



APS et Cancer

Docteur Thierry BOUILLET

*Cancérologue - Praticien Hospitalier CHU Avicenne - Bobigny
Directeur médical de l'Institut de radiothérapie des hautes énergies - Bobigny
Co-fondateur de la CAMI Sport et Cancer*

Monsieur Jean-Marc DESCOTES

*Co-fondateur de la CAMI Sport et Cancer
Responsable Diplôme Universitaire « Sport et Cancer » Paris 13*

1. Contexte de la pathologie

Le Cancer est la maladie du 21^e siècle. Depuis le milieu des années 2000, cette maladie est devenue la première cause de mortalité dans le monde et en France. En 2015, on estime à 385 000 le nombre de nouveaux cas cancers en France pour 150 000 décès. Les hommes restent plus souvent atteints que les femmes de maladies cancéreuses.

En 1900, le cancer était en France à l'origine de 4 % des décès. Avec l'augmentation de l'espérance de vie (passée de 45 ans en 1900 à 81 ans en 2005), grâce aux progrès effectués dans le traitement de plusieurs maladies, notamment les maladies infectieuses et les maladies cardiovasculaires, ce pourcentage est passé à 6 % en 1927, 20 % en 1976 et 27,5 % en 2000.

Même si le nombre de décès par cancer entre 1968 et 2005 a augmenté de 41 % passant de 106 000 décès à 149 000 décès pour ces deux périodes, il est à noter que depuis 1950, à âge égal, la mortalité de l'ensemble des cancers n'a pas augmenté mais la fréquence globale des cancers, donc la place du cancer dans la société française, est devenue de plus en plus grande avec l'avancée en âge d'une part et l'augmentation de la population qui est passée de 50 à 60 millions d'autre part. Les cancers surviennent le plus souvent après 50 ou 60 ans, la fréquence des cancers augmente donc avec l'espérance de vie de la population.

Ces deux composantes, accroissement et vieillissement de la population française, ont accru le nombre de cancers qui est passé de 250 000 à 350 000 cas par an entre les années 1980 et 2010. Cette augmentation d'incidence aurait dû aboutir à une augmentation de 63 % de la mortalité alors que cet accroissement de décès par cancer observé entre ces deux dates, 1968 et 2005, n'est que de 41 %. Cette diminution de mortalité a été obtenue par l'amélioration du dépistage et des traitements.

1.1 Généralités en oncologie

1.1.1 Carcinogénèse

Le cancer est une maladie correspond à une accumulation de mutation de gènes contrôlant la croissance cellulaire. Ces cellules porteuses de mutations génétiques ont la capacité d'envahir les tissus voisins, processus définissant l'extension loco régionale, puis par voie vasculaire ou lymphatique envahir des tissus à distance définissant le processus métastatique.

1.1.2 Les Traitements

Les 3 principaux traitements classiques du cancer sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La compréhension de la biologie cellulaire tumorale a permis de définir de nouvelles approches thérapeutiques, bien connues comme l'hormonothérapie des tumeurs mammaires ou prostatiques, ou plus récentes comme les biothérapies qui agissent sur des facteurs de croissance tumorale produits par les gènes mutés ou comme l'immunothérapie qui permet de lever la protection des cellules tumorales vis-à-vis des cellules lymphocytaires du système immunitaire du patient qui peuvent alors détruire les cellules cancéreuses.

Le traitement de chaque cancer est défini de façon multi disciplinaire lors de réunions de concertation pluri disciplinaire qui, en fonction de paramètres classiques, histologie, extension, état général, comorbidités, mais aussi de paramètres plus récents comme l'expression de mutations géniques, de systèmes de résistance immunitaire proposent pour chaque patient un traitement personnalisé. Ces traitements associent en règle plusieurs types de soins de façon synchrone ou successive.

Ces soins ont des objectifs qui peuvent être curatifs ou palliatifs.

1.1.3 Effets secondaires du traitement :

Dans tous les cas ces traitements anti cancéreux ont des effets secondaires d'intensité, de durée, de moment de révélation variables.

L'intensité de ces toxicités est évaluée selon une échelle de gravité qui va de 1 à 5.

La durée de ces effets iatrogènes est également variable, parfois transitoire cédant rapidement à l'arrêt des soins comme les mucites, diarrhée, alopecie, tandis que d'autres sont prolongées à distance de la fin des thérapeutiques comme les neuropathies périphériques ou les atteintes cardio respiratoires.

Le moment de survenue peut être inscrit pendant le parcours de soins ou survenir à distance, lors de la phase de surveillance comme les toxicités neurologiques, osseuses ou cardiaques.

Ces effets secondaires modifient généralement le schéma corporel, la qualité de vie, les rapports sociaux et familiaux, la projection dans l'avenir.

La liste des effets secondaires est longue et très dépendante de chaque soin et de chaque patient. Ces effets secondaires sont ainsi multiples et chaque nouvelle thérapeutique comme récemment les biothérapies ou l'immunothérapie apporte son lot de nouvelle toxicité jusque-là méconnue.

Des toxicités fréquentes et invalidantes peuvent être modifiées par une pratique d'activité physique et sportive. La modification de ces effets secondaires aboutissent à nettement améliorer le per et le post cancer. Parmi ces effets secondaires voici quelques exemples qui peuvent être améliorées par l'APS.

1.1.4 Fatigue

La fatigue est décrite par la quasi-totalité des patients porteurs de maladie cancéreuse. Ce symptôme affecte de façon majeure la qualité de vie des patients et leurs activités personnelles et publiques.

Elle est décrite comme une sensation subjective d'épuisement physique, émotionnel ou cognitif, en relation avec le cancer et ses traitements, qui n'est pas proportionnel avec une activité physique récente, qui ne cède pas au repos et qui interfère avec les gestes quotidiens de la vie. Cette fatigue est quasi systématique pendant les soins et résolutive en règle 6 à 12 mois au décours de ceux-ci mais elle peut être persistante sur des années touchant des patients en rémission complète définitive et qui restent invalidés par cette fatigue prolongée en rapport avec le cancer.

Sa prévalence varie selon les études de 50 à 100 %. Elle est estimée à 50 % dès le début de la prise en charge, puis retrouvée dans plus de 80 % en cas de recours à un chimiothérapie et dans 30 à 90 % en cas de radiothérapie. 17 à 38 % des patients décrivent une fatigue sévère à distance des traitements.

De multiples échelles ont été décrites pour mesurer la fatigue. Dans tous les cas un dépistage simple de la fatigue existe de façon validée selon une échelle analogique graduée de 1 à 10 sur laquelle le patient rapporte son niveau de fatigue ressentie. Des niveaux rapportés de 0 à 3 correspondent à des fatigues légères, des niveaux de 4 à 6 à des niveaux de fatigue significative, des niveaux de 7 à 10 sont des fatigues intenses voir insupportables.

Le médecin et le patient doivent aborder régulièrement ce symptôme invalidant et persistant.

1.1.5 Les Causes de la Fatigue

Elles sont multifactorielles, parfois en rapport avec une cause identifiable, anémie, insuffisance thyroïdienne ou cardiaque, anomalie surrénalienne, anémie, recours aux bêta bloquants, mais le plus souvent sans cause curable en rapport avec l'inflammation abdominale profonde et la sécrétion de cytokines.

Dans tous les cas la réduction de l'activité est majorée par les troubles psychologiques et le repli sur soi. Plusieurs facteurs peuvent venir viennent l'aggraver comme la douleur, la dyspnée, les nausées. La survenue brutale d'une fatigue doit aussi faire rechercher une évolutivité de la maladie.

1.1.6 Les Dimensions de la Fatigue

- La dimension physique est la plus évidente avec son manque d'endurance et d'énergie.

- La dimension psychologique et son impact émotionnel qui doit être différenciée d'un syndrome dépressif.
- La dimension cognitive qui se traduit par la difficulté à se concentrer, à mémoriser, des perturbations relationnelles avec une émotivité accrue.

Les causes de cette fatigue semblent liées à une inflammation chronique autour des cellules cancéreuses et au niveau de la graisse intra abdominale, processus inflammatoire qui sécrètent des cytokines qui diffusant à distance par voie sanguine vont induire une destruction progressive des cellules musculaires dans l'ensemble de l'organisme induisant une fonte musculaire précoce, définissant le sarcopénie, mais aussi au sein du système nerveux central provoquant des dysfonctionnements neuronaux responsables de troubles cognitifs, de la concentration, de la mémoire, de l'humeur ou du sommeil.

1.1.7 Douleurs ostéo articulaires

Des effets secondaires à type de douleurs articulaires et myalgies sont décrits lors du recours à de nombreuses hormonothérapies de cancers du sein ou de la prostate, au cours de chimiothérapies mais aussi en relation avec des biothérapies et, ce, avec des incidences variables mais avec toujours un retentissement sur la qualité de vie et les possibilités de mobilisation corporelle.

La présentation clinique est multiple, douleurs articulaires à type de polyarthralgies, aggravation de douleurs articulaires préexistantes d'arthrose, manifestations inflammatoires pouvant faire évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant, tendinites, ténosynovites, myalgies spontanées ou provoquées.

1.1.8 Lymphœdème

Le lymphœdème du membre supérieur ou du membre inférieur est une complication classique du traitement du cancer par chirurgie ou radiothérapie. Il est dû classiquement à la destruction du drainage lymphatique au décours de curage ganglionnaire ou de radiothérapie incluant les aires ganglionnaires. Il s'agit de l'accumulation de lymphe mais aussi de la constitution de tissus adipeux ectopiques. Un lymphœdème peut survenir dans les suites immédiates des soins mais aussi dans les 5 à 15 ans suivant un traitement incluant les aires ganglionnaires.

1.1.9 Ostéoporose

L'ostéoporose, affection caractérisée par la perte de masse osseuse et la dégradation du tissu osseux expose les os à un risque de fracture. Cette ostéoporose peut être causée par certains types de cancers comme le myélome multiple. Elle peut aussi être causée par des traitements du cancer ou leurs effets secondaires comme l'hormonothérapie des cancers du sein et de la prostate. De même elle peut être induite par une ménopause précoce post chimiothérapie.

1.1.10 Changements du poids

La prise de poids est un problème classique en cours de chimiothérapie adjuvante. La prise de poids en cours de chimiothérapie adjuvante pour

cancers du sein est en moyenne de 2 à 4 Kgs et moins de 10 % de ces femmes retrouvent leur poids initial à distance des soins. Cette prise de poids associe une perte de masse musculaire de l'ordre de 2 Kgs et une prise de graisse intra abdominale de 4 à 6 Kgs. L'existence d'une masse graisseuse abdominale importante est associée à un accroissement des complications post-thérapeutiques mais aussi des mortalités globale et spécifique par cancer. Cette masse graisseuse intra-abdominale induit en effet une inflammation chronique dans l'organisme, qui, par la sécrétion de cytokines augmente le risque de rechute du cancer traité et accroît aussi les risques de survenue de seconde pathologie comme un autre cancer, des pathologies cardio-vasculaires, endocriniennes comme le diabète ou neuro-dégénérative comme la maladie d'Alzheimer. Cette graisse abdominale qui peut être explorée par scanner abdominal accroît donc en post thérapeutiques les morbi-mortalités spécifique par cancer et globale.

1.1.11 Sarcopénie

La sarcopénie désigne une altération quantitative de la masse musculaire associée à une altération des performances physiques avec l'avancée en âge.

La sarcopénie avant traitement du cancer est indépendamment et significativement associée aux évènements indésirables au cours et au décours du traitement du cancer (survies globales, sans récives et sans progressions réduites, complications postopératoires sévères accrues, chimiotoxicité sévère plus fréquente).

La sarcopénie s'accroît avec le temps lors de la réalisation des chimiothérapies successives, ainsi lors des soins de chimiothérapie pour cancer du poumon, il existe après 3 cycles une perte de masse musculaire de 1.6 Kgs dont l'existence réduit l'espérance de survie.

1.1.12 Troubles cardiaques

De nombreux anticancéreux ont une toxicité vis-à-vis du système cardiovasculaire. Dans certains cas, ces toxicités peuvent contre-indiquer la poursuite du traitement, entraîner une détérioration de la qualité de vie et obérer le pronostic.

La cardiotoxicité la mieux connue en chimiothérapie est celle des anthracyclines ou du paclitaxel mais de tels effets secondaires existent avec les biothérapies. La complication cardiaque la plus sévère est l'insuffisance cardiaque congestive en règle irréversible et qui impose un dépistage de sa survenue en cours et au décours de soins. D'autres toxicités peuvent survenir comme une insuffisance coronarienne sous 5 FU, des troubles du rythme ou des troubles de conduction intra-cardiaque.

2. Les différents niveaux de gravité pris en compte dans la thématique Médicosport-santé

Compte tenu de la complexité de la pathologie, des traitements et des effets secondaires nous avons développé notre approche de la pratique des APS dans le cadre du Médicosport-santé autour des personnes en rémission, c'est à dire ayant achevées leur phase traitement de leur cancer et ayant retrouvé une condition physique suffisante pour reprendre une APS.

Nous restons sur une approche des APS ayant pour objectifs une diminution de la fatigue, l'amélioration de la qualité de vie, la diminution de la masse grasse et le maintien de la masse musculaire pour réduire les risques de rechute du cancer et les altérations de qualité de vie.

La prise en charge des patients en cours de soins anti cancéreux du fait du caractère évolutif de la pathologie marqué par la possibilité de survenue d'évolution locale ou à distance et du risque important de survenue d'effets iatrogènes multiples pouvant être sévères impose le recours à des centres spécialisés dans la prise en charge de l'APS en oncologie.

3. Les bienfaits de l'APS en Rémission d'un cancer

L'activité physique et sportive en cancérologie, partie intégrante des soins de support, a un probable apport en terme de prévention tertiaire par des mécanismes biologiques connus aboutissant à une indication de ces soins pendant et après le traitement de cancers (Bouillet T, Bigard X et al Crit Rev Oncol Hematol 2015) à la condition d'une activité physique suffisamment intense pour atteindre et dépasser les seuils de dépense énergétique et de durée en deçà desquels il n'existe aucun bénéfice.

Des bénéfices de l'activité physique et sportive (APS) existent aussi sur les événements qui peuvent survenir lors du suivi d'un cancer en rémission soit la fatigue, la prise de poids avec ses composantes prise de graisse abdominale et fonte de masse musculaire, la dépression, les troubles cognitifs, les douleurs ostéo-articulaires, ostéoporose, la diminution de la qualité de vie, l'apparition de comorbidités.

Les termes d'activité physique et d'exercice sont souvent confondus mais l'activité physique correspond à toute activité musculaire aboutissant à une dépense d'énergie tandis que les exercices correspondent à des mouvements structurés et répétitifs réalisés dans le but d'améliorer la santé du pratiquant.

3.1 Impact sur la qualité de vie et l'estime de soi

Deux revues récentes dans la littérature comportant une méta-analyse, permettent une évaluation fiable de l'impact de l'activité physique sur la qualité de vie et l'estime de soi dans le contexte de la cancérologie (Revue Cochrane 2012, conduites par IS. Mishra).

Elles rapportent, pour l'une, les résultats des actions proposées dès le début des traitements spécifiques du cancer, pour l'autre des actions de même type mais conduites seulement après la fin de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

La méta-analyse des études consacrées à des programmes d'activité physique proposés après la fin des traitements témoigne de résultats identiques aux précédents pour la qualité de vie globale: SMD 0,48 (IC 95 % 0,16 à 0,81) et un effet très favorable sur "l'estime de soi" (évaluée avec l'échelle Rosenberg Self Esteem Scale) avec une différence significative entre les groupes action et contrôle qui se prolonge jusqu'à 6 mois: SMD 2,70 (0,73 – 4,67). Il existe aussi un impact positif sur la satisfaction à propos de la vie sexuelle: SMD 0,40 (0,11 – 0,68) recueillie à l'évaluation des 6 mois. L'impact sur l'anxiété est plus discret sinon que dans les cohortes de personnes atteintes de cancer du sein à l'évaluation des 6 mois les préoccupations à l'égard du risque de récurrence sont plus faibles en cas d'APS mais dans une cohorte où l'activité physique restait peu intense.

Une étude portant sur cette question de l'intensité de l'APS compare deux groupes distincts selon l'intensité de l'effort demandé et un groupe témoin (K. Cournoya -

Journal of Clinical Oncology, 2007) confirme l'impact positif sur l'estime de soi de l'activité physique dans le cas de cancers du sein, surtout quand l'effort demandé était relativement important (contre-résistance).

Dans une méta analyse portant sur 40 études évaluant l'impact de l'APS sur la qualité de vie des patients cancéreux, il apparaît que l'APS améliore la Qualité de vie dans ses 4 composantes: Physique, avec un meilleur contrôle des conséquences physiques du cancer et des traitements, Psychologique avec une amélioration de l'auto perception positive par le patient, Sociale avec une amélioration des rapports humains du patient dans sa famille et dans la société, Spirituelle avec de nouvelles définitions des objectifs de la vie (Burke S et al Cancers 2017). L'APS améliore la qualité de vie des patients quel que soit le cancer et le type de traitement

3.2 La fatigue

Symptôme fréquent, souvent sous-estimé, la fatigue altère la qualité de vie des patients pendant et après les traitements anticancéreux. L'évaluer et la prendre en charge, notamment au travers d'une activité physique et sportive adaptée, c'est pour le patient intégrer un parcours de soins dans un parcours de vie.

3.3 La prise en charge de la fatigue

Plusieurs étapes et axes sont indispensables pour une prise en charge qualitative comme le recommande désormais de nombreux référentiels tels que celui des soins de support de l'AFSOS (Soins de Support en Oncologie) :

- l'écoute, la prise en compte de la fatigue et son évaluation sécurisent le patient ;
- le traitement bien entendu des causes organiques identifiées ;
- l'éducation du patient et de son entourage afin de hiérarchiser les objectifs, déléguer les tâches et aménager les journées ;
- la programmation d'exercices physiques adaptés et en toute sécurité dès le début des traitements, de façon progressive, seul mais aussi en groupe ;
- la programmation des activités de restauration de l'attention et de la concentration ;
- l'amélioration de la nutrition qui va de pair avec l'activité physique ;
- l'amélioration du sommeil.

Mais tout ceci doit être évalué et réévalué au fil du temps afin d'adapter les mesures à prendre, obligeant à un suivi continu (comme préconisé dans le plan personnalisé de soins après cancer PPAC), et qu'il convient d'organiser avec l'ensemble des acteurs de soins.

3.4 Les Bénéfices de l'Activité Physique sur la fatigue

L'activité physique permet de réduire la fatigue liée au cancer et, selon les différentes études, elle diminue de 36 % ce symptôme quel que soit le moment de la prise en charge (18 % pendant les traitements et 37 % à distance). C'est le seul traitement validé de la fatigue en oncologie (Cochrane data base 2008 et 2012).

3.5 Impacts sur les survies globales et spécifiques et le taux de rechutes des cancers.

Des analyses de cohortes de patients suivis au décours de cancer portent sur la relation entre taux de survie et la pratique d'une activité physique et sportive lors

du suivi d'un cancer localisé. Ces cohortes incluent les tumeurs les plus fréquentes, sein, colon et prostate.

L'activité physique et sportive est analysée selon des questionnaires qui évaluent les pratiques ménagères, les déplacements, marche ou vélo, les exercices avec leur type, durée, fréquence hebdomadaire, durée annuelle de pratique. Chaque pratique est définie en niveau de dépense métabolique équivalent basé sur les valeurs de chaque activités physique en MET heure du « The Compendium of physical activities ». Le type d'activité et la durée de pratique par semaine permettent de définir une dépense énergétique en MET-heure par semaine. A titre d'exemple une heure de marche à une vitesse de 5 km/h correspond à une dépense de 3 MET-heure.

3.6 Cancers mammaires

Huit cohortes de femmes traitées pour un cancer du sein localisé et non évolutif évaluent de façon prospective la pratique d'une activité physique ainsi que les survies globales et spécifique (Bouillet T, Bigard X et al Crit Rev Oncol Hematol 2015). Chacune de ces études observationnelles prospectives retrouve une association entre une pratique d'APS post traitement et une diminution des risques de décès par cancer du sein, mais aussi liés à d'autres causes. Une activité physique au-delà de 8 à 9 MET-heure est associée à une réduction de près de 50 % du risque de décès par cancer. Le bénéfice en terme de survie à 5 ans et à 10 ans est alors de 4 à 6 %. Ce gain de survie en cas de pratique de l'APS au décours des soins existe en analyse multi-variée intégrant les facteurs pronostiques classiques tels que l'âge, le stade tumoral TNM, la présence de récepteurs hormonaux, le lieu de résidence, l'alcoolisme ou le tabagisme, l'IMC (indice de masse corporelle), le statut hormonal de la patiente et de la tumeur et ce au sein de chacune de ces cohortes.

L'analyse ABCPP (Beasley J et al (2012) Breast Cancer Res treat 2012) des quatre cohortes LACE, NHS, WHEL, SBCSS regroupant 13 302 femmes met en évidence une association entre une APS atteignant au moins 10 MET-H par semaine et une réduction du taux de mortalité spécifique (RR=0.75 (0.65-0.85)) et globale (RR=0.73 (0.66-0.82)). Par contre, cette association n'existe que dans les groupes de patientes pratiquant une activité physique soutenue. Ainsi une répartition de cette population de femme en 5 quintiles correspondant à des niveaux croissants d'activité physique ne retrouve une relation entre survie et APS que dans les deux quintiles les plus élevés d'activité physique et sportive. Il semble exister un effet de seuil et une relation dose-efficacité.

Outre ces séries suivies de façon prospective une méta analyse (Ibrahim E, Al-Homaidh A Med Oncol 2010) retrouve une association entre d'une part une pratique d'APS et d'autre part les risques de décès que ce soit par cancer du sein (RR =0.66 (0.57-0.77) $p < 0.00001$), ou de toutes causes confondues (RR=0.59 (0.53-0.65) $p < 0.00001$), mais aussi le taux de rechute du cancer (RR=0.76 (0.66-0.87) $p = 0.00001$). Ce bénéfice de l'APS sur la survie post diagnostique existe en cas de IMC > 25 (RR=0.53 (0.35-0.81)) mais pas en cas de IMC < 25. On peut donc logiquement penser que l'état général, qui se caractérise entre autre par un IMC < 25, influe négativement sur les bénéfices attendus de l'APS sur la mortalité. Le bénéfice en survie existe en cas de cancers hormonosensibles (RH+) avec une valeur limite (RR=0.36 (0.12-1.03) $p = 0.06$) mais pas dans le cas des tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (formes RH-).

En cas de survenue d'un cancer du sein chez une femme pratiquant une activité physique avant la survenue de la maladie mammaire il est fondamental de

poursuivre ou d'accroître cette pratique d'APS après les soins. Toute réduction de l'APS en post cancer par rapport au niveau de pratique dans l'avant cancer accroît de façon significative le risque de rechute du cancer du sein tandis qu'une augmentation de l'APS dans l'après cancer réduit d'environ 50 % le risque de rechute tumorale mammaire (Irwin Cancer Prev Res 2011, Irwin JCO 2008).

Cette pratique de l'activité physique et sportive doit s'intégrer plus largement dans un respect d'une hygiène de vie ainsi sur 1808 femmes porteuses après cancer du sein dans l'étude prospective Carolina Breast cancer study dans laquelle sont définies 4 types de comportement Fumeuses, consommation de fruits et légumes, prise d'alcool et pratique d'APS qui permettent de définir 3 styles de vie : comportement sain APS et diététique (916 patientes), comportement sain en APS et alimentation incorrecte (n=624) et enfin comportement APS et alimentation incorrectes (n=268).

Par rapport à un comportement sain un Comportement incorrect aboutit à une surmortalité à 13 ans par cancer du sein (RR =1.5) et par toutes causes (RR 1.4 (1.1-1.9) (Parada H Epidemiology 2018).

3.7 Cancers coliques

Cinq cohortes de patients porteurs de cancers coliques non métastasés et contrôlés (Des Guetz G, Bouillet T et al ASCO 2013 J Clin Oncol) retrouvent une association entre la réalisation d'une APS intense ou soutenue et une réduction du risque relatif de décès par cancer colique et par toutes causes confondues.

L'intensité d'APS nécessaire à la mise en évidence d'une association entre un exercice physique régulier et une différence de survie est plus importante dans le cadre de la pathologie colique (18 à 27 MET-h/sem) que pour les cancers mammaires (9 MET-h/sem).

Une méta analyse (Cinq cohortes de patients porteurs de cancers coliques non métastasés et contrôlés (Des Guetz G, Bouillet T et al ASCO 2013 J Clin Oncol) évaluant l'APS après le diagnostic du cancer du colon portant sur huit études (11298 participants) publiées entre 2006 et 2013 retrouve une association entre une APS élevée d'une part et d'autre part les risques de décès que ce soit par cancer du sein (RR =0.61 (0.44-0.86), ou de toutes causes confondues (RR=0.62 (0.54-0.71). Une seconde méta analyse portant sur 11 études et 17 295 patients porteurs de cancer colique confirme cet impact de l'APS sur la mortalité par cancer colique RR = 0,71 (0,63-0,81) et par autre cause RR = 0,77 (0,63-0,94) (Wu W et al Oncotarget 2016).

3.8 Cancers de prostate

Plusieurs études observationnelles retrouvent une association entre la pratique d'une activité physique après le diagnostic d'un cancer de prostate localisé et les survies globale et spécifique.

La cohorte Health Professionals Follow-up Study (Kenfield SC et al J Clin Oncol 2011) analyse la survie de 2 705 hommes en vie 4 ans après le diagnostic d'un cancer de prostate localisé, l'analyse de l'activité physique portait tant sur les activités intenses que sur celles à faible niveau de dépense énergétique. En analyse multi-variable intégrant l'âge, le Gleason, le stade TNM, l'IMC, le régime, l'existence d'un diabète, la race des patients, la pratique d'APS avant le diagnostic, les hommes physiquement actifs avaient une réduction du risque de mortalité

globale (p trend < 0.001) et spécifique (p trend=0.04). Cette association entre une activité physique et une survie globale plus élevée est mise en évidence tant dans les activités intenses que de moindre intensité. Une activité intense d'au moins 3 heures par semaine est associée à une réduction du risque de mortalité globale (RR 0.51 (0.36-0.72)) et spécifique (RR 0.39 (0.18-0.84)) par rapport à la population pratiquant moins d'une heure par semaine d'activité intense. Il semble exister dans cette cohorte un effet dose, ainsi si une dépense d'au moins 9 MET-H par semaine est nécessaire pour une association à une réduction de la mortalité, les patients inclus dans une pratique plus intense, 24 à 48 MET-H/semaine et plus de 48 MET-H/semaine ont un bénéfice plus important sur la survie (p <0.001).

L'étude de 1 455 hommes suivis pour un cancer prostatique localisé issus de la cohorte CaPSURE (Richman E et al Cancer Res 2011) retrouve une association entre une activité physique et une réduction du taux de progression tumorale définit comme décès par cancer de prostate, progression biologique, évolution métastatique ou progression biologique.

La marche représente plus de 50 % de l'APS déclarée. Une marche rapide de plus de 3 heures par semaine est associée à une réduction du risque de rechute de plus de 50% par rapport aux patients marchant de façon lente moins de 3 heures par semaine (0.43 (0.21-0.91)). L'intensité de la marche est associée à une réduction du taux de rechute quelle que soit la durée de la marche (taux de rechute marche rapide versus lente (0.52 (0.29-0.91))).

La troisième étude observationnelle porte sur une cohorte de 4 623 hommes porteurs de tumeur localisé de bon pronostic PSA < 20 ng/ml, T1-T2, N0 ou Nx, M0 ou Mx, de moins de 70 ans ((Bonn S et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014). En analyse multivariée, les patients pratiquant plus de 20 minutes de marche ou de vélo par jour, plus d'une heure par jour de tâches ménagères ou plus d'une heure d'activité physique soutenue par semaine ont une réduction de la mortalité globale. Par rapport aux hommes moins actifs la survie spécifique est meilleure en cas de pratique d'au moins 20 minutes de marche ou de vélo par jour (RR 0.61 (0.43-0.87)) et en cas d'activité physique d'au moins une heure par semaine (RR 0.68 (0.48-0.94)).

Au total, sur des cohortes suivies de façon prospective et sur des méta analyses, la pratique régulière d'une activité physique suffisamment intense au décours des soins de plusieurs cancers localisés, sein, colon, prostate, qui représentent les incidences tumorales les plus élevées en dehors des cancers induits par le tabac, est associée en analyse multi variée à une réduction du risque de décès par cancer ou relevant d'autres causes avec un risque relatif homogène d'une série à l'autre et d'un cancer à un autre de l'ordre de 50 %.

Cette concordance a conduit à des analyses analysant l'impact de l'APS dans des études regroupant différents types de cancers. Ainsi la publication de Friedenreich porte sur 26 études incluant des cancers du sein, de la prostate et du colon décrit une réduction de la mortalité de toutes causes (RR = 0.65 (0.56-0.75)) et par cancer (RR = 0,63 (0,54-0,73)) (Friedenreich C et al Clinical Cancer Reseach 2016).

L'étude de Gunnell portant sur 1 589 patients traités pour des cancers divers confirme une réduction de la mortalité par cancer et de toute cause mais retrouve que le niveau de la réduction de cette mortalité dépend de la durée de l'APS par semaine (Gunnell A Frontiers in Public Health 2017).

Cette relation entre APS et modification de la survie a donc un effet seuil en dessous duquel il n'existe pas d'influence favorable de l'activité physique et un effet dose avec accroissement du bénéfice putatif sur la survie.

Il est bien sûr impossible à partir d'études observationnelles de conclure à une relation de causalité entre la pratique d'une activité physique et sportive et une variation des survies globales et spécifiques.

Afin d'étudier la causalité de cette association un essai randomisé contrôlé d'intervention est en cours sur des cancers coliques stades II et III, 6 mois après le traitement adjuvant, analysant par rapport à un bras contrôle classique l'apport dans un bras expérimental des exercices physiques en aérobie sur 3 ans.

Dans l'attente du résultat de cette étude randomisée d'intervention, vu la concordance des résultats en analyse multivariée sur des cohortes différentes et des tumeurs distinctes, il est licite de d'encourager la pratique d'une activité physique régulière et suffisamment soutenue en cas de tumeurs localisée au moins du sein, du colon ou prostatique.

Chez des patients ayant eu une pratique d'activité physique et sportive avant le diagnostic du cancer le niveau d'intensité de la pratique physique semble au moins être maintenu ou accru.

Par contre les apports de cette pratique dans le cadre de tumeur métastatiques n'est pas établis.

3.9 Effets sur la constitution physique

L'APS réduit la prise de poids dans ses deux composantes, prise de graisse abdominale et fonte de masse musculaire, améliore la densité osseuse limitant les risques d'ostéoporose et diminue les douleurs en particulier ostéo articulaires sous hormonothérapie.

3.10 Mécanismes de l'Impact de l'APS en oncologie

Elles passent par son action sur la trilogie, graisse, muscles et cytokines, qui par leurs relations entretiennent une inflammation chronique chez les patients cancéreux.

L'existence d'une masse graisseuse abdominale importante est associée à un accroissement des complications post thérapeutiques et des mortalités globale et spécifique par cancer (Yip C et al Insights Imaging 2015).

Le deuxième paramètre de cette trilogie est le muscle (Freedman RJ et al J Clin Endocrinol Metab. 2004). Lors de la phase initiale puis des soins d'un cancer se produit une sarcopénie avec une fonte des masses et un effet fonctionnel avec diminution des capacités musculaires. Cette sarcopénie est un facteur prédictif de survie des cancers tant en contexte adjuvant (Villasenor A et al J Cancer Surviv 2012) qu'en situation métastatique (Prado CM et al Clin Cancer Res 2009).

L'analyse du muscle porte sur sa masse et sur ses capacités, elle est accessible par des techniques simples comme le handgrip pour la fonction et par la mesure de la surface du psoas sur les coupes de scanner en regard de la 3^{ème} vertèbre lombaire.

Le dernier paramètre de cette trilogie est constitué par les cytokines sécrétées par plusieurs sources, les cellules cancéreuses et inflammatoires péri tumorales d'une part et d'autre part les tissus graisseux en particulier la graisse abdominale (Rivas-Fuentes S et al Journal of Cancer 2015).

Les cytokines secrétées par les cellules tumorales et les cellules inflammatoires sont multiples. Il s'agit principalement de l'interleukine 1, l'interleukine 6 et le TNF alpha, qui par voie sanguine diffusent au niveau du système nerveux central (Cheung YJ et al PLOS one 2013) pouvant être la source du « cytokines brain » ou « chemo brain » mais aussi au niveau musculaire aboutissant à une sarcopénie précoce par induction d'enzymes de dégradation des myofibrilles.

D'autres cytokines, leptine et adiponectine, sont-elles issues des tissus graisseux (Nalabolu MR et al IJHOSCR 2014). La leptine favorise la formation de graisse, facilitant l'insulino-résistance et a un effet anti-apoptotique sur les cellules de cancer du sein.

L'adiponectine favorise le captage du glucose et l'oxydation des acides gras par les muscles, a un effet anti-inflammatoire, diminue le taux d'œstrogènes sériques, et a un effet pro-apoptotique sur les cellules des cancers mammaires.

Le couple graisse-muscle est donc influencé par les cytokines des tissus graisseux et des tissus tumoro-inflammatoires qui induisent l'insulino-résistance inductrice d'une augmentation de la sécrétion pancréatique d'insuline qui agit comme facteur de croissance tumorale (Salisbury TB et al Frontiers in endocrinology (2015)) et dont le taux élevé est un élément de mauvais pronostic dans les cancers du sein et du colon.

3.11 Action de l'activité physique et sportive sur ces cytokines

L'activité physique, en particulier contre résistance, va modifier les cytokines. Il existe ainsi pendant les 72 heures immédiatement après une activité physique soutenue une diminution des taux de leptine, de la sécrétion de TNF alpha et d'insuline, une augmentation de la sécrétion d'adiponectine. Cette action biologique sur les cytokines et l'insuline va durer environ 72 heures après la réalisation de l'exercice (Golbidi S et al J Diabet Res (2014)).

L'activité physique diminue les cytokines pro tumorales et le taux d'insuline, réduit les taux d'œstrogènes par une induction de sécrétion d'adiponectine expliquant ses effets de prévention tertiaire.

L'APS a aussi une action sur le système immunitaire. De l'IL 6 est libéré par le muscle lors de ses contractions. L'APS mobilise des cellules du système immunitaire et facilite l'infiltration tumorale par ces cellules immunitaires. Les cellules NK expriment à leur surface un récepteur pour l'IL 6. Ce complexe IL 6-récepteur accroît l'activité des cellules NK. Dès lors l'APS pourrait être associée aux immunothérapies ciblant le complexe PD 1 –PD L1.

3.12 Mise en place pratique de L'APS

Les conditions d'efficacité de l'activité physique sont une intensité suffisante pour modifier les cytokines et l'insulino résistance, une durée de 45 à 60 minutes par séance, une fréquence d'au moins 3 fois par semaine pour modifier la sécrétion des cytokines sur l'ensemble de la semaine, un programme sur au moins 6 mois pour impacter sur le temps le rapport graisse/muscle.

Ce programme doit faire intervenir des exercices en aérobie et en résistance sur une modalité associant plaisir et sécurité, ce qui nécessite des intervenants sportifs formés en oncologie tant ses composantes théoriques, pratiques que psychologiques aptes à évaluer les possibilités, progrès et complications oncologiques et iatrogènes.

L'autre difficulté vient du modèle pratique d'activité physique à mettre en place. Les différentes cohortes retrouvent une association entre la pratique d'une activité physique et une amélioration des survies globales et spécifiques mais sans permettre de préciser un type et des modalités d'APS.

Les programmes ne sont pas une simple prescription de mouvements mais une prise en charge individualisée selon une évaluation bio mécanique et psychologique précise réalisée par des professionnels spécifiquement formés en oncologie.

Comme pour toute démarche de soins de support, l'activité physique propose au patient une implication active, tant pour la participation aux actions mises en place, que pour juger selon une démarche d'autoévaluation des résultats obtenus. La sollicitude du soignant est donc ici particulièrement "sollicitante" mais accorde une légitime compétence au patient. Lorsque l'objectif de qualité devient essentiel, il conduit le soignant mais aussi le patient à décider autrement et décider, c'est toujours faire un choix. Chacun observe un certain manque de motivation d'une majorité de patients, que ce soit pendant l'étape des traitements ou en phase de rémission, à adopter des conduites de réduction de risque, en particulier en pratiquant une activité physique.

Lorsqu'on interroge les personnes sur ce constat, le motif le plus fréquemment cité est l'item « ce n'est pas une priorité » pour plus de 50 % d'entre elles, ainsi que le manque d'autodiscipline ou la procrastination, bien plus que la fatigue, le manque de moyens ou de disponibilité (autour de 35 %) (Rogers, Courneya, Eur J. of Cancer Care 2007).

3.13 L'estime de Soi

La notion d'"estime de soi", qui sera souvent évoquée à propos de la pratique de l'exercice physique, peut être définie selon Branden (1994) comme une autoévaluation du degré de valeur et/ou de mérite que chacun s'accorde plus ou moins pour justifier le respect et l'investissement affectif que l'on a pour soi-même, ainsi que la place que l'on se donne dans la communauté.

Cela participe donc de deux processus, à la fois, un sentiment de compétence, d'efficacité potentielle permettant d'affronter les exigences de la vie sociale et de s'impliquer avec confiance dans des projets communs et, d'autre part, l'attente d'un respect légitime et d'une réciprocité dans les relations intersubjectives. Ainsi, l'estime de soi est impliquée dans les diverses dimensions de la qualité de vie en confortant le sentiment d'identité, de contrôle sur les péripéties de sa vie, l'expression de sa vitalité. Elle peut être affectée par la maladie cancéreuse mais on observe que cela n'est pas inéluctable grâce à des processus de résilience qui permettent de la protéger. Ces processus peuvent être confortés par l'activité physique en ce qu'elle s'inscrit dans une démarche où la guérison ne serait pas tant attendue comme le résultat de la seule technique médicale.

Comme toute démarche de prévention, l'activité physique participera beaucoup d'une dimension plus globale, socioculturelle, qui implique profondément une sensibilisation du public et donc une véritable éducation de la santé. On peut en effet s'inquiéter des résultats récents d'un sondage d'opinion en France publié en décembre 2012 qui montre que 7 personnes sur 10 n'ont jamais mis en place d'action spécifique de prévention des cancers. Pour plus d'un Français sur deux, l'action individuelle n'est pas perçue comme constituant un levier efficace permettant d'éviter la maladie.

Aujourd'hui, une recommandation de devoir "bouger", prend une nouvelle importance alors que dans le même temps, paradoxalement, les thérapeutiques anticancéreuses sont devenues très efficaces ! Pour que le patient puisse être un acteur efficace, les soignants doivent lui restituer une légitimité à sentir ce qui est "bon pour lui" et tout autant à exprimer ce qu'il craint, ce qu'il imagine. Il ne s'agit donc pas pour le motiver de lui "faire peur" avec les risques de la sédentarité, mais de créer les conditions d'une alliance soignante et l'activité physique devient alors autant un moyen qu'un résultat !

4. Références et sources utilisées dans ce chapitre

- Société Canadienne du Cancer – Site Internet
- Livre Sport et Cancer – Tome 1 – Edition Chiron
- Article Onko+ n°39 (Dr. Pierre Saltel – Dr. Alain Marre)

Bibliographie

Références :

Sur la fatigue

- Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007;12 Suppl 1:4-10.
- Mustian KM, Sprod LK, Palesh OG, et al. Exercise for the management of side effects and quality of life among cancer survivors. *Curr Sports Med Rep* 2009;8(6):325-30.
- Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fossa SD. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*;4(4):405-1
- Wang XS, Zhao F, Fisch MJ et al Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue *Cancer* 2014;120(3):425-432
- Bower JE, Bak K, Berger A et al Screening, Assesment, and Management of fatigue in adult survivors of cancer *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840-1850
- Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R et al Cancer-related fatigue: a practical review *Ann Oncol* 2011 22:1279-1279
- Koornstra R, Peters M, Donofrio S et al Management of fatigue in patients with cancer-a practical overview *Cancer Treat Reviews* 2014;40:791-799
- Bower J Cancer-related fatigue *Nat Rev Clin Oncol* 2014 11(10) 597-609
- Saligan LN, Olson K, Filler K et al The biology of cancer-related fatigue *Support care Cancer* 2015
- Prinsen H, Van Dijk J, Zwarts M et al The role of central and peripheral muscle fatigue in postcancer fatigue *J Pain Symptom Manage* 2015 49(2) 173-182
- Berger A, Mitchell S, Jacobsen P et al Screening, evaluation and management of cancer-related fatigue: ready for implementation to practice ? *CA Cancer* 2015 65(36) 190-211
- Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD006145.
- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012
- Meneses-Echavez J, Gonzalez-Jimenez E, Ramirez-Velez R Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review *J Physiotherapy* 2015 61:3-9
- Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*;42(7):1409-26.
- Mustian KM, Alfano CM, Hecker C et al Comparaison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue *JAMA oncol* 2017 in press

Qualité de vie

- Mishra SI, Scherer RW, Snyder C et al (2012) Can exercise interventions enhance health-related quality of life among people with cancer undergoing active treatment ? Cochrane Collaboration Issue
- Mishra SI, Scherer SW, Geigle PM et al (2012) Can exercise interventions enhance health-related quality of life among cancer survivors ? Cochrane Collaboration
- Buffart LM, Kalter J, Sweegers M et al (2017) Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer *cancer Treat Rev* 2017;52:91-104
- Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR et al (2007) Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy *J Clin oncol* 2007;25:4396-4404
- **Survie**
- Ainsworth B, Haskell W, Herrmann SD et al (2011) Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values *Med Scien Sports Exerc* 2011;43:1575-1581
- Holmes MD, Chen W, Feskanich D et al (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis *JAMA* 293: 2479-2486
- Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW et al (2007) Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity *J Clin Oncol* 25 : 2345-2351
- Irwin MI, Wilder Smith A, McTiernan A et al. (2008) Influence of pre-and post diagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity and lifestyle study. *J Clin Oncol* 26: 3958-3964
- Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al (2008) Physical Activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 : 379-386
- Irwin ML, Mc Tiernan A, Manson JE et al (2011) Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer : results from the Women’s Health Initiative *Cancer Prev Res*;4:522-529
- Chen X, Lu W, Zheng W et al (2011) Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival *Cancer Prev Res* 4:1409-1418
- Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry C.P. et al (2009) Physical activity and risk of recurrence and mortality in Breast cancer Survivors: finding from the LACE study *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 18:87-95
- West-Wright CN, DeLellis Henderson K, Sullivan-Halley J et al (2009) long-Term and recent recreational physical activity and survival after breast cancer; the California Teachers Study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:2851-2859
- Beasley J, Kwan M, Chen W et al (2012) Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: finding from the After Breast Cancer Pooling Project *Breast Cancer Res treat*; 131:637-643
- Ibrahim E, Al-Homaidh A (2010) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta analysis of published studies *Med Oncol Apr* 22 DOI 10.1007/s12032-010-9536-x
- Haydon A, Macinis R, English D et al (2006) Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer *Gut*;55:62-67
- Meyerhardt J, Giovannucci E, Holmes M, et al (2006) Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis *J Clin Oncol* 22 : 3527, 3533
- Meyerhardt J, Heseltine D, Neidzwiecki D, et al (2006) Impact of physical activity and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer : finding from CALGB 89803 *J Clin Oncol* 24 :3535-3541
- Meyerhardt J, Giovannucci E, Holmes M et al (2009) Physical activity and male colorectal cancer survival *Arch Inter Med* 169:2102-2108
- Kuiper J, Philips R, Neuhouwer M et al (2012) recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer *Cancer Causes Control* 12:1939-1948
- Des Guetz G, Bouillet T, Uzzan B, Chouahnia K et al (2013) Influence of physical activity on recurrence and survival of colorectal cancer patients: a meta-analysis *ASCO 2013 J Clin Oncol* 31, Abstr 1583
- Kenfield SC, Stampfer M, Giovannucci E and al (2011) Physical activity and survival after prostate cancer

diagnosis in the health professionals follow-up study *J Clin Oncol* 29:726-732

- Richman E, Kenfield SC, Stampfer M et al (2011) Physical activity after diagnosis and risk of prostate progression *Cancer Res* 71:3889-3895
- Bonn S, Sjölander A, Lagerros Y et al (2014) Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24(1): 57-64
- Friedenreich CM, Wang Q, Neilson H et al (2016) Physical activity and survival after prostate cancer *Eur Urol* 2016;70:576-585
- Gunnell AS, Joyce S, Tomplin S et al (2017) Physical activity and survival among long-term cancer survivor and non-cancer cohorts *Frontiers in Public health* 2017;19:1-8

Mécanismes biologiques

- Yip C, Dinket C, Mahajan A et al (2015) Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome *Insights Imaging* 6:489-497
- Freedman RJ, Aziz N, Albanes D, et al (2004) Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer *J Clin Endocrinol Metab.* May;89(5):2248-53.
- Villasenor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K et al (2012) Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors : the HEAL Study *J Cancer Surviv* 6(4) : 398-406.
- Prado CM, Baracos VE, McCargar L et al (2009) Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment *Clin Cancer Res* 15(8) :2920-2926
- Rivas-Fuentes S, Salgado-Aguayo A, Pertuz Belloso S et al (2015) Role of Chemokines in Non-Small Cell Lung Cancer: Angiogenesis and Inflammation *Journal of Cancer* 6(10): 938-952.
- Cheung YJ, Lim SR, Ho HK (2013) Cytokines as mediators of chemotherapy-associated cognitive changes *PLOS one* 8 :1-12
- Norden D, Bicer S, Clark Y et al (2015) Tumor growth increases neuroinflammation, fatigue and depression-like behavior prior to alterations in muscle function *Brain behav Immun* 43 :73-85
- Nalabolu MR, Palasamudram K, Jamil K (2014) Adiponectin and Leptin molecular actions and clinical significance in breast cancer *IJHOSCR* 8 1
- Salisbury TB, Tomblin JK Insulin/Insulin-like Growth factors *Cancer Frontiers in endocrinology* (2015) 6: 12
- Golbidi S, Laher I Exercise induced Adipokine changes and the metabolic syndrome *J Diabet Res* (2014) ID 726861
- Thomas RJ, Kenfield SA, Jimenez A (2016) Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer *Br J Sports Med* 2016

Synthèse

- Courneya KS exercise guidelines for cancer survivors: are fitness and quality-of-life benefits enough to change practice ? (2017) *Curr Oncol* 2017;24:8-9
- Bouillet T, Bigard X, Brami C et al Role of physical activity and sport in oncology (2015) *Crit Rev Oncol Hematol* 94(1) :74-86
- Segal R, Zwall C, Green E et al Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline (2017) *Curr Oncol* 2017;24:40-46