ± 1.5	13.1 ± 1.7	17	-15.0 ± 9.5	a					
	SR	15.6 ± 0.8	15.2 ± 0.9	27	-2.0 ± 5.7	a					
	S	15.7 ± 0.6	15.4 ± 1.0	13	-1.9 ± 5.1	a					
PCA (0-28)	SC	25.1 ± 3.2	20.6 ± 3.2	22	-17.2 ± 11.4	a	91.45***	0.76 <sup>NS</sup>	17.40***	0.55	0.41
	SCR	24.1 ± 3.2	19.6 ± 3.0	17	-18.4 ± 7.8	a					
	SR	23.4 ± 4.8	22.6 ± 5.1	27	-3.6 ± 8.3	a					
	S	24.2 ± 4.5	23.7 ± 4.0	13	-1.7 ± 6.7	a					
QoL (0-16)	SC	13.3 ± 2.8	9.3 ± 1.9	22	-28.2 ± 14.0	a	85.35***	1.44 <sup>NS</sup>	22.49***	0.53	0.47
	SCR	13.6 ± 2.6	8.0 ± 1.9	17	-39.2 ± 17.1	a					
	SR	12.8 ± 3.4	11.9 ± 4.2	27	-8.2 ± 20.1	a					
	S	12.5 ± 4.6	12.7 ± 3.0	13	+1.8 ± 14.6	a					

Data are expressed as means ± standard deviation (SD); Change in percent (%) represent the average score change of each patient

For FACT-B and FACT-Cog, higher scores indicate a subjectively better HRQoL or PCF

SC, Surgery + Chemotherapy; SCR, Surgery + Chemotherapy + Radiation Therapy; SR, Surgery + Radiation Therapy; S, Surgery; n, number of patients; NS, not significant; T, time; G, group; F-T, main effect for time group; F-G, main effect for group regardless of the time; GxT, interaction between time and group; IGT, individual group for time

**Table 4** (continued)<sup>a</sup>*p* < 0.05; <sup>\*\*</sup>*p* < 0.01; <sup>\*\*\*</sup>*p* < 0.001<sup>a</sup> expresses statistically significant effects (*p* < 0.05) from baseline to T1 of each group of the variable

impairment of patients' everyday lives and enhance tolerance to medical cancer treatments. As a complementary measure, it could contribute to satisfying therapy goals on physical function (e.g., increasing stamina, reducing restrictions). Further successful reintegration into working life and avoiding certain lifestyle factors, e.g., diet, smoking, alcohol consumption, might be facilitated. Exercise sessions carried out by specialist therapists show substantial advantages over unsupervised physical activities [30–33].

A reduction of 2–3 points in the FACT-B subscales is considered a meaningful change that patients perceive as harmful, leading the clinician to initiate modifications [24, 34]. Care practitioners with different specialties such as a nurse, medical doctor, pathologist, oncologist, radiotherapist, psycho-oncologist, physician assistant, pharmacist, and physical therapist should decide in regular multidisciplinary tumor conferences (MTCs) on cancer patient's management plans. The exchange of best practices for this type of care is multifactorial and requires extra effort in coordination, communication, and cooperation between health care providers [35].

Systematic observing PRO with the FACT-B was feasible in patients with different treatment conditions. Moreover, due to its reliability and time efficiency, identifying patients with decreased quality of life scores within one week after completing cancer therapy turned out to be possible. Thus patients were continuing endocrine therapy persisting adverse events may be expected, which warrants closer examination beyond the time frame chosen in this study to prevent further decline [36]. In this context, late-occurring manifestations associated with radiotherapy, e.g., coronary artery disease, pericarditis, and myocardial dysfunction, have to be considered [37, 38].

Although there is rising awareness of capturing treatment-related QoL of breast cancer patients in scientific studies, monitoring PROs are not yet part of routine oncology practice [15, 16]. This leads to the assumption that disorders are not consistently recognized. Dismissing patient experiences as an understandable reaction to a life-threatening illness may reduce the success of therapeutic outcomes, which in the worst case negatively affects breast cancer prognosis [39]. Patients who underwent adjuvant chemotherapy experienced significantly unmet sexuality needs, poor physical, functional well-being, and more severe breast cancer-specific concerns.

It transpired that details of treatment modalities lead to a more diversified assessment of the patient's perceived situation.

Based on the response behavior, dimensional reductions were detected. A lower PWB at T1 was associated with pain, lack of energy, illness, and being forced to spend time in bed. Some of the poor PWB and BCS incidences may be short-term and were related to all treatments, particularly surgery and radiation therapy. Nonetheless, a significant decrease in BCS is accompanied by an inability to feel like a woman. These results may be related to possible chemotherapy-induced menopausal symptoms, influencing sexual interest and desire [40, 41].

Furthermore, the long time of receiving cancer treatment and younger age may increase lifestyle stresses, such as lack of ability to work, child care, or elderly care. Additionally, women felt anxious by changing weight, hair loss, and swollen arms. These findings are attributed to the cancer-specific drug [42] combined with surgical treatment [43]. Studies showed that about 40% of women with lymph node removal followed by radiation therapy develop secondary lymphedema. Participation in regular physical activity as soon as possible is recommended to stimulate lymphatic circulation, preferably 2–3 weeks after surgery [44].

In consequence of significantly reduced FWB, patients had a hard time accepting the illness or could not work and enjoy daily activities (e.g., I am enjoying the things I usually do for fun). It is very likely that a fatigue disorder occurred, described by multifactorial symptoms [45]. Supportive forms such as pain therapy [46], nutritional medicine [47], exercise therapy (e.g., yoga) [48] should be implemented in breast cancer patients after completion or during cancer treatment. Especially women receiving chemotherapy reported reduced satisfaction with their sex life, communication about the illness, and experiences of less support from family and friends (SWB). Avoiding discussing the challenges of cancer may become burdensome [49]. Most patients prefer to receive information from a nurse or primary care provider about the impact on intimacy and sexuality shortly after treatment starts [50]. Breast cancer patients receiving active treatment can face many social-emotional challenges and limiting consequences in the HRQoL related to surgical treatment. The increased fear of recurrence, cancer-related distress and body image dissatisfaction are reflected in significantly lower scores.



A low EWB at T0 and T1 was linked to all study groups and may indicate the presence of mental comorbidities. A more substantial alignment with worries about dying and the deterioration of conditions appears necessary, while the attitude of helplessness and hopelessness is progressing. Transparency on mental disorders and identifying patients at risk is all too often lacking [51, 52].

We found reduced PCF prior to cancer treatment in the subgroups using the FACT-Cog to evaluate changes. Differences may be explained by emotional distress associated with the breast cancer diagnosis, causing disrupted functional dynamics [53, 54].

Patients receiving chemotherapy experienced an adverse effect on verbal fluency and processing information. Additionally, a majority of people with whom they were interacting told them that they might have trouble thinking clearly or seemed to be confused. The restrictive PCI impacted QoL (e.g., "I have been upset about these problems") and may fuel a vicious cycle of tighter capital, job losses, and the inability to handle instrumental activities of daily living. Concerns about completing education or meeting job requirements to secure financial stability can be debilitating, leading to withdrawal from social life to avoid stigmatization [55]. Women need to receive information about the possible effects of memory loss and advice about coping methods [56].

Underlying mechanisms resulting in lower PCF might be influenced by the state of an inflammatory tumor [57], changes in hormone levels [58], attentional fatigue, and neurotransmitter deregulation [59]. Findings within the chemotherapy-exposed groups may be traced back to neurotoxicity causing neurologic damage [60], cancer-related cognitive impairment (CRCI) [12, 61], and inter-hemispheric transfer deficits [62]. However, the origin of CRCI often remains unclear and is not fully understood.

Exercise therapy interventions, individually adapted to the fitness and treatment phase, may counteract the loss of self-confidence and help cope with illness-related symptoms [63]. Frequently exercising of overweight breast cancer survivors showed a positive relationship between BMI and PCI [64].

Nonetheless, the evidence of studies focusing on improving CRCI with exercise treatment is limited [65, 66]. In the light of apparent cognitive deficits, study designs should employ baseline assessments to detect changes accurately. More research is needed to identify how clinical characteristics, including older age, obesity, dietary supplements, stage of cancer, and side effects of chemotherapy, contribute to an increased risk of impairment.

This study adds to the existing literature on patient experiences of cancer care. A clear benefit was that patient-orientated indicators could be assessed quickly

and efficiently. By carefully comprehending patients' treatment conditions, prospective capturing of patient-perceived circumstances may be improved. The present study results show the importance and the need for differentiating between treatments. Studies in larger populations are necessary to guide support based on the medical intervention received.

Knowledge of treatment-specific PRO could serve as a basis for decision-making. The challenge, of course, is to shift from an intuitive approach based on the individual situation to an evidence-based one described by a large number of patients with similar clinical characteristics. This means that every woman with breast cancer could benefit from the generalizable findings of a larger cohort.

Assessing the PCF with the FACT-Cog and the HRQoL with FACT-B should be integrated as a standard measure in women with breast cancer for advanced classifications and standardized definitions of CRCI and health status. Measuring HRQoL and PCF may give multidisciplinary health care professionals guidance for determining the individualized needs of women with breast cancer. The most appropriate supportive care modalities and timing for implementation are required for a beneficial approach in subsequent oncological rehabilitation treatment.

#### Limitations

There are limitations to this study as we could not include an additional follow-up analysis. The findings can only be considered preliminary since the number of patients, especially in S, was small ( $n=13$ ). Future investigations are necessary for the generalizability of our results. Treatment groups may not represent all cancer patients, especially not those with severe course of illness. Socio-economic status, age, BMI, and UICC stage were not investigated as possible modifying factors. A multivariable risk-stratified approach identifying causal inference of reduced FACT-B and FACT-Cog may upgrade the interpretation of data. Measurements in sexuality represent unmet needs and discontent; hence this study's results cannot be compared with those of other studies regarding sexual function.

#### Conclusion

In summary, women with breast cancer presented a decreased HRQoL and PCF across all groups, with the most pronounced deterioration in SCR following a multimodal treatment. Significant group-by-time interaction was particularly noticeable in FWB, BCS, PCI, PCA, and Cog QoL. Based on our findings, multidisciplinary support initiated early in breast cancer therapy, especially for women undergoing combined cancer treatment, is needed. Permanent adoption of PRO in oncology practice

may increase the transparency of patients' perceived circumstances, leading to personalized and optimized acute and survivorship care.

#### Acknowledgements

Not applicable.

#### Authors' contributions

NPG performed data collection, management, analysis, and manuscript writing. AS helped in data analysis, manuscript editing and provided scientific oversight. MT, JS, and MH helped collect data; BS supplied clinical data and performed data management. PRW and HS provided editorial assistance. All authors have read and approved the final manuscript.

#### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This study was not supported by any funding.

#### Availability of data and materials

The datasets used or/and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### Declarations

##### Ethics approval and consent to participate

Study approval statement: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethical Review Board of Chemnitz University of Technology (reference number: V-182-17-AS-Tumor-20012017). The study is registered with the German Clinical Trials Register (ID: DRKS00014263). Consent to participate: All participants included in this study obtained written informed consent.

##### Consent for publication

Not applicable.

##### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

##### Author details

<sup>1</sup>Professorship of Sports Medicine/Sports Biology, Institute of Human Movement Science and Health, Faculty of Behavioral and Social Sciences, Chemnitz University of Technology, Thüringer Weg 11, 09126 Chemnitz, Saxony/Sachsen, Germany. <sup>2</sup>Rotes Kreuz Krankenhaus, Red Cross Hospital, Chemnitz-Rabenstein, Germany. <sup>3</sup>Clinical Cancer Registry, Tumorzentrum Chemnitz e.V., Chemnitz, Germany. <sup>4</sup>Department of Sport, Health Sciences and Social Work, Oxford Brookes University, Oxford, UK. <sup>5</sup>Department of Urology and Urooncology, Vogtland-Klinik, Bad Elster, Germany.

Received: 20 October 2021 Accepted: 9 February 2022

Published online: 21 February 2022

#### References

- Mubarik S, Yu Y, Wang F, Malik SS, Liu X, Fawad M, Shi F, Yu C (2021) Epidemiological and sociodemographic transitions of female breast cancer incidence, death, case fatality and DALYs in 21 world regions and globally, from 1990 to 2017: an age-period-cohort analysis. *J Adv Res*
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F (2021) Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*
- Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2016-014>
- Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Nofzt MR, Hübner J (2020) Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer* 147(3):709–718
- Thorn DR, Hess ARL (2021) Outpatient breast cancer treatment after the hospital: what's next?—Adjuvant medical therapies, management of side effects and common fears, planning and coordination of optimal follow-up care in view of current guidelines. *Therapeutische Umschau Revue Therapeutique* 78(3):136–144
- Gold M, Dunn LB, Phoenix B, Paul SM, Hamolsky D, Levine JD, Miaskowski C (2016) Co-occurrence of anxiety and depressive symptoms following breast cancer surgery and its impact on quality of life. *Eur J Oncol Nurs* 20:97–105
- Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, Shenouda MN, O'Toole JA, MacDonald SM, Specht MC (2014) The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88(3):565–571
- Kubo Y, Naito T, Mori K, Osawa G, Aruga E (2017) Skeletal muscle loss and prognosis of breast cancer patients. *Support Care Cancer* 25(7):2221–2227
- Smit A, Coetzee BJ, Roomaney R, Bradshaw M, Swartz L (2019) Women's stories of living with breast cancer: a systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. *Soc Sci Med* 222:231–245
- Hermelink K (2015) Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: the so-called chemo brain. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015(51):67–69
- Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer-and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. In: *Seminars in oncology*, 2011. vol 3. Elsevier, pp 431–438
- Ahles TA, Root JC, Ryan EL (2012) Cancer-and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol* 30(30):3675
- Yao C, Bernstein LJ, Rich JB (2017) Executive functioning impairment in women treated with chemotherapy for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 166(1):15–28
- Myers JS. Cancer-and chemotherapy-related cognitive changes: the patient experience. In: *Seminars in oncology nursing*, 2013. vol 4. Elsevier, pp 300–307
- van Egdom LS, Oemrawsingh A, Verweij LM, Lingsma HF, Koppert LB, Verhoef C, Klazinga NS, Hazelzet JA (2019) Implementing patient-reported outcome measures in clinical breast cancer care: a systematic review. *Value Health* 22(10):1197–1226
- Park J-H, Jung YS, Kim JY, Bae SH (2021) Determinants of quality of life in women immediately following the completion of primary treatment of breast cancer: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 16(10):e0258447
- Hahn EA, Segawa E, Kaiser K, Cella D, Smith BD (2015) Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) quality of life instrument. *Am Soc Clin Oncol*
- Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsy DS, Lloyd SR, Deasy S, Cobleigh M, Shiimoto G (1997) Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 15(3):974–986
- Bitton A, Onega T, Tosteson AN, Haas JS (2014) Toward a better understanding of patient-reported outcomes in clinical practice. *Am J Manag Care* 20(4):281
- Mensah J, Graeven U, Wesselmann S (2017) Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs Der Onkologe 23(9):711–718
- Pappot H, Baeksted CW, Nissen A, Knoop A, Mitchell SA, Christensen J, Hjøllund NH, Johansen C (2021) Clinical effects of assessing electronic patient-reported outcomes monitoring symptomatic toxicities during breast cancer therapy: a nationwide and population-based study. *Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01244-x>
- Maratia S, Cedillo S, Rejas J (2016) Assessing health-related quality of life in patients with breast cancer: a systematic and standardized comparison of available instruments using the EMPRO tool. *Qual Life Res* 25(10):2467–2480
- Helou A (2014) Krebsfrüherkennung im Nationalen Krebsplan. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 57(3):288–293. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1902-3>
- Webster K, Cella D, Yost K (2003) The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 1(1):1–7
- Von Ah D, Tallman EF (2015) Perceived cognitive function in breast cancer survivors: evaluating relationships with objective cognitive performance and other symptoms using the functional assessment of cancer therapy—cognitive function instrument. *J Pain Symptom Manage* 49(4):697–706

26. Bakeman R (2005) Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behav Res Methods* 37(3):379–384
27. Streiner DL (2003) Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess* 80(1):99–103
28. Beckstein S (2009) Die onkologische Anschlussheilbehandlung in Deutschland-Prinzipien und Strukturen. *Notfall & Hausarztmedizin* 35(05):266–270
29. Kreikebohm R, Dankelmann H, Dünn S, Koch F, Kühn M, Schmidt W, Segebrecht B, Zabre B (2008) SGB VI, Sozialgesetzbuch Gesetzliche Rentenversicherung, 3. Aufl, München
30. Juvet L, Thune I, Elvsaas IØ, Fors E, Lundgren S, Bertheussen G, Leivseth G, Oldervoll L (2017) The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: a meta-analysis. *The Breast* 33:166–177
31. Stout NL, Baima J, Swisher AK, Winters-Stone KM, Welsh J (2017) A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005–2017). *PM&R* 9(9):S347–S384
32. Spei M-E, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Barmia C, Benetou V (2019) Physical activity in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *The Breast* 44:144–152
33. Hashemi SHB, Karimi S, Mahboobi H (2014) Lifestyle changes for prevention of breast cancer. *Electron Physician* 6(3):894
34. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS, Sledge GW, Wood WC (2004) A combination of distribution-and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 57(9):898–910
35. Prades J, Remue E, Van Hoof E, Borrás JM (2015) Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy* 119(4):464–474
36. Garreau JR, DeLaMelena T, Walts D, Karamlou K, Johnson N (2006) Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. *Am J Surg* 192(4):496–498
37. Łapińska G, Kozłowicz-Gudzińska I, Sackiewicz-Słaby A (2012) Equilibrium radionuclide ventriculography in the assessment of cardiotoxicity of chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with breast cancer. *Nucl Med Rev* 15(1):26–30
38. Chuy KL, Nahhas O, Dominic P, Lopez C, Tonorezos E, Sidlow R, Straus D, Gupta D (2019) Cardiovascular complications associated with mediastinal radiation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 21(7):1–20
39. Sitlinger A, Zafar SY (2018) Health-related quality of life: the impact on morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am* 27(4):675
40. Biglia N, Moggio G, Peano E, Sgandurra P, Ponzone R, Nappi RE, Sismondi P (2010) Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *J Sex Med* 7(5):1891–1900
41. Hwang SY, Chang SJ, Park B-W (2013) Does chemotherapy really affect the quality of life of women with breast cancer? *J Breast Cancer* 16(2):229–235
42. Choi S-M, Lee S-H, Yang Y-S, Kim B-C, Kim M-K, Cho K-H (2001) 5-Fluorouracil-Induced leukoencephalopathy breast cancer. *J Korean Med Sci* 16:328–334
43. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM (2010) Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 116(22):5138–5149
44. Johansson K, Karlsson K, Nikolaidis P (2015) Evidence-based or traditional treatment of cancer-related lymphedema. *Lymphology* 48(1):24–27
45. Dhruva A, Dodd M, Paul SM, Cooper BA, Lee K, West C, Aouizerat BE, Swift PS, Wara W, Miskowski C (2010) Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Cancer Nurs* 33(3):201
46. Abrahams H, Gielissen M, Verhagen C, Knoop H (2018) The relationship of fatigue in breast cancer survivors with quality of life and factors to address in psychological interventions: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 63:1–11
47. Pereira PTVT, Reis AD, Diniz RR, Lima FA, Leite RD, da Silva MCP, Guerra RNM, de Moraes Vieira EB, Garcia JBS (2018) Dietary supplements and fatigue in patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 171(3):515–526
48. Dong B, Xie C, Jing X, Lin L, Tian L (2019) Yoga has a solid effect on cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 177(1):5–16
49. Pennebaker JW, Chung CK. Expressive writing, emotional upheavals, and health (2007)
50. Den Ouden ME, Pelgrum-Keurhorst MN, Uitdehaag MJ, De Vocht HM (2019) Intimacy and sexuality in women with breast cancer: professional guidance needed. *Breast Cancer* 26(3):326–332
51. Watson M, Homewood J, Haviland J, Bliss JM (2005) Influence of psychological response on breast cancer survival: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Eur J Cancer* 41(12):1710–1714
52. Harris LN, Stanton AL (2020) Cancer and psycho-oncology. *The Wiley Encyclopedia of Health Psychology*, pp 73–81
53. Tang L, Fritzsche K, Leonhart R, Pang Y, Li J, Song L, Fischer I, Koch M, Wuensch A, Mewes R (2017) Emotional distress and dysfunctional illness perception are associated with low mental and physical quality of life in Chinese breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 15(1):1–10
54. Kesler SR, Adams M, Packer M, Rao V, Henneghan AM, Blayne DW, Paless O (2017) Disrupted brain network functional dynamics and hyper-correlation of structural and functional connectome topology in patients with breast cancer prior to treatment. *Brain Behav* 7(3):e00643
55. Ernst J, Mehnert A, Dietz A, Hornemann B, Esser P (2017) Perceived stigmatization and its impact on quality of life—results from a large register-based study including breast, colon, prostate and lung cancer patients. *BMC Cancer* 17(1):741
56. Munir F, Kalawsky K, Lawrence C, Yarker J, Haslam C, Ahmed S (2011) Cognitive intervention for breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: a needs analysis. *Cancer Nurs* 34(5):385–392
57. van der Willik KD, Koppelmans V, Hauptmann M, Compter A, Ikram MA, Schagen SB (2018) Inflammation markers and cognitive performance in breast cancer survivors 20 years after completion of chemotherapy: a cohort study. *Breast Cancer Res* 20(1):1–10
58. Underwood E, Rochon P, Moineddin R, Lee P, Wu W, Pritchard K, Tierney M (2018) Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 168(2):299–310
59. Eshragh J, Dhruva A, Paul SM, Cooper BA, Mastick J, Hamolsky D, Levine JD, Miskowski C, Kober KM (2017) Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manag* 53(1):67–84.e67
60. Salat K (2020) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy—part 2: focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Pharmacol Rep* 72(3):508–527
61. Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, Green HJ, Chambers SK, Ownsworth T, Shum DH (2015) A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol* 5:59
62. Tao L, Wang L, Chen X, Liu F, Ruan F, Zhang J, Shen L, Yu Y (2020) Modulation of interhemispheric functional coordination in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Front Psychol* 11:1689
63. Lan M, Zhang L, Zhang Y, Yan J (2019) The relationship among illness perception, coping and functional exercise adherence in Chinese breast cancer survivors. *J Adv Nurs* 75(1):75–84
64. Myers JS, Wick JA, Klemp J (2015) Potential factors associated with perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 23(11):3219–3228
65. Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler AS, Hershman DL, Loprinzi CL (2016) National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Support Care Cancer* 24(3):1439–1447
66. Cai H, Li G, Hua S, Liu Y, Chen L (2017) Effect of exercise on cognitive function in chronic disease patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging* 12:773

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.





OPEN

# A Prospective Observational Pilot Study of Young Women Undergoing Initial Breast Cancer Treatment and Their Biopsychosocial Profile

Niklas Paul Grusdat, MSc<sup>1</sup>; Alexander Stäuber, Dr. rer. nat.<sup>2</sup>; Marion Tolkmitt, Dr. med.<sup>3</sup>; Jens Schnabel, Dr. med.<sup>4</sup>; Birgit Schubotz, Dipl.-Ing.<sup>5</sup>; Peter Richard Wright, PhD<sup>6</sup>; Henry Schulz, Dr. med.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Research Assistant, Professorship of Sports Medicine/Sports Biology, Chemnitz University of Technology, Chemnitz, Germany; <sup>2</sup>Research Assistant, Professorship of Sports Medicine/Sports Biology, Chemnitz University of Technology, Chemnitz, Germany; <sup>3</sup>Senior Physician, Red Cross Hospital, Rotes Kreuz Krankenhaus, Chemnitz-Rabenstein, Germany; <sup>4</sup>Chief Physician, Red Cross Hospital, Rotes Kreuz Krankenhaus, Chemnitz-Rabenstein, Germany; <sup>5</sup>Head, Clinical Cancer Registry, Tumorzentrum Chemnitz e.V., Chemnitz, Germany; <sup>6</sup>Programme Lead, Department of Sport, Health Sciences and Social Work, Oxford Brookes University, Oxford, United Kingdom; and <sup>7</sup>Professor, Professorship of Sports Medicine/Sports Biology, Chemnitz University of Technology, Chemnitz, Germany

**Background:** Breast cancer in young women can be a major challenge for those affected. To offer support, the establishment of a biopsychosocial profile may be beneficial. **Methods:** For this prospective observational pilot study, we collected data of 19 women with a mean age of  $42.8 \pm 5.4$  years (30.0-49.0 year) before (T0) and after (T1) initial breast cancer treatment. The handgrip strength (HGS), 6-minute walk test (6MWT), and bioimpedance analysis for the detection of phase angle (PhA) and bioimpedance vector analysis (BIVA) were used. Assessments included the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F). **Results:** Women (age <50 years) with breast cancer showed impaired functional status (HGS, 6MWT, and PhA), abnormal physiologic findings (BIVA), decreased health-related quality of life (HRQoL), and cancer-related fatigue (CRF) after breast cancer diagnosis prior to the onset of cancer treatment with significant deterioration following cancer treatment. This was accompanied by a potentially higher risk of mortality and impaired function due to the prevalence of values below a critical threshold (PhA: T0 = 11%, T1 = 42%;

Rehabilitation Oncology  
Copyright © 2022 The Authors. Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of Chemnitz University of Technology (reference number: V-182-17-AS-Tumor-20012017). The "Return" study is registered with the German Clinical Trials Register (ID: DRKS00014263).

The authors declare no conflicts of interest.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Online Publication date: February 8, 2022

Received: January 26, 2021; Accepted: November 23, 2021

Correspondence: Niklas Paul Grusdat, MSc, Professorship of Sports Medicine/Sports Biology, Institute of Human Movement Science and Health, Faculty of Behavioral and Social Sciences, Chemnitz University of Technology, Chemnitz, Germany (Niklas.grusdat@hsw.tu-chemnitz.de).

DOI: 10.1097/01.REO.0000000000000298

HGS: T0 = 21%, T1 = 32%). In addition, there was evidence of anxiety (47%) and depression (32%) at T0. **Conclusion:** Routine assessment of biomarkers of physical function, mental health, HRQoL, and CRF may lead to individual risk stratification and multidisciplinary intervention in young patients with breast cancer, which could help to personalize and optimize survivorship care plans. (Rehab Oncol 2022;0000:1–10) **Key words:** mental health, physical functioning, survivorship

Female breast cancer is the most commonly diagnosed cancer worldwide, with an estimated 2.3 million new cases (11.7%) in 2020.<sup>1</sup> In the European Union, it accounts for 29.2% of all cancers in women.<sup>2</sup> About 70 000 new cases are diagnosed in Germany every year. Around 30% of all breast cancer cases in Germany occur in women younger than 50 years.<sup>3</sup> In women aged 40 to 49 years, a trend to advanced stage incidence can be observed.<sup>4</sup> In comparison to older patients, an increased risk of recurrence and lower survival is emerging.<sup>5–7</sup> Breast cancer treatment can be associated with experiences of limitations in (physical) function,<sup>8,9</sup> neurological disorders,<sup>10</sup> effects on the musculoskeletal<sup>11</sup> and cardiovascular system.<sup>12</sup> Handgrip strength (HGS)<sup>13</sup> and the 6-minute walk test (6MWT)<sup>14</sup> have gained scientific credibility in the clinical setting as biomarkers of physical function. In addition, the use of the bioimpedance analysis (BIA) in combination with bioimpedance vector analysis (BIVA) has also led to scientific interest because they provide detailed information on body composition, general health,<sup>15</sup> and cell membrane integrity.<sup>16</sup> Moreover, these measures are of prognostic value in mortality,<sup>17</sup> disease progression,<sup>18,19</sup> and the incidence of postoperative complications<sup>20</sup> in various clinical fields. Besides the physiologic effects, breast cancer has a significant effect on mental health, and patients often are overwhelmed, resulting in various concerns.<sup>21</sup> Despite the underrepresentation in scientific research, experiences of severe psychosocial stress,<sup>22</sup> depression,<sup>23</sup> debilitating fears,<sup>24</sup> cancer-related fatigue (CRF),<sup>25</sup> and decreases in health-related quality of life (HRQoL) were observed in women with breast cancer at a young age. Especially for women who develop breast cancer at an early stage in life, the ability to function in the workplace and employment issues are of great concern.<sup>26,27</sup> Close monitoring of patients' needs, using patient-orientated indicators, can predict outcomes in a more differentiated manner. More studies that provide information on the biopsychosocial status of breast cancer patients, including biological/clinical, psychological, and social-emotional factors, are needed and may lead to a more holistic approach in subsequent oncological rehabilitation.<sup>28–30</sup> To date, little scientific data are available to establish critical threshold values of function and body composition in combination with anxiety, depression, CRF, and HRQoL of young women with newly diagnosed breast cancer prior to and after initial cancer treatment (surgery, chemotherapy, and radiation therapy). The purpose of the present study was to find out the extent to which biopsychosocial parameters of young women (<50 years) with breast cancer change throughout treatment.

## METHODS

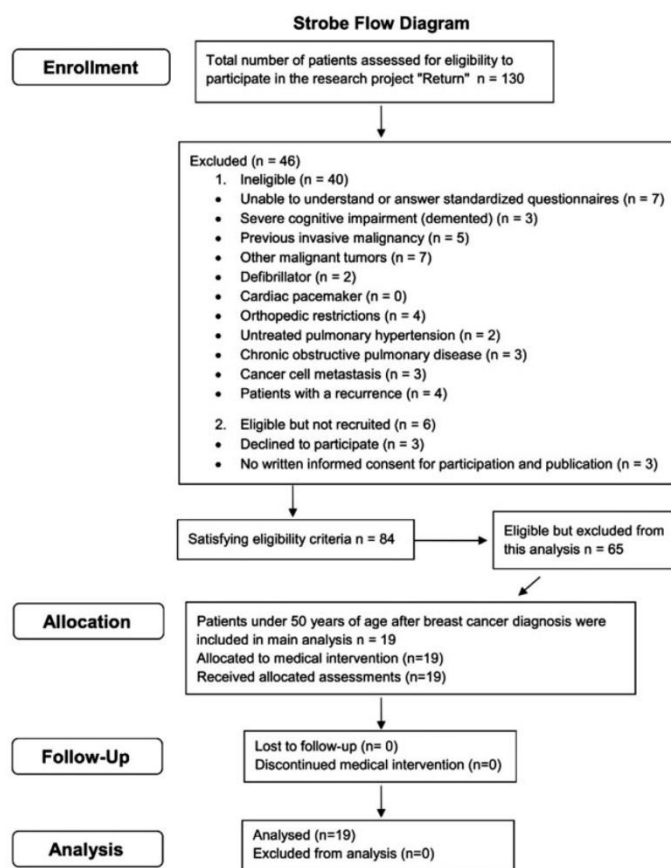
Between April 2018 and August 2020, a total of 130 women with breast cancer were recruited within the research project "Return" (trial acronym) approved by the Ethics Committee of the Chemnitz University of Technology (V-182-17-AS-Tumor-20012017), and registered to the German Clinical Trials Register (ID: DRKS00014263). All patients were recruited in the Red Cross Hospital in Chemnitz-Rabenstein, Germany. Within 1 week after the diagnosis of breast cancer, women were invited by their medical doctor for consultation and informed about possible participation in the present study. Participants had the opportunity to read and consider the research information leaflet. A sufficient time (>24 hours) to reflect on the implications of participating in the study was provided. There was no pressure to take part in the research. Inclusion criteria included the patients' written informed consent, recent diagnosis of untreated female breast cancer, no defibrillator or cardiac pacemaker, or no orthopedic restrictions for participating in the tetra-polar BIA and HGS assessments. Patients were excluded after completing a medical history interview for eligibility concerning research on tumor treatment and rehabilitation effects if they had a previous invasive malignancy, other malignant tumors, untreated pulmonary hypertension, diagnosed dementia, or chronic obstructive pulmonary disease. Eighty-four participants met the inclusion criteria, and only 19 patients (<50 years) who had not initiated cancer treatment were enrolled and completed the allocated assessments and medical interventions for statistical analysis of this prospective observational pilot study. Further restrictions recorded are presented in Figure 1. Details of personal characteristics, tumor pathology, disease stage, treatment received, estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status were provided by the clinical cancer registry.

## Measurements

All assessments were carried out prior to the onset of any cancer treatment at pretest (T0) and within 1 week after completing conventional cancer treatment (surgery, chemotherapy, and radiation therapy) at posttest (T1). Cases with long-term endocrine therapy continued beyond T1. Based on the variable duration of breast cancer treatment for each woman, repeated testing (T0 and T1) was performed on different intervals.

**The Functional Status.** The standardized assessment consisted of an HGS test, following the Southampton protocol<sup>31</sup> with a hydraulic hand dynamometer (Baseline,





**Fig. 1.** STROBE flow diagram of the prospective observational study in young women with breast cancer.

HIRes, Gauge ER, USA). Only the peak value of 3 attempts of the HGS test was used to assess muscular strength. According to Enright, submaximal endurance performance was measured on a 20-m track with the 6MWT.<sup>14</sup> For body composition measurement, a BIA was performed (BIA 5 Series multifrequency, EgoFit GmbH, Germany). After resting 10 minutes in a supine position, the associated biosignals of cell resistance (R), cell reactance (Xc), and the phase angle (PhA) were recorded on the subject's right side of the body, between the wrist and ankle on a non-conductive surface at a fixed frequency of 50 kHz. Height and weight were recorded with footwear and headwear removed using a standard stadiometer and weigh scale. This protocol allows the calculation of body mass index (BMI). All assessments were performed by personnel trained in densitometry and blinded to the assignment.

**The Questionnaires.** The mental health of participants was investigated by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The HADS consists of 14 thematically alternately listed questions (points per question: 0-3; total score 0-21). The HADS is scored separately for anxiety and depression and interpreted as follows: 0 to 7 = normal, 8

to 10 = mild case, 11 to 14 = moderate case, and 15 to 21 = severe case. Higher values represent a more pronounced mental impairment.<sup>32</sup>

The Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast questionnaire (FACT-B) was administered to evaluate the HRQoL. The FACT-B includes Physical Well-Being (PWB), Social/Family Well-Being (SWB), Emotional Well-Being (EWB), and Functional Well-Being (FWB) plus a 9-item Breast Cancer Subscale (BCS) addressing specific concerns. Items were added to evaluate the respective total score (FACT-G total score, FACT-B total score). To derive the FACT-B Trial Outcome Index (TOI), the sum of the Physical Well-Being (PWB), Functional Well-Being (FWB), and Breast Cancer Subscale (BCS) was computed, which represents a summary index of the physical functional outcome.<sup>33</sup> For detection of self-reported CRF and its effect on daily activities and function, the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), which contains 13 items, was applied.<sup>34</sup> For FACT-B and FACIT-F, higher scores (negative items were reverse-scored) indicate a subjectively perceived better HRQoL and nonfatigued status. All patients completed the

questionnaires with qualified personnel available to answer any questions or clarify any meaning.

**Data Analysis**

Data analysis was performed with the statistical software package IBM SPSS statistics 26 (Chicago, Illinois). Descriptive statistics are presented as mean ± standard deviation (SD), and the minimum and maximum of the outcome parameters are cited in brackets. Based on distribution (Shapiro-Wilk test), either a paired-samples *t* test or a nonparametric Wilcoxon signed rank test was used. A significance level of *P* < .05 for data analyses was set. For the paired-samples *t* test, the effect size was calculated by Cohen's *d* using the formula:  $d = \frac{M_2 - M_1}{SD_{pooled}}$ . Suggested benchmarks for interpretation of the effect size by Cohen are small (*d* = 0.2), medium (*d* = 0.5), and large (*d* = 0.8). For nonparametric testing, the Pearson correlation coefficient was calculated by the formula:  $r = Z/\sqrt{N}$  and classified according to Cohen as small (*r* = 0.10), medium (*r* = 0.25), and large (*r* = 0.40).<sup>35</sup>

BIVA was conducted using BIVA software (Piccoli A & Pastori G, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Padova, Italy, 2002; available by e-mail: apiccoli@unipd.it). According to the RXc graph,<sup>15,36</sup> raw data of R and Xc were standardized by the height (H) of patients and plotted as RXc vector (bivariate) graphs for T0 and T1 inside a gender-specific reference population plot of White females of the United States (n = 1625). Based on the BIVA reference data and the associated tolerance ellipses, a detailed classification of the body composition status (cachexia, lean/anorexic, dehydrated, athletic, obese, and overhydration/edema) is possible. Regarding the BIVA graph, a lower R leads to a shortening of the vector and thereby reflects an excess of fluid, such as occurs in edema. High or low Xc indicates an increase or decrease of soft tissue dielectric mass (membranes and tissue interfaces). Confidence ellipses of BIVA describe the area in which the 2-dimensional vectors fall within a 95% probability. Graphically, nonoverlapping 95% confidence ellipses were significantly different from each other (*P* < .05; which is equivalent to a significant Hotelling's *T*<sup>2</sup> test). Bioimpedance values within BIVA that fall outside the 75% tolerance ellipse of the reference population indicate an example of abnormal physiology.<sup>36,37</sup>

For the HGS,<sup>38</sup> PhA,<sup>39</sup> and 6MWT,<sup>40</sup> data can be interpreted and classified in terms of their clinical relevance due to existing critical threshold values as they are described in the scientific literature. A critical HGS is categorized by a value below the individual risk threshold, which lies  $\geq 1 \pm SD$  below the standardized mean HGS.<sup>38</sup> The PhA, representing the arctangent between R and Xc, is calculated by using the following equation:  $PhA[^\circ] = \arctan(\frac{Xc}{R}) \times (\frac{180}{\pi})$ .<sup>41</sup> For the analysis of the individual PhA, the fifth percentile for sex-, age-, and BMI-stratified PhA reference value appears as a cut-off for impaired functional status.<sup>39</sup>

The sex-specific reference equation for women— $6MWD = 2.11 \times height_{cm} - (2.29 \times weight_{kg}) - (5.78 \times age) + 667 m$ —was used to compute the predicted 6MWT. Regarding the 6MWT performance of the study individuals, values below the calculated distance (m) are considered a critical threshold.<sup>40</sup>

**RESULTS**

Nineteen women with breast cancer were included in the present analysis. Baseline demographics and the patients' clinical characteristics are summarized in Table 1. The age at diagnosis was  $42.8 \pm 5.4$  SD years (30.0-49.0 years). The interval between breast cancer diagnosis and initial data collection prior to starting treatment for breast cancer (T0) was 7.8 days (range 7.0-9.0 days). For completing the treatment, participants with primary disease finished their cycles of chemotherapy and treatment sessions of radiation therapy. The time for completing breast cancer treatment was  $9.3 \pm 2.5$  SD months (range 5.5-12.7 months). After breast cancer treatment, follow-up

**TABLE 1**  
Baseline Demographics and Clinical Characteristics of n = 19 Young Women With Breast Cancer<sup>a</sup>

Anthropometric Data	Total Group n = 19
Age, y	42.8 ± 5.4 (30.0-49.0), Q <sub>50</sub> : 44.0
Age, 30-35 y, n (%)	2 (10.5)
Age, 35-40 y, n (%)	3 (15.8)
Age, 41-49 y, n (%)	14 (73.7)
Height, m	1.66 ± 0.06 (1.56-1.78), Q <sub>50</sub> : 1.67
Weight, kg	74.3 ± 21.3 (49.7-135.1), Q <sub>50</sub> : 66.3
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.5 ± 6.3 (19.6-42.6), Q <sub>50</sub> : 24.4
UICC, n (%)	IA = 8 (42.1), IIA = 10 (52.6), IIB = 1 (5.3)
IDC, n (%)	Yes = 19 (100), no = 0 (0)
Her2/neu status, n (%)	Positive = 1 (5.3), negative = 18 (94.7)
ER status, n (%)	Positive = 16 (84.2), negative = 3 (15.8)
SNB, n (%)	Yes = 18 (94.7), no = 1 (5.3)
ALND, n (%)	Yes = 1 (5.3), no = 18 (94.7)
BCS, n (%)	Yes = 15 (78.9), no = 4 (21.1)
MRM, n (%)	Yes = 2 (10.5), no = 17 (89.5)
SCM, n (%)	Yes = 2 (10.5), no = 17 (89.5)
Adjuvant C, n (%)	Yes = 7 (36.8), no = 12 (63.2)
Neoadjuvant C, n (%)	Yes = 12 (63.2), no = 7 (36.8)
Anth-bC, n (%)	Yes = 4 (21.1), no = 15 (78.9)
TaxAnth-C, n (%)	Yes = 15 (78.9), no = 4 (21.1)
Adjuvant RT, n (%)	Yes = 15 (78.9), no = 4 (21.1)
ET, n (%)	Yes = 15 (78.9), no = 4 (21.1)
TMX, n (%)	Yes = 10 (52.6), no = 9 (47.4)
AIs, n (%)	Yes = 5 (26.3), no = 14 (73.7)

<sup>a</sup>Data are expressed as means ± standard deviation (range), median or n (%).

Abbreviations: AIs, aromatase inhibitors; ALND, axillary lymph node dissection; Anth-bC, anthracycline-based chemotherapy; BCS, breast-conserving surgery; BMI, body mass index; C, chemotherapy; ER, estrogen receptor; ET, endocrine therapy; Her2/neu, human epidermal growth factor receptor 2; IDC, invasive ductal carcinoma; MRM, modified radical mastectomy; Q<sub>50</sub>, median; RT, radiation therapy; SCM, subcutaneous mastectomy; SNB, sentinel node biopsy; TaxAnth-C, anthracycline and taxane-based chemotherapy; TMX, tamoxifen; UICC, Union for International Cancer Control.

**TABLE 2**

Anthropometrics, Biomarkers of Physical Functional Status and the Prevalence of Critical Values of Bioimpedance Phase Angle, Handgrip Strength, and 6-Minute Walk Test of Young Women With Breast Cancer Prior to the Onset of (T0) and After Initial Cancer Treatment (T1) of n = 19 Young Women With Breast Cancer<sup>a</sup>

Variable	T0	T1	P	Effect Size
Weight, kg	74.3 ± 21.3 (49.7-135.1), Q <sub>50</sub> : 66.3	76.2 ± 21.2 (52.0-138.0), Q <sub>50</sub> : 68.0	.005 W	r = 0.64
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.5 ± 6.3 (19.6-42.6), Q <sub>50</sub> : 24.4	27.2 ± 6.3 (20.6-43.6), Q <sub>50</sub> : 25.6	.005 W	r = 0.65
R 50 kHz, Ω	532.9 ± 68.6 (404.0-627.0), Q <sub>50</sub> : 542.0	511.5 ± 82.4 (402.0-644.0), Q <sub>50</sub> : 502.0	.021 t	Cohen's d = 0.58
Xc 50 kHz, Ω	55.7 ± 11.2 (36.0-80.0), Q <sub>50</sub> : 57.0	47.7 ± 10.8 (32.0-71.0), Q <sub>50</sub> : 48.0	.000 t	Cohen's d = 2.09
PhA 50 kHz, °	5.9 ± 0.8 (4.4-7.7), Q <sub>50</sub> : 5.7	5.3 ± 0.7 (4.5-6.9), Q <sub>50</sub> : 5.1	.000 t	Cohen's d = 1.46
HGS peak, kg	31.5 ± 6.4 (24.0-47.0), Q <sub>50</sub> : 34.0	29.0 ± 5.2 (22.0-42.0), Q <sub>50</sub> : 30.0	.000 t	Cohen's d = 1.22
6MWT, m	537.4 ± 72.5 (427.0-700.0), Q <sub>50</sub> : 530.0	522.2 ± 74.1 (400.0-685.0), Q <sub>50</sub> : 500.0	.000 t	Cohen's d = 1.30
Below risk threshold, PhA, n (%)	Yes = 2 (10.5), no = 17 (89.5)	Yes = 8 (42.1), no = 11 (57.9)		
Below risk threshold, HGS, n (%)	Yes = 4 (21.1), no = 15 (79.0)	Yes = 6 (31.6), no = 13 (68.4)		
Below reference, 6MWT, n (%)	Yes = 16 (84.2), no = 3 (15.8)	Yes = 16 (84.2), No = 3 (15.8)		

<sup>a</sup>Data are expressed as means ± standard deviation (range), median or n (%).

Abbreviations: BMI, body mass index; HGS, handgrip strength; Ω, electrical resistance; PhA, phase angle; Φ/°, phi; Q<sub>50</sub>, median; R, cell resistance; t, paired-samples t test; W, nonparametric Wilcoxon signed rank test; Xc, cell reactance; 6MWT, 6-minute walk test.

data were collected within 1 week (6.2 days, range 5.0-7.0 days).

**The Anthropometrics**

The longitudinal statistical comparison of the anthropometric data indicated significant differences in the anthropometric parameters for weight (kg), and BMI (kg/m<sup>2</sup>), and BMI (kg/m<sup>2</sup>) (Table 2).

**The Biomarkers of Physical Functional Status**

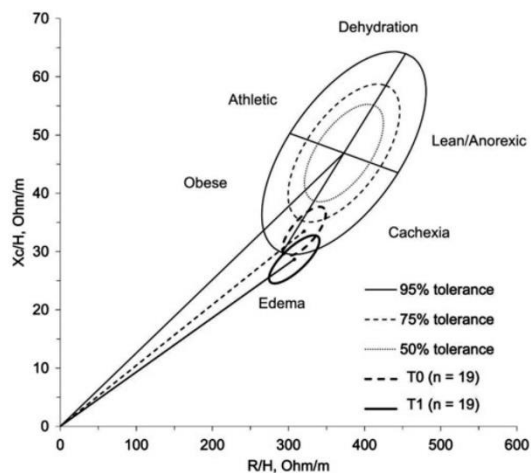
The biomarkers of physical functional status and the prevalence of critical threshold values are summarized in Table 2. The functional status was significantly lower at T1 than at T0, with large effect sizes in all measured parameters. At T0, 21% of the women presented a critical HGS below individual cut-off, which changed to 32% at T1. In 11% of women, a critical PhA value was detected at T0, which changed to 42% at T1. A 6MWT, lower than the individual predicted value, was found in 84% of the women at T0 with no change at T1.

**The Pattern of the BIVA**

At T0, the mean impedance vector with 95% confidence ellipses was located inside the 75% tolerance ellipse, within the cachectic quadrant (low body cell mass) and state of fluid overload (apparent edema). At T1, the bioimpedance values drifted outside the 75% tolerance ellipse of the same quadrant (low body cell mass) and state (apparent edema), indicating abnormal physiology. Based on the graphical overlapping of the 95% confidence ellipses, no significant difference could be detected between T0 and T1 (Figure 2).

**The Perceived Health-Related Quality of Life**

The FACT-B questionnaire data are presented in Table 3. At T1, a deterioration was observed in FACT-B (P < .001) and all subscores except for emotional well-being (EWB, P = .08).



**Fig. 2.** The BIVA RXc graphs with 95% confidence ellipses of young women with breast cancer prior to the onset of (T0) and after initial cancer treatment (T1), reference graph based on gender-specific 50%, 75%, and 95% tolerance ellipses (gray). Optimal body composition is located at the center (50% and 75% tolerance ellipses). Bio-impedance values that fall outside the 75% tolerance ellipse of the reference population indicate an abnormal physiologic situation. BIVA indicates bioimpedance vector analysis; H, height; R, resistance; Xc, reactance.

TABLE 3

Health-Related Quality of Life (FACT-B), Fatigue (FACIT-Fatigue), Anxiety, and Depression (HADS) Prior to the Onset of (T0) and After Initial Cancer Treatment (T1) of n = 19 Young Women With Breast Cancer<sup>a</sup>

Variable	T0	T1	Change, %	P	Effect Size
FACT-B (0-156)	110.3 ± 17.0 (82.0-140.0), Q <sub>50</sub> : 111.0	91.4 ± 11.3 (72.0-112.0), Q <sub>50</sub> : 92.0	-17.4	.000 <i>t</i>	Cohen's <i>d</i> = 2.35
PWB (0-28)	24.3 ± 3.4 (15.0-28.0), Q <sub>50</sub> : 25.0	18.6 ± 3.4 (13.0-24.0), Q <sub>50</sub> : 18.0	-23.5	.000 <i>W</i>	<i>r</i> = 0.83
SWB (0-28)	23.4 ± 3.7 (15.1-28.0), Q <sub>50</sub> : 23.3	18.0 ± 3.6 (9.0-25.0), Q <sub>50</sub> : 18.0	-26.2	.000 <i>t</i>	Cohen's <i>d</i> = 2.26
EWB (0-24)	15.8 ± 5.1 (3.0-22.0), Q <sub>50</sub> : 16.0	17.0 ± 2.7 (11.0-21.0), Q <sub>50</sub> : 17.0	+7.6	.087 <i>t</i>	
FWB (0-28)	17.5 ± 6.4 (6.0-27.0), Q <sub>50</sub> : 19.0	14.6 ± 4.7 (6.0-23.0), Q <sub>50</sub> : 15.0	-16.6	.000 <i>t</i>	Cohen's <i>d</i> = 0.98
BCS	29.3 ± 4.4 (19.0-38.0), Q <sub>50</sub> : 29.0	23.2 ± 4.0 (17.0-32.0), Q <sub>50</sub> : 23.0	-20.8	.000 <i>t</i>	Cohen's <i>d</i> = 2.70
TOI (0-104)	71.1 ± 11.7 (50.0-92.0), Q <sub>50</sub> : 69.0	56.4 ± 7.9 (42.0-72.0), Q <sub>50</sub> : 57.0	-20.7	.000 <i>t</i>	Cohen's <i>d</i> = 2.55
FACT-G (0-108)	81.0 ± 14.2 (54.0-103.0), Q <sub>50</sub> : 82.0	68.2 ± 9.1 (51.0-81.0), Q <sub>50</sub> : 69.0	-15.8	.000 <i>t</i>	Cohen's <i>d</i> = 1.63
FACIT-F (0-52)	40.5 ± 7.9 (24.0-50.0), Q <sub>50</sub> : 43.0	28.5 ± 10.3 (17.0-48.0), Q <sub>50</sub> : 25.0	-29.6	.000 <i>t</i>	Cohen's <i>d</i> = 1.58
HADS-Anxiety (0-21)	10.2 ± 4.5 (3.0-19.0), Q <sub>50</sub> : 10.0	8.6 ± 3.2 (5.0-15.0), Q <sub>50</sub> : 8.0	-15.7	.004 <i>W</i>	<i>r</i> = 0.666
HADS-Depression (0-21)	7.2 ± 5.6 (0.0-19.0), Q <sub>50</sub> : 6.0	7.4 ± 4.2 (0.0-16.0), Q <sub>50</sub> : 7.0	+2.8	.6881 <i>t</i>	

<sup>a</sup>Data are expressed as means ± standard deviation (range), median or change in percent.

Abbreviations: BCS, Breast Cancer Subscale; EWB, emotional well-being; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FACT-B, Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FWB, Functional Well-Being; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PWB, Physical Well-Being; Q<sub>50</sub>, median; SWB, Social Well-Being; TOI, Trial Outcome Index; *t*, paired-samples *t* test; *W*, nonparametric Wilcoxon signed rank test.

### The Cancer-Related Fatigue Status

Between T0 and T1 in young women with breast cancer, a significant reduction of FACIT-F score ( $P < .001$ ) was found (Table 3).

### The HADS

At T0, 47% of women showed moderate (26%) and severe (21%) anxiety. At T1, moderate (16%) and severe (11%) anxiety decreased to 27%. Thirty-two percent (moderate 21%, severe 11%) of women showed depression at T0 with a reduction to 22% (moderate 11%, severe 11%) at T1.

### Anxiety

Total HADS-Anxiety at T0 (mean 10.2) and T1 (mean 8.6) could be assigned as mild case with a significant change over time ( $P = .004$ ) and large effect size ( $r = 0.67$ ).

### Depression

Total HADS-Depression at T0 (mean 7.2) and T1 (mean 7.4) could be assigned as normal with no significant change over time ( $P = .688$ ) (Table 3).

### DISCUSSION

Based on the preliminary data of the research project "Return," we conducted a subanalysis of biopsychosocial data of young women receiving breast cancer treatment. We monitored the parameters of biopsychosocial status, including biological/clinical, psychological, and social-emotional factors, with the help of standardized and clin-

ically established assessment tools before and after completing breast cancer treatment.

Our main findings provide evidence that young women with breast cancer showed impaired values of the HGS, 6MWT, PhA; abnormal physiology according to the BIVA, decreased HRQoL and CRF after breast cancer diagnosis with significant deterioration following treatment. This was accompanied by a potentially higher risk of mortality and impaired function due to the prevalence of values below a critical threshold. In addition, there was evidence of anxiety and depression.

Using BIA as a noninvasive technique to evaluate changes of the prognostic relevant biomarker PhA, we found that 90% of women in the present study showed an average value prior to the onset of cancer treatment. After initial breast cancer treatment, 42% of the women presented critical values below published risk thresholds, with a mean value of 5.3°. A PhA less than or equal to 5.6° is associated with shorter survival in women with breast cancer, with a median age at diagnosis of 49 years (25-74 years).<sup>18</sup> Low PhA is also connected with impaired functional status, lower muscle strength, and reduced quality of life.<sup>19,42</sup> Given reference data of healthy women, mean PhA is 6.09° (age group 40-49 years, BMI 25-30) with higher values at younger ages.<sup>39</sup>

Changes in body cell mass and hydration status can be interpreted with the BIVA, making it in comparison with the PhA a more favorable tool for body composition assessment and monitoring. However, both components are relevant for the determination of recovery, rehabilitation, and physical function.<sup>20,41</sup> Our data revealed that young women with breast cancer differ significantly from population-based reference data prior to and after completion of initial breast cancer treatment, but with no significant difference over time (within-group). However,

BIVA values at T1 fell outside the BIVA reference ellipse of 75% are indicating abnormal physiology, the presence of cachexia (low body cell mass), and a state of fluid overload (apparent edema). The significant change in  $X_c$  represents the resistive effect produced by the tissue interfaces and cell membranes,<sup>43</sup> suggesting a reduction of cell membrane function.

Furthermore, the vector displacement was characterized by a significant decrease of R. Defining R as the flow restriction to an electrical current,<sup>44</sup> there was a greater water distribution between the extra- and intracellular compartments. The observed state of fluid overload may be due to secondary lymphedema, attributed to cancer-specific drug and surgical treatment.<sup>45</sup> Studies showed that about 40% of women with lymph node removal followed by radiation therapy develop this side effect.<sup>46</sup> More research is required with an extensive study group to identify how clinical characteristics including lymphedema, obesity, dietary supplements, stage and type of cancer, and side effects of chemotherapy correlate with BIA and BIVA data.

A healthy individual's 6MWT ranges from 400 to 700 m, and reflects the exercise capacity for daily physical activities.<sup>14</sup> This is gaining importance in patients with breast cancer during treatment and rehabilitation.<sup>47</sup> The 6MWT has been used for the outcome evaluation of aerobic capacity in cancer research.<sup>48,49</sup> However, there is a lack of reference data for different cancers. In our study, a 6MWT lower than the individual predicted value<sup>40</sup> was shown in 84% of women prior to and post-cancer treatment. A mean 6MWT of 537.4 m (T0) and 522.2 m (T1) may indicate a lower capacity during everyday life.<sup>50</sup> Although speculative, the low 6MWT observed prior to cancer treatment may be attributable to certain lifestyle factors (eg, diet, physical activity, smoking, and alcohol consumption) and could potentially have influenced the risk of developing breast cancer.<sup>51</sup>

Evidence for an elevated mortality risk<sup>52,53</sup> and concurrent cancer-related symptoms<sup>54</sup> HGS warrants closer examination. Referring to available risk threshold values,<sup>38</sup> 21% of women in our study presented a critically low HGS at T0, which increased to 32% at T1. When considering the age of patients (mean 42.8 years), the overall HGS (T0 = 31.5 kg, T1 = 29.0 kg) was below the mean value (34.8 kg) of a large German reference population of healthy women aged 40 to 44 years<sup>38</sup> indicating a weak muscle strength status.

Besides the potentially life-threatening danger, women diagnosed with breast cancer face various concerns of possible future challenges (eg, familial, professional, sexuality, body image, fertility, financial, and logistical).<sup>21</sup> Considering associations between the stressful life event and the occurrence of low performance in the HGS and the 6MWT gives rise to the potential for bias, as physical performance may be affected by emotional and motivational aspects and lack of psychological health.<sup>55,56</sup> To understand the modifying effects, future studies need to compare the subject's status before and after diagnosis. Nevertheless, early implementation of routine physical function

tests may help health care professionals provide feedback and educated advice about the benefits of physical activity.

Threats linked to women experiencing breast cancer may be highly individual, and patients can get overwhelmed by functional changes and social-emotional challenges. Limiting consequences in the HRQoL have predictive value for shorter survival<sup>57</sup> and disease progression.<sup>58</sup> The significantly reduced HRQoL with lower reported physical, social, and functional well-being of women in the present study might reflect greater attentional demands needed to compensate for the side effects of breast cancer treatment throughout the different stages of therapy. A reduction of 2 to 3 points in the PWB, FWB, and BCS subscales is considered a meaningful change that patients perceive as harmful, leading the clinician to modify the patient's management.<sup>59,60</sup> A notable observation was the consistency for the TOI (-14.7 points, -21%) between PWB (-5.7 points, -24%), FWB (-2.9 points, -17%), and BCS (-6.1 points, -21%), indicating an insufficient physical activity. Furthermore, low PWB at T1 is associated with processing pain, lack of energy, illness, and being forced to spend time in bed. According to the perceived FWB, women could not work or accept the illness and struggled to sleep well or enjoy daily activities. Breast cancer-specific concerns at T1 are accompanied by unsatisfied sexual attractiveness, body weight change, the inability to feel like a woman, increased pain in certain parts of their body, hair loss, and swollen arms.

Women who received chemotherapy reported reduced satisfaction with sex life, communication about the illness, and experiences of less support from family and friends (SWB; -5.4 points, -26%).

Intense worries about dying, losing hope in the fight against the illness, not knowing how to cope with the disease, and feelings of sadness led to a disruption in emotional well-being (EWB 15.8) at T0. Slight improvements in the patients' emotional well-being (EWB 17.0) could be detected after breast cancer treatment (T1). In consideration of normative data from the general US population (n = 1.075) with EWB 19.9 aged 45.9 years<sup>61</sup> and population-based reference EWB 19.0 of women aged 49.3 ± 16.8 (n = 447) drawn from an Austrian population,<sup>62</sup> a more substantial alignment to patient-orientated indicators of those affected is recommended. Supportive forms such as pain therapy, nutritional medicine, psycho-oncology, physiotherapy, and exercise therapy represent sensible measures that should be implemented.<sup>63</sup> The promotion of social support, in particular emotional support from family, may have a positive effect on psychological stress and psychiatric morbidities.<sup>64</sup>

The valid HADS questionnaire appeared to help track mental impairment. According to the HADS score classification,<sup>32</sup> values imply that patients felt restlessness, frightened, and tense with moderate to severe expression, especially at T0. It is difficult to distinguish whether there is a timely fearful reaction to the diagnosis of cancer or whether there is an anxiety symptom that requires intervention. Therapy appears to be necessary if the

behavior and experience of the patients' everyday lives are impaired. All too often, anxiety disorders or depression is not recognized or dismissed as an understandable reaction to a life-threatening illness.<sup>65</sup> For more transparency, routine assessments of psychiatric morbidities need to achieve widespread implementation in oncologic care.<sup>66</sup> Several authors propose a different classification for the HADS; cut-off scores of  $\geq 11$  indicate the probable presence of a mood disorder, and a score of 8 to 10 suggests the possible presence of the respective state.<sup>67</sup> Different valuation bases may result in the underreporting of psychiatric morbidity in chronic diseases.<sup>68,69</sup>

German general population-based FACIT-F norm of women aged 40 to 49 years with a mean score of 42.7 indicates the presence of fatigue in our study population.<sup>70</sup> Severe fatigue was experienced by most of the women after treatment (FACIT-F mean score of 28.5). Several potential mechanisms showed why women might develop CRF post-treatment.<sup>71</sup> As a multifactorial symptom, severity is influenced by more significant pain, sleep disruption, distress, lower activity, and lower physical and social health status.<sup>72</sup> For the FACIT-F, age effects have to be taken into account when interpreting the score. The time of receiving cancer treatment may be long-lasting, increasing lifestyle stresses, such as lack of ability to work, child care, or elderly care. Moreover, young women who experience limitations of their social activity due to tiredness may neglect regular physical activity habits, contributing to fatigue. Support for balancing stressors may be considered by pointing out a lack of energy or the inability to eat due to tiredness.

The strength of this investigation was the ability to collect a wide range of data of young women with breast cancer for prospective capturing and guidance of patients' needs. Moreover, establishing the general use of patient-orientated indicators may lead to a beneficial approach in subsequent oncological rehabilitation treatment.

After all, further work is required to determine a genuinely representative biopsychosocial profile. Additionally, suitable modalities and timing for implementation for each individual are needed.

### Limitations

We could not include an additional follow-up analysis. Since the number of patients was small ( $n = 19$ ), our findings can only be regarded as preliminary, and future investigations are necessary for the generalizability of our findings. Our results can only give an early picture of treatment-related BIVA pattern and body composition status. Data regarding the body composition were not clinically quantified and therefore could not be correlated for a multivariable risk-stratified approach. Assessing oxygen consumption as the "gold standard" using the 6MWT<sup>73</sup> could provide more accurate data and be considered in future studies. Studies with larger sample sizes are necessary for a treatment-specific consideration and to confirm the present data.

### CONCLUSION

In summary, the biopsychosocial profile of young women with breast cancer showed impaired functional status, abnormal physiologic findings according to BIVA, decreased HRQoL, and CRF after a breast cancer diagnosis, with significant deterioration following cancer treatment. This was accompanied by a marked increase in the prevalence of critical prognostic values of mortality predictive biomarkers PhA and HGS. In addition, there was evidence of anxiety and depression. Routine assessment of biomarkers of physical function, mental health, HRQoL, and CRF may lead to individual risk stratification and multidisciplinary intervention in young patients with breast cancer, which could help to personalize and optimize survivorship care plans.

### REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview [published online ahead of print April 5, 2021]. *Int J Cancer*. doi:10.1002/ijc.33588.
2. Randi G, Ben E, Carvalho R, et al. European Cancer Information System web-application: analysing and visualising European cancer data. *Eur J Public Health*. 2018;28(suppl 4):cky214.189.
3. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. *Bericht Zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin, Germany: Robert Koch-Institut; 2016.
4. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz MR, Hübner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*. 2020;47(3):709-718.
5. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009;4(11):e7695.
6. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg*. 2009;208(3):341-347.
7. Fabiano V, Mandó P, Rizzo M, et al. Breast cancer in young women presents with more aggressive pathologic characteristics: retrospective analysis from an Argentine national database. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:639-646.
8. Braithwaite D, Satariano WA, Sternfeld B, et al. Long-term prognostic role of functional limitations among women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(19):1468-1477.
9. Ten Tusscher M, Groen W, Geleijn E, et al. Physical problems, functional limitations, and preferences for physical therapist-guided exercise programs among Dutch patients with metastatic breast cancer: a mixed methods study. *Support Care Cancer*. 2019;27(8):3061-3070.
10. Gatti G, Simsek S, Kurne A, et al. Paraneoplastic neurological disorders in breast cancer. *Breast*. 2003;12(3):203-207.
11. Kubo Y, Naito T, Mori K, Osawa G, Aruga E. Skeletal muscle loss and prognosis of breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(7):2221-2227.
12. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998.
13. Kilgour R, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais J. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3261-3270.
14. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-785.
15. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciantie G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int*. 1994;46(2):534-539.



16. Kumar S, Dutt A, Hemraj S, Bhat S, Manipadybhima B. Phase angle measurement in healthy human subjects through bio-impedance analysis. *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15(6):1180-1184.
17. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2011;19(2):187-192.
18. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8(1):249.
19. Norman K, Stobäus N, Zocher D, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):612-619.
20. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösby-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854-861.
21. Corey B, Smania MA, Spotts H, Andersen M. Young women with breast cancer: treatment, care, and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs.* 2020;24(2):139-147.
22. Härtl K, Engel J, Herschbach P, Reinecker H, Sommer H, Friese K. Personality traits and psychosocial stress: quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psychooncology.* 2010;19(2):160-169.
23. Wong-Kim EC, Bloom JR. Depression experienced by young women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology.* 2005;14(7):564-573.
24. Koch L, Bertram H, Eberle A, et al. Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors—still an issue. Results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and depression from the cancer survivorship—a multi-regional population-based study. *Psychooncology.* 2014;23(5):547-554.
25. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(10):597-609.
26. Hansen JA, Feuerstein M, Calvio LC, Olsen CH. Breast cancer survivors at work. *J Occup Environ Med.* 2008;50(7):777-784.
27. Ahn E, Cho J, Shin DW, et al. Impact of breast cancer diagnosis and treatment on work-related life and factors affecting them. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(3):609-616.
28. Kuhnt S, Brähler E, Faller H, et al. Twelve-month and lifetime prevalence of mental disorders in cancer patients. *Psychother Psychosom.* 2016;85(5):289-296.
29. Eccles SA, Aboagye EO, Ali S, et al. Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):1-37.
30. Richardson A, Addington-Hall J, Amir Z, et al. Knowledge, ignorance and priorities for research in key areas of cancer survivorship: findings from a scoping review. *Br J Cancer.* 2011;105(1):S82-S94.
31. Roberts HC, Denison IJ, Martin IJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-429.
32. Stern AF. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occup Med (Lond).* 2014;64(5):393-394.
33. Brady MJ, Cella DF, Mo F, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):974-986.
34. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(2):63-74.
35. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences.* 2nd ed. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates; 1988.
36. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition.* 2002;18(2):153-167.
37. Naranjo-Hernández D, Reina-Tosina J, Min M. Fundamentals, recent advances, and future challenges in bioimpedance devices for healthcare applications [published online ahead of print July 15, 2019]. *J Sens.* doi:10.1155/2019/9210258.
38. Steiber N. Strong or weak handgrip? Normative reference values for the German population across the life course stratified by sex, age, and body height. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163917.
39. Bösby-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(4):309-316.
40. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5):1384-1387.
41. Malecka-Massalska T, Chara K, Smolen A, Kurylcio A, Polkowski W, Lupa-Zatwarnicka K. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):697-700.
42. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobäus N. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(2):173.e17-e22.
43. Barbosa-Silva MCG, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(3):311-317.
44. Buffa R, Mereu R, Putzu P, Floris G, Marini E. Bioelectrical impedance vector analysis detects low body cell mass and dehydration in patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(10):823-827.
45. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010;116(22):5138-5149.
46. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(1):8-24.
47. 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-S384.
48. Mustian KM, Katula JA, Zhao H. A pilot study to assess the influence of tai chi chuan on functional capacity among breast cancer survivors. *J Support Oncol.* 2006;4(3):139-145.
49. Riesenbergh H, Lübke AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients—a prospective study. *Support Care Cancer.* 2010;18(7):877-882.
50. Kehmeier ES, Sommer MH, Galonska A, Zeus T, Verde P, Kelm M. Diagnostic value of the six-minute walk test (6MWT) in grown-up congenital heart disease (GUCH): comparison with clinical status and functional exercise capacity. *Int J Cardiol.* 2016;203:90-97.
51. Hashemi SHB, Karimi S, Mahboobi H. Lifestyle changes for prevention of breast cancer. *Electron Physician.* 2014;6(3):894-905.
52. Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(5):465-470.
53. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ.* 2018;361:k1651.
54. Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Fernández-DE-Las-Peñas C, Diaz-Rodriguez L, Sanchez-Cantalejo E, Arroyo-Morales M. Associations among musculoskeletal impairments, depression, body image and fatigue in breast cancer survivors within the first year after treatment. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20(5):632-639.
55. Cairney J, Dudley D, Kwan M, Bulten R, Kriellaars D. Physical literacy, physical activity and health: toward an evidence-informed conceptual model. *Sports Med.* 2019;49(3):371-383.
56. Brown DM, Graham JD, Innes KI, Harris S, Flemington A, Bray SR. Effects of prior cognitive exertion on physical performance: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2020;50(3):497-529.
57. DuMontier C, Clough-Gorr KM, Silliman RA, Stuck AE, Moser A. Health-related quality of life in a predictive model for mortality in older breast cancer survivors. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(6):1115-1122.
58. Müller V, Nabieva N, Häberle L, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast

- cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:154-160.
59. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):1-7.
  60. Eton D, Cella D, Yost K, Yount S, Peterman A, Sledge G. Minimally important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) scale: results from ECOG study 1193. *J Clin Epidemiol*. 2003;57(9):898-910.
  61. Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof*. 2005;28(2):192-211.
  62. Holzner B, Kemmler G, Cella D, et al. Normative data for Functional Assessment of Cancer Therapy general scale and its use for the interpretation of quality of life scores in cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)*. 2004;43(2):153-160.
  63. Johansen M, Farver I, Beck N, Zachariae R. The efficacy of psychosocial intervention for pain in breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(3):675-690.
  64. Lueboonthavatchai P. Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(10):2164-2174.
  65. Lehenbauer-Dehm S. Angst und Depression bei Tumorpatienten: Ergebnisse einer vergleichenden Studie über die Entwicklung eines Kurzinterviews zur schnellen Diagnose von Depression bei Tumor-erkrankungen. Berlin, Germany: Charité-Universitätsmedizin Berlin; 2008.
  66. Rana R, Latif S, Gururajan R, et al. Automated screening for distress: a perspective for the future. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(4): e13033.
  67. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*. 1997;42(1):17-41.
  68. Love AW, Kissane DW, Bloch S, Clarke DM. Diagnostic efficiency of the Hospital Anxiety and Depression Scale in women with early stage breast cancer. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36(2):246-250.
  69. Esser P, Hartung TJ, Friedrich M, et al. The Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) and the anxiety module of the Hospital and Depression Scale (HADS-A) as screening tools for generalized anxiety disorder among cancer patients. *Psychooncology*. 2018;27(6):1509-1516.
  70. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General population norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health*. 2018;21(11):1313-1321.
  71. Bower JE. The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer*. 2019;125(3):353-364.
  72. Berger AM, Higginbotham P. Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: a pilot study. *Oncol Nurs Forum*. 2000;27(9):1443-1448.
  73. Marek E, Friz Y, Pohl W, et al. Effizienz als ein neuer Parameter zur Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 6-Minuten-Gehtest. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2011;50(02):118-126.



**Niklas Paul Grusdat**



---

### **Bildungsweg**

- 04/2019 - 08/2022      **Promotion zur Erlangung des akademischen Grades Dr. rer. nat.**  
➤ Sächsisches Landesstipendium, Professur für Sportmedizin und Sportbiologie, Technische Universität Chemnitz (TUC),  
Titel der Dissertation: "Physische und psychische sowie sozial-emotionale Effekte konventioneller Krebstherapien auf Brustkrebspatientinnen"
- 10/2014 - 03/2017      **Master of Science (M. Sc.)**  
➤ Präventions-, Rehabilitations- und Fitnesport, TUC  
Masterarbeit: „Einfluss medizinischer Intervention auf die Handkraft, 6-Minuten-Gehstrecke, wahrgenommene körperliche Verfassung, Angst und Depression bei onkologischen Patienten“
- 10/2011 - 01/2015      **Bachelor of Science (B. Sc.)**  
➤ Präventions-, Rehabilitations- und Fitnesport, TUC  
Bachelorarbeit: „Die Auswirkung der Effekte von spezifischen neuromuskulären Elektrostimulationstrainings auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“
- 04/2004 - 07/2010      **Bilinguales Abitur (Deutsch/Englisch)**  
➤ Wilma-Rudolph-Oberschule, Berlin
- 08/2007 - 08/2008      **Auslandsjahr in Australien**  
➤ Darwin High School, Darwin
- 

### **Beruflicher-wissenschaftlicher Werdegang**

- 08/2022      Akademischer Mitarbeiter der Hochschulambulanz, Universität Potsdam  
➤ Professur Sportmedizin und Sportorthopädie
- 07/2017 - 04/2018      Wissenschaftlicher Mitarbeiter der TUC  
➤ Juniorprofessur für Sportpädagogik
- 11/2013 - 07/2015      Studentische Hilfskraft / Tutor der TUC  
➤ Professur Sportsoziologie/-management/-pädagogik
-

---

**Publikationsverzeichnis**

- 2022 ➤ Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., & Schulz, H. (2022). Routine Cancer Treatment Regimens and Its Impact on Fine Motor Dexterity in Breast Cancer. *Oncology Research and Treatment*. 45. Jg., Nr. 1-2, S. 37-44. DOI: 10.1159/000519829
- 2022 ➤ Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., Wright, P. R., & Schulz, H. (2022). Routine cancer treatments and their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression. *Supportive Care in Cancer*. S. 1-12. DOI: 10.1007/s00520-021-06787-5
- 2022 ➤ Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., Wright, P. R., Heydenreich, M., Zermann, D-H., & Schulz, H. Cancer treatment regimens and their impact on the patient-reported outcome measures health-related quality of life and perceived cognitive function. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 6. Jg., Nr. 1, S. 1-13. DOI: 10.1186/s41687-022-00422-5
- 2022 ➤ Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., Wright, P. R., & Schulz, H. (2022). A Prospective Observational Pilot Study of Young Women Undergoing Initial Breast Cancer Treatment and Their Biopsychosocial Profile. *Rehabilitation Oncology*. S. 1-10. DOI: 10.1097/01.REO.0000000000000298
- 2021 ➤ Stäuber, A., Heydenreich, M., Wright, P. R., Großmann, S., Grusdat, N., Zermann, D-H., & Schulz, H. (2021). Bioelectrical Impedance Vector Pattern and Biomarkers of Physical Functioning of Prostate Cancer Survivors in Rehabilitation. *Rehabilitation process and outcome*, 10, S 1-7. DOI: 11795727211064156.

**Konferenzbeiträge**

- 2021 ➤ Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., Wright, P. R., Heydenreich, M., Zermann, D-H., & Schulz, H. Functional and mental status and occurrence of critical prognostic values in breast cancer patients before the start of cancer therapy. *Sports, Medicine and Health Summit*. Hamburg, Deutschland.
- 2021 ➤ Grusdat, N. P., Stäuber, A., Tolkmitt, M., Schnabel, J., Schubotz, B., Wright, P. R., Heydenreich, M., Zermann, D-H., & Schulz, H. Physical function, mental health and critical prognostic values in younger woman with breast cancer prior and post cancer therapy. *Sports, Medicine and Health Summit*. Hamburg, Deutschland.
- 2020 ➤ Grusdat, N., Staeuber, A., Haase, R., Heydenreich, M., Zermann, D. H., Tolkmitt, M., Schanbel, J & Schulz, H. (2020). Prevalence of critical values of the functional and mental status of breast cancer patients before the onset of cancer therapy. *Oncology Research and Treatment* 43, S. 19. DOI: 10.1159/000506491. 34. *Deutscher Krebskongress*. Berlin. Deutschland
- 2018 ➤ Grusdat, N. P., Stäuber, A., Wright, P., Klautke, G., & Schulz, H. (2018). Influence of combined radio-chemotherapy on physical performance, perceived physical constitution, anxiety and depression in cancer patients (505). *Oncology Research and Treatment* 41, S. 165. DOI: 10.1159/000487109. 33. *Deutscher Krebskongress*. Berlin. Deutschland
-



Zentrales Prüfungsamt  
Selbstständigkeitserklärung

Name: <b>Grusdat</b>	<b>Bitte beachten:</b>
Vorname: <b>Niklas Paul</b>	1. Bitte binden Sie dieses Blatt am Ende Ihrer Arbeit ein.
geb. am: <b>08.02.1990</b>	
Matr.-Nr.: <b>286877</b>	

Selbstständigkeitserklärung\*

Ich erkläre gegenüber der Technischen Universität Chemnitz, dass ich die vorliegende **kumulative Dissertation** selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Die vorliegende Arbeit ist frei von Plagiaten. Alle Ausführungen, die wörtlich oder inhaltlich aus anderen Schriften entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Diese Arbeit wurde in gleicher oder ähnlicher Form noch nicht als Prüfungsleistung eingereicht und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Datum: **3. April 2023**

Unterschrift: 

**Niklas Paul Grusdat**

\* Statement of Authorship

I hereby certify to the Technische Universität Chemnitz that this thesis is all my own work and uses no external material other than that acknowledged in the text.

This work contains no plagiarism and all sentences or passages directly quoted from other people's work or including content derived from such work have been specifically credited to the authors and sources.

This paper has neither been submitted in the same or a similar form to any other examiner nor for the award of any other degree, nor has it previously been published.