



HAL
open science

Impact de l'Activité Physique sur le Cancer de la Prostate: de l'identification des mécanismes moléculaires à l'amélioration de la prise en charge des patients

Arthur Dieumegard

► **To cite this version:**

Arthur Dieumegard. Impact de l'Activité Physique sur le Cancer de la Prostate: de l'identification des mécanismes moléculaires à l'amélioration de la prise en charge des patients. Education. Université Rennes 2, 2024. Français. NNT : 2024REN20028 . tel-04904413

HAL Id: tel-04904413

<https://theses.hal.science/tel-04904413v1>

Submitted on 21 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT

L'UNIVERSITE RENNES 2

DELIVREE CONJOINTEMENT AVEC
L'UNIVERSITE DE RENNES

ECOLE DOCTORALE N° 637

Sciences de la Vie et de la Santé

Spécialité : Sciences et Techniques des Activités Physiques et sportives

Par

Arthur DIEUMEGARD

**Impact de l'Activité Physique sur le Cancer de la Prostate : de
l'identification des mécanismes moléculaires à l'amélioration de
la prise en charge des patients.**

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 18 décembre 2024

Unité de recherche : Laboratoire Mouvement, Sport, Santé - EA7470

Rapporteurs avant soutenance :

Rapporteurs :

Florence JOLY

Professeure en oncologie médicale et Praticien hospitalier, Centre François Baclesse, CHU
Côtes de Nacres, Caen, France

Lore METZ

Maître de conférences-HDR des Universités, Université Clermont Auvergne, Clermont Fer-
rand, France

Composition du Jury :

Rapporteurs :

Florence JOLY

Professeure en oncologie médicale et Praticien hospitalier, Centre François Baclesse, CHU
Côtes de Nacres, Caen, France

Lore METZ

Maître de conférences-HDR des Universités, Université Clermont Auvergne, Clermont Fer-
rand, France

Examineurs :

Frederic SCHNELL

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Pont-
chaillou, service de médecine du sport, Rennes, France

Adrien ROSSARY

Maître de conférences-HDR des Universités, Université Clermont Auvergne, Clermont Fer-
rand, France

Dir. de thèse :

Amélie REBILLARD

Professeure des Universités, Université Rennes 2, Rennes, France

Co-dir. de thèse :

Romain MATHIEU

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Pont-
chaillou, service d'urologie, Rennes, France

**Impact de l'Activité Physique sur le Cancer de la
Prostate : de l'identification des mécanismes
moléculaires à l'amélioration de la prise en charge des
patients.**

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux membres du jury pour avoir accepté de rapporter et d'évaluer ce travail de thèse. Mes remerciements vont particulièrement au Professeur **Florence Joly** du Centre François Baclesse et Centre Hospitalier Universitaire Côtes de Nacres à Caen, ainsi qu'au Docteur **Lore Metz** de l'Université Clermont-Auvergne à Clermont-Ferrand, pour leur travail de relecture et d'évaluation de ce manuscrit. Je remercie également le Professeur **Frédéric Schnell** du Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou à Rennes et le Docteur **Adrien Rossary** de l'Université Clermont-Auvergne à Clermont-Ferrand pour l'attention portée à l'examen de ce travail. C'est un honneur pour moi de vous présenter mes recherches, et j'espère sincèrement qu'elles sauront susciter votre intérêt.

Je remercie également les membres de mon Comité de Suivi Individuel (CSI), le Docteur **Adrien Rossary** et le Professeur **Karine Maheo** de l'université de Tours, pour leur bienveillance et les échanges constructifs qui ont marqué nos deux réunions de suivi. Leurs conseils et observations ont grandement contribué à l'évolution de ce travail, et je leur suis reconnaissant pour leur soutien attentif tout au long de ce parcours.

Un grand merci au directeur du laboratoire « Mouvement Sport Santé » (M2S), le Professeur **Benoît Bideau**, pour m'avoir accueilli au laboratoire M2S.

Je remercie également la **Région Bretagne** ainsi que **DIGISPORT** pour avoir financé ce projet de thèse.

Je tiens à adresser un remerciement particulier à ma directrice de thèse, le Professeur **Amélie Rébillard** de l'Université de Rennes 2, dont le soutien et l'engagement ont rendu ce travail possible. Depuis près de six ans maintenant, depuis mon premier stage en Licence 3 au laboratoire M2S, jusqu'à la finalisation de cette thèse, tu as toujours cru en moi. Merci pour la confiance que tu m'as accordée dès le début, tout au long de mes années de Master à l'UFR STAPS de Rennes, et bien sûr, tout au long de cette thèse. Ta positivité, ta disponibilité et ton soutien constant ont été essentiels dans ce parcours. Je suis reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris et pour l'inspiration que tu représentes. J'espère sincèrement que nous pourrons poursuivre notre collaboration à l'avenir, car c'est un véritable bonheur, tant pour l'enrichissement humain que pour la qualité de la recherche que l'on peut accomplir à tes côtés.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à mon co-directeur de thèse, le Professeur **Romain Mathieu** du Centre Hospitalier Universitaire de Pontchaillou à Rennes, pour son soutien indéfectible et la qualité de nos échanges toujours constructifs. Merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et pour l'accompagnement attentif que vous m'avez offert tout au long de ce parcours.

Remerciements

Votre expertise et votre disponibilité ont été d'une aide précieuse dans l'aboutissement de ce travail. Je vous en remercie sincèrement.

Je tiens également à exprimer mes remerciements à toute l'équipe du service d'urologie du Centre Hospitalier Universitaire de Pontchaillou à Rennes, pour leur contribution précieuse à l'élaboration de ces travaux de thèse. Je souhaite remercier particulièrement **Alexandre Corbel** pour son engagement et son aide considérable.

Je remercie également chaleureusement tous les membres du laboratoire M2S, et tout particulièrement l'équipe du pôle biologie. Un immense merci à **Luz** et **Brice**, ingénieurs de recherche, pour leur soutien indéfectible et leur expertise précieuse, tant lors des expérimentations animales que pour les travaux en biochimie. Je remercie particulièrement **Cindy**, ancienne doctorante, pour tout ce que tu m'as appris, des Western Blot à la RT-qPCR, mais surtout pour la rigueur et la précision, indispensables à une recherche de qualité.

Un immense merci également **aux doctorants et anciens doctorants** du laboratoire M2S pour leur bonne humeur, leur convivialité et leur soutien. Bien que nos discussions n'aient pas toujours été strictement scientifiques, je vous suis reconnaissant pour les échanges enrichissants et les bons moments partagés ensemble.

Enfin, je remercie de tout mon cœur ma famille et mes amis, pour leur immense soutien tout au long de ce parcours. Je remercie tout particulièrement **mes parents, mes frères et ma sœur**, ainsi que **mes grands-parents**. Une mention spéciale va à ma compagne, **Claire-Marie**, pour m'avoir accompagné tout au long de cette aventure, pour avoir continué la vie à Rennes à mes côtés, toi qui adores le soleil du Sud, mais également pour le temps que tu as consacré à la relecture de ce travail. Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi.

Table des matières

Remerciements	4
Table des matières	6
Liste des abréviations	9
Liste des figures	13
Liste des tableaux	14
Introduction	15
Revue de la littérature	19
Chapitre I : Le cancer de la prostate	20
A - Epidémiologie du cancer de la prostate	20
1. Prévalence : incidence et taux de mortalité	20
2. Etiologie : Facteurs de risques.....	22
a. Facteurs de risques non modifiables (endogènes).....	22
b. Facteurs de risques modifiables (exogènes).....	23
3. Facteurs de prévention.....	25
B - Généralités sur le cancer de la prostate :	27
1. La glande prostatique :	27
a. Anatomie de la prostate	27
b. Rôle physiologique de la prostate.....	28
2. Développement du cancer de la prostate :	29
a. Physiopathologie du cancer de la prostate.....	29
b. La classification du cancer de la prostate	30
c. Hallmarks du cancer de la prostate.....	32
C – Symptômes et Diagnostic du cancer de la prostate	40
1. Les symptômes du cancer de la prostate.....	40
2. Diagnostic du cancer de la prostate :.....	41
D – Traitement du cancer de la prostate :	44
1. Cancer de la prostate localisé.....	44
2. Cancer de la prostate métastatique.....	46
3. Récidive et Résistance aux traitements	49
4. Soin de support.....	50
Chapitre II : L’activité physique et le cancer de la prostate	52
A – Généralités sur l’activité physique et le Cancer de la Prostate	52
1. Définition de l’Activité Physique	52

Table des matières

a. La fréquence.....	53
b. L'intensité.....	53
c. Le type.....	54
d. Le temps.....	54
2. La place de l'Activité Physique Adaptée :	54
3. Recommandations en termes d'activité physique	55
4. Freins à la pratique d'activité physique chez les patients atteints de cancer de la prostate	60
5. Télémédecine et CaP : une solution pour favoriser la pratique d'AP	61
B – Bénéfices physiologiques et psychosociaux de l'activité physique pour les patients atteints de cancer de la prostate :	62
1. Bénéfices psychosociaux	62
a. Dépression	62
b. Qualité de vie et fatigue liée au cancer.....	63
2. Bénéfices Physiques.....	66
a. Masse et force musculaire.....	66
b. Capacités cardio-respiratoires.....	68
C – Bénéfices de l'activité physique sur la survie et la croissance tumorale :	70
1. Preuves cliniques :	70
2. Preuves précliniques :.....	73
a. Les différents modèles précliniques de CaP	73
b. L'impact de l'Activité physique sur la croissance tumorale dans le cancer de la prostate	77
c. Activité physique et cancer : potentiels mécanismes d'action	78
d. Activité Physique et cancer de la prostate : limites des études précliniques.....	85
D – L'impact de l'activité physique sur les traitements anti-cancer :	87
1. Chirurgie.....	87
2. L'hormonothérapie.....	88
3. La radiothérapie.....	88
4. La chimiothérapie	90
5. L'immunothérapie	90
6. Combinaison de traitements anti-cancer :	92
Synthèse et objectif :.....	94
Protocoles expérimentaux.....	97
Expérimentations animales : lignées cellulaires cancéreuses et modèle animaux	98
Analyses moléculaires.....	100
Paramètres d'exercice à dominante aérobie proposés aux souris	103
Evaluation des capacités physiques des souris.....	105

Imagerie tissulaire avancée : immunohistochimie et cytométrie de masse	106
Test d'immuno-absorption lié à l'enzyme (ELISA)	107
Etude chez les patients atteints de cancer de prostate :.....	108
Résultats	115
Etude n°1: Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer: The importance of Physical Activity Modalities?	116
Etude n°2: Structured Treadmill Training as a Strategy to Mitigate Tumor Growth and Preserves Adipose Tissue and Muscle Strength in Prostate Cancer Models:.....	140
Etude n°3: Effects of Exercise Training on Immunotherapy Response in Prostate Tumor-Bearing Mice	170
Etude n°4: Feasibility of a Physical Activity Program by Telemedicine for Patients with Prostate Cancer Treated with Hormonal Therapy.....	200
Etude n°5: Investigating Exercise Interventions for Cancer Cachexia: Insights from a Preclinical Model of Pancreatic Tumor-Bearing Mice	229
Discussion	255
Conclusion	267
Références	269
Annexes	309

Liste des abréviations

ADN	Acide Déoxyribo Nucléique
ACSM	American College of Sports Medicine
AKT	Protein Kinase B
AMPKa	AMP-activate protein kinase alpha
AP	Activité Physique
APA	Activité Physique Adaptée
ARN	Acide RiboNucléique
α-SMA	alpha Smooth Muscle Actin
BAX	B-cell lymphoma-Associated X
Bcl2	B-cell lymphoma 2
Ca anti-PD1	Cancer et Traitement en Anti-PD1
CaCTL	Cancer Contrôle
CaET	Cancer et Entraînement sur Tapis roulant
CaET anti-PD1	Cancer et Entraînement sur Tapis roulant et Traitement en Anti-PD1
CAIX	Carbonic Anhydrase Isoform IX
CaP	Cancer de la Prostate
CaRT	Cancer Radiothérapie
CaRT-VWR	Cancer Radiothérapie et activité physique volontaire sur roue
CaVWR	Cancer et activité physique volontaire sur roue
CCAFU	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMI	Cytométrie de Masse en Image
CTLA4	Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated protein 4
EAPA	Enseignant en Activité Physique Adaptée
EAU	Association Européenne d'Urologie
EGF	Epidermal Growth Factors
ELISA	Dosage d'immuno-absorbion enzymatique

Liste des abréviations

ERK	Extracellular signal Regulated Kinase
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
ET	Entraînement sur Tapis roulant
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
FITT	Fréquence Intensité Temps Type
FLC	Fatigue Liée au Cancer
GSM	Grip Strength Meter
HAS	Haute Autorité de Santé
HUF-1a	Hypoxia Induced Factor-1 alpha
HIIT	High Intensity Interval Training
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IHC	Immunohistochimie
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IL-6	Interleukine-6
IL-7	Interleukine-7
IL-15	Interleukine-15
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP	International Society of Urological Pathology
LHRH	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MDSC	Cellules myéloïdes dérivées suppressives
MET	Metabolic Equivalent of Task
MT	Microenvironnement Tumorale
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
M2S	Mouvement Sport Santé
NK	Natural Killer

Liste des abréviations

O₂	Oxygène
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAP	Phosphatase Acid Prostatic
PARP	Poly ADP Ribose Polymérase
PDGFR-β	Plateled-Derived Growth Factor Receptor-β
PD-L1	Ligand de la Protéine 1 de mort cellulaire programmée
PDX	Patient Derived Xenograft
PD-1	Protéine 1 de mort cellulaire programmée
PIN	Lésion Néoplasique Intraépithéliale Prostatique
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PI3K	Phosphoinositide-3-Kinase
PSA	Antigène Spécifique de la Prostate
PSAD	Taux de PSA
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
PTEN	Phosphatase and Tension Homolog
QdV	Qualité de vie
STAND	Programme Standard
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
SPARC	Secreted Protein Acidic and Rich in Cytein
SV40-Tag	Simian Virus 40 large T antigen
TAMs	Tumor Associated Macrophages
TELE	Programme Télémedecine
TEM	Transition Epithéliale-Mésenchymateuse
TEP	Tomographie par Emission de Positions
TGF- β	Transforming Growth Factof Beta
TM6	Test de Marche de 6 minutes
TNM	Tumor Node Metastase
TRAMP	Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate
Treg	Lymphocyte T Régulateur

Liste des abréviations

TTM	Transtheoretical Model
TUNEL	Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick end Labeling
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WCRF	World Cancer Research Fund

Liste des figures

Figure 1: Différences géographiques du Taux d'incidence du CaP chez les hommes en 2020. (Globocan, Sung et al.,2021).....	20
Figure 2 : Différences géographiques du taux de mortalité du CaP chez les hommes en 2020. (Globocan, Sung et al.,2021).....	21
Figure 3: Physiologie de la prostate (Société canadienne du cancer).....	28
Figure 4: différentes étapes de la carcinogenèse du cancer de la prostate (adenocarcinoma latent = androgéno-sensible ; adenocarcinoma clinique = résistant à la castration), (adapté de Shen & Abate-Shen, 2010).....	29
Figure 5: Représentation des grades histologiques du CaP (Gleason, 1992).....	30
Figure 6 : classification TNM et classification d'Amico (Adapté de Salomon et al 2013).....	32
Figure 7: Les caractéristiques du cancer « hallmarks » selon Hanahan & Weinberg, 2000.....	33
Figure 8: Actualisation du modèle des hallmarks par Hanahan & Weinberg, 2011.....	33
Figure 9: Actualisation du modèle des hallmarks par Hanahan, 2022.....	34
Figure 10 : Stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif (Recommandation CCAFU, 2022).....	43
Figure 11: Effet de la pratique d'AP sur la QdV chez des patients atteints de cancer de CaP et patientes atteintes du sein, avec analyse des sous-groupes par type d'évaluation (Bates-Fraser et al., 2023).....	64
Figure 12: Effet de la pratique d'AP sur la fatigue liée au cancer du sein et au CaP (Bates-Fraser et al., 2023).....	65
Figure 13: Impact significatif d'une faible masse musculaire sur la mortalité chez des patients atteints de cancer. (Ca : Cancer ; LMM : Faible masse musculaire ; MA : cohorte saine) (Adaptée de Zhang et al, 2023).....	66
Figure 14: Impact de l'exercice physique sur les mécanismes impliqués dans l'atrophie musculaire associée au cancer (adapté de Tsitkanou et al., 2022).....	68
Figure 15: Fréquence de la réduction des capacités cardiorespiratoires (CRF Cardiorespiratory Fitness) chez les patients exposés à l'hormonothérapie (ADT : Androgen Deprivation Therapy) par rapport aux patients non exposés à l'hormonothérapie, atteints de CaP (J. Gong et al., 2020).....	69
Figure 16: Courbe de survie (Kaplan-Meier) en fonction du niveau d'AP concernant la mortalité spécifique au CaP (Friedeinreich et al., 2016).....	71
Figure 17: Résumé des rapports de risque pour les niveaux d'activité physique les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas avant et après le diagnostic et la mortalité spécifique au cancer par type de cancer (Friedenreich et al., 2020).....	71

Figure 18: Résumé des rapports de risque pour les niveaux d'activité physique les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas avant et après le diagnostic et la mortalité toutes causes confondues par type de cancer (Friedenreich et al., 2020)	72
Figure 19: Potentiels mécanismes intratumoraux et systémiques engendrés par l'AP dans le continuum du cancer (Ashcraft et al., 2016).....	79
Figure 20: Mécanismes directs et indirects des myokines induites par l'AP sur l'inhibition du cancer (Kim et al., 2021).	80
Figure 21: Influence de l'hypoxie tumorale sur la résistance à la radiothérapie et la chimiothérapie (Mitra et al., 2023)	89
Figure 22: Principales caractéristiques des tumeurs froides favorisant la résistance à l'immunothérapie en comparaison avec les tumeurs chaudes (Hapuarachi et al., 2020).....	91
Figure 23: Identification des mécanismes potentiellement engendrés par l'AP sur le TME, favorisant la réponse à l'immunothérapie (Fiuza-Luces et al., 2021).....	92
Figure 24: Séance d'APA à réaliser à domicile pour les patients atteints de CaP	112

Liste des tableaux

Table 1: Classification ISUP fondée sur le score de Gleason pour l'évaluation du CaP	31
Table 2: Résumé des recommandations pour les généralistes relatifs au dosage PSA (Gandaglia et al., 2019 ; CCAFU, 2022).	42
Table 3: L'activité physique : Intensité et repères (Rapport INCa, 2017).	53
Table 4: Recommandations d'AP pour les patients atteints de cancer	59
Table 5: Principaux modèles précliniques de CaP utilisés dans la recherche sur l'exercice et le cancer.	76
Table 6: résumé des différents modèles animaux mis en place	99
Table 7: Liste des anticorps utilisés pour le Western Blot :.....	100
Table 8: Listes et séquences des primers de souris utilisée pour la RT-qPCR.....	101
Table 9: Protocole d'accommodation sur tapis roulant :	103
Table 10: Echauffement des séances d'ET	103
Table 11: Evolution progressive du corps de séance de l'ET au cours du protocole expérimental	104
Table 12: Anticorps utilisés pour les analyses immunohistochimiques.....	106
Table 13: Marqueurs et anticorps marqués au métal, utilisés pour les analyses CMI.	107
Table 14: Composition des programmes STAND et TELE proposés aux patients atteints de CaP	108

Introduction

Introduction

L'Activité Physique (AP) occupe une place importante au sein des soins de support pour de nombreuses pathologies chroniques, comme le cancer. Les bienfaits de l'AP pour les patients atteints de cancer sont nombreux, faisant d'elle une stratégie thérapeutique non-médicamenteuse reconnue (INCa, 2017). En effet la pratique d'AP régulière agit favorablement sur différents paramètres psychosociaux liés à la maladie, tels que la fatigue liée au cancer, la dépression ou encore la qualité de vie (Benzo et al., 2023; Yuan et al., 2023; Gray et al., 2024), mais aussi sur les capacités physiques des patients à travers une amélioration des capacités cardiorespiratoires, de la masse et de la force musculaire (Newton et al., 2018; Houben et al., 2023). Il a également été démontré que l'AP régulière post diagnostic pouvait réduire la mortalité dans différents types de cancer, comme le cancer du sein, du poumon, du colon ou encore de la prostate (Friedenreich et al., 2020a). Afin de promouvoir et d'encourager la pratique de l'AP, des recommandations ont été élaborées, tant pour la population générale (Bull et al., 2020), que spécifiquement pour les patients atteints de cancer (Campbell et al., 2019). Cependant, ces recommandations peuvent présenter certaines limites, car elles englobent tous les types de cancers. Or, les effets de l'AP semblent varier considérablement selon le type de cancer.

Bien que les bienfaits de l'AP sur le cancer soient désormais largement reconnus, ses effets spécifiques sur la croissance tumorale et l'efficacité des traitements demeurent encore insuffisamment élucidés. Plusieurs études suggèrent que l'AP pourrait réduire la progression tumorale tout en renforçant l'efficacité de traitements comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore l'immunothérapie (Ashcraft et al., 2016, 2019). Dans le cadre du CaP, de nombreuses études précliniques ont été menées à cet égard. Cependant, les résultats demeurent controversés, en grande partie en raison des variations inter-protocoles, impliquant les modèles animaux, les lignées tumorales utilisées, ainsi que les différents paramètres d'exercice mis en œuvre. Dans ce contexte, il est crucial de poursuivre les recherches pour identifier les mécanismes sous-jacents à ces effets, déterminer les paramètres d'exercice optimaux, et approfondir la compréhension des interactions entre l'AP et les traitements anticancéreux.

Outre l'importance d'identifier les effets de l'AP sur le CaP et ses traitements, il est primordial d'augmenter l'engagement des patients dans cette pratique. En effet, seule une très faible proportion de ceux-ci atteint les recommandations en matière d'AP (Baumann et al., 2012; Keogh et al., 2013, 2014a; Galvão et al., 2015). Pour encourager l'adhésion et l'engagement à l'AP régulière, il est essentiel de proposer des programmes adaptés à leurs préférences (INCa, 2017), notamment des exercices de renforcement musculaire réalisables à domicile (Harrington et al., 2013). L'utilisation de la télémédecine pour offrir des programmes d'AP adaptés et personnalisés semble être une solution

pertinente, favorisant ainsi l'engagement des patients et permettant un suivi régulier de leur état de santé (Agochukwu et al., 2018; Kenfield et al., 2019; Corbel et al., 2022).

Dans ce contexte, le premier objectif de cette thèse est d'examiner l'effet d'exercices à dominante aérobie dans des modèles murins porteurs de tumeurs prostatiques humaines ou murines, à travers l'entraînement sur tapis ainsi que l'AP volontaire sur roue, et de déterminer la capacité de ce type d'exercice à moduler l'efficacité de l'immunothérapie. Le second objectif est d'évaluer la faisabilité de proposer un programme d'AP à domicile pour des patients atteints de CaP via la télémédecine, dans le but d'analyser les effets de cette prise en charge sur la progression de la maladie et les effets secondaires des traitements.



Revue de la littérature

Chapitre I : Le cancer de la prostate

A - Epidémiologie du cancer de la prostate

1. Prévalence : incidence et taux de mortalité

De nos jours, le CaP est le second cancer le plus répandu chez les hommes dans le monde, après le cancer du poumon (Bray et al., 2024). Le taux d'incidence de ce cancer a nettement augmenté lors de ces deux dernières décennies, passant de 1,1 million de nouveaux cas dans le monde en 2012 (Adeloye et al., 2016), à 1,46 million en 2022 (Bray et al., 2024). Cependant, cette incidence est différente en fonction des régions du monde. En effet, elle est plus importante dans les zones géographiques les plus développées, comme l'Amérique du Nord ou l'Europe (Figure 1), (Rawla, 2019 ; Sung et al., 2021)

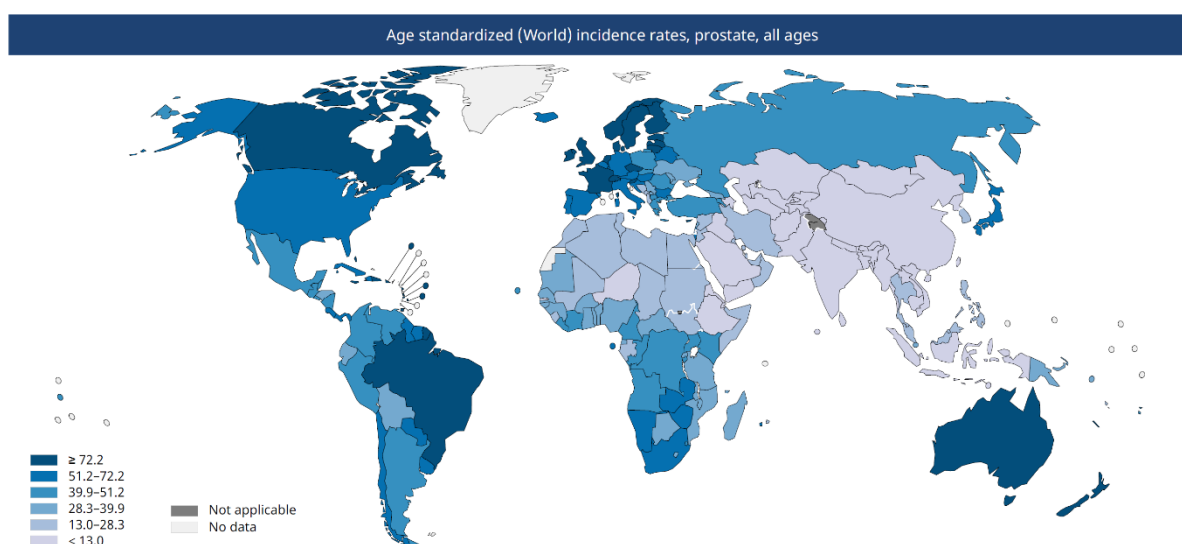


Figure 1: Différences géographiques du Taux d'incidence du CaP chez les hommes en 2020. (Globocan, Sung et al., 2021)

En France, le CaP est le premier cancer masculin en termes d'incidence, avec 59 885 nouveaux cas chaque année. Ce taux d'incidence, qui était en augmentation en France durant ces dernières décennies, tend désormais à se stabiliser. (INCa. 2019 ; Inserm, 2019).

Au-delà d'une prévalence très élevée dans le monde, le CaP engendre chaque année un grand nombre de décès. En 2022, il représente la 5^{ème} cause de décès par cancer chez les hommes dans le monde, avec une estimation de 396 792 décès par an (Bray et al., 2024). A l'instar de l'incidence, il est observé à l'échelle mondiale une légère augmentation du nombre de décès par CaP au cours du temps (Rawla, 2019). Comme la prévalence de ce cancer, son taux de mortalité varie en fonction des zones géographiques. En effet, les taux de mortalité sont plus élevés dans les pays plus pauvres et moins développés, contrairement à sa prévalence qui est plus importante dans les pays les plus développés

(Figure 2) (Sung et al., 2021). En France, le taux de mortalité est en diminution, comme dans la plupart des pays plus développés. Cela s'explique en grande partie par les avancées sur le plan thérapeutique. Néanmoins, le CaP demeure une des principales causes de décès par cancer chez les hommes, avec environ 8 000 décès par an en France (Inserm, 2019). Il est cependant important de prendre en compte le stade de la maladie au diagnostic. Ainsi, le taux de survie à 5 ans dans le cas d'un CaP non métastatique est d'environ 99% alors que dans le cas de maladie métastatique, elle est seulement de 30 % (Gondos et al., 2008).

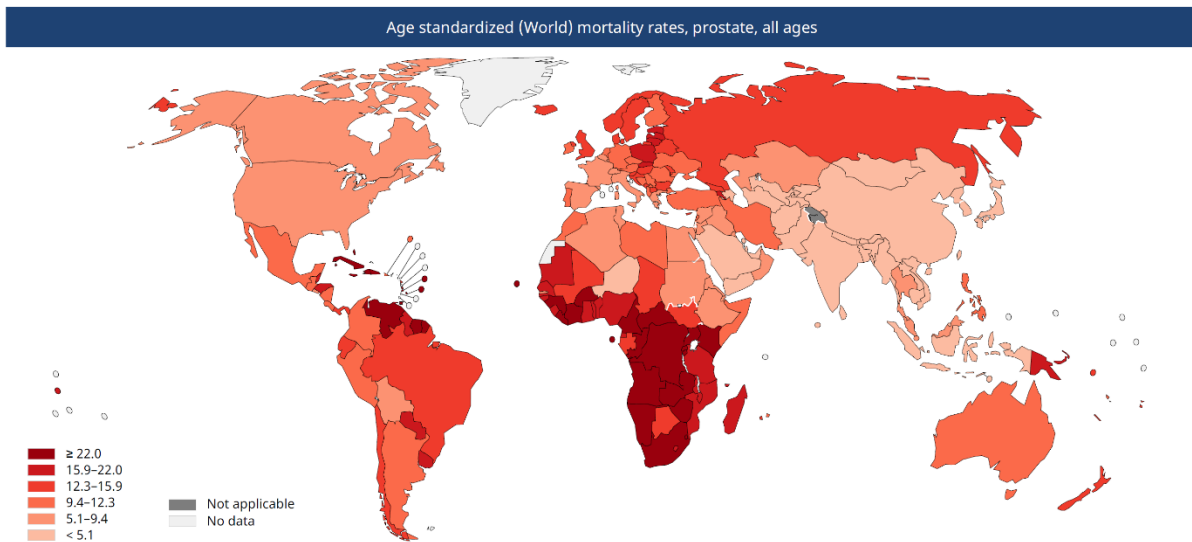


Figure 2 : Différences géographiques du taux de mortalité du CaP chez les hommes en 2020. (Globocan, Sung et al., 2021)

Globalement, l'augmentation de l'incidence et du taux de mortalité de cette maladie peut être due à l'accroissement démographique ainsi qu'au vieillissement de la population en lien avec l'augmentation de l'espérance de vie. Sa prévalence, particulièrement élevée dans les pays développés, reflète les facteurs de risque socio-économiques plus prononcés dans ces régions, notamment en ce qui concerne le mode de vie, caractérisé par une consommation accrue d'aliments riches en graisses et une augmentation de la sédentarité, bien que les preuves à ce sujet demeurent controversées. La principale explication semble résider dans les pratiques de dépistage, plus courantes dans ces pays, en particulier grâce à la mesure du PSA (Antigène Spécifique de la Prostate). La mortalité, plus importante dans les pays sous-développés s'explique quant à elle principalement par un moindre accès aux soins (Draisma et al., 2009 ; Defossez et al., 2019 ; Sung et al., 2021).

Le CaP représente donc un problème de santé publique d'ordre mondial, avec une très forte prévalence et un nombre de décès significatif chaque année.

2. Etiologie : Facteurs de risques

L'étiologie du CaP reste en grande partie méconnue. Néanmoins, quelques facteurs de risque ont pu être mis en évidence. Ces derniers ont été regroupés en deux catégories : (1) facteurs de risques non modifiables (endogènes), (2) et modifiables (exogènes). L'identification de ces facteurs de risques peut faciliter la détection des personnes à risques, et favoriser les changements de comportement afin de mieux prévenir la potentielle survenue de la maladie.

a. Facteurs de risques non modifiables (endogènes)

- L'âge :

La prévalence du CaP augmente de manière significative et proportionnellement avec l'âge, notamment après 50 ans, où le risque de développer la maladie se renforce considérablement. En France, l'âge moyen au moment du diagnostic du CaP est de 69 ans (Rawla, 2019 ; INCa, 2019). Ainsi, la probabilité de développer cette pathologie varie en fonction de l'âge, atteignant jusqu'à 9 % chez les hommes âgés de 60 à 69 ans, et s'élevant à 12,5 % pour ceux de plus de 70 ans (R. L. Siegel et al., 2018).

L'avancée en âge entraîne un déclin des concentrations circulantes des androgènes ainsi qu'une augmentation des œstrogènes. De nombreuses études ont souligné le rôle potentiel des hormones sexuelles dans l'apparition du CaP. Cependant, les processus sous-jacents sont encore inconnus (Bonkhoff & Berges, 2009; Midzak et al., 2009; Bonkhoff, 2018). A cela s'ajoutent les altérations de l'ADN lié au vieillissement, favorisant la perte de contrôle du cycle cellulaire et les perturbations de l'intégrité du tissu prostatique (Midzak et al., 2009).

Ces altérations hormonales, ainsi que le vieillissement cellulaire, font de l'âge l'un des principaux facteurs de risque du CaP.

- L'origine ethnique

Des disparités sur le risque de survenue d'un CaP ont été observées entre plusieurs populations issues d'origines ethniques différentes. Ainsi ce risque est augmenté dans la population noire. Au Royaume-Uni par exemple, les hommes ayant une couleur de peau noire, ont trois fois plus de risque de développer un CaP en comparaison avec la population blanche (Ben-Shlomo et al., 2008). Aux Etats Unis, le taux d'incidence dans la population Afro-américaine est 1.6 fois plus élevé par rapport aux Américains caucasiens (Noone et al., 2018). De plus, les populations d'origine noire-africaine sont susceptibles de développer des formes de CaP plus agressives (Rawla, 2019). A contrario, le risque de survenue d'un CaP est moindre dans la population asiatique (R. Siegel et al., 2014). Il est à noter cependant que le risque chez les asiatiques vivant aux Etats Unis est supérieur à celui de leurs

homologues vivant en Asie (Fournier et al., 2004). Cette différence au sein de population ethnique similaire suggère donc également l'influence de facteurs liées à l'environnement, au mode de vie et aux conditions socio-économiques (Hosain et al., 2011; I. Wu & Modlin, 2012).

- Les antécédents familiaux et les facteurs génétiques

Environ 20 % des patients atteints de CaP ont des antécédents familiaux, ce qui en fait l'un des principaux facteurs de risque de la maladie. Il a ainsi été identifié que le risque de développer un CaP est multiplié par deux lorsqu'un proche du premier degré est atteint (Fournier et al., 2004; Rawla, 2019). De plus, des antécédents familiaux de cancer du sein, cancer qui présente également une carcinogenèse hormono-dépendant tel que le CaP, peuvent également impacter le risque de survenue de CaP (Lamy et al., 2018). Ces formes familiales de cancer de la prostate sont principalement associées à des susceptibilités génétiques. Deux types d'hérédité jouent un rôle clé : l'hérédité monogénique et l'hérédité polygénique (CCAFU, 2022). Bien que plus rare, l'hérédité monogénique est mieux caractérisée, impliquant notamment des gènes comme *HOXB13* ainsi que des gènes de réparation de l'ADN tels que *BRCA2*, *BRCA1*, ou *ATM* (Oh et al., 2019; T et al., 2019). En revanche, l'hérédité polygénique, bien plus répandue dans les cas familiaux de CaP, est plus complexe à analyser. En effet, plus de 150 variants génétiques, dont l'influence varie selon les populations ethniques, ont été associés à une augmentation le risque de développer un CaP (Al Olama et al., 2014; F. R. Schumacher et al., 2018). L'importance de l'environnement et du mode de vie commun au sein de ces familles est également à considérer (Rawla, 2019).

b. Facteurs de risques modifiables (exogènes)

- L'alimentation

Certains aliments ont été identifiés comme favorisant la survenue de CaP, tandis que d'autre pourraient, au contraire, limiter ce risque. Un régime alimentaire qualifié d'Occidental (Western diet), riche en graisse et glucide et pauvre en végétaux, que l'on retrouve dans les pays plus développés, pourrait ainsi augmenter le risque de CaP (Llaverias et al., 2010; Mandair et al., 2014; Rawla, 2019). Ce type de régime serait associé à une augmentation du taux d'hormones sexuelles, à la formation de radicaux libres responsables de dommages sur l'ADN, ou encore à l'augmentation d'IGF-1 (Insulin Growth Factor-1) qui est un facteur de croissance. Ces mécanismes pourraient participer au risque de développer un CaP (Boyle et al., 2003). De plus, différents facteurs nutritionnels pourraient également favoriser la survenue de CaP, tel qu'un manque de lycopène, de vitamine D, Vitamine E, de Sélénium, ou encore des apports trop importants de Calcium (Pernar et al., 2018). Souvent associée à la Western Diet, une forte consommation de viande rouge pourrait également être impliquée (Rohrmann et al., 2007; Gibson et al., 2010). Transformée et cuite à des températures élevées, notamment au barbecue,

elle favoriserait la formation de composés N-nitrosés, pouvant endommager l'ADN via la production de radicaux libres (Kazerouni et al., 2001; Sinha et al., 2009). L'impact de l'alimentation sur le risque de CaP reste controversé et des études plus approfondies sont encore nécessaires pour valider ces pistes.

- L'obésité

L'obésité représenterait également un facteur de risque pour le CaP. Elle peut entraîner des modifications métaboliques, favoriser l'installation d'une insulino-résistance ainsi qu'une inflammation systémique, connues pour impacter l'initiation et la progression de CaP (Fuentes et al., 2013; Fujita et al., 2019). De plus, l'obésité pourrait augmenter le risque de développer des formes plus agressives de CaP (Moreira et al., 2015; Fujita et al., 2019). Une méta-analyse a ainsi mis en évidence une corrélation positive entre l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et le risque de mortalité liée au CaP ainsi qu'aux récurrences biochimiques (Cao & Ma, 2011).

- Les pesticides

De nos jours, les pesticides sont utilisés en abondance, principalement dans le domaine de l'agriculture. Outre les effets néfastes qu'ils peuvent engendrer sur la planète, une exposition prolongée aux pesticides peut engendrer des effets néfastes pour la santé, et plus particulièrement augmenter le risque de cancer, dont le CaP. Le chlordécone a ainsi été identifié comme facteur de risque de CaP. Ce dernier a été beaucoup utilisé entre les années 1970 et 1990 dans les Antilles Françaises, où le taux de CaP est très élevé. Cette molécule possède des propriétés hormonales cancérogènes, pouvant ainsi impacter la survenue de CaP (Mallick et al., 2005; Brureau et al., 2020). Il a été démontré qu'une exposition prolongée au chlordécone pouvait multiplier par trois le risque de récurrence biochimique de CaP après une prostatectomie (traitement chirurgical de CaP localisé).

- Le tabac

La consommation de tabac est un important facteur de risque pour la survenue de nombreux cancers. Concernant le CaP, les preuves restent limitées avec des résultats controversés (Huncharek et al., 2010). La consommation de tabac peut entraîner la formation de composés N-nitrosés, favorisant la formation de radicaux libres et ainsi impacter le risque de CaP (Pour, 1981; West, 2017). De plus, celle-ci peut entraîner des altérations au niveau des concentrations d'hormones sexuelles plasmatiques, pouvant, eux aussi, favoriser le risque de CaP (W. S. Dai et al., 1988). Différentes études ont démontré que les patients fumeurs atteints de CaP sont plus à risque de récurrence et de décès liés au cancer. (Huncharek et al., 2010; Kenfield, Stampfer, Chan, et al., 2011).

- L'inactivité et la sédentarité

L'inactivité physique se définit par l'incapacité à atteindre les niveaux d'AP recommandés pour la santé. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le seuil de l'inactivité est de 9 MET/h par semaine (Un MET : 3,5 mL d'O₂ par minute et par kg, c'est une dépense énergétique), soit environ 30 minutes d'AP modérée au moins 5 jours par semaine, ou 20 minutes d'AP à intensité élevée au moins 3 jours par semaine. Il a été prouvé que les personnes physiquement inactives sont 20 à 30 % plus exposées aux risques de décès en comparaison avec des personnes actives (Haileamlak, s. d.). A l'échelle mondiale, l'inactivité est responsable d'environ 7 % du diabète de type 2, de 10 % du cancer du sein et 10 % également du cancer du côlon (I.-M. Lee et al., 2012). En Europe, il a été reporté que 9 à 19% des cancers seraient liées à l'inactivité physique (Friedenreich et al., 2010). Cependant, aucune étude n'a prouvé que l'inactivité physique pouvait augmenter directement le risque de développer un CaP. Mais elle pourrait cependant augmenter la survenue d'autres facteurs de risque du CaP, comme par exemple l'obésité.

Au-delà de l'inactivité physique, un comportement sédentaire, se définissant comme « comportement éveillé caractérisé par une dépense énergétique inférieure à 1 MET, en position assise ou allongée » (Tremblay et al., 2017), augmente le risque de survenue de pathologies chroniques dont plusieurs types de cancer (A. V. Patel et al., 2019; Friedenreich et al., 2020). Tout comme l'inactivité physique, aucune étude n'a prouvé qu'un comportement sédentaire augmentait directement le risque de CaP. Cependant, la sédentarité favorise l'obésité et est souvent associée à une moins bonne hygiène de vie, pouvant accroître le risque de développer un CaP plus agressif (F. F. Berger et al., 2019).

Ainsi, les comportements sédentaires mais aussi l'inactivité physique peuvent indirectement impacter la survenue de CaP, et également impacter son agressivité.

3. Facteurs de prévention

- L'alimentation

A l'inverse du régime qualifiée « Western Diet », le régime dit Méditerranéen pourrait représenter un facteur de prévention du risque de CaP. Ce type de régime se définit par une alimentation plus légère, riche en fibre, fruits et légumes. Il réduit possiblement le risque de différents cancers (Schwingshackl et al., 2017). Cependant, malgré certaines études démontrant les effets bénéfiques de ce type de régime pour la prévention du CaP, ces résultats restent controversés (Schwingshackl et al., 2017; Cheng et al., 2019).

De plus, contrairement à un manque de vitamine E et de sélénium qui pourraient augmenter le risque de CaP, leur apport suffisant du fait de leurs effets antioxydants pourrait prévenir ce risque (Rock et

al., 2012; Cardenas & Ghosh, 2013; WCRF/AICR, 2018). La tomate, riche en lycopène, possède également des propriétés antioxydantes et semble pouvoir agir favorablement sur les récepteurs d'androgènes, connus pour avoir un rôle dans la cancérogenèse du CaP (van Breemen & Pajkovic, 2008; Erdman et al., 2009). Le thé vert, également connu comme puissant antioxydant, et fort présent dans le régime asiatique, pourrait également réduire le risque de CaP (Fujiki et al., 1998; Rawla, 2019).

Enfin, une supplémentation en pollen d'abeilles ou de propolis agit potentiellement sur le risque de CaP. Il est aujourd'hui connu que les abeilles possèdent un rôle important pour la biodiversité, mais semble aussi nous apporter des bénéfices pour la santé. En effet, le pollen d'abeille constitué de nectar floral, de pollen de fleur, d'enzymes et de sécrétions salivaires d'abeilles possèdent des vertus anticancer, qui semblent réduire la prolifération cellulaire et favoriser l'apoptose (Cicero et al., 2019; Tuoheti et al., 2020; Khalifa et al., 2021; Algethami et al., 2022). La propolis, quant à elle, est également produite par les abeilles grâce à la résine végétale et la cire, possède également des propriétés anticancer en agissant sur l'apoptose et la prolifération par son effet pro-immunitaire (Gogacz et al., 2022; Santiago et al., 2023).

L'impact de l'alimentation sur la prévention du risque de CaP reste controversé et des études plus approfondies sont encore nécessaires pour valider ces pistes.

- L'Activité Physique :

La pratique d'Activité Physique (AP) régulière représente un facteur de prévention pour de nombreux cancers, dont le cancer du côlon ou du sein avec un niveau de preuve désormais établi (A. V. Patel et al., 2019; Friedenreich et al., 2020). En effet, elle peut engendrer de nombreux bénéfices sur la santé et l'organisme, pouvant réduire le risque de cancer (INSERM, 2019). Concernant spécifiquement le CaP, l'AP ne semble pas représenter un facteur de prévention. En effet, différentes études ont mis en évidence que la relation entre la pratique d'AP et le risque de CaP était très faible (Grotta et al., 2015; F. Liu et al., 2018; A. V. Patel et al., 2019a; McTiernan et al., 2019). Cependant, elle pourrait diminuer le risque de développer des formes plus agressives de CaP (Hrafnkelsdóttir et al., 2015). De plus, elle pourrait impacter indirectement la survenue de CaP; de façon générale, la pratique d'AP s'accompagne d'une meilleure hygiène de vie, avec un régime alimentaire approprié et une faible, voire une absence de consommation de tabac et d'alcool. Pour finir, l'AP représente un fort moyen de prévention contre l'obésité, discuté comme un facteur de risque pour le CaP (Elagizi et al., 2020).

B - Généralités sur le cancer de la prostate :

1. La glande prostatique :

a. Anatomie de la prostate

La prostate est une glande exocrine pelvienne située sous la cavité péritonéale, en dessous la vessie et devant le rectum. Afin de remplir sa double fonction, urinaire et génitale, elle englobe le croisement entre l'urètre et les canaux éjaculateurs. Chez la population saine, sa taille est comparable à une châtaigne, soit environ 20 cm³ et pesant environ 20g. Avec l'âge et d'autant plus dans un contexte pathologique comme le CaP, sa taille va nettement augmenter (Seisen et al., 2012). Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études ont tenté d'établir l'organisation anatomique de la prostate. Durant le XXème siècle, le modèle de référence était celui de Lowsley et al., établi en 1915 (Lowsley, 1915), utilisant une description avec différents lobes prostatiques, jusqu'à l'apparition d'un nouveau modèle anatomique mis en place par McNeal et al., en 1968 (McNeal, 1968), modèle de référence encore utilisé aujourd'hui (Figure 3). La prostate se compose principalement de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire ainsi que de fibres musculaires lisses, composant 4 zones distinctes. Ces zones se distinguent par leurs caractéristiques anatomiques et histologiques ainsi que de leurs fonctions biologiques. La zone de transition, qui se trouve au centre, englobe l'urètre prostatique proximal par deux lobes avec, au centre, des glandes péri-urétrales. Environ 20 à 25 % des adénocarcinomes se forment dans celle-ci. La zone centrale constitue la base prostatique et est traversée par les canaux éjaculateurs. Cette zone est responsable de seulement 5 à 10% des CaP. La zone périphérique entoure la zone centrale ainsi que l'urètre prostatique distal, constitue l'apex de la prostate, et est le site de prédisposition de CaP dans 70% des cas. Ces trois premières zones représentent la région glandulaire de la prostate, dans laquelle nous retrouvons histologiquement une couche de cellules basales sous la membrane sécrétoire, des cellules endocrines et paracrines, ainsi que les canaux et les acini, mais avec des disparités histologiques entre chacune des trois zones. Enfin, la zone fibro-musculaire antérieure, est, comme son nom l'indique, constituée uniquement de fibres musculaires lisses et située sur la partie antérieure de la prostate (McNeal, 1988; Vandenbos et al., 2004; Crawford, 2009; Seisen et al., 2012; Randazzo & Grobholz, 2019).

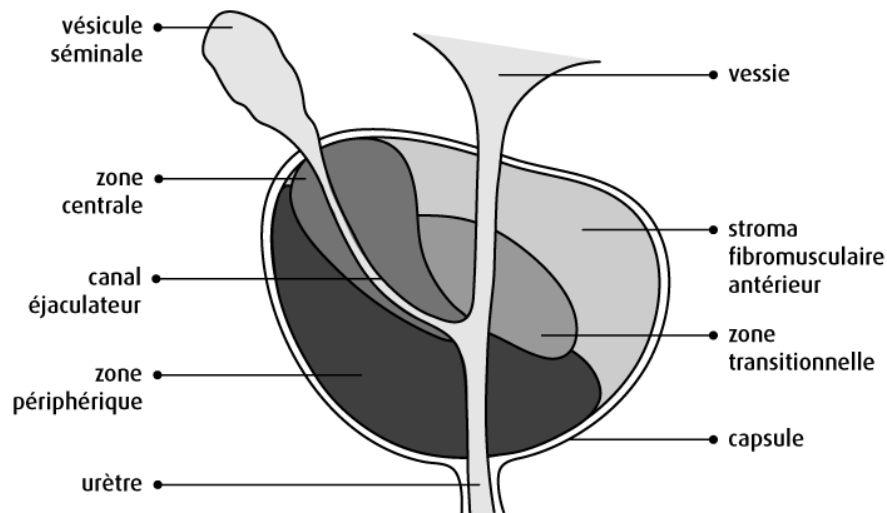


Figure 3: Physiologie de la prostate (Société canadienne du cancer)

Ainsi, la prostate, à travers ces quatre zones, se compose histologiquement de deux contingents principaux. Le contingent épithélial glandulaire constitué d'acini et de canaux secondaires, à l'origine de 95 % des cas de CaP avec des variations de fréquence en fonction des différentes zones dû aux disparités histologiques de chacune des zones de la prostate. Enfin, le contingent stromal, formés de fibres musculaires lisses, mais aussi de fibroblastes. Le tout, étant englobé par la capsule prostatique composé de collagène (Vandenbos et al., 2004).

b. Rôle physiologique de la prostate

La région glandulaire de la prostate comprend de nombreuses glandes acineuses, responsable de la production de liquide prostatique qui va composer 20 à 30 % de l'éjaculat. Le fluide prostatique participe alors grandement à la fertilité masculine. Ce liquide est composé d'acide citrique, de zinc, de spermine, de prostaglandines, d'enzymes PSA et PAP (Phosphatase Acid Prostatic) ou encore d'EGF (Epidermal Growth Factors). Ces composants ont un rôle important dans le contrôle de l'éjaculation et de la maturation du sperme. Les cellules musculaires lisses de la prostate vont interagir dans la miction, mais aussi contribuer dans l'expulsion des sécrétions prostatiques nécessaire à l'éjaculation. De plus, les cellules du stroma expriment fortement les récepteurs d'androgène, qui vont capter différentes hormones telles que la testostérone ou les œstrogènes afin de garantir une bonne homéostasie de la prostate (Abate-Shen & Shen, 2000; Shen & Abate-Shen, 2010; Verze et al., 2016; Randazzo & Grobholz, 2019).

2. Développement du cancer de la prostate :

a. Physiopathologie du cancer de la prostate

Les différentes zones de la prostate possèdent des propriétés histologiques et anatomiques différentes ; certaines d'entre elle seront plus favorables au développement de CaP. Tout d'abord, 95 % des CaP sont des adénocarcinomes d'origine glandulaire, avec comme point de départ les cellules sécrétrices des acini prostatiques. Parmi ces 95 % de CaP, 70 % se forment dans la zone périphérique, faisant d'elle le site de prédisposition de CaP. Le CaP peut prendre naissance dans la zone de transition et plus rarement dans la zone centrale. Cependant, plusieurs de ces zones peuvent être atteintes lors de l'avancée du cancer (McNeal, 1969; Vandenbos et al., 2004). La transformation maligne de la prostate se fait par un processus en plusieurs étapes (Figure 4). La phase d'initiation débute avec l'apparition de tissu néoplasique intraépithéliale prostatique (PIN), qui sont des lésions de bas grade (PIN1), ou de haut grade (PIN2 et PIN3). Ces lésions ne sont pas considérées comme cancéreuses. S'en suit la formation à proprement parler de l'adénocarcinome prostatique. Celui-ci sera dans un premier temps localisé. Lors de sa progression, le cancer va pouvoir envahir plusieurs zones prostatiques mais également les tissus avoisinants. Les principaux tissus avoisinants touchés sont le tissu adipeux périprostatique et les vésicules séminales dans un premier temps, puis en cas de lésion plus évoluée, la vessie et le rectum. Le cancer pourra également être à l'origine de métastases. Les principaux sites métastatiques sont les ganglions et les os, notamment du squelette axial. D'autres organes peuvent être le site de métastases tels que le foie ou les poumons. La transition épithélio-mésenchymateuse, est un processus promoteur de la formation de métastases, durant lequel les cellules perdent leurs caractéristiques épithéliales et acquièrent des caractéristiques mésenchymateuses (Vandenbos et al., 2004; Shen & Abate-Shen, 2010; Montanari et al., 2017; G. Wang et al., 2018).

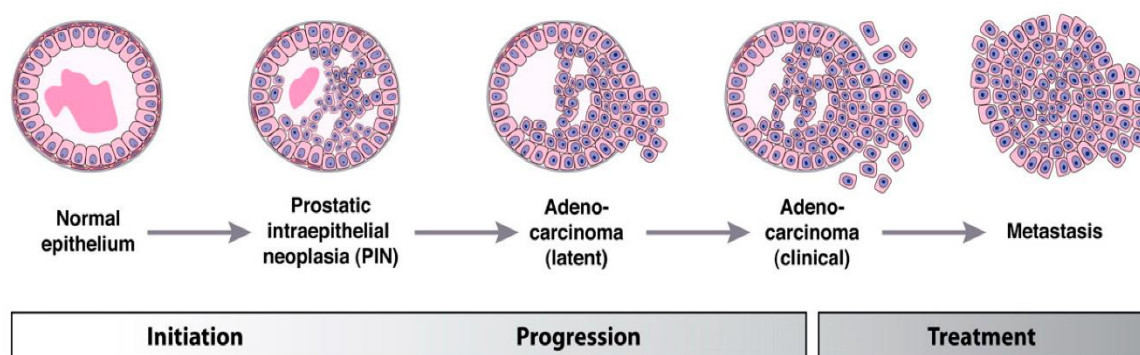


Figure 4 : différentes étapes de la carcinogénèse du cancer de la prostate (adénocarcinoma latent = androgéno-sensible ; adénocarcinoma clinique = résistant à la castration), (adapté de Shen & Abate-Shen, 2010)

b. La classification du cancer de la prostate

En pratique clinique, la biopsie prostatique permet dans un premier temps le diagnostic du CaP, mais permet également de déterminer l'agressivité du cancer et donc de proposer la mise en place d'une prise en charge adaptée pour le patient. En 1992, Gleason a mis en place un système de classification par grade pour évaluer l'agressivité du CaP. Ce dernier s'appuie sur les résultats anatomopathologiques de la biopsie prostatique. Cette classification de Gleason se base sur la différenciation des cellules tumorales. Un score de Gleason élevé se traduit par une faible différenciation des cellules représentant une forme plus avancée de CaP. Le score de Gleason repose sur les critères architecturaux présentés dans la figure 5, ci-dessous, allant du stade 1 (cellules bien différenciées) au stade 5 (cellules indifférenciées). Cependant, dû à la grande hétérogénéité des carcinomes prostatiques, les deux contingents les plus agressifs et les plus représentés sont étudiés et leurs scores additionnés, nous donnant un score sur 10. Les scores les plus élevés sont évocateurs d'une tumeur plus agressive et corrélés à la mortalité liée au cancer (Gleason, 1992). Ce score a été remplacé récemment par le score ISUP (International Society of Urological Pathology) allant de 1 à 5 avec une correspondance établie avec le score de Gleason résumé dans la table 1 ci-après.

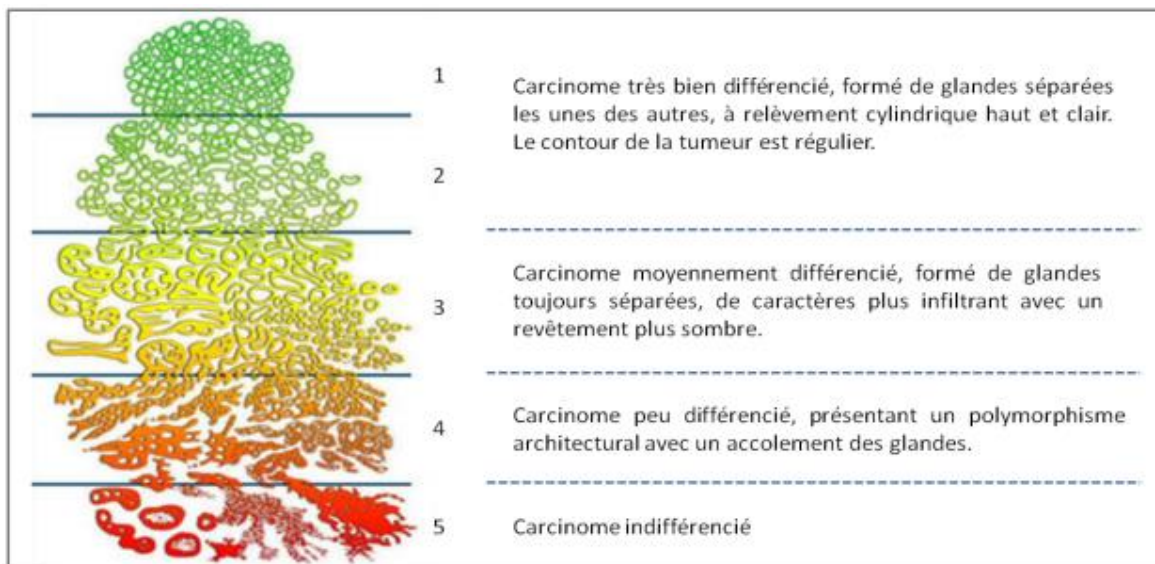


Figure 5: Représentation des grades histologiques du CaP (Gleason, 1992)

Table 1: Classification ISUP fondée sur le score de Gleason pour l'évaluation du CaP

Groupe ISUP	Score de Gleason
Groupe 1	6 : 3+3
Groupe 2	7 : 3+4
Groupe 3	7 : 4+3
Groupe 4	8 : 4+4
Groupe 5	9 ou 10

Parallèlement au score de Gleason, la classification TNM (Tumor, Node, Metastase) est utilisée pour évaluer l'extension locale, régional et métastatique. Cette classification est largement utilisée dans le domaine de l'oncologie, et s'emploie de manière systématique dans le cas de CaP. Chacune des trois lettres correspond à un item. Le T, pour Tumeur, renvoie à l'extension locale de la tumeur. Le N pour Node (ganglions), évalue l'atteinte des ganglions régionaux (pelvis) et le M pour les Métastases, évalue la présence de lésions métastatiques : ganglions métastatiques extra-pelviens, métastases osseuses ou viscérales (Salomon et al., 2013). La classification TNM est illustrée dans la figure 6 ci-dessous

Enfin, une troisième classification est utilisée en pratique clinique courante. Il s'agit de la classification d'Amico. Elle permet d'évaluer le risque de récurrence après traitement de CaP localisé. Elle s'appuie sur des caractéristiques biologiques (taux de PSA), cliniques (Stade T du cancer) et anatomo-pathologiques (Score de Gleason). L'évaluation du risque identifié à l'aide de cette classification permet de guider dans un premier temps le bilan d'imagerie afin d'évaluer la présence de métastase, puis dans un second temps, en cas de maladie localisée de guider la prise en charge thérapeutique adaptée (Salomon et al., 2013; Humphrey, 2017). La classification d'Amico est illustrée dans la figure 6.

Classification TNM 2010 du cancer de la prostate	
T Tumeur primitive	
❖ TX : tumeur primitive non évaluée	
❖ T0 : tumeur primitive non retrouvée	
❖ T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie	
▪ T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5	
▪ T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5	
▪ T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA	
❖ T2 : tumeur limitée à la prostate	
▪ T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins	
▪ T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes	
▪ T2c : tumeur atteignant les 2 lobes	
❖ T3 : extension au-delà de la capsule	
▪ T3a : extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale	
▪ T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale	
❖ T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)	
N Ganglions régionaux	
❖ NX : ganglions régionaux non évalués	
❖ N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale	
❖ N1 : atteinte ganglionnaire régionale	
❖ N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)	
Métastases à distance	
❖ MX : métastases à distance non évaluées	
❖ M0 : absence de métastase à distance	
❖ M1 : métastases à distance	
❖ M1a : atteinte des ganglions non régionaux	
❖ M1b : atteinte osseuse	
❖ M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse	
Classification pathologique (pTNM)	
❖ pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale	
❖ pT2 : tumeur limitée à la prostate	
▪ pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins	
▪ pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des 2 lobes	
Classification de D'Amico du cancer de la prostate localisé	
❖ Faible risque PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique T1c ou T2a.	
❖ Risque intermédiaire PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason 7 ou stade clinique T2b.	
❖ Risque élevé PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason > 7 ou stade clinique T2c.	

Figure 6 : classification TNM et classification d'Amico (Adapté de Salomon et al 2013)

c. Hallmarks du cancer de la prostate

Durant les différentes étapes d'initiation et de progression du CaP, les cellules tumorales acquièrent et développent différentes caractéristiques que l'on nomme « Hallmarks », et qui vont participer au développement tumoral. Au cours des 20 dernières années, l'identification de ces hallmarks a beaucoup évolué. En effet, dans les années 2000, Hanahan et Weinberg ont identifié six catégories de hallmarks qui orchestrent les différents processus de carcinogénèse. Ce premier modèle illustré dans la Figure 7 inclut (1) le maintien de la signalisation de prolifération, (2), la faculté d'échapper aux suppresseurs de croissance, (3) la résistance à la mort cellulaire programmée, (4) l'immortalité répliquative (5) l'induction d'angiogénèse et (6) l'activation de l'invasion et des métastases (Hanahan & Weinberg, 2000).

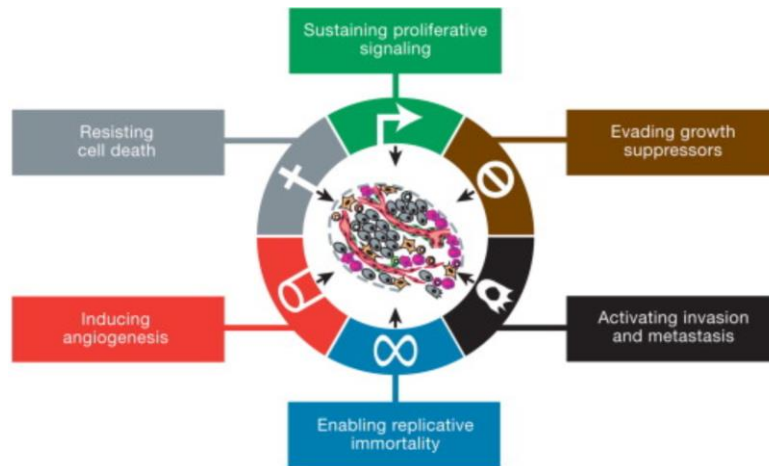


Figure 7: Les caractéristiques du cancer « hallmarks » selon Hanahan & Weinberg, 2000.

En 2011, une première actualisation de ces Hallmarks est proposée, toujours par Hanahan et Weinberg avec l'identification de 2 nouveaux hallmarks (Figure 8). On retrouve alors, en plus de ceux déjà identifiés en 2000, (7) les dérèglements du métabolisme cellulaire et (8) la capacité d'échapper à la destruction immunitaire. Ce nouveau modèle intègre aussi deux « caractéristiques habilitantes », qui sont des conséquences de l'état aberrant de la néoplasie, favorisant la progression tumorale, (9) l'inflammation liée à la tumeur et (10) l'instabilité et la mutation du génome (Hanahan & Weinberg, 2011).

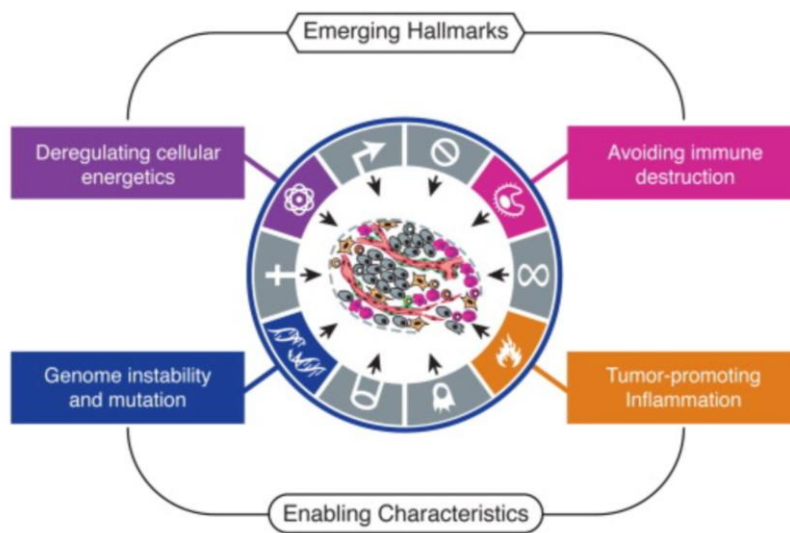


Figure 8: Actualisation du modèle des hallmarks par Hanahan & Weinberg, 2011.

Enfin, en 2022, Hanahan actualise à nouveau son modèle avec deux hallmarks supplémentaires (Figure 9), (11) le déverrouillage de la plasticité phénotypique et (12) la sénescence cellulaire. Mais aussi avec deux autres caractéristiques habilitantes, (13) la reprogrammation épigénétique sans mutation et (14) les microbiomes polymorphes (Hanahan, 2022).

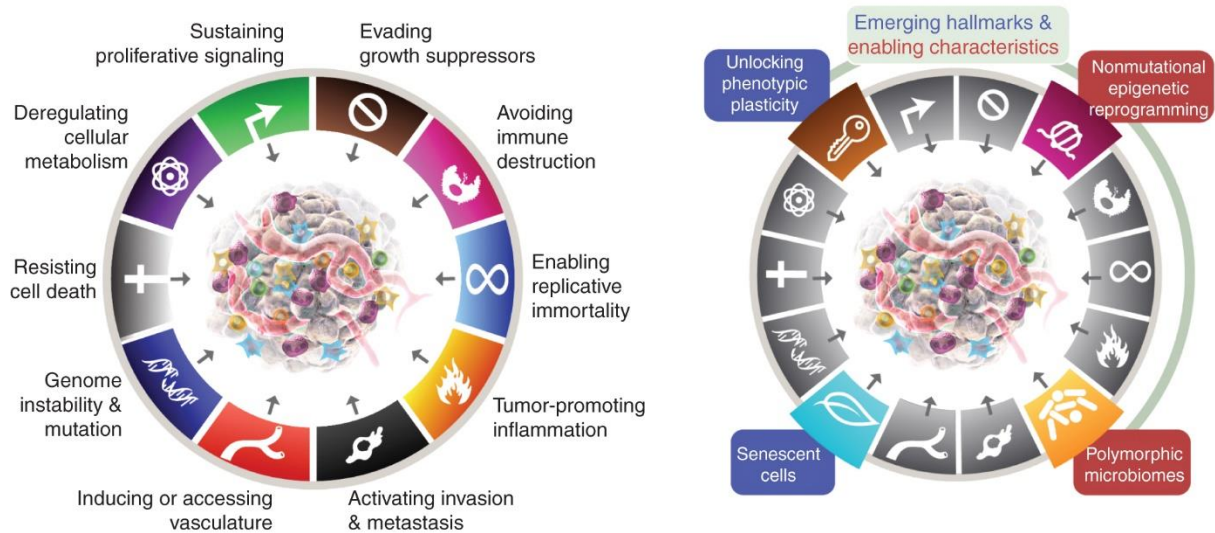


Figure 9: Actualisation du modèle des hallmarks par Hanahan, 2022.

(1) Maintien de la signalisation de prolifération

La prolifération des cellules cancéreuses est l'un des principaux facteurs de progression de la tumeur. Le maintien de cette prolifération est dû à l'augmentation des facteurs de croissance et des récepteurs associés par la tumeur, mais aussi à travers une réponse accrue à ces facteurs. Avec la progression du cancer, la tumeur peut aussi développer son propre signal de croissance, favorisant son développement sans signaux extra tumoraux, réduisant sa dépendance aux stimuli externes (Hanahan & Weinberg, 2000; Licciulli, 2022). Dans le cas du CaP, la voie des récepteurs aux androgènes, du facteur de croissance lié à l'insuline, mais aussi les récepteurs du facteur de croissance épidermique, vont être fortement augmenté, ce qui va favoriser la prolifération et la survie des cellules cancéreuses par l'activation de mécanismes moléculaires tels que la voie PI3K (Phosphoinositide-3-Kinase) ou encore la voie des MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) (Traish & Morgentaler, 2009; Formaggio et al., 2021a; Matsushita et al., 2022).

(2) Echappement aux suppresseurs de croissance

Dans le tissu sain, différents signaux antiprolifératifs se mettent en place pour stopper le cycle cellulaire, conduire à l'apoptose et maintenir l'homéostasie tissulaire (Hanahan & Weinberg, 2000; Licciulli, 2022). Dans le CaP, les principaux signaux qui permettent de réguler la croissance sont p53 et PTEN (Phosphatase and Tension Homolog), et sont qualifiés de suppresseur de tumeur de par leurs effets antiprolifératifs. Cependant, ils subissent souvent des mutations ou une inactivation qui permet à la tumeur d'échapper à ces suppresseurs de croissance. Lors de dommages sur l'ADN, p53 est stimulé et active les points de contrôle du cycle cellulaire, entraînant l'arrêt du cycle. Ainsi, dans un contexte de cancer comme le CaP, une mutation sur p53 le rend inactif sur le cycle cellulaire, favorisant la

prolifération des cellules tumorales (Wen et al., 2022; Khan et al., 2024). PTEN quant à lui agit sur la voie PI3K/AKT (proteine kinase B), qui peut réguler le cycle cellulaire, l'apoptose, la prolifération ou encore le métabolisme cellulaire. L'inactivation de PTEN entraîne donc la survie cellulaire avec une augmentation de la prolifération (Jamaspishvili et al., 2018). Ainsi, les mutations ou l'inactivation des suppresseurs de tumeur permettent à la tumeur de se développer.

(3) Résistance à la mort cellulaire programmée

La progression du nombre de cellules tumorales n'est pas seulement due à l'augmentation de la prolifération cellulaire, mais aussi à leurs capacités d'échapper à la mort cellulaire programmée, appelée apoptose (Hanahan & Weinberg, 2000; Licciulli, 2022). Pour cela, différents mécanismes peuvent se mettre en place dans la tumeur prostatique, comme un dérèglement de la balance entre des facteurs pro et anti-apoptotique, tels que BAX (B-cell lymphoma-associated X) et Bcl2 (B-cell lymphoma 2) respectivement (Catz & Johnson, 2003; McKenzie & Kyprianou, 2006). Une autre voie conduisant à l'apoptose peut être négativement régulée ; il s'agit de la voie des caspases. En effet, les caspases 9, 7 et 3 sont inhibées par des protéines inhibitrices d'apoptose dans le cas de CaP (McKenzie & Kyprianou, 2006). De plus, deux autres processus peuvent être impliqués dans la mort cellulaire ont été identifiés : l'autophagie et la nécrose. Bien qu'ils puissent engendrer la mort cellulaire, ils peuvent aussi promouvoir le développement tumoral. En effet, l'autophagie peut permettre aux cellules cancéreuses de survivre dans des conditions de stress, tandis que la nécrose, bien qu'elle engendre la mort cellulaire, va produire une forte réaction inflammatoire dans la tumeur qui va favoriser son développement. De plus, la présence de nécrose est associée à un CaP de haut grade (Chaabane et al., 2013; Epstein et al., 2016; S. Y. Lee et al., 2018). Ainsi, les tumeurs prostatiques, à travers différents mécanismes, parviennent à résister à la mort cellulaire, favorisant sa prolifération.

(4) Immortalité répliquative

Les cellules saines possèdent un potentiel de réplication et donc de prolifération limitée. Afin de pouvoir proliférer à l'infini, les cellules cancéreuses perdent leurs mécanismes de restriction, basée sur le raccourcissement des télomères. Ainsi, les cellules du CaP peuvent activer l'enzyme télomérase afin de maintenir une réplication illimitée. Cette réplication infinie va entraîner la formation de télomères extrêmement courts, pouvant engendrer des complications telles que la fusion de certains gènes, ou des mutations pouvant également promouvoir la croissance du cancer. Ainsi, les cellules du CaP sont capables de se répliquer à l'infini, entraînant une prolifération rapide des cellules cancéreuses (Hirashima et al., 2013; Graham & Meeker, 2017).

(5) Induction d'angiogénèse

Afin de favoriser son développement et répondre à la demande en nutriments et en énergie des cellules tumorales, la tumeur va développer son propre réseau vasculaire au sein de son micro-environnement. Cette angiogénèse est principalement due à une surexpression de la voie du facteur de croissance endothélial (VEGF) (Vaupel et al., 2001; Barker et al., 2015; O. Schumacher et al., 2021a). Cette angiogénèse contribue à la croissance tumorale, en permettant un apport en énergie et l'évacuation des déchets métaboliques. Cependant, ce nouveau réseau vasculaire, qui englobe la tumeur, est composé de vaisseaux désorganisés, tortueux et immatures, qui conduisent à une réduction et une discontinuité des flux sanguins. Ces vaisseaux, caractérisés par une perméabilité accrue, facilitent la propagation métastatique. Par ailleurs, cette altération s'accompagne d'une élévation de la pression du liquide interstitiel, entraînant une perfusion intermittente. Ainsi, lors de la progression du cancer, ces différents paramètres peuvent conduire à une importante hypoxie dans le micro-environnement tumoral, ce qui est associé à une forme de CaP plus agressive, favorisant la formation de métastases, et une résistance aux traitements (Stewart et al., 2010; O. Schumacher et al., 2021).

(6) Activation de l'invasion et des métastases

La formation de métastases repose sur les 5 premiers Hallmarks cités ci-dessus, et suit un processus en plusieurs étapes conduisant à l'invasion des tissus avoisinants par les cellules cancéreuses. Ce processus débute par la présence d'une néo-angiogénèse et d'une invasion locale, suivie par la migration des cellules tumorales dans la circulation vasculaire ou lymphatique pour atteindre d'autres tissus où elles se fixent et se développent. Pour cela, les cellules cancéreuses perdent leurs caractéristiques d'adhésion, deviennent plus mobiles et acquièrent la capacité de décomposer la matrice extra-cellulaire par des enzymes. Cela est réalisable en raison de l'altération de l'expression de certaines molécules tel que la E-cadhérine ou la matrice métalloprotéinase, entraînant alors la transition épithéliale-mésenchymateuse (TEM) et la dégradation de la matrice extracellulaire. Ainsi, le CaP peut, dans un premier temps, atteindre les tissus proches tels que la vessie ou le rectum, mais peut aussi atteindre des structures situées à distance : le plus souvent les os, et moins fréquemment les poumons ou le foie (Clarke et al., 2009; Y. Gong et al., 2014; Rycaj et al., 2017).

(7) Dérèglements du métabolisme cellulaire

Le développement tumoral nécessite une forte consommation énergétique. Afin de répondre à cela et de favoriser la croissance du cancer, les cellules cancéreuses vont adapter et modifier leur métabolisme (Hanahan & Weinberg, 2011; Licciulli, 2022). Les cellules saines de la prostate, produisent beaucoup de citrate, utile dans sa fonction de glande. Il est produit suite au cycle de Krebs, lui-même

régulé et inhibé lorsqu'il y a accumulation de citrate, par le zinc. Dans un contexte de CaP, les taux de zinc sont bas, entraînant une forte sollicitation du cycle de Krebs afin de produire de l'énergie pour la cellule cancéreuse. De plus, chez les CaP avancés, il y a une forte augmentation du métabolisme glycolytique, avec une augmentation des enzymes et transporteurs clés pour ce processus, tel que la lactate-déshydrogénase. La progression du cancer peut aussi entraîner une augmentation de la synthèse des acides gras et de la glutaminolyse, favorisant le développement tumoral (Cardoso et al., 2021). Enfin, pour les cas les plus avancés de CaP métastatique, les cellules malignes du CaP peuvent développer une très forte augmentation de la glycolyse aérobie, que l'on appelle Warburg Effect (Twum-Ampofo et al., 2016; Cutruzzolà et al., 2017). Ce processus permet de produire de l'énergie très rapidement, par la libération de pyruvate, converti ensuite par la lactate-déshydrogénase en lactate, qui servira de source d'énergie pour la cellule. Une accumulation de lactate favorise le développement du CaP et engendre potentiellement des métastases (Cardoso et al., 2021). De plus, cette consommation accrue de glucose dans le microenvironnement et intracellulaire pourrait impacter la réponse à certains traitements comme la chimiothérapie (Biernacka et al., 2013), tel que démontré dans le cas du cancer du sein (L. Zeng et al., 2010).

(8) Capacité d'échapper à la destruction immunitaire

Certains cancers développent un microenvironnement tumoral (MT) qui les qualifie de tumeur chaude, avec une bonne densité et infiltration de cellules immunitaires et la présence de lymphocytes T activés. Ce type de tumeur est de meilleur pronostic et répond mieux aux traitements tels que l'immunothérapie. Cependant, le CaP est qualifié de tumeur froide ; contrairement aux tumeurs chaudes, les tumeurs prostatiques sont peu infiltrées en cellules immunitaires (Rodallec et al., 2018; Duan et al., 2020). En effet, le CaP va développer des stratégies afin d'échapper au système immunitaire, ce qui favorise sa progression. Pour cela, peut être observé la formation d'un MT immunosuppresseur dû à différentes cellules présentes dans les tumeurs froides : des lymphocytes T régulateurs, des macrophages pro-tumoraux, des cellules myéloïdes dérivées suppressives ainsi que des fibroblastes. Ces différentes cellules expriment et sécrètent des molécules favorisant l'immunosuppression, telles que le facteur de croissance TGF-Bêta, le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et son ligand (PD-L1) ou encore l'adénosine et différentes interleukines. Ces cellules et facteurs immunosuppresseurs inhibent l'activation des cellules immunitaires tels que les lymphocytes T ou les cellules NK (Natural Killer), réduisant alors la réponse immunitaire et favorisant le développement tumoral. De plus, cela s'accompagne d'une très faible infiltration de cellules immunitaires, dû aux caractéristiques vasculaires du MT (Melo et al., 2021; Stultz & Fong, 2021; Lautert-Dutra et al., 2024).

(9) Inflammation liée à la tumeur

Bien que la présence d'inflammation puisse traduire l'activité du système immunitaire, il est aujourd'hui reconnu que l'inflammation associée à la tumeur possède un effet paradoxal, favorisant la progression du cancer (Hanahan & Weinberg, 2011).

De plus, l'inflammation contribue au développement des différents hallmarks du cancer. En effet, elle peut impacter les facteurs de croissance, de survie ou pro angiogénique et favorise également la migration cellulaire et la formation de métastases (Coussens & Werb, 2002; Rigamonti & Bellone, 2012). Il a également été mis en évidence que l'inflammation possède un rôle dans la progression du CaP, et notamment dans la configuration en tumeur froide, avec une faible infiltration de cellule immunitaire et l'accumulation de cellules immunosuppressives telles que les MDSC (Cellules myéloïdes dérivées suppressives) (Gabrilovich & Nagaraj, 2009; L. Huang et al., 2022). L'inflammation peut aussi engendrer du stress oxydatif par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), pouvant alors causer des dommages ou des mutations sur l'ADN et entraîner des complications (Kay et al., 2019).

(10) Instabilité et mutation du génome

L'instabilité ainsi que les mutations du génome représentent une autre caractéristique liée au cancer et favorisent le développement des autres hallmarks. La mutation du génome peut être entraînée par une sensibilité accrue aux agents mutagènes et des défaillances dans le système de surveillance, qui a pour rôle de contrôler l'intégrité du génome et d'obliger les cellules génétiquement endommagées à entrer en apoptose ou en sénescence. L'un des principaux agents qui participe à ce système de surveillance est le gène p53, surnommé le Gardien du génome, mais qui est aussi connu pour subir des mutations en cas de CaP. Ainsi, les différents gènes gardiens, qualifiés de suppresseur de tumeur, vont avoir différents rôles, tels que la détection des dommages sur l'ADN et l'activation des processus de réparation, l'inactivation et l'interception des cellules mutagènes avant qu'elles ne produisent de dommage sur l'ADN. Comme pour P53, des mutations sur ces gènes gardiens impliqués dans ces différents processus de défense vont promouvoir le développement tumoral (McKenzie & Kyprianou, 2006; Hanahan & Weinberg, 2011). Les principaux agents mutagènes dans le CaP sont les ERO, qui, couplés à des défaillances dans le système de surveillance, vont altérer le génome et favoriser la croissance du cancer (Kumar et al., 2008; Khandrika et al., 2009).

(11) Déverrouillage de la plasticité phénotypique

Dans les tissus sains, les cellules acquièrent une différenciation terminale afin de garantir leur fonction et l'homéostasie du tissu. Lors de ce processus, les cellules cessent de croître, et cela de manière définitive. Ce phénomène est ainsi antiprolifératif. Les cellules cancéreuses développent la capacité

d'échapper à cet état de différenciation terminale, c'est ce que l'on nomme déverrouillage de la plasticité phénotypique, afin de proliférer et contribuer à la pathogenèse du cancer. Ainsi, les cellules cancéreuses possèdent la capacité de changer d'identité pour proliférer, selon trois processus : la dédifférenciation, soit le fait de revenir à un état proche d'une cellule progénitrice, le blocage de la différenciation, lorsque la cellule est issue d'une cellule progénitrice indifférenciée ou encore la transdifférenciation, qui est la capacité d'acquérir des caractéristiques non associées à leurs cellules d'origines (Hanahan, 2022; Licciulli, 2022). Ainsi, à travers ces trois processus, les cellules cancéreuses échappent à la différenciation terminale, leur permettant de continuer à proliférer.

(12) Sénescence cellulaire

La sénescence cellulaire est un mécanisme irréversible de l'arrêt de la prolifération cellulaire, identifié comme mécanisme de protection pour un maintien de l'homéostasie tissulaire et complémentaire à l'apoptose. La sénescence produit l'arrêt du cycle cellulaire, entraînant des modifications morphologiques et métaboliques de la cellule, ainsi que l'activation d'un phénotype sécrétoire associé à la sénescence, avec une libération de différentes chimiokines, cytokines et de protéase. La sénescence se produit lorsqu'il existe des conditions de stress ou par la présence de dommage sur l'ADN principalement (Gorgoulis et al., 2019; Birch & Gil, 2020). Durant de nombreuses années, elle était identifiée comme un mécanisme de protection contre la prolifération et le développement tumoral. Cependant, de plus en plus de preuves ont mis en évidence que, dans certains contextes, les cellules sénescents peuvent stimuler le développement de la tumeur et favoriser sa progression. Cela est dû à la libération de molécules lors de l'activation du phénotype sécrétoire. Les molécules libérées et transmises de manière paracrine aux cellules cancéreuses avoisinantes peuvent déclencher des voies de signalisations et favoriser le développement de hallmarks, tels que la prolifération des cellules cancéreuses, l'échappement à l'apoptose, l'angiogenèse ou encore la stimulation de l'invasion et des métastases (S. Lee & Schmitt, 2019; B. Wang et al., 2020; Hanahan, 2022).

(13) Reprogrammation épigénétique sans mutation

Outre les mutations génétiques que peuvent engendrer le cancer, le génome peut aussi être impacté et altéré par des modifications épigénétiques sans mutation. Les modifications épigénétiques ont été identifiées comme promoteur des hallmarks du cancer, jouant alors un rôle dans l'initiation du cancer et sa progression. Les modifications épigénétiques entraînent des altérations sur l'expression des gènes sans en modifier l'ADN. Les principaux mécanismes de ces modifications sont la méthylation de l'ADN, la modification des histones et l'expression des micro-ARN (Nebbio et al., 2018; Hanahan, 2022). La méthylation de l'ADN se fait par l'addition d'un groupe méthyle sur le résidu cytosine, modifiant alors l'expression des gènes. Une hypométhylation inhibe leur expression, tandis qu'une

hyperméthylation l'augmente (Y. Zeng & Chen, 2019). La modification des histones se fait par une acétylation, une méthylation ou une phosphorylation des histones pouvant augmenter ou réprimer l'expression des gènes (Audia & Campbell, 2016; Torres et al., 2016). Les micro-ARN sont quant à eux de petits ARN non-codants, mais qui peuvent réguler l'expression de différents gènes, et notamment des gènes impliqués dans la progression cancéreuse (Nebbio et al., 2018).

Ces modifications génétiques sans mutation et sans atteinte de l'ADN peuvent alors avoir des répercussions sur le développement du cancer.

(14) Microbiomes polymorphes

Les micro-organismes qui composent les microbiomes sont indispensables à la santé et au bien-être de l'homme. Une faible diversité du microbiome peut être associée à l'apparition de diverses maladies telles que le diabète, l'obésité, des maladies inflammatoires de l'intestin ou encore des allergies (Thomas et al., 2017). De plus, il est aujourd'hui mis en évidence que la variabilité polymorphique des microbiomes peut impacter le développement de cancer. En effet, les microbiomes polymorphes, qu'ils soient dans le colon, d'autres muqueuses ou bien directement au sein de la tumeur, peuvent apporter des effets protecteurs ou délétères sur le cancer, en impactant le développement des hallmarks (Helmink et al., 2019; Hanahan, 2022).

C – Symptômes et Diagnostic du cancer de la prostate

1. Les symptômes du cancer de la prostate

Le CaP possède une évolution lente avec peu ou pas de manifestations cliniques pour des stades précoces. En effet, le CaP se développe majoritairement en périphérie de la glande prostatique avant d'atteindre les autres zones. Le CaP peut donc rester asymptomatique pendant de nombreuses années. Cependant, avec la progression de la maladie, différents symptômes peuvent se manifester chez les patients, notamment lorsque la tumeur vient comprimer l'urètre au sein de la glande prostatique, ce qui peut engendrer des troubles urinaires ou d'autres symptômes génito-urinaires (Martin et al., 2008; Merriel et al., 2018).

Les troubles urinaires se caractérisent par l'incapacité à uriner de manière normale. Ils peuvent se traduire de différentes manières. Il peut être observé des symptômes de la phase de vidange tels que la dysurie, un jet faible ou des symptômes de la phase de remplissage avec une augmentation de la fréquence des mictions (pollakiurie diurne, pollakiurie nocturne) ou des envies urgentes (urgentes). Nous pouvons aussi retrouver d'autres symptômes génito-urinaires comme la présence d'hématurie (Gan et al., 2015) ou des dysfonctionnements érectiles (W.-Y. Lin et al., 2017). Ces troubles urinaires fréquents avec l'âge ne sont pas forcément en lien avec le CaP mais la conséquence d'une autre

pathologie concomitante relativement fréquente : l'hypertrophie bénigne de la prostate. (Martin et al., 2008; Merriel et al., 2018).

Avec la progression du CaP, et notamment l'apparition de métastases, il peut être observé une altération de l'état général, avec une diminution des capacités physiques ainsi que l'installation d'une fatigue chronique liée au cancer, et qui ne s'estompe pas avec le repos. Ces différents symptômes vont avoir de fortes répercussions sur la qualité de vie (Galvão et al., 2018; Newton et al., 2018; Randall et al., 2019). Les métastases, en particulier osseuses, peuvent provoquer des douleurs locales très invalidantes ainsi que des événements osseux graves tels que des fractures. Une étude a révélé qu'environ 90 % des patients décédés d'un CaP métastatique présentaient des métastases osseuses (Bubendorf et al., 2000). Celles-ci affectent principalement les os du squelette axial, notamment les côtes, le bassin et la colonne vertébrale. Les métastases osseuses perturbent l'équilibre entre ostéoclastes et ostéoblastes, essentiels au maintien de l'intégrité osseuse, entraînant ainsi des douleurs sévères et une fragilité osseuse accrue (Wong et al., 2019).

2. Diagnostic du cancer de la prostate :

Il est aujourd'hui établi que le risque de CaP augmente progressivement après 50 ans. Ainsi, afin de détecter la formation de CaP à un stade précoce où il est le plus souvent asymptomatique, il est proposé aux hommes avec une espérance de vie de plus de dix ans de réaliser dès 50 ans deux examens régulièrement : le toucher rectal et le dosage du PSA. Ces derniers peuvent aussi être réalisés à l'apparition de symptômes pouvant être liés à la pathologie, notamment des troubles urinaires (CCAFU, 2022).

La détection du CaP se déroule alors en plusieurs étapes, en débutant donc par le toucher rectal et un dosage de PSA. La position de la prostate en avant du rectum permet au médecin de réaliser un toucher rectal afin de palper la face postérieure de la prostate à travers la paroi du rectum. Le clinicien analyse alors la forme et la taille de la prostate, ainsi que la présence d'irrégularité ou d'anomalie. Cependant, la présence d'une taille ou d'une forme anormale de la prostate identifiée suite au toucher rectal ne signifie pas systématiquement la présence d'un cancer. Et, à l'inverse, l'absence d'anomalie lors de cet examen n'exclut pas systématiquement la présence d'un CaP. A lui seul le toucher rectal semble donc insuffisant pour la détection de tous les CaP notamment au stade précoce. Il est donc recommandé de compléter la démarche diagnostique (Grozescu & Popa, 2017; Merriel et al., 2018).

Le PSA est une glycoprotéine produite par la glande prostatique, ayant pour fonction de liquéfier et ainsi fluidifier le liquide séminal, favorisant la migration des spermatozoïdes. De manière physiologique une faible dose de PSA est en circulation dans les voies sanguines. Une élévation du taux de PSA peut alors être un indicateur de pathologies. Cette élévation provient d'une rupture de la membrane basale

des cellules épithéliales de la glande. Cet événement peut avoir lieu dans le cas de CaP, mais aussi par la présence d'une hypertrophie bénigne de la prostate, d'une prostatite ou suite à une manipulation de la prostate. De plus, le taux de PSA dans le sang augmente également avec l'avancée en âge. Ainsi, le taux du PSA sanguin nécessite une interprétation minutieuse en tenant compte de la situation clinique. Afin d'aider à l'interprétation, le médecin est invité à renouveler le dosage à plusieurs semaines d'intervalles, afin d'évaluer la cinétique. Si le taux est toujours élevé, voire en augmentation, la démarche diagnostique se poursuit (Pezaro et al., 2014; Saini, 2016; Grozescu & Popa, 2017; Fondation ARC, 2018). Le dosage du PSA pose cependant différents problèmes. En effet, ce marqueur, n'étant pas totalement spécifique au CaP peut conduire de nombreux hommes dans une démarche diagnostique alors qu'ils ne sont porteurs d'aucune pathologie. Par ailleurs, il peut conduire au diagnostic de CaP à des stades très précoces et au potentiel évolutif très lent, dont l'impact réel sur la mortalité est discuté. Se pose ainsi le problème du surdiagnostic et du surtraitement potentiel. Dans ce contexte, d'autres biomarqueurs sont étudiés afin d'améliorer la démarche diagnostique du CaP (Saini, 2016; Porzycki & Ciszkowicz, 2020).

Ainsi, afin de limiter les risques de surdiagnostic et de surtraitement, des recommandations concernant la détection du CaP par dosage du PSA ont été émises par l'Association Européenne d'Urologie (EAU) et complétées par le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU). Ces recommandations sont résumées dans la table 2 ci-dessous (Gandaglia et al., 2019; CCAFU, 2022).

Table 2: Résumé des recommandations pour les généralistes relatifs au dosage PSA (Gandaglia et al., 2019 ; CCAFU, 2022).

Dépistage conseillé :	Proposer un toucher rectal et un dosage du PSA après une information claire aux hommes asymptomatiques ayant une espérance de vie de plus de +15 ans (environ 71 ans).
Groupes à risque :	Hommes de plus de 50 ans Hommes de plus de 45 ans avec des antécédents familiaux de CaP, ou d'origine africaine. Hommes de plus de 40 ans porteurs de la mutation BRCA2
Fréquence de dépistage	Tous les deux ans Tous les 8 ans (4 ans selon le CCAFU) si le risque est faible (PSA < 1 ng/mL à 40 ans ou < 2 à 60 ans).
Anomalie nécessitant un avis urologique	Toute anomalie au toucher rectal ou un PSA > 2 ng/mL (seuil de 4 pour le CCAFU).
Confirmation du dosage PSA :	Si le premier dosage est entre 3 et 10 ng/mL, redoser le PSA après un minimum de 2 semaines.

En cas de détection d'une anomalie de la prostate lors du toucher rectal ou d'un taux élevé de PSA, la démarche diagnostique se poursuit par la réalisation d'une IRM prostatique (Imagerie par Résonance Magnétique). Cet examen permet d'évaluer la taille de la prostate, d'identifier la présence d'anomalies sur la prostate et de guider la réalisation de biopsies prostatiques. La stratégie diagnostique basée sur l'IRM, illustrée ci-dessous (Figure 10), repose sur la densité du PSA (PSAd = Taux de PSA / Volume de la prostate) et sur le score PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) obtenu à l'issue de l'IRM. Dans certains cas, cette stratégie permet de mettre fin aux investigations, notamment en l'absence d'anomalie de signal prostatique et si la densité du PSAd est inférieure à 0,15 ng/ml/ml. (CCAFU, 2022).

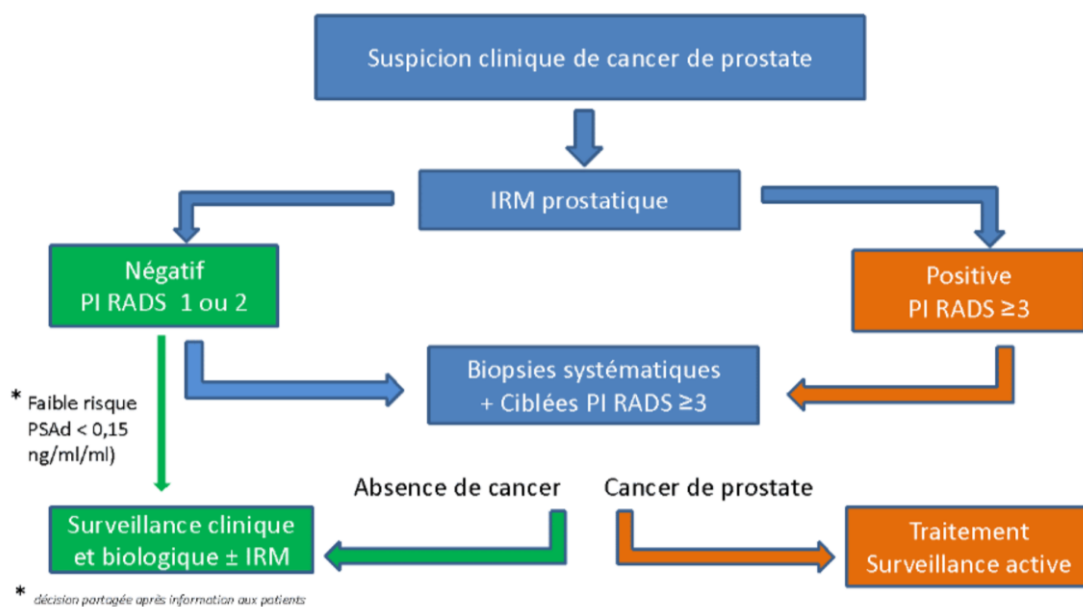


Figure 10 : Stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif (Recommandation CCAFU, 2022)

En cas d'anomalie prostatique sur l'IRM, de densité élevée du PSA ou de forte suspicion de CaP au toucher rectal, la démarche diagnostique du CaP est complétée par la réalisation de biopsies prostatiques. Elles représentent un moyen fiable et précis de confirmer la présence de CaP. La biopsie prostatique s'effectue sous anesthésie locale, à l'aide d'une aiguille spécifique, par voie rectale ou transpérinéale, sous guidage échographique. Des biopsies sont réalisées dans la zone suspecte en IRM ainsi que dans différentes zones de la prostate. Suite au prélèvement, un médecin anatomopathologiste réalise une analyse des tissus récupérés afin d'identifier la présence de CaP, mais également d'étudier, en cas de cancer, son agressivité selon le score de Gleason ou ISUP. Dans les cas où la première série de biopsies ne révèle pas de présence de cellule cancéreuse, d'autres biopsies pourront être réalisées si la suspicion de cancer reste élevée (Grozescu & Popa, 2017; Humphrey, 2017; Ku et al., 2019).

Si les biopsies prostatiques permettent d'établir un diagnostic du CaP, différents examens complémentaires sont susceptibles d'être réalisés afin d'analyser l'étendue du cancer, son extension loco-régionale ainsi que la présence de métastases. Les différents examens complémentaires qui peuvent compléter le diagnostic sont l'IRM pelvienne (si elle n'a pas été réalisée en même temps que l'IRM prostatique), le scanner ainsi que la scintigraphie osseuse ou plus récemment le TEP (Tomographie par Emission de Positions) au PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) (INCa, 2017; Fondation ARC, 2024).

Ainsi, le diagnostic d'un cancer de la prostate comporte plusieurs étapes, en débutant par la réalisation du toucher rectal lors d'un examen clinique et d'un dosage de PSA sérique. En fonction des résultats de ces derniers, ils peuvent être suivis d'une IRM prostatique à la recherche d'anomalie prostatique sur cette imagerie. S'y associera, le plus souvent en cas d'anomalie, des biopsies prostatiques qui porteront le diagnostic de CaP. Son extension exacte sera évaluée par différents examens tels que l'IRM, ou d'autres examens d'imagerie si besoin. Ces différents outils qui permettent d'établir les caractéristiques du cancer, vont contribuer à la mise en place d'une prise en charge et de traitements adaptés.

D – Traitement du cancer de la prostate :

La prise en charge thérapeutique des patients est mise en place suite au diagnostic et sera adaptée selon différents critères. Parmi ces critères, nous retrouverons les caractéristiques histologiques du CaP identifié suite à la biopsie prostatique, la présence ou non de métastases, l'âge et l'état de santé du patient (antécédents médicaux et chirurgicaux, autres complications ou pathologie). Ainsi, le choix de la thérapie dépend du stade du CaP ; dans le cas de CaP localisé à faible risque, la surveillance active est désormais la prise en charge standard. Les traitements tels que la prostatectomie ou la radiothérapie représentent des alternatives. Pour les formes localisées de risque intermédiaire ou de haut risque, la chirurgie et la radiothérapie le plus souvent associée à une hormonothérapie sont les traitements de référence à discuter avec les patients. Pour les formes métastatiques de cancer le traitement systémique par hormonothérapie est le standard de traitement, désormais intensifiée par des hormonothérapies de nouvelle génération plus ou moins associée à de la chimiothérapie.

1. Cancer de la prostate localisé

- La surveillance active :

Lorsque la tumeur prostatique est localisée et à faible risque de développement, la surveillance active est proposée et représente une bonne stratégie thérapeutique. Elle permet d'éviter le recours immédiat à des traitements invasifs responsables d'effets secondaires potentiels qui peuvent impacter fortement la qualité de vie des patients (Ke et al., 2020; Alberti et al., 2024).

La surveillance active consiste ainsi à suivre l'évolution du cancer, cela grâce à la réalisation régulière de différents examens. Parmi ces examens, nous retrouvons le dosage PSA, le toucher rectal, l'IRM prostatique ainsi que la réalisation de biopsies prostatiques. Ainsi, la poursuite de la surveillance active repose sur le résultat de ces examens, clinique, biologique, radiologique et histologique. Lorsqu'une progression de la tumeur est observée, la mise en place d'autres traitements peut être alors proposée (Filson et al., 2015; Cerbone et al., 2024; Alberti et al., 2024). Parmi ces traitements, les médecins peuvent avoir recours à la chirurgie ou à la radiothérapie, lorsque que le cancer reste localisé ou à des alternatives en cours d'évaluation telles que les thérapies focales.

- La chirurgie : prostatectomie totale

La prostatectomie totale consiste à retirer chirurgicalement la totalité de la prostate ainsi que les vésicules séminales. Cette opération chirurgicale peut se faire selon différentes voies. Elle est désormais réalisée principalement par voie coelioscopique avec une assistance robotique ou non. Les ganglions lymphatiques pelviens peuvent également être prélevés lors d'un curage ganglionnaire. Les différents tissus prélevés sont ensuite analysés par des anatomopathologistes afin de déterminer avec précision le stade du cancer ainsi que la présence de métastases ganglionnaires dans le curage. Suite à ces analyses, d'autres traitements complémentaires comme la radiothérapie ou une hormonothérapie peuvent être mis en place (INCa, 2010; Fondation ARC, 2018; Teo et al., 2019).

L'efficacité de la prostatectomie a été démontrée dans le cas de CaP localisé (Aus et al., 2005). Malheureusement, ce traitement peut être associé à différents effets secondaires tels que l'incontinence urinaire ou la dysfonction érectile. Ces différents effets secondaires s'estompent avec le temps dans la plupart des cas ou peuvent faire l'objet de corrections médicamenteuses ou chirurgicales. (Fondation ARC, 2018).

- La radiothérapie

La radiothérapie externe est, à l'instar de la prostatectomie, un traitement de référence dans le cas de CaP localisé ou localement avancée. Elle peut être utilisée seule, en complément de la prostatectomie, ou avec une hormonothérapie. La radiothérapie externe utilise des rayonnements à forte énergie afin de détruire les cellules cancéreuses et ainsi lutter contre leur prolifération. En effet, ces rayons vont produire des dommages sur l'ADN des cellules ciblées, directement par ionisation, ou par la formation de radicaux libres, ce qui va engendrer soit un mécanisme réparatoire, soit la mort de la cellule. La radiothérapie peut aussi agir sur le MT et favoriser la réponse immunitaire. L'outil qui permet ce traitement est un accélérateur à particules qui va produire des rayonnements sous forme de faisceaux pour atteindre la prostate à travers la peau, tout en évitant l'atteinte de tissus sains des organes avoisinants tels que la vessie ou le rectum (Demaria et al., 2015; Ha & Rc, 2018; Dar et al., 2019).

Il existe une autre forme de radiothérapie, appelé curiethérapie, pour laquelle la source radioactive est directement implantée dans l'organisme du patient. Ainsi, des grains radioactifs de faible énergie sont implantés de façon définitive dans la prostate et permettent un traitement localisé. Ces implants vont émettre des rayonnements continus et localement. L'intérêt de ce type de radiothérapie est qu'elle limite les effets secondaires sur les tissus et organes avoisinants. Cependant, elle est majoritairement utilisée dans le cas de CaP à risque faible ou intermédiaire alors que la radiothérapie externe, quant à elle, peut être utilisée pour tout type de CaP en complément d'autres traitements (Podder et al., 2018; Hudson et al., 2024).

La radiothérapie peut engendrer différents effets secondaires. Les plus fréquents sont liés une atteinte des tissus et organes avoisinants (vessie, rectum, bandelettes vasculonerveuses) responsables de troubles urinaires ou rectaux (sang dans les selles, ulcère), ou encore de troubles érectiles (Fondation ARC 2018; Dar et al., 2019). Des signes généraux peuvent être observée telle que la fatigue physique.

2. Cancer de la prostate métastatique

Pour les patients atteints d'un CaP métastatique, le type de traitements le plus communément administré est l'hormonothérapie, couplée ou non à de la radiothérapie externe ou de la chimiothérapie. Si le cancer progresse et devient résistant à la castration, c'est-à-dire au traitement par hormonothérapie, d'autres traitements peuvent être mis en place.

- L'hormonothérapie :

Le CaP hormono-dépendant est dit hormono-sensible, avec un développement tumoral stimulé par les androgènes et notamment la testostérone. L'hormonothérapie dite standard vise à obtenir une suppression androgénique, c'est-à-dire une diminution du taux de testostéronémie inférieur à 0,2ng/ml. Ainsi, l'hormonothérapie vise à empêcher la stimulation des androgènes sur la tumeur prostatique afin de stopper sa progression. Il s'agit d'un traitement utilisé pour traiter les CaP androgéno-dépendant, localisés ou localement avancés en association avec la radiothérapie. Elle est également utilisée en présence de métastases, avec l'utilisation d'une hormonothérapie de nouvelle génération et à une éventuelle radiothérapie ou une chimiothérapie. L'hormonothérapie peut aussi être administrée en tant que traitement adjuvant à la prostatectomie en cas de lésions ganglionnaires sur le curage ou d'augmentation du PSA post opératoire. La suppression androgénique peut être obtenue par l'administration de médicaments, ou plus exceptionnellement si elle doit être définitive par voie chirurgicale (pulpéctomie testiculaire) (Heidenreich et al., 2014; McClintock et al., 2019). Au niveau médicamenteux, c'est la production de testostérone qui est visée au niveau des testicules à l'aide d'agonistes ou antagonistes de la LHRH (Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) qui peuvent être complétés par des anti-androgènes périphériques. La chirurgie,

quant à elle, consiste à retirer la partie des testicules responsable de la production de testostérone (Harris et al., 2009; Ryan et al., 2020; Mottet et al., 2021; Morgan et al., 2024).

Depuis quelques années, de nouvelles molécules, appelées hormonothérapies de nouvelle génération, ont fait leur apparition. Ces molécules sont utilisées en complément de l'hormonothérapie standard, notamment dans le traitement des CaP métastatiques. Comme l'hormonothérapie classique, elles visent à bloquer la stimulation tumorale par les androgènes, mais elles ciblent le processus androgénique de manière plus précise et à plusieurs niveaux. Les principales molécules actuellement utilisées sont l'abiratérone, l'enzalutamide, l'apalutamide et le darolutamide. L'abiratérone inhibe l'enzyme CYP17, essentielle à la synthèse des androgènes, réduisant ainsi leur production. Les autres molécules agissent en bloquant les récepteurs aux androgènes, empêchant leur liaison, inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés, et inhibe leur fixation à l'ADN. Ces avancées thérapeutiques permettent de mieux contrôler la progression du cancer (Rajaram et al., 2020; Desai et al., 2021).

Ces traitements peuvent générer différents effets secondaires indésirables. Le principal effet secondaire qui résulte des altérations hormonales associées à ces traitements sont des modifications de la composition corporelle, avec une prise de masse grasse accompagnée d'altération métabolique, et une importante perte de masse musculaire. La sarcopénie peut entraîner des risques de chutes, des troubles de la mobilité, conduisant à une réduction de la qualité de vie des patients et est de mauvais pronostic. Ce traitement peut aussi être responsable d'une ostéoporose, de bouffées de chaleur, des troubles de l'érection, d'une résistance à l'insuline conduisant à une hyperglycémie et à une anémie. Ces traitements peuvent aussi engendrer des déficits cognitifs et fortement impacter l'état psychologique des patients (Smith et al., 2012; Frambati et al., 2013; Ryan et al., 2020).

Malgré ces nombreux effets secondaires, ce traitement reste efficace pour la majorité des patients atteints de CaP localisé en association avec la radiothérapie. Au stade métastatique, le plus souvent après quelques années de traitement, est observée une résistance à ce dernier et une progression de la maladie, on parle alors de cancer résistant à la castration.

- La chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement dit systémique, circulant et agissant dans l'ensemble du corps. La chimiothérapie utilisée dans le CaP est à base de taxanes. La molécule la plus communément utilisée est le docétaxel. Elle peut être administrée par voie intraveineuse en association à l'hormonothérapie standard et aux hormonothérapies de nouvelle génération au stade métastatique puis en cas de résistance à la castration. La chimiothérapie va agir sur la division cellulaire, afin d'entraîner la mort des cellules tumorales ou stopper leur prolifération. Bien que les nouvelles formes de chimiothérapie

semblent plus prometteuses et peuvent permettre de réduire la mortalité liée au cancer (Fitzpatrick & de Wit, 2014; van Soest & de Wit, 2015), les cellules cancéreuses sont capables de s'adapter et de développer une résistance à la chimiothérapie, entraînant alors la progression du CaP. A l'instar des autres traitements, la chimiothérapie peut entraîner différents effets secondaires, tels que des diarrhées ou constipations, des nausées et vomissements, des lésions buccales, digestives ou rectales, une alopécie, des rougeurs ou irritations de la peau, une fatigue importante, des troubles de la coagulation, un essoufflement ou encore des infections plus fréquentes (R. Nader et al., 2018).

- L'immunothérapie :

Les récentes avancées thérapeutiques en immunothérapie ont grandement amélioré son efficacité pour certains cancers, et suscite de nombreuses recherches. Le traitement par immunothérapie ne vise pas directement les cellules tumorales, mais plutôt les cellules immunitaires. En effet, différents types de cancer, dont le CaP, développent la capacité d'échapper au système immunitaire inné et adaptatif. Dans ce contexte, l'immunothérapie vise le système immunitaire, afin qu'il soit efficace pour contrer les cellules tumorales (Venturini & Drake, 2019; Hegde & Chen, 2020). Les deux principales formes d'immunothérapie qui sont aujourd'hui utilisées et qui font l'œuvre de nombreuses recherches sont les « anti-cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein 4 » (CTLA4), et les « anti programmed-death-ligand-1 » (PDL1) ou « anti programmed-death-1 » (PD1) ; tous deux agissant sur des points de contrôles immunitaires inhibiteurs. Les anti CTLA4 agissent au niveau du recrutement des lymphocytes T, bloquant les CTLA4 qui sont des inhibiteurs de l'activation des lymphocytes T (Schwartz, 1992; van Hooren et al., 2017), tandis que les anti PDL1/PD1 agissent sur leur activité. Les anti PDL1/PD1 empêchent la liaison entre le ligand PDL1, présents sur les cellules tumorales et les PD1, présents sur les lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires. Cette liaison empêche les lymphocytes T d'agir sur les cellules tumorales et d'engendrer leur mort, les anti PDL1/PD1 permettent alors de rétablir ce processus (Herbst et al., 2014; Patel & Kurzrock, 2015; Dermani et al., 2019; L et al., 2020).

Malgré des résultats encourageants dans d'autres types de cancer, l'efficacité de l'immunothérapie reste limitée dans le cas de CaP. Néanmoins, les anti-PDL1/PD1 semblent plus prometteurs. En effet, environ 30 % des CaP métastatiques et résistants à la castration expriment le ligand PDL1 (Haffner et al., 2018), qui est identifié comme un biomarqueur de réponse à l'immunothérapie (Patel & Kurzrock, 2015). Mais la réponse du CaP à ce traitement reste tout de même très faible lorsqu'il est utilisé seul. Son efficacité s'avère augmentée lorsqu'il est utilisé avec d'autres traitements, comme des nouvelles formes de vaccin (Simons et al., 2020; Z. Zhang et al., 2021) ou la chimiothérapie (Ma et al., 2022).

Ainsi, l'immunothérapie représente un traitement qui, en combinaison avec d'autres stratégies thérapeutiques pour les patients atteints de CaP, pourrait être intéressante. Davantage d'études sont

nécessaires pour optimiser son utilisation et comprendre comment sensibiliser les tumeurs prostatiques à ce traitement.

Bien que l'immunothérapie possède un bon potentiel dans la prise en charge de certains cancers, ce traitement possède également des effets secondaires. En effet, l'immunothérapie, qui vise à lever des freins pour réactiver les fonctions des cellules immunitaires contre les cellules cancéreuses, est susceptible d'agir aussi sur les cellules saines de l'organisme. Des symptômes auto-immuns ainsi que des troubles inflammatoires peuvent donc apparaître. Ces derniers vont le plus souvent atteindre la peau, le foie, le colon, les poumons ou les organes endocriniens, entraînant divers symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une hyperthyroïdie, une éruption cutanée, de la fatigue, des difficultés respiratoires, des troubles gastro-intestinaux ainsi que de la fièvre et des maux de tête. Ces effets secondaires restent réversibles et font l'objet de prises en charge codifiées (Hegde & Chen, 2020; Ramos-Casals et al., 2020; N. Zhang et al., 2023).

Les traitements systémiques s'inscrivent donc dans le continuum de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CaP avancé, pouvant être utilisés en synergie pour optimiser leurs efficacités. Cependant, la prise en charge de ce type de CaP peut s'avérer complexe, avec le développement de mécanismes au sein de la tumeur et du microenvironnement aboutissant à une résistance aux traitements.

3. Récidive et Résistance aux traitements

Malgré un traitement du CaP localisé, généralement par prostatectomie, le risque de récurrence demeure. En effet, environ 20 à 40 % des patients développent une récurrence biologique, et ce, tous stades confondus, malgré une prise en charge précoce (Mottet et al., 2017). Il devient alors crucial de déterminer si cette récurrence est localisée ou à distance de la prostate ou de la loge de prostatectomie, afin d'adapter les stratégies thérapeutiques. En fonction de la nature de la récurrence biochimique, différents traitements peuvent être envisagés, incluant l'hormonothérapie, la radiothérapie, la chimiothérapie, ou encore une simple surveillance (Lesourd et al., 2019; Shore et al., 2024). Une prise en charge adaptée de la récurrence biologique est cruciale pour prévenir la propagation des métastases et l'apparition de cancers métachrones, caractérisés par le développement de nouvelles tumeurs secondaires survenant à distance dans le temps par rapport au cancer initial (Sabbagh et al., 2022; Wenzel et al., 2024).

Au stade métastatique, sous traitement hormonal, quel que soit les traitements associés, la tumeur prostatique va développer des stratégies pour continuer à se développer indépendamment des androgènes. C'est ce que l'on nomme le CaP résistant à la castration. Cette résistance est le résultat de différents mécanismes tels que des mutations des récepteurs aux androgènes, ou à leur

surexpression au sein de la tumeur (Chandrasekar et al., 2015; Watson et al., 2015; Formaggio et al., 2021). Les principaux traitements proposés pour un CaP résistant à la castration incluent les hormonothérapies de nouvelle génération (telles que l'abiratérone et l'enzalutamide), la chimiothérapie à base de docétaxel ou cabazitaxel, la radiothérapie interne vectorisée (lutétium-PSMA), ainsi que les inhibiteurs de la PARP (Poly ADP Ribose Polymérase) dans les cas de mutations des gènes BRCA. (Ploussard et al., 2022).

Cependant, le CaP résistant à la castration dépend aussi des modifications du MT, notamment l'augmentation de la protéine HIF-1a, favorisant le développement cellulaire dans un milieu hypoxique (Chandrasekar et al., 2015; Watson et al., 2015; Formaggio et al., 2021). L'hypoxie, au sein du MT provenant d'une angiogenèse incontrôlée, comme nous l'avons évoqué dans les hallmarks, est un des acteurs de la résistance aux traitements, non seulement pour l'hormonothérapie, mais aussi pour la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'immunothérapie. (Stewart et al., 2010; O. Schumacher et al., 2021).

Différentes stratégies thérapeutiques sont à l'étude afin de contrer cette hypoxie et la formation du réseau vasculaire tumoral, comme une approche pharmacologique avec des médicaments anti-angiogéniques (J. D. Martin et al., 2019), ou encore l'utilisation de l'hyperthermie afin de sensibiliser la tumeur aux traitements (Oei et al., 2020). L'AP représente aussi un moyen efficace de lutter contre cela, et est largement étudiée afin de sensibiliser les tumeurs solides à la chimiothérapie, la radiothérapie, et l'immunothérapie (O. Schumacher et al., 2021).

En plus de l'angiogenèse et de l'hypoxie au sein du MT, la configuration en tumeur froide participe grandement à la résistance à l'immunothérapie, de par ces caractéristiques immunosuppressives (Bonaventura et al., 2019; Fay & Graff, 2020). Différentes stratégies thérapeutiques sont étudiées, comme l'utilisation de la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou encore la pratique d'AP en synergie de l'immunothérapie, pour sensibiliser les tumeurs à ce traitement (Graff et al., 2018, 2020; O. Schumacher et al., 2021; Ma et al., 2022).

4. Soins de support

En association avec les différents traitements proposés aux patients atteints de CaP, différents soins de support sont également mis en place. Dans les soins de support du CaP, nous retrouvons la pratique d'AP adaptée et régulière, le suivi nutritionnel, ainsi que le support psychologique. L'AP régulière est aujourd'hui reconnue pour impacter positivement la croissance tumorale, diminuer les effets secondaires que peuvent procurer certains traitements, mais aussi réduire la mortalité liée au cancer. Outre les bénéfices qu'elle peut apporter sur le cancer, elle permet aussi d'améliorer la qualité de vie des patients et engendre divers bénéfices physiologiques et psychologiques (Patel et al., 2019; Rock et

al., 2022; Dalla Via et al., 2024). Le suivi nutritionnel, pourrait quant à lui améliorer la prise en charge thérapeutique du cancer, mais aussi la composition corporelle des patients et leur qualité de vie (Mohamad et al., 2015; Umlauff et al., 2022).

Ainsi, ces soins de support, incluant l'AP, ont un rôle important dans la prise en charge de patients atteints de CaP.

Chapitre II : L'activité physique et le cancer de la prostate

Le cancer et ses traitements entraînent un déconditionnement physique important, affectant les capacités cardiorespiratoires, musculaires et métaboliques, ce qui dégrade à la fois la qualité de vie et la survie des patients.

L'AP est aujourd'hui reconnue comme une stratégie thérapeutique efficace pour de nombreuses pathologies chroniques, notamment le cancer, en offrant des bénéfices tant sur le plan physiologique que psychosocial. Elle contribue à améliorer la qualité de vie et, dans certains cas, peut améliorer la survie tout en réduisant le risque de récurrence.

Cependant, ces effets varient selon le type de cancer et des paramètres d'AP pratiqués. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ses mécanismes d'action et définir les meilleures pratiques afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Ce chapitre se concentre sur l'AP et ses effets sur le CaP, ainsi que sur les traitements associés. Nous examinerons les bénéfices qu'elle peut offrir, en nous appuyant à la fois sur des modèles précliniques et sur des études réalisées chez l'homme. Enfin, nous aborderons l'impact de la combinaison de l'AP avec différents traitements anti-cancer, soulignant son rôle essentiel dans la prise en charge des patients atteints de CaP.

A – Généralités sur l'activité physique et le Cancer de la Prostate

1. Définition de l'Activité Physique

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2020), l'activité physique (AP) se définit comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques entraînant une dépense énergétique ». L'AP regroupe ainsi tous les mouvements effectués dans divers contextes, tels que les loisirs, le travail ou les déplacements. Une AP d'intensité modérée ou soutenue présente des effets bénéfiques pour la santé. Elle inclut toutes les activités où la dépense énergétique dépasse 3,5 mL d'O₂ par kilogramme et par minute, correspondant à 1 MET (équivalent à la dépense énergétique au repos). Cela comprend les activités domestiques (bricolage, ménage, jardinage), professionnelles ou scolaires, les modes de transport actifs (marche, vélo), ainsi que les loisirs (sport, exercices physiques). Il est important de ne pas confondre le sport avec l'AP, le premier étant un « sous-ensemble spécialisé et organisé » de la seconde selon l'OMS. Le Larousse définit le sport comme « un ensemble d'exercices physiques sous forme de jeux individuels ou collectifs, souvent soumis à des règles précises et menant généralement à la compétition ». L'exercice physique, quant à lui, se distingue comme une « activité physique planifiée, structurée et répétitive visant à améliorer ou maintenir une ou plusieurs composantes de la condition physique » (Caspersen et al., 1985).

Ainsi, l'AP peut être pratiquée sous de nombreuses formes, mais se caractérise toujours par quatre facteurs, qui sont la Fréquence, l'Intensité, le Type et le Temps de pratique, connus sous l'acronyme FITT (Barisic et al., 2011). En agissant sur ces quatre paramètres, l'AP peut donner lieu à diverses adaptations physiologiques.

a. La fréquence

L'AP doit être pratiquée régulièrement afin d'apporter des adaptations suffisantes et ainsi procurer des bénéfices concrets. La fréquence correspond au nombre de séances sur une période donnée, généralement exprimée en nombre de séances hebdomadaires.

b. L'intensité

L'intensité mesure la dépense énergétique par unité de temps. Elle peut être évaluée par plusieurs indicateurs comme la fréquence cardiaque, la perception subjective de l'effort (échelle de Borg), ou encore la puissance réalisée (watts, joules) et la vitesse. Un indicateur couramment utilisé est le MET. Comme mentionné, 1 MET équivaut à la dépense énergétique au repos. Le MET permet d'évaluer simplement l'intensité d'une activité en fonction de son coût énergétique. Les activités d'intensité légère correspondent à une dépense de 1,5 à 3 METs, celles d'intensité modérée de 3 à 6 METs, et celles d'intensité élevée à plus de 6 METs (Table 3), (INCa, 2017; Bull et al., 2020).

Table 3: L'activité physique : Intensité et repères (Rapport INCa, 2017).

Intensité	Mesure	Repères d'intensité	Exemples
Faible	1,6 à 2,9 MET	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'essoufflement • Conversation possible • Pas de transpiration • Pénibilité 2-4 	<ul style="list-style-type: none"> • Marche lente < 5 km/h • Promener son chien • Conduite automobile • Déplacement de petits objets
Modérée	3 à 5,9 MET	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement modéré • Conversation possible • Transpiration modérée • Pénibilité 5-6 • Peut être maintenue 30 à 60 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> • Marche de 5 à 6,5 km/h • Montée d'escaliers à vitesse lente • Jardinage léger • Danses de salon • Nage de loisir, tennis en double • Vélo à 15 km/h
Elevée	6 à 8,9 MET	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement • Conversation difficile • Transpiration abondante • Pénibilité 7-8 • Ne peut être maintenue plus de 30 min 	<ul style="list-style-type: none"> • Marche à 5 km/h sur une pente à 12% • Montée rapide d'escaliers • Course de 8 à 9 km/h • Vélo à 20 km/h • Pompes répétées
Très élevée	> à 9 MET	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement très important • Conversation impossible • Transpiration très abondante • Pénibilité > 8 • Ne peut être maintenue plus de 10 min 	<ul style="list-style-type: none"> • Activités sportives intenses • Course de 9 à 16 km/h • Vélo > 25 km/h

c. Le type

Le type d'AP fait référence aux adaptations physiologiques qu'elle induit. Les exercices aérobies augmentent le rythme cardiaque et sollicitent le système cardiorespiratoire, favorisant le développement mitochondrial et l'angiogenèse dans les muscles. Les exercices de renforcement musculaire, à dominante anaérobie, augmentent la force et l'hypertrophie musculaire. Combiner les deux types d'exercices maximise les adaptations métaboliques et les bénéfices (Ancellin & Gaillot-de Saintignon, 2017; Maréchal, 2019). D'autres types d'activités incluent les étirements (souplesse), l'équilibre et la coordination (aptitudes neuromotrices).

d. Le temps

La durée d'une séance d'AP joue également un rôle sur les effets que peuvent procurer l'AP. Les recommandations suggèrent des séances d'au moins 30 minutes pour obtenir des avantages significatifs, tant sur la mortalité toutes causes confondues que sur l'incidence et la mortalité des maladies cardiovasculaires, la mortalité liée au cancer, ainsi que l'incidence du diabète de type 2 et de l'hypertension (Bull et al., 2020). Néanmoins, des durées d'exercice plus longues peuvent offrir des bénéfices supplémentaires, en fonction du type et de l'intensité de l'activité pratiquée (Bull et al., 2020).

L'approche FITT permet ainsi de créer des programmes d'AP précis, adaptés et personnalisés pour les patients atteints de CaP.

2. La place de l'Activité Physique Adaptée :

Aujourd'hui, l'activité physique fait partie intégrante des soins de support pour de nombreuses pathologies chroniques (obésité, hypertension, maladies cardiaques, cancer). Dans ce cadre, on parle d'Activité Physique Adaptée (APA), encadrée principalement par des enseignants spécialisés en APA.

Selon l'article D1172-1 du décret n°2016-1990 du 30 décembre 2016, la définition réglementaire de l'APA est la suivante : « *On entend par activité physique adaptée au sens de l'article L. 1172-1, la pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport ou d'exercices programmés, des mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans des conditions ordinaires* » De plus, depuis ce décret, le médecin traitant peut prescrire des séances d'APA aux patients ayant des besoins spécifiques. Ainsi, les patients peuvent recevoir une prescription d'APA d'une durée de trois à six mois renouvelable. Cela renforce grandement la place de l'APA en tant que stratégie thérapeutique non-médicamenteuse parmi les soins de support.

Le décret n°2023-234 du 30 mars 2023 a élargi la prescription de l'APA, précisant le public concerné, qui inclut désormais les patients atteints d'affections de longue durée, de maladies chroniques, ou présentant des facteurs de risque, ainsi que les personnes en perte d'autonomie. Ce décret élargit aussi les types de médecins pouvant prescrire l'APA. Pour soutenir cette pratique, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2022 un guide de prescription de l'AP à des fins de santé, avec des référentiels par pathologie pour guider les praticiens, intitulé : « Consultation et prescription médicale d'Activité Physique à des fins de santé chez les adultes » (HAS, 2022).

En plus de l'APA sur ordonnance, la promotion de l'APA passe par différents plans d'action, dont la Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024, dont l'objectif est le suivant : « Améliorer l'état de santé de la population en favorisant l'AP et sportive de chacun, au quotidien, avec ou sans pathologie, à tous les moments de la vie » et s'articule selon 4 axes : (1) La promotion de la santé et du bien-être par l'activité physique et sportive, (2) Le développement et le recours à l'APA à visée thérapeutique, (3) La protection de la santé des sportifs et le renforcement de la sécurité des pratiquants, (4) Le renforcement et la diffusion des connaissances.

Au niveau mondial, l'OMS a mis en place un plan d'action de 2018 à 2030 pour promouvoir l'AP. Ce dernier s'intitule "Plus de personnes actives pour un monde en meilleure santé" et vise à réduire l'inactivité physique de 15 % d'ici 2030. Il repose sur quatre axes : créer des environnements favorables à l'activité, renforcer les systèmes de santé, promouvoir des programmes accessibles à tous, et sensibiliser le public. L'objectif est de prévenir les maladies non transmissibles et d'améliorer la qualité de vie mondiale en intégrant l'AP au quotidien.

Dans le domaine de l'oncologie, l'INCa et l'INSERM, à l'échelle nationale, ainsi que le WCRF, au niveau international, ont publié plusieurs rapports soulignant les bénéfices et l'importance de l'APA pour les patients atteints de cancer. Selon ces organismes, les enjeux actuels de l'APA dans le contexte du cancer consistent à étudier et identifier les paramètres optimaux d'AP, en s'appuyant sur le modèle FITT, afin d'élaborer des recommandations spécifiques adaptées aux patients, en tenant compte à la fois des traitements en cours et du type de cancer (INCa, 2017; WCRF, 2018; INSERM, 2019).

3. Recommandations en termes d'activité physique

L'American College of Sports Medicine (ACSM) recommande, pour les patients atteints de cancer, de pratiquer au moins 150 minutes d'exercice aérobie modéré (ou 75 minutes à intensité soutenue) par semaine, répartis sur trois séances hebdomadaires. En plus, il est conseillé d'inclure au moins deux séances hebdomadaires de renforcement musculaire à intensité modérée, avec des exercices d'assouplissement (Campbell et al., 2019). Ces recommandations sont présentées dans la table 4 ci-

dessous. Ces recommandations sont similaires à celles de l'OMS pour la population générale (Bull et al., 2020).

Cependant, malgré ces recommandations, la majorité des patients atteints de cancer de la prostate ne parviennent pas à les respecter, notamment en raison des effets secondaires des traitements (Lynch et al., 2011; Galvão et al., 2015). Les patients sous hormonothérapie, par exemple, ne sont que 45 % à suivre ces recommandations (Keogh et al., 2014). Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches pour déterminer les modalités optimales d'AP adaptées à ces patients mais également d'établir des stratégies efficaces afin d'assurer l'engagement et le maintien dans la pratique d'AP.

Outcomes	Type*	Intensity	Duration (min) or sets (reps)	Frequency (sessions per week)	Length (weeks)	Setting (supervised, home-based or combination)	Dose response	Special considerations	Evidence primarily from these cancer types.
Anxiety	Aerobic	60–80% HRmax 60–80% VO ₂ max RPE 13–15	30-60	3	12	Supervised more effective	Moderate to vigorous may be more effective than light to moderate	Not known	Breast (majority), prostate, colorectal, gynecological (ovarian, endometrial, cervical), head and neck, lung, hematological cancer
	Resistance	Efficacy not demonstrated	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Aerobic + Resistance	60–80% HRmax 60–80% VO ₂ max RPE 13–15	20-40	2-3	6-12	Supervised or combination of supervised & home-based	None observed	Not Known	
		65–85% 1RM	2 sets 8-12 reps	2-3	6-12				
Depressive symptoms	Aerobic	60–80% HRmax 60–80% VO ₂ max RPE 13–15	30-60	3	12	Supervised more effective	Benefit up to 180 min/wk	Not known	Breast (majority), prostate, colorectal, hematological
	Resistance	Efficacy not demonstrated	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Aerobic + Resistance	60–80% HRmax 60–80% VO ₂ max RPE 13–15	20-40	3	12	Supervised or combination of supervised & home-based	None observed	Not known	
		65–85% 1RM	2 sets 8–12 reps	2-3	6-12				

Fatigue	Aerobic	65% HRmax 45% VO ₂ max RPE 12	30	3	12	Supervised and unsupervised appear similarly effective	No dose response by intensity; possible > benefits with ↑ duration & length of program	No evidence of benefits from light intensity	Breast (majority), prostate, mixed
	Resistance	60% 1RM RPE 12	2 sets 12–15 reps	2	12	Supervised and unsupervised appear similarly effective	None observed	Not known	
	Aerobic + Resistance	65% HRmax 45% VO ₂ max RPE 12	30	3	12	Supervised and unsupervised appear similarly effective	None observed	Not Known	
		60% 1RM RPE 12	2 sets 12–15 reps	2	12				
Health-related Quality of Life	Aerobic	60–80% HRmax RPE 11–13	30	2-3	12	Supervised more effective	None observed	NA	Breast (majority), prostate, colorectal, lung, head and neck, bladder, gynecological, mixed, hematological cancer, hematopoietic stem cell transplant
	Resistance	60–75% 1 RM RPE 13–15	2–3 sets 8–15 reps	2–3	12	Supervised or combination of supervised & home-based	None observed	NA	
	Aerobic + Resistance	60–80% HRmax RPE 11–13	20-30	2-3	12	Supervised more effective	None observed	AT & RT combined most effective	
		60–80% 1RM RPE 12–14	2 sets 8–15 reps	2-3	12				
Physical Function	Aerobic	60–85% HRmax 60–85% VO ₂ max RPE 12–13	30-60	3	8-12	Supervised more effective	If unsupervised, requires higher weekly exercise expenditure	NA	Breast (majority), prostate, colorectal, lung, bladder, head

							(unclear what the threshold is)		and neck, hematological cancer, hematopoietic stem cell transplant
	Resistance	60–75% 1RM RPE 13–15	2 sets 8–12 reps	2–3	8–12	Limited evidence to determine benefit of unsupervised	NA	NA	
	Aerobic + Resistance	60–85% HRmax 60–85% VO ₂ max RPE 12–13	20-40	3	8-12	Both supervised & home-base suitable in older adults	NA	Community-based interventions that met in groups & used behaviour change strategies may produce larger effects in older adults	
		60–75% 1RM RPE 13–15	2 sets 8–12 reps	2-3	8-12				

Table 4: Recommandations d'AP pour les patients atteints de cancer

*Type : Pour les exercices aérobies, cela inclut la marche, le cycloergomètre et d'autres formes d'exercices aérobiques traditionnels ; pour les exercices de renforcement musculaire (resistance), cela inclut des exercices sur machine guidée ou avec des poids et haltères libres.

Legende : min : minute ; reps : répétitions ; HR : fréquence cardiaque ; RPE: échelle de perception de l'effort ; RM : répétition maximal ; NA : non applicable

4. Freins à la pratique d'activité physique chez les patients atteints de cancer de la prostate

Le CaP et ses traitements entraînent de nombreux symptômes et effets secondaires qui altèrent considérablement les capacités physiques des patients ainsi que leur qualité de vie. Bien que de nombreux bénéfices de l'AP aient été identifiés pour ces patients, seule une minorité d'entre eux atteint les recommandations (Chipperfield et al., 2013; Keogh et al., 2014; A. Patel et al., 2021; Sattar et al., 2021). Différentes barrières à la pratique de l'AP ont été identifiées. L'un des principaux freins est l'âge des patients. En effet, le CaP est un type de cancer qui se manifeste généralement à un âge avancé, son incidence augmentant significativement après 50 ans. L'âge médian au diagnostic est ainsi de 69 ans. Les patients doivent alors faire face à la fois au vieillissement et à la maladie. Le CaP affecte directement leur engagement dans la pratique de l'AP en raison des symptômes et des traitements qui provoquent une fatigue importante, des altérations de la composition corporelle et des douleurs. Cela est particulièrement visible pour les patients sous hormonothérapie qui expérimentent de nombreux effets secondaires, notamment une atrophie musculaire et une fatigue intense (Smith et al., 2012; Frambati et al., 2013). La fatigue chronique liée au cancer pourrait diminuer l'engagement dans la pratique d'AP, en modifiant la connectivité cérébrale des patients, ce qui pourrait impacter la prise de décisions liées à l'effort (André et al., 2021). Le CaP est reconnu comme affectant la perception de la masculinité chez les patients en raison des effets secondaires des traitements, ce qui peut également constituer une barrière, notamment pour la participation à des programmes en groupe. Enfin, la distance entre le lieu d'habitation et les structures offrant de l'APA peut constituer un obstacle (Chipperfield et al., 2013; Keogh et al., 2014; A. Patel et al., 2021; Sattar et al., 2021). Dans une étude menée au sein du service urologie du CHU de Pontchaillou à Rennes en collaboration avec le laboratoire M2S, seulement un patient sur 20 a accepté de participer au programme d'APA proposé au sein du CHU, soulignant une très faible adhésion. Le principal frein identifié était la distance entre le domicile des patients et le CHU (Veni et al., 2018). Les patients atteints de CaP semblent privilégier la réalisation de séances d'APA à domicile. De plus, le renforcement musculaire apparaît comme le type d'AP le plus apprécié par ces patients avec des taux d'acceptabilité et de volonté de pratique important (79% et 81% respectivement), supérieur à ceux associés avec les exercices aérobies (64% et 79%) (Harrington et al., 2013). Leurs préférences semblent s'orienter vers des exercices de renforcement musculaire, à domicile, seul ou accompagné d'un membre de leur famille (Harrington et al., 2013; Veni et al., 2018; Weller et al., 2019). Mieux identifier ces préférences permettrait de favoriser l'engagement et le maintien dans la pratique d'AP (INCa, 2017).

Pour cela, il paraît important de développer de nouvelles stratégies pour assurer une pratique d'APA et personnalisée à domicile, notamment à l'aide de nouvelles technologies de suivi.

5. Télémédecine et CaP : une solution pour favoriser la pratique d'AP

La télémédecine permet de fournir des soins de santé aux populations ayant un accès limité aux services médicaux, grâce aux technologies de télécommunication. L'émergence de nouvelles technologies a permis d'améliorer les techniques de télémédecine, augmentant la portabilité et la qualité des outils, tout en facilitant leur utilisation et réduisant les coûts associés (Sirintrapun & Lopez, 2018). L'utilisation de la télémédecine s'est révélée efficace et n'a pas montré d'effets négatifs par rapport aux soins habituels, que ce soit en termes d'autogestion ou de contrôle de la maladie pour diverses affections chroniques, telles que le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque, l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive et le cancer (Hanlon et al., 2017).

Au cours des dernières années, la télémédecine s'est progressivement intégrée dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Des études ont montré que les interventions de télémédecine permettent d'augmenter l'autonomie des patients tout en leur offrant un accès aux soins thérapeutiques. Par ailleurs, son utilisation a considérablement augmenté suite à la pandémie mondiale de COVID 19 (Cox et al., 2017; Patt et al., 2020).

Initialement utilisée pour proposer des soins et assurer le suivi de l'état de santé des patients, la télémédecine s'est révélée être un moyen efficace pour prescrire des séances d'AP et encourager l'engagement dans cette pratique. En effet, plusieurs études ont démontré que l'utilisation de la télémédecine pour l'AP apporte des bénéfices sur la fatigue, le niveau d'AP, les symptômes, ainsi que la qualité de vie des patients atteints de cancer (A. L. Roberts et al., 2017; Morrison et al., 2020; Hasenoehrl et al., 2022; Toohey et al., 2022). Cela a été particulièrement observé chez les femmes atteintes de cancer du sein. De nombreuses études ont montré une adhésion remarquable de ces patientes aux programmes d'AP proposés par le biais de la télémédecine. Ces programmes généralement accessibles en ligne, incluent principalement des exercices de renforcement musculaire, des exercices aérobies d'intensité modérée ainsi que des exercices d'étirement et de souplesse (X. Peng et al., 2018; Johnson et al., 2021; Y. Peng et al., 2022; Beenhakker et al., 2022; Henkin et al., 2023). De plus, une récente méta-analyse a montré que l'AP via la télémédecine contribue à améliorer la qualité de vie, la condition physique et à réduire la fatigue chez les patientes atteintes de cancer du sein (Y. Peng et al., 2022).

Peu d'études ont été menées chez les patients atteints de CaP. Cependant, deux récentes revues ont suggéré que la télémédecine pourrait être une stratégie prometteuse pour proposer de l'AP, et encourager l'engagement dans la pratique, qui reste très faible chez ces patients (Agochukwu et al.,

2018; Corbel et al., 2022). Des études utilisant diverses interventions digitales, telles que des podomètres, des montres connectées ou encore des smartphones, ont révélé des résultats intéressants. Bien que les taux d'adhésion restent inférieurs à ceux observés dans d'autres types de cancers, l'utilisation de ces outils a permis d'apporter des effets positifs sur le changement de comportements des patients, avec une augmentation de la pratique d'AP et une réduction de la sédentarité (A. L. Roberts et al., 2017; Trinh et al., 2018; Kenfield et al., 2019; B. J. Lee et al., 2019).

La télémédecine apparaît alors comme un bon moyen de proposer de l'APA personnalisée et à domicile pour les patients atteints de CaP.

B – Bénéfices physiologiques et psychosociaux de l'activité physique pour les patients atteints de cancer de la prostate :

Les symptômes du CaP et les effets secondaires des traitements, évoqués précédemment, affectent considérablement l'état de santé des patients. Ces derniers peuvent engendrer des troubles psychologiques et sociaux, tels que la dépression, une diminution de la qualité de vie et une fatigue intense liée à la maladie. De plus, des perturbations physiologiques surviennent, affectant les capacités physiques, notamment la masse et la force musculaires, ainsi que les fonctions cardiorespiratoires. L'AP, désormais essentielle dans les soins oncologiques de support, permettrait de contrer ces effets néfastes.

1. Bénéfices psychosociaux

a. Dépression

La dépression est une comorbidité fréquemment observée dans de nombreux cancers, son incidence étant cinq fois plus élevée chez les patients atteints de cancer par rapport à la population générale (Hartung et al., 2017). Cette pathologie est également très présente chez les patients atteints de CaP, en raison des symptômes liés à la maladie, des effets secondaires significatifs des traitements, ainsi que de l'altération de l'image de soi, notamment due aux modifications de la composition corporelle et à l'atteinte de la virilité (Rice et al., 2018; Adam et al., 2021). Une prévalence élevée de la dépression est observée chez les patients sous hormonothérapie, l'un des principaux traitements, que ce soit par castration chimique ou par thérapie de privation des androgènes (Pirl et al., 2002; Y. Liu et al., 2024). Une dépression sévère constitue également un facteur de mauvais pronostic, des niveaux élevés de dépression étant associés à une augmentation du risque de mortalité chez les patients atteints de CaP (Lin et al., 2018). En outre, les patients souffrant de dépression et présentant les troubles de santé mentale les plus graves pratiquent peu, voire pas d'AP (Humpel & Iverson, 2007; Miller et al., 2024). La dépression représente donc un enjeu crucial dans la prise en charge et la survie des patients.

La dépression induite par le cancer et la pratique d'AP apparaissent comme étroitement liées. Tandis que la dépression peut entraver l'engagement dans une pratique régulière d'AP, l'exercice physique régulier peut, en revanche, réduire les symptômes dépressifs, notamment les programmes d'AP encadrés comprenant des exercices aérobies, seuls ou combinés à des exercices de renforcement musculaire, comme indiqué dans le tableau 4, réduisent les symptômes dépressifs, (Campbell et al., 2019; Yuan et al., 2023).

Chez les patients atteints de CaP, les effets de l'AP sur la dépression semblent plus mitigés. Une méta-analyse réalisée en 2012 a montré des effets faibles de l'AP sur la réduction des symptômes dépressifs. Cependant, la réduction de ces symptômes semble liée à la quantité d'AP réalisée, suggérant l'existence d'une relation dose réponse (J. C. Brown et al., 2012). Des études plus récentes ont montré des résultats controversés sur la capacité de l'AP à diminuer la dépression chez les patients atteints de CaP, soulignant la nécessité de recherches supplémentaires pour confirmer ces bénéfices sur ce trouble de santé mentale (Chipperfield et al., 2014; Lopez, Taaffe, Newton, Buffart, et al., 2021; Yuan et al., 2023).

b. Qualité de vie et fatigue liée au cancer

Le CaP et ses traitements engendrent une dégradation significative de la qualité de vie (QdV) des patients, laquelle est souvent associée à la survenue d'une fatigue chronique, appelée fatigue liée au cancer (FLC). Cette fatigue, persistante et non soulagée par le repos, constitue un symptôme fréquent chez les patients atteints de CaP, et elle peut s'accompagner d'une altération de l'image de soi, d'état dépressif, et d'une réduction générale de la QdV. La FLC varie selon le stade du cancer, la présence de métastases, et l'intensité des traitements, lesquels tendent à l'aggraver. Elle interfère directement avec le fonctionnement quotidien des patients, tout en favorisant l'inactivité physique et la sédentarité, qui, à son tour, amplifie la fatigue et réduit encore davantage la QdV (A. M. Berger et al., 2015; X. S. Wang & Woodruff, 2015; Randall et al., 2019).

Dans ce contexte, l'AP s'impose comme une solution essentielle pour contrer ces effets délétères. La littérature souligne les bénéfices significatifs de l'AP régulière sur la QdV des patients atteints de CaP, en particulier lorsqu'elle est pratiquée à intensité modérée (Bates-Fraser et al., 2023; S. Nader et al., 2024). En effet, l'AP contribue à améliorer les capacités physiques, tout en régulant les symptômes de la FLC et en limitant son impact sur la vie quotidienne. Des études ont démontré une corrélation positive entre une augmentation de la masse musculaire et la réduction du score de la FLC, mesurée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 (Newton et al., 2018). Une autre étude a également révélé des corrélations positives entre les scores de fatigue (questionnaire FACIT-F), de qualité de vie (FACT-P) et de niveau d'AP (GLTEQ) chez les patients atteints de CaP (Ozdemir et al., 2019). Une récente méta-

analyse a démontré que la pratique d'exercice physique à domicile améliore significativement la QdV et réduit la FLC chez des patients atteints de CaP et des patientes atteintes du cancer du sein. Les résultats mettant en évidence ces bienfaits de l'AP sont illustrés dans les figures 11 et 12 ci-dessous.

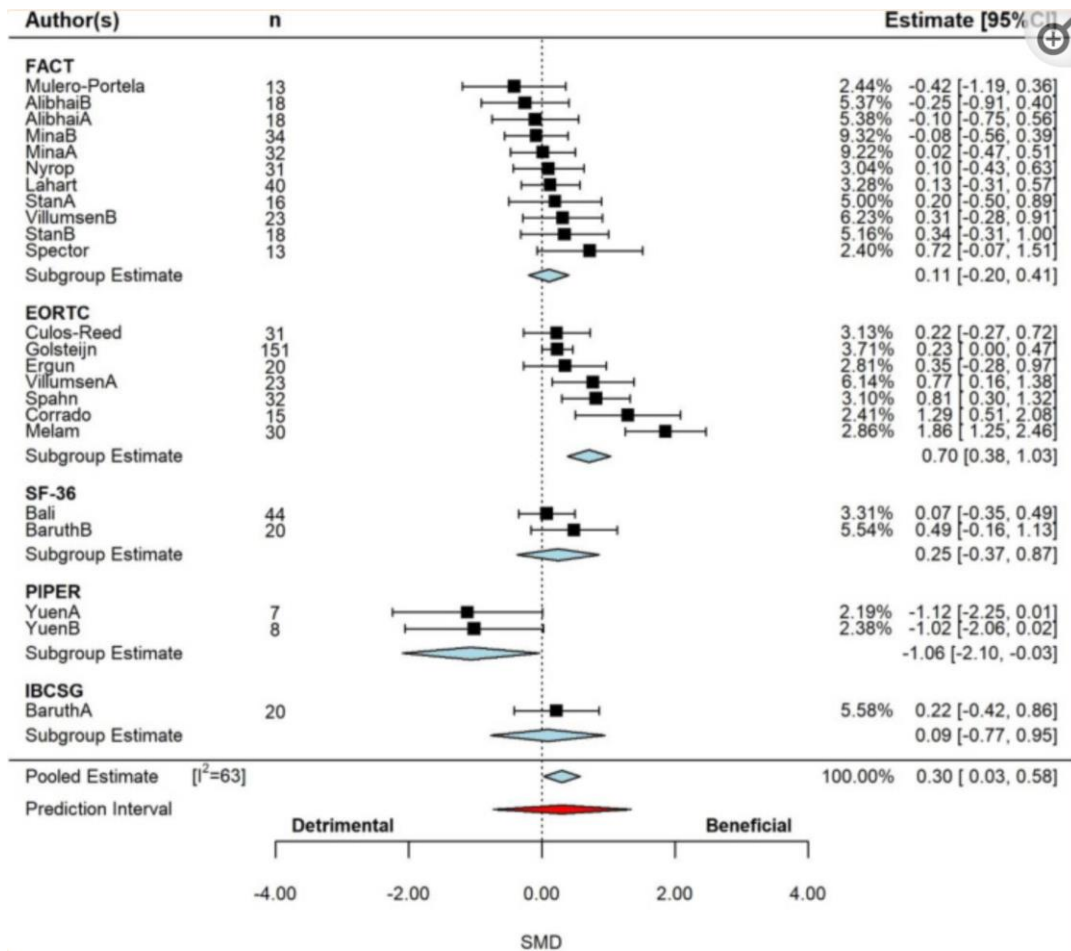


Figure 11: Effet de la pratique d'AP sur la QdV chez des patients atteints de cancer de CaP et patientes atteintes du sein, avec analyse des sous-groupes par type d'évaluation (Bates-Fraser et al., 2023)

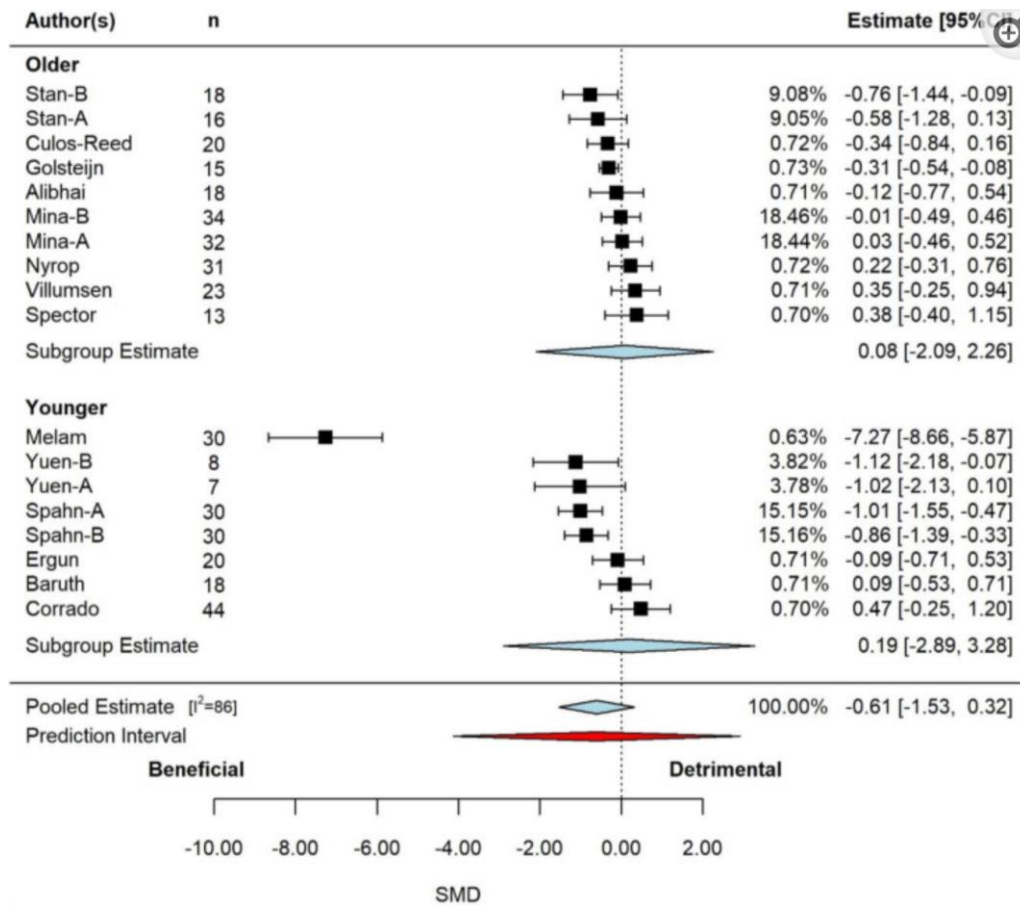


Figure 12: Effet de la pratique d'AP sur la fatigue liée au cancer du sein et au CaP (Bates-Fraser et al., 2023)

Les bénéfices de l'AP sur la FLC et la QdV semble également s'observer quel que soit le stade du cancer. Ces effets positifs ont été constatés dans de nombreuses études chez les patients sous hormonothérapie (Newton et al., 2018; Yuan et al., 2023), y compris chez ceux atteints de CaP avancé et métastatique (Murray & Bennett, 2020). De plus, chez les patients traités par radiothérapie, un programme d'AP d'intensité modérée et supervisée a permis de maintenir les capacités physiques et limiter la fatigue (questionnaires QLQ-C30, FACT-G et FACT-C) après le traitement (Hojan et al., 2016). Malgré la grande disparité des protocoles utilisés entre les études, incluant les types de questionnaires, les programmes d'AP ou les stades de CaP, les preuves des bénéfices de l'AP sur la FLC et la QdV sont solides et convaincantes. De surcroît, les programmes combinant exercices aérobies et de renforcement musculaire semblent particulièrement efficaces, surtout à intensité modérée, pour maximiser ces bénéfices (Hojan et al., 2016; Baguley et al., 2017; Gray et al., 2024).

Ainsi, l'AP joue un rôle clé dans l'amélioration de la QdV et la réduction de la FLC chez les patients atteints de CaP. Ces effets positifs semblent étroitement liés aux adaptations physiques induites par l'AP, notamment à travers une amélioration des capacités physiques.

2. Bénéfices Physiques

a. Masse et force musculaire

Le CaP peut provoquer une perte de la force et une diminution de la masse musculaire, cela d'autant plus avec les traitements et plus particulièrement avec l'hormonothérapie (Overkamp et al., 2023). En effet, comme nous l'avons évoqué précédemment lors de la présentation des différents traitements, un des principaux effets secondaires de l'hormonothérapie est d'entraîner une importante atrophie musculaire (Smith et al., 2012). De plus, il est maintenant établi que la perte de la masse musculaire représente un facteur prédictif important de la survie globale chez les patients atteints de cancer, incluant le CaP (Cushen et al., 2016; Wiegert et al., 2020; D. Zhang et al., 2023). Cela est illustré dans la figure 13 ci-dessous. Une diminution significative de la survie des patients atteints de cancer est observée lorsqu'ils présentent une faible masse musculaire. Ce phénomène est également constaté dans la population générale, où une masse musculaire insuffisante exerce une influence défavorable sur la survie (D. Zhang et al., 2023).

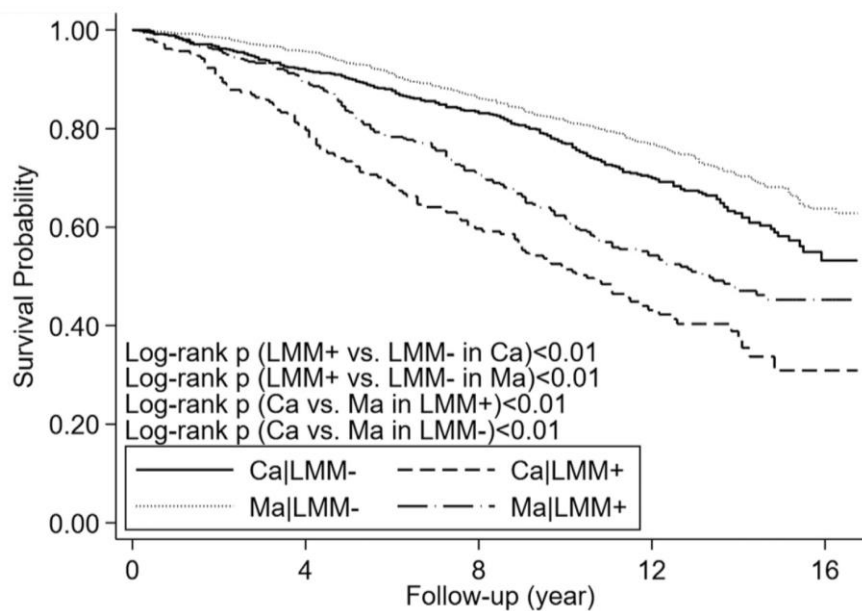


Figure 13: Impact significatif d'une faible masse musculaire sur la mortalité chez des patients atteints de cancer. (Ca : Cancer ; LMM : Faible masse musculaire ; MA : cohorte saine) (Adaptée de Zhang et al, 2023).

Différentes études menées chez l'homme ont mis en évidence que la pratique régulière d'AP avec une combinaison d'exercices aérobies et de renforcement musculaire pouvait avoir des effets bénéfiques sur le maintien voire l'augmentation de la force et de la masse musculaire (Galvão et al., 2010, 2018; Houben et al., 2023; Overkamp et al., 2023). Chez des patients atteints de CaP et traités par hormonothérapie, la mise en place d'un programme de renforcement musculaire, consistant à deux séances hebdomadaires sur une période de 20 semaines, conduit à une augmentation de la masse maigre ainsi qu'à une hypertrophie des fibres musculaires de type I et II, observée à partir d'une biopsie

du quadriceps (Overkamp et al., 2023). Une autre étude, reposant sur un protocole similaire, a également démontré qu'un tel programme de renforcement musculaire induisait une augmentation de la surface transversale du quadriceps, évaluée par un CT scanner, associée à un accroissement d'environ 15% de la force des membres inférieurs (Houben et al., 2023).

Cependant, la force n'est pas systématiquement évaluée dans ces études, alors qu'elle représente un bon indicateur des capacités physiques des patients et n'est pas toujours corrélée à la masse musculaire. La force peut dépendre d'autres paramètres comme les capacités mitochondriales ou encore le recrutement de fibres musculaires au sein du muscle strié squelettique par les motoneurones (Ahtiainen et al., 2003; Chen et al., 2019; Alves et al., 2020).

Différents mécanismes moléculaires sous-tendant les bénéfices de l'AP sur le muscle ont été identifiés (Figure 14), notamment les effets anti-inflammatoires induits par la contraction musculaire, principalement observés via la libération de myokines telles que l'interleukine-6. L'AP contribue à la régulation de l'équilibre protéique en stimulant les voies de synthèse protéique, notamment PI3K/AKT/mTOR, tout en réduisant l'activité des voies de dégradation protéique, telles que le système ubiquitine-protéasome et l'autophagie-lysosome. Des effets antioxydants sont également observés : l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) produites lors de l'exercice induit une réponse antioxydante accrue, participant à l'homéostasie du statut REDOX et protégeant ainsi le muscle des dommages oxydatifs en favorisant le maintien de la masse musculaire. Enfin, l'activation de PGC1 α par l'AP semble réguler l'expression de gènes impliqués dans la biogenèse mitochondriale, pouvant aussi avoir un rôle dans la régulation du métabolisme des acides gras et du glucose (Bordignon et al., 2022; Tsitkanou et al., 2022). Cependant, ces mécanismes n'ont pas encore été clairement identifiés dans le cas de CaP, ce qui nécessite davantage de recherches.

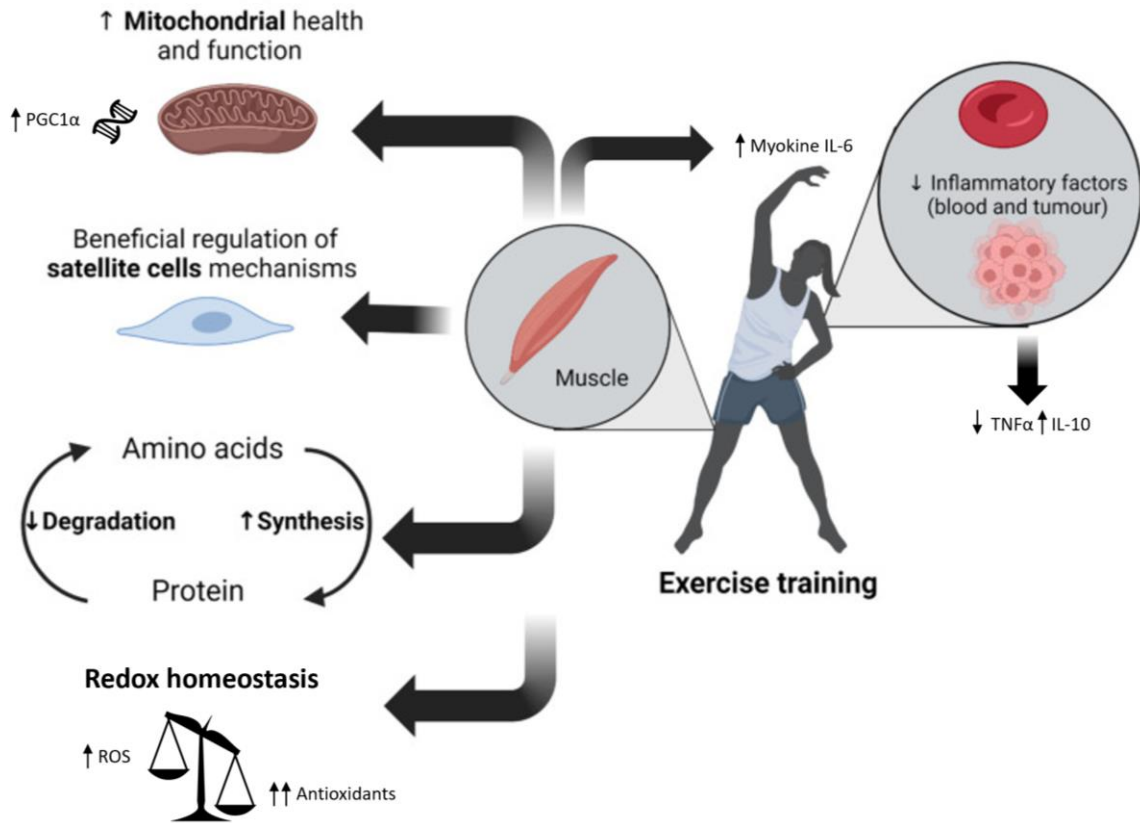


Figure 14: Impact de l'exercice physique sur les mécanismes impliqués dans l'atrophie musculaire associée au cancer (adapté de Tsitkanou et al., 2022)

b. Capacités cardio-respiratoires

Les capacités cardiorespiratoires désignent la capacité du corps à transporter l'oxygène depuis le système respiratoire jusqu'au complexe mitochondrial, à l'intérieur des muscles striés squelettiques (Ross et al., 2016). Elles font donc interagir, en plus du système respiratoire, le système vasculaire et musculosquelettique. Ces capacités cardio-respiratoires peuvent être mesurées lors d'un test d'effort cardio-pulmonaire sur cycloergomètre, ou estimées suite à des tests physiques tels que le test de marche de 6 minutes. Elles sont reflétées par la $\dot{V}O_2$ pic chez les patients, ce qui correspond au pic de la consommation d'oxygène lors d'un exercice physique et est exprimée en mL d'O₂ par kg et par minute (Griffith et al., 2009; Ross et al., 2016).

En accord avec la diminution de la force et de la masse musculaire, le CaP et ses traitements peuvent entraîner une altération des capacités cardio-respiratoires. Une étude réalisée sur une cohorte de 616 patients atteints de CaP a montré qu'une exposition prolongée au traitement par hormonothérapie entraîne une réduction des capacités cardiorespiratoires et participe à l'augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire. Celles-ci ont été évaluées à l'aide d'un test maximal sur tapis roulant et exprimées en METs. Les capacités cardiorespiratoires étaient considérées comme faibles en dessous

de 8 METs et bonnes au-delà, sachant qu'un MET équivaut à 3,5 mL d'O₂/Kg/min. Ainsi, une valeur de 8 METs correspond à une $\dot{V}O_2$ pic de 28 mL d'O₂/Kg/min. L'étude a révélé une différence significative dans la réduction des capacités cardiorespiratoires entre les patients traités par hormonothérapie et ceux qui ne l'étaient pas (Figure 15) (J. Gong et al., 2020). Une autre étude menée chez des patients sous hormonothérapie a montré une diminution de 6% de la $\dot{V}O_2$ pic après 6 mois de traitements, passant d'environ 26,4 mL d'O₂/Kg/min à 24.6 mL d'O₂/Kg/min, d'autant qu'une baisse de 1 mL d'O₂/kg/min de la $\dot{V}O_2$ pic est associée à une réduction de 3,3 % de la survie, soulignant son impact sur le pronostic des patients (Churchill et al., 2024). De plus, pour qu'une personne âgée puisse mener une vie indépendante, une $\dot{V}O_2$ pic d'au moins 18 mL/Kg/min est nécessaire, mettant en évidence l'importance de maintenir et améliorer les capacités cardiorespiratoires chez les patients (Paterson et al., 1999).

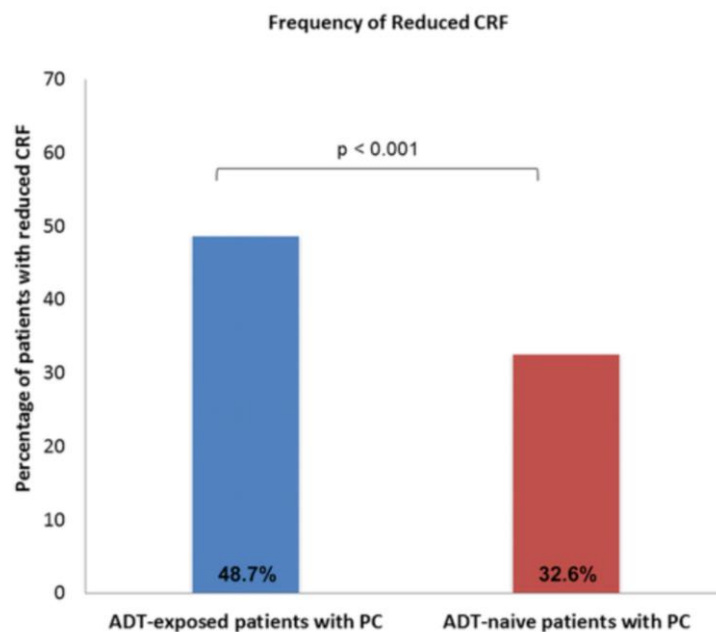


Figure 15: Fréquence de la réduction des capacités cardiorespiratoires (CRF Cardiorespiratory Fitness) chez les patients exposés à l'hormonothérapie (ADT : Androgen Deprivation Therapy) par rapport aux patients non exposés à l'hormonothérapie, atteints de CaP (J. Gong et al., 2020).

La pratique d'AP peut également maintenir voire améliorer les capacités cardio-respiratoires des patients atteints de CaP, d'autant plus si les patients suivent un programme incluant des exercices de type aérobie, entraînant alors une amélioration de leurs $\dot{V}O_2$ pic, qui va contribuer à une amélioration des capacités physiques (Galvão et al., 2010a; Bigaran et al., 2021; Houben et al., 2023). Chez des patients sous hormonothérapie, un programme de renforcement musculaire de deux séances par semaines sur une durée de 20 semaines semble aider au maintien des capacités cardiorespiratoires, bien que les résultats de l'étude soient mitigés (Houben et al., 2023). En revanche, un programme

combinant renforcement musculaire et exercices aérobiques a permis d'améliorer significativement les performances des patients lors du TM6, une référence pour évaluer les capacités cardiorespiratoires des patients atteints de cancer (Galvão et al., 2010a). De plus, des patients atteints de CaP localisé à faible et moyen risque sous surveillance active, un programme de HIIT (High Intensity Interval Training) a entraîné une augmentation de leur $\dot{V}O_2$ pic de 0.9 mL d'O₂/Kg/min, tandis que ceux suivant une prise en charge standard, sans HIIT, ont montré une diminution de 0.5 mL d'O₂/Kg/min (Kang et al., 2021).

Ainsi, la pratique régulière d'AP permet de lutter contre la perte de masse et de force musculaire, et la diminution des capacités cardiovasculaires induites par le CaP et ses traitements, particulièrement si les patients réalisent des exercices de type aérobie couplés à des exercices de renforcement musculaire.

C – Bénéfices de l'activité physique sur la survie et la croissance tumorale :

1. Preuves cliniques :

Comme décrit précédemment, la pratique régulière d'AP est largement reconnue pour améliorer l'état de santé des patients atteints de cancer (Galvão et al., 2010; Lopez et al., 2021). Toutefois, les bienfaits de l'AP peuvent aller au-delà de ces bénéfices. En effet, une étude a suggéré que l'AP pourrait également contribuer à freiner la progression de la maladie, avec des effets qui semblent être davantage déterminés par l'intensité de l'effort plutôt que par sa durée. Ainsi, les patients pratiquant des activités physiques d'intensité élevée, supérieures à 6 METs, présentent un ralentissement de la progression de la maladie significativement supérieur à ceux qui se limitent à des activités de faible intensité, telles que la marche lente, ou à des activités de faible intensité, inférieure à 6 METs. (Richman et al., 2011). Plusieurs études ont également démontré que la pratique d'AP pouvait réduire la mortalité toutes causes confondues, mais aussi la mortalité spécifique au CaP. Cet effet est particulièrement marqué chez les patients pratiquant des AP vigoureuses pendant plus de trois heures par semaine, comparativement à ceux qui en réalisent moins d'une heure (Kenfield, Stampfer, Giovannucci, et al., 2011). Des travaux plus récents corroborent ces résultats, montrant que des niveaux plus élevés d'AP sont associés à une diminution significative de la mortalité liée au CaP (Bonn et al., 2015; Friedenreich et al., 2016; Y. Wang et al., 2017). La réalisation de plus de 119 MET-heures par semaine d'AP sur l'année permet de réduire la mortalité liée au CaP et ce, de manière significative en comparaison avec les patients réalisant moins de 42 MET-heures par semaine, comme illustré dans la figure 16 ci-dessous. (Friedenreich et al., 2016). Une relation dose réponse semble donc exister entre la pratique d'AP et les bénéfices sur la survie et la progression du CaP.

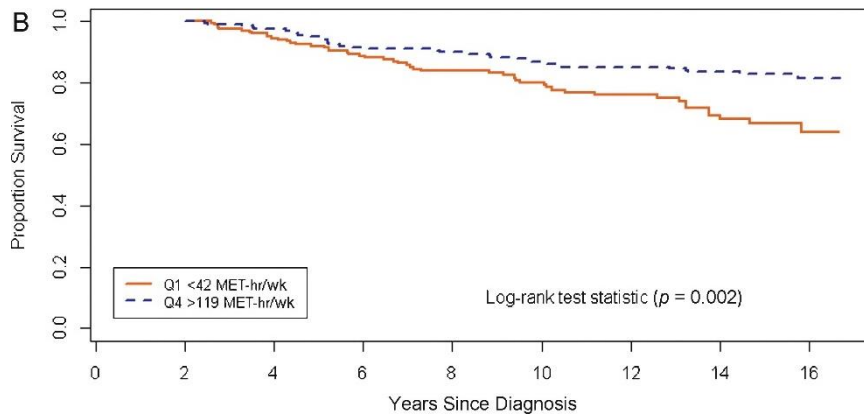


Figure 16: Courbe de survie (Kaplan-Meier) en fonction du niveau d'AP concernant la mortalité spécifique au CaP (Friedeinreich et al., 2016).

En 2020, Friedenreich et ses collaborateurs ont publié une revue systématique et méta-analyse portant sur les effets de la pratique d'AP avant ou après le diagnostic sur la mortalité toutes causes confondues et la mortalité spécifique au cancer. Les résultats de cette méta-analyse confirment que l'AP, pratiquée tant avant qu'après le diagnostic, contribue à réduire la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de différents types de cancers, y compris le CaP (Figure 10).

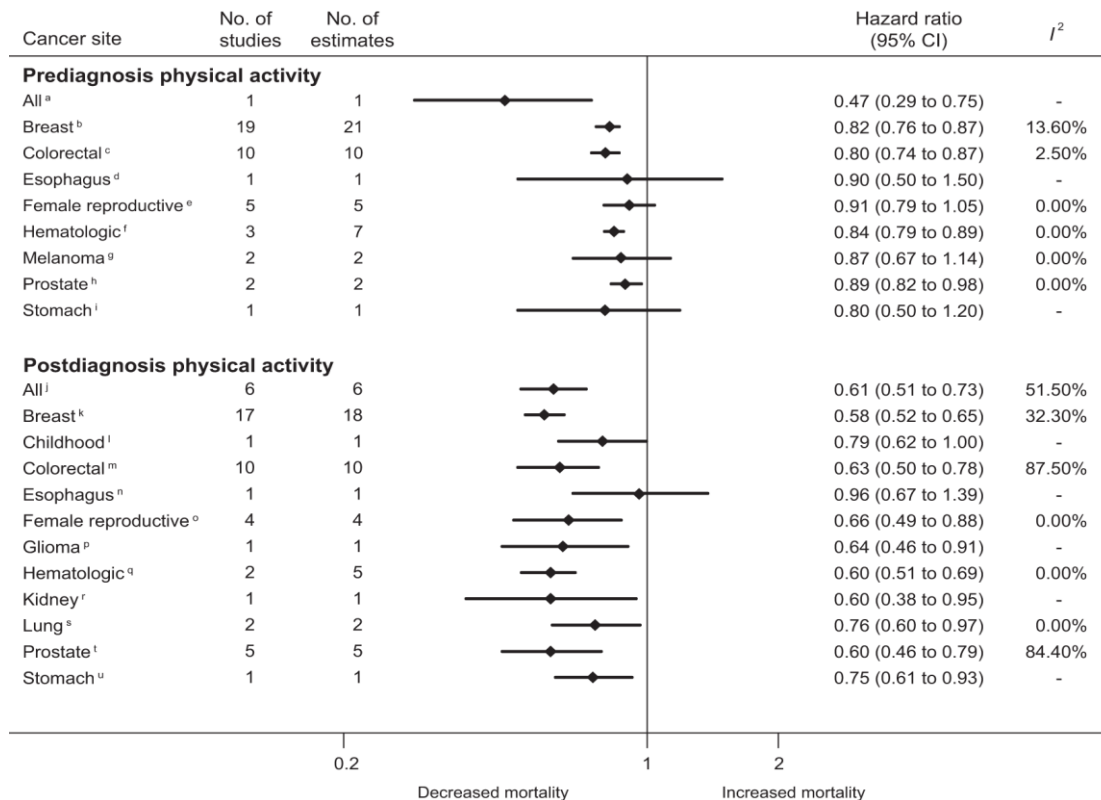


Figure 17: Résumé des rapports de risque pour les niveaux d'activité physique les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas avant et après le diagnostic et la mortalité spécifique au cancer par type de cancer (Friedenreich et al., 2020)

En ce qui concerne la mortalité spécifique au CaP, les auteurs ont mis en évidence des différences entre la pratique d'AP avant et après le diagnostic. Il apparaît que seuls les patients ayant pratiqué de l'AP après le diagnostic bénéficient d'une réduction significative de la mortalité spécifique au CaP. Ces résultats sont encourageants, démontrant qu'il n'est jamais trop tard pour adopter une AP régulière et en tirer des bénéfices (Figure 11).

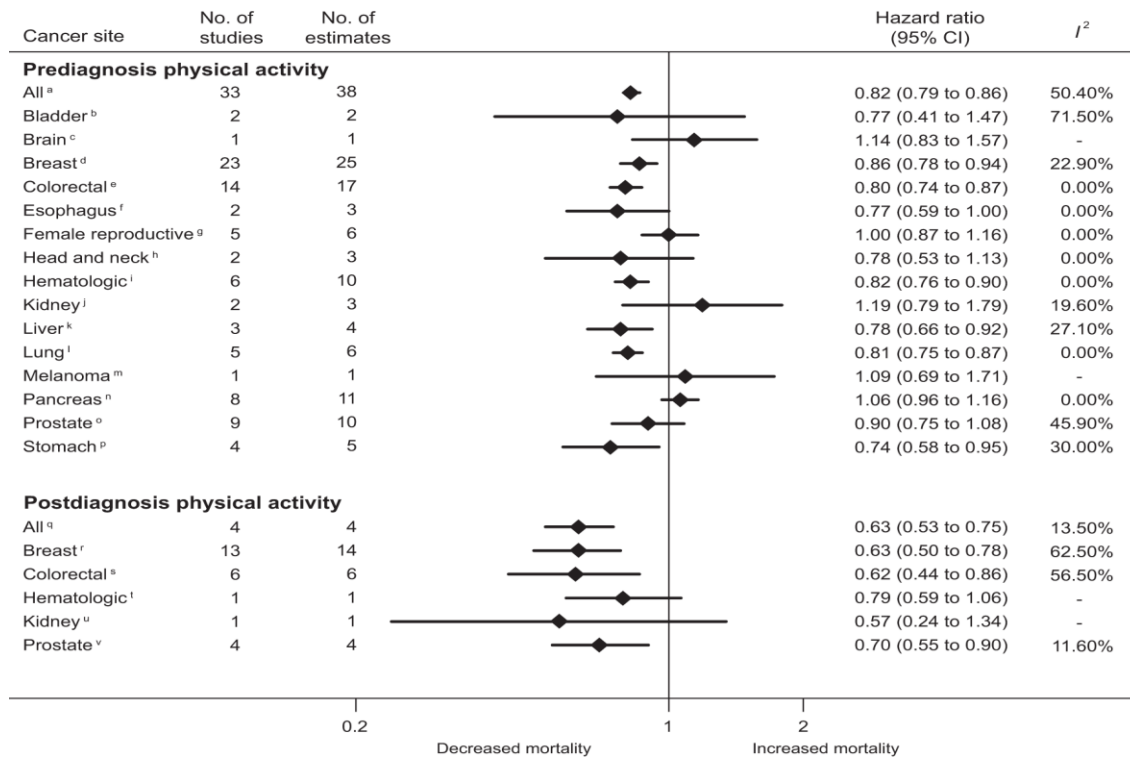


Figure 18: Résumé des rapports de risque pour les niveaux d'activité physique les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas avant et après le diagnostic et la mortalité toutes causes confondues par type de cancer (Friedenreich et al., 2020)

Il est essentiel de souligner que les effets bénéfiques de l'AP sur la mortalité, qu'elle soit toutes causes confondues ou spécifique au cancer, varient considérablement en fonction du type de cancer. Par ailleurs, les modalités de l'AP semblent jouer un rôle déterminant dans l'optimisation des bénéfices pour les patients. En effet, les formes d'AP régulières, qu'elles soient encadrées ou pratiquées dans un cadre de loisirs, semblent plus efficaces que celles liées aux déplacements, aux activités professionnelles ou domestiques (Friedenreich et al., 2020). Cela souligne l'importance de la dépense énergétique réalisée. Les auteurs discutent d'un seuil minimal recommandé de 15 MET-heures par semaine, soit 150 minutes d'AP à intensité modérées ou 75 minutes d'AP à intensité élevée, ce qui correspond aux recommandations de l'ACSM, afin d'impacter la réduction la mortalité (Friedenreich et al., 2020). Cependant, cela semble largement dépendre du type de cancer. Par exemple, chez les patientes atteintes de cancer du sein, la pratique de seulement 5 MET-heures d'AP par semaine après

le diagnostic réduit déjà la mortalité toutes causes confondues de 22 %, avec une relation dose-réponse importante (Friedenreich et al., 2020). En revanche, chez les patients atteints de CaP, un seuil de 15 MET-heures par semaine semble insuffisant. Nous avons précédemment observé que la réalisation de moins de 42 MET-heures d'AP hebdomadaires post-diagnostique n'avait que peu d'impact sur la survie de ces patients, alors que dépasser 119 MET-heures par semaine réduisait significativement la mortalité. Cela représente une quantité importante d'AP hebdomadaire, très rarement atteinte par les patients atteints de CaP (Friedenreich et al., 2016).

Les auteurs insistent sur la nécessité de mener davantage d'études pour confirmer ces résultats et affiner la compréhension des effets de l'AP selon les différents types de cancer. Il est également crucial de préciser l'influence des paramètres d'AP, tels que la fréquence, l'intensité, la durée et le type d'exercice, afin d'identifier la dose optimale permettant de maximiser les bénéfices pour les patients (Friedenreich et al., 2020).

Une revue systématique et méta-analyse portant sur l'effet de l'activité physique post-diagnostique sur la survie globale des patients atteints de cancers avancés a révélé des résultats contrastés. Dans cette étude, seules les études non randomisées démontrent qu'un niveau élevé d'AP permet de réduire la mortalité toutes causes confondues, contrairement aux études randomisées qui n'ont pas confirmé cet effet (Takemura et al., 2021). Les effets de l'AP sur la survie semblent également dépendre de l'agressivité du cancer.

Ainsi, l'intégration régulière de l'AP dans la prise en charge des patients atteints de CaP n'est pas seulement justifiée, mais s'avère également indispensable. Toutefois, les effets de l'AP varient en fonction de plusieurs paramètres, tels que l'intensité, le type, la fréquence et la durée des exercices réalisés. Il est donc crucial de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels l'AP influence le CaP et déterminer les modalités d'entraînement les plus efficaces. À cet égard, le recours à des modèles précliniques demeure essentiel.

2. Preuves précliniques :

a. Les différents modèles précliniques de CaP

Dans le cadre du CaP, l'utilisation de modèles expérimentaux basés sur des rongeurs, notamment des rats et des souris, est prédominante. Ces modèles permettent de reproduire de manière fiable et contrôlée le développement tumoral observé chez l'homme, tout en offrant une grande reproductibilité entre les expérimentations. À ce jour, une diversité de modèles précliniques de CaP a été développée, chacun présentant des avantages et des limites spécifiques. Les principaux modèles utilisés en recherche préclinique sur le CaP et l'exercice sont présentés dans la table 5 ci-dessous.

Cette diversité de modèles, incluant leurs caractéristiques distinctes, leurs points forts et leurs limites, permet aux chercheurs de sélectionner le modèle le plus adapté aux objectifs spécifiques de leurs études sur le CaP.

Type de modèle	Animaux	Lignée cellulaire	Origine	Localisation de la carcinogénèse	Caractéristiques	Avantage	Limites
Transgénique	Souris	TRAMP ^a	Modification génétique sur le gène promoteur Probasin qui agit sur l'oncogène SV40-Tag	Se développe spontanément en orthotopique	Développement progressif de lésion PIN évoluant en adénocarcinome vers 8 mois d'âge. Développement de métastases	Permet le développement local de tumeur prostatique avec une carcinogénèse proche de chez l'homme.	Le temps de formation de la tumeur, sont coût et l'hétérogénéité sur le développement des tumeurs.
	Souris	C3(1) Tag ^b	Modification génétique sur le gène promoteur C3(1) Tag qui agit sur l'oncogène SV40-Tag	Se développe spontanément en orthotopique	Développement progressif de lésion PIN évoluant en adénocarcinome. Développement de métastases Peu utilisé pour les études de CaP, davantage sur le cancer du sein.		
	Souris	PTEN-/- ^c	Modification génétique sur l'inactivation du gène suppresseur de tumeur PTEN	Se développe spontanément en orthotopique	Développement progressif de lésion PIN évoluant en adénocarcinome. Le développement de métastases n'est pas toujours systématique, mais peut être favorisé par la suppression de l'oncogène P53.		
Xénogreffe	Souris	LNCaP ^d	Métastase ganglionnaire d'un CaP humain	Injection en ectopique (sous-cutanée) principalement ou orthotopique	Développement rapide d'une tumeur androgène-sensible	Permet le développement très rapide de tumeur avec une bonne homogénéité, L'injection ectopique permet de suivre aisément la croissance tumorale, Proche du CaP humain du fait de l'origine des cellules	Limite liée à l'injection ectopique pour étudier les dialogues entre la tumeur et les organes avoisinants. Doit être injectée chez des souris immunodéficientes car les cellules sont d'origine humaine
	Souris	PC-3 ^e	Métastase osseuse d'un CaP humain	Injection en ectopique (sous-cutanée) principalement ou orthotopique	Développement rapide d'une tumeur androgène-résistante		
	Souris	PPC-1 ^f	Métastase ganglionnaire d'un CaP humain	Injection en ectopique (sous-cutanée) principalement ou orthotopique	Développement rapide d'une tumeur androgène-résistante		
	Souris	PDX ^g	Issues de lésions métastatiques et primaires humaines	Injection en ectopique (sous-cutanée) principalement ou orthotopique	Développement rapide d'une tumeur avec une diversité moléculaire, une hétérogénéité cellulaire et une histologie proche des tumeurs originales des patients		
Syngénique	Souris	TRAMP C1, C2 ^h	Modèle Transgénique TRAMP	Injection en ectopique (sous-cutanée) principalement ou orthotopique	Développement progressif d'un adénocarcinome évoluant vers des stades avancés. Les TRAMP-C2 se développent plus rapidement et sont plus agressives.	Peuvent être utilisées chez des animaux immunocompétents, permettant d'étudier la réponse	Limite liée à l'injection ectopique pour étudier les dialogues entre la

	Souris	RM1 ⁱ	Tumeur prostatique de souris génétiquement modifiée au niveau des oncogènes RAS et Myc	Injection en ectopique (sous-cutanée) principalement ou orthotopique	Cellules hautement agressives avec une prolifération très rapide, pouvant engendrer des métastases	immunitaire et les effets des traitements sur le CaP. Permet le développement très rapide de tumeur avec une bonne homogénéité	tumeur et les organes avoisinants.
	Rat	R 3327 AT1 ^j	Tumeur prostatique qui se développe spontanément chez les rats Copenhagen	Injection en ectopique (sous-cutanée) ou orthotopique	Cellules hautement agressives avec une prolifération rapide et androgéno-indépendant		

Table 5: Principaux modèles précliniques de CaP utilisés dans la recherche sur l'exercice et le cancer.

Références : ^aRefs (Maroulakou et al., 1994; Mazzoleni et al., 2013; Gelman, 2016) ; ^bRefs (M. A. Shibata et al., 1996; M.-A. Shibata et al., 1998) ; ^cRefs (S. Wang et al., 2003; Chen et al., 2005) ; ^dRefs (Igawa et al., 2002; Castanares et al., 2016; Seim et al., 2017) ; ^eRefs (van Bokhoven et al., 2001; Seim et al., 2017) ; ^fRefs (van Bokhoven et al., 2001; Varella-Garcia et al., 2001) ; ^gRefs (Russell et al., 2015; Namekawa et al., 2019) ; ^hRefs (Foster et al., 1997; Bonorden et al., 2012; J.-H. Han et al., 2013) ; ⁱRefs (Baley et al., 1995; Golan et al., 2017) ; ^jRefs (McCullough et al., 2013, 2014).

b. L'impact de l'Activité physique sur la croissance tumorale dans le cancer de la prostate

Plusieurs études précliniques menées sur des modèles murins ont exploré l'impact de l'AP sur le CaP. Toutefois, une grande hétérogénéité persiste entre ces études, notamment en ce qui concerne les protocoles expérimentaux, tels que les modèles animaux, les types de tumeurs prostatiques utilisés, ainsi que les modalités d'activité physique employées. Cette diversité méthodologique conduit à des résultats controversés, rendant difficile toute conclusion définitive quant aux effets de l'activité physique sur la croissance tumorale prostatique.

Effectivement, des études ont démontré que l'AP pouvait ralentir la croissance tumorale (Zheng et al., 2008; Esser et al., 2009; Zheng et al., 2011, 2012; Gueritât et al., 2014; Saedmocheshi et al., 2019; Dufresne et al., 2020; Esteves et al., 2021; Dufresne et al., 2021; Yang et al., 2023), tandis que d'autres n'ont montré aucun effet (Jones et al., 2012; McCullough et al., 2013; Opoku-Acheampong et al., 2019; D. I. Patel et al., 2019, 2019; Taylor et al., 2020).

Parmi les modalités d'AP prépondérantes dans ces études précliniques, l'AP volontaire sur roue et l'entraînement sur tapis roulant (ET), toutes deux à dominante aérobie, occupent une place centrale.

Zheng et ses collaborateurs ont ainsi démontré que l'AP sur roue, initiée lorsque la tumeur atteignait une taille modérée, pouvait significativement ralentir la croissance tumorale dans un modèle de CaP androgéno-dépendant (LNCaP) (Zheng et al., 2011, 2012). Ils ont également observé des résultats analogues dans un modèle de xénotransgreffe plus agressif et androgéno-indépendant (PC-3), mais dans ce cas, l'AP avait été initiée avant l'injection de la tumeur (Zheng et al., 2008). L'AP sur roue débutée avant la formation de la tumeur a permis de réduire la croissance tumorale chez des souris porteuses de tumeurs RM1 injectées en ectopique (Esteves et al., 2021; Yang et al., 2023). À l'inverse, l'AP sur roue, introduite deux semaines après l'injection des cellules cancéreuses TRAMP-C1 en orthotopique dans la prostate de souris C57BL6/J, n'a pas permis de freiner la croissance tumorale (Jones et al., 2012). Dans des modèles transgéniques de CaP (TRAMP), l'AP sur roue amorcée avant la formation des tumeurs n'a pas montré d'effet significatif sur la croissance tumorale (D. I. Patel et al., 2019, 2019). Toutefois, une étude sur un autre type de modèle transgénique (C3(1) Tag) a rapporté une diminution de la formation de CaP de haut grade grâce à la roue (Esser et al., 2009).

Ces résultats indiquent que l'efficacité de l'AP volontaire sur roue dépend fortement du moment de son initiation, s'avérant plus efficace lorsqu'elle est débutée avant l'apparition des tumeurs. Toutefois, cette efficacité reste limitée dans les modèles transgéniques de CaP, où son impact sur la croissance

tumorale semble modeste. De plus, dans les modèles de CaP plus agressifs, son efficacité tend à diminuer lorsqu'elle est mise en place après la formation des tumeurs.

Les résultats concernant l'effet de l'ET sur la croissance tumorale demeurent également controversés. Dans un modèle murin transgénique (PTEN^{-/-}), une étude explorant les effets préventifs potentiels de l'ET sur le CaP, n'a révélé aucune modification du poids prostatique lorsque l'ET était initié avant l'apparition de la tumeur (Taylor et al., 2020). En revanche, les souris porteuses de tumeurs prostatiques humaines PPC1 montre une réduction de la croissance tumorale suite à un entraînement régulier sur tapis roulant (Dufresne et al., 2020).

Dans le modèle syngénique R3327 AT1 chez le rat, une première étude n'a pas révélé d'effet de l'ET sur le volume tumoral (McCullough et al., 2013), tandis qu'une seconde a montré un ralentissement de la croissance tumorale (Gueritat et al., 2014). Bien que l'ET ait été initié respectivement 7 à 10 jours et 15 jours après l'injection des cellules cancéreuses dans les deux études, les paramètres d'ET diffèrent : la première utilise des séances de 60 minutes à 15 m/min avec une pente de 15 degrés pendant 7 semaines, tandis que la seconde emploie 60 minutes à 25 m/min sans inclinaison pendant 4 semaines. Dans un modèle de cancer de prostate induit chimiquement par l'administration de N-méthyl-N-nitrosourée en combinaison avec de la testostérone chez des rats, l'ET initié avant la formation de la tumeur a permis de ralentir la croissance tumorale. Dans cette étude les séances sur tapis durent 45 minutes avec 3x15 minutes d'effort à 10 m/min, entrecoupés de 2 minutes de repos, cela pendant 8 semaines (Saedmocheshi et al., 2019). En revanche, dans un modèle de xénogreffe (PC-3) orthotopique chez des rats Nude, l'ET à 25 m/min pendant 60 minutes avec une pente de 6° durant 11 semaines et débuté une semaine après l'injection des cellules, n'a pas montré d'effet similaire sur la croissance tumorale (Opoku-Acheampong et al., 2019).

Ces résultats mettent en évidence que les effets bénéfiques de l'ET sur la croissance tumorale dépendent fortement des modèles expérimentaux employés, du moment de l'initiation de l'exercice, ainsi que des paramètres spécifiques de l'entraînement, tels que la durée, la vitesse ou l'intensité.

c. Activité physique et cancer : potentiels mécanismes d'action

Dans le domaine de l'oncologie, différents mécanismes d'action de l'AP ont pu être mis en évidence à travers des modifications intra tumorales ainsi que systémiques. Ces mécanismes potentiels sont résumés dans la figure 19 ci-dessous. L'AP va pouvoir agir sur la physiologie de la tumeur, son métabolisme ainsi que la réponse immunitaire, à travers des modifications des caractéristiques du MT.

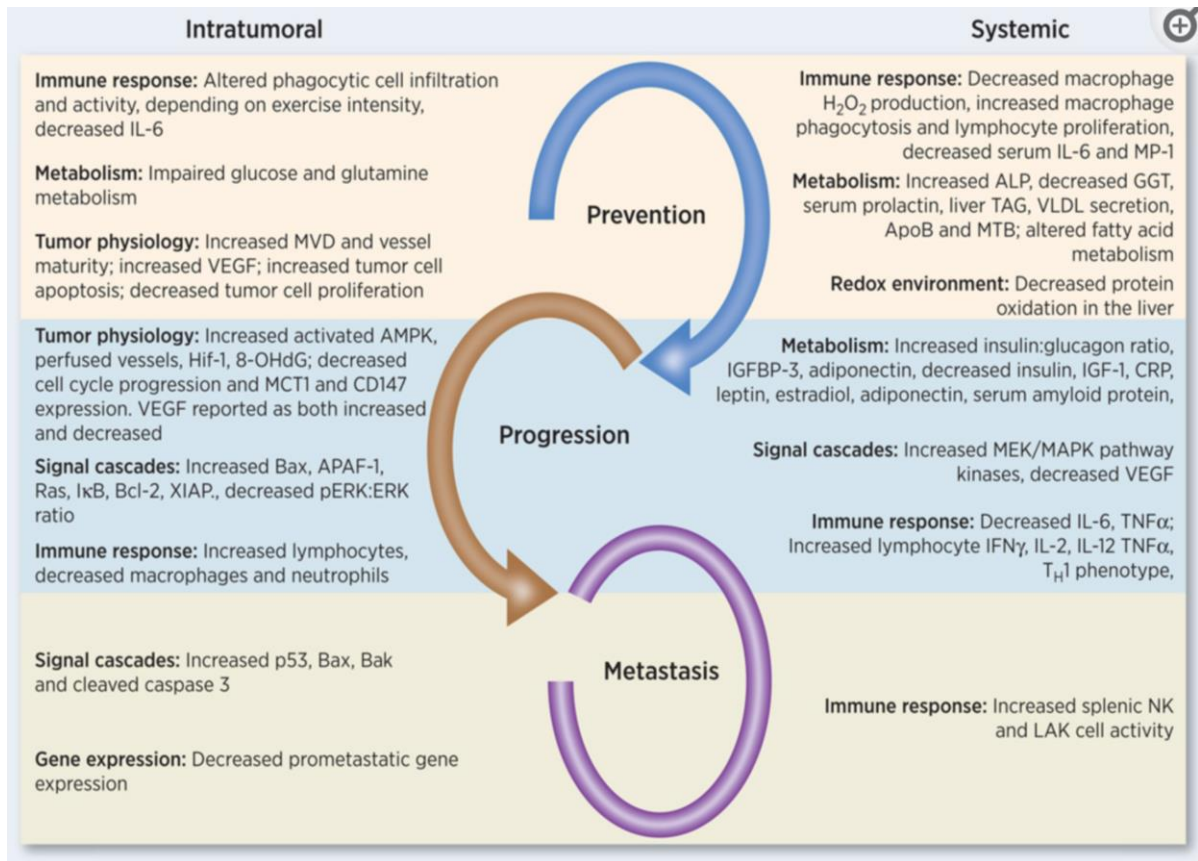


Figure 19: Potentiels mécanismes intratumoraux et systémiques engendrés par l'AP dans le continuum du cancer (Ashcraft et al., 2016).

- Systémiques

Le muscle squelettique agit comme un véritable organe endocrinien, libérant de nombreuses myokines en réponse à l'augmentation de la demande énergétique lors de l'exercice physique. Ces myokines exercent des effets autocrines, paracrines et endocriniens, influençant l'organisme entier par des ajustements métaboliques et systémiques. Elles constituent le fondement du dialogue entre le muscle et divers organes, facilitant les adaptations métaboliques indispensables à la contraction musculaire et régulant les échanges énergétiques. Ce processus peut interférer avec divers mécanismes physiopathologiques, dont le développement du cancer (Hojman et al., 2018; Murphy et al., 2020; Severinsen & Pedersen, 2020).

Une récente revue a montré les différentes myokines identifiées, pouvant interagir directement sur la progression du CaP, ou indirectement, à travers des effets sur la réponse immunitaire ou sur le tissu adipeux (J.-S. Kim et al., 2021). Cela est illustré dans la figure 20 ci-dessous.

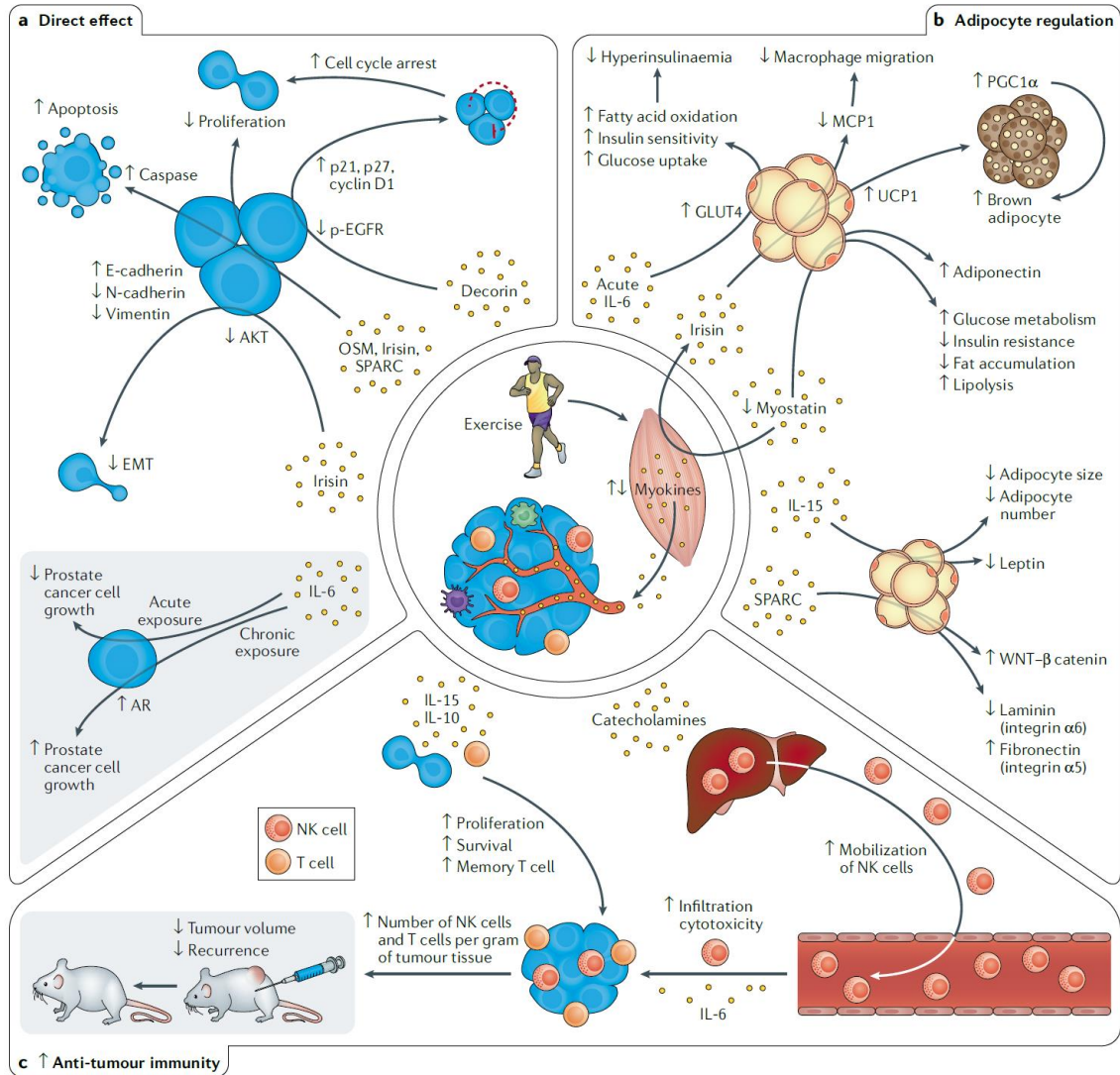


Figure 20: Mécanismes directs et indirects des myokines induites par l'AP sur l'inhibition du cancer (Kim et al., 2021).

La libération de certaines myokines par le muscle squelettique en contraction telles que l'IL-6, IL-7, IL-15, ainsi que les catécholamines, va impacter indirectement la croissance et la progression du cancer, via leurs effets positifs sur la réponse immunitaire. Plusieurs études ont montré que l'IL-15 était engagée dans la prolifération, la différenciation ainsi que la maturation des cellules NK et des lymphocyte T (Sato-Takayama et al., 2010; Marçais et al., 2014; J.-S. Kim et al., 2021; Kurz et al., 2022).

Le tissu adipeux, en particulier le tissu périprostatique, joue un rôle clé dans les interactions avec la tumeur dans le cas du CaP. Il peut favoriser la progression et l'agressivité du cancer, surtout en présence d'obésité, qui engendre une résistance à l'insuline. Les cellules tumorales prostatiques expriment fortement les récepteurs de l'insuline, notamment IGF-1, un facteur de croissance. De plus, un dialogue s'établit entre les adipocytes et la tumeur via la sécrétion d'adipokines, stimulant ainsi la

croissance tumorale (Nassar et al., 2018; Álvarez-Artime et al., 2021). Par ailleurs, certaines myokines, telles que l'IL-6, l'IL-15, l'irisine, la myostatine ou SPARC, peuvent réguler la fonction des adipocytes et l'adipogenèse, influençant ainsi indirectement le développement des tumeurs prostatiques (J.-S. Kim et al., 2021).

Différentes études montrent également l'impact potentiellement positif de ces myokines sur la progression tumorale, se reflétant par leurs capacités à contrôler la prolifération cellulaire directement ou via l'inhibition de ligands impliqués dans la prolifération ou la différenciation cellulaire. Par exemple, l'oncostatine M et l'Irisine libérées par le muscle pourrait réduire la progression des cellules du cancer du sein *in vitro* (Hojman et al., 2011; Gannon et al., 2015), ou encore la myokine SPARC semble réduire la tumorigenèse dans le colon de souris pratiquant de l'exercice (Aoi et al., 2013). L'IL-6 joue également un rôle clé dans la réduction de l'inflammation systémique, un facteur central dans la progression tumorale (Daou, 2020; Hiensch et al., 2021; Huang et al., 2022).

Cependant, les effets et la libération des myokines varient selon le stade du cancer, le type de tumeur et le type de stimulus induit par l'AP sur le muscle. Ces variations et les effets des différentes myokines nécessitent des recherches supplémentaires pour être mieux comprises et approfondies (J.-S. Kim et al., 2021).

L'AP possède également un rôle important dans une régulation systémique de l'homéostasie du statut Redox, pouvant aussi participer à contrer la croissance tumorale. Lors de l'exercice, une production modérée d'ERO est générée, ce qui stimule les défenses antioxydantes endogènes de l'organisme, renforçant ainsi la capacité des cellules à neutraliser l'excès d'ERO. Cette régulation limite les dommages oxydatifs à l'ADN, aux lipides et aux protéines, souvent associés au développement du cancer (Rébillard et al., 2022). De plus, certaines études ont émis l'hypothèse que la modulation du stress oxydatif par l'AP pourrait influencer directement la tumeur, notamment par la libération de divers médiateurs tels que les myokines, les métabolites, ou encore les produits de la peroxydation lipidique. En effet, ces médiateurs, produits lors de la contraction musculaire, pourraient entraîner la génération d'ERO au sein de la tumeur, affectant ainsi son microenvironnement et potentiellement son développement (Fortunato & Louzada, 2020; Louzada et al., 2020). La régulation du stress oxydatif au sein de la tumeur pourrait également améliorer la réponse aux traitements. Plusieurs études ont mis en évidence une relation bidirectionnelle entre l'hypoxie tumorale et l'augmentation des niveaux d'ERO. Ainsi, une réduction d'ERO pourrait atténuer l'hypoxie tumorale, condition qui limite souvent l'efficacité des thérapies, et par conséquent, améliorer la sensibilité de la tumeur aux traitements (Betof et al., 2015; Ashcraft et al., 2019).

- Intra tumorales

La formation d'un réseau vasculaire anormal et tortueux, favorisant l'hypoxie au sein du MT participe à la croissance tumorale ainsi qu'à la résistance aux traitements anti-cancer. Afin d'assurer un apport efficace de sang, d'oxygène et de traitements systémiques, une vascularisation fonctionnelle nécessite des vaisseaux longs, matures et fonctionnels, dotés de lumières visibles. De récentes données suggèrent que l'AP peut participer à l'amélioration de la fonction et de la maturation vasculaire du MT (Ashcraft et al., 2019). La pratique d'AP augmente considérablement le flux sanguin en réponse à l'augmentation du rythme cardiaque, du volume d'éjection systolique et d'une production de chaleur, entraînant une augmentation de la perfusion et du diamètre des vaisseaux par vasodilatation, cela dans tout l'organisme, mais également au sein du MT. De plus, cette augmentation de la perfusion tumorale va permettre un apport en O₂ et ainsi réduire l'hypoxie. Ces adaptations peuvent avoir lieu lors d'un exercice aigu et peuvent engendrer des adaptations chroniques telles que le remodelage et la maturation des vaisseaux, suite au stress de cisaillement, participant au maintien d'une meilleure perfusion et une diminution de l'hypoxie dans la tumeur (Schumacher et al., 2021).

En effet, l'AP sur roue ainsi que l'ET peuvent améliorer la vascularisation, la perfusion tumorale ainsi que l'hypoxie au sein de la tumeur (Jones et al., 2012; McCullough et al., 2013). Cela a été démontré à travers une analyse de l'architecture des vaisseaux par un marquage CD31 en IHC ainsi que les taux de VEGF et HIF-1a en ELISA, impliqué dans l'angiogenèse et l'hypoxie respectivement (Jones et al., 2012). Des résultats similaires ont été obtenus dans des modèles précliniques de cancer du sein, du pancréas et du mélanome, illustrés par des modifications dans l'expression de différents facteurs tels que *Vegf*, *Pdgfr-β* (Platelet-derived growth factor receptor-β), impliqués dans l'angiogenèse et dans la maturation des vaisseaux respectivement (Jones et al., 2012; Betof et al., 2015) ou encore par des marqueurs morphologiques tels que CD31 ou α-SMA (Schadler et al., 2016). Nous retrouvons aussi un impact de l'AP sur les différents marqueurs d'hypoxie au sein de la tumeur, tels que HIF-1a et CAIX (Carbonic Anhydrase Isoform IX) (Jones et al., 2010; Brown et al., 2022). Une étude menée chez des patients atteints de cancer de pancréas a également prouvé un remodelage vasculaire tumoral suite à un programme d'exercice à domicile, comprenant 60 minutes d'exercices aérobies à intensité modérée, avec de la marche rapide, du cycloergomètre ou du vélo elliptique, ainsi que 60 minutes d'exercice de renforcements musculaires par semaine. Les patients devaient réaliser un minimum de 10 minutes d'exercice aérobies par session, et un minimum de 30 minutes pour les exercices de renforcement musculaire. Les auteurs ont observé une augmentation du nombre et de la lumière des vaisseaux au sein du MT grâce à l'AP (Florez Bedoya et al., 2019).

Les bénéfices que l'exercice peut apporter sur la vascularisation et l'hypoxie tumorale participent également à l'améliorer de l'infiltration de cellules immunitaires.

L'augmentation de la perfusion tumorale, le stress de cisaillement sur les parois vasculaires, la stimulation de la signalisation adrénérgique ainsi que la libération de diverses myokines, induits par l'AP, favorisent la mobilisation des cellules immunitaires cytotoxiques et leur infiltration au sein de la tumeur. Parmi ces cellules, les cellules NK sont particulièrement impliquées, jouant un rôle clé dans l'élimination des cellules transformées et malignes. De plus, l'activité physique peut également accroître le nombre et l'activité des lymphocytes T cytotoxiques CD8 et CD4, qui contribuent également à l'induction de la mort cellulaire des cellules tumorales. (Hojman et al., 2018; Ashcraft et al., 2019). Une étude menée dans des modèles murins de cancer du mélanome et du poumon a montré que la pratique d'AP volontaire sur roue avait permis d'augmenter l'activité et le nombre de cellules NK dans les tumeurs, cela serait dû à l'épinéphrine et l'IL-6, deux myokines libérées par le muscle lors de l'exercice. Dans cette étude, les NK ont été identifiées comme les cellules immunitaires les plus répondeuses à l'AP, suivies des lymphocytes CD8 et enfin CD4 (Pedersen et al., 2016). L'ET participe également au recrutement et à l'infiltration des lymphocytes CD8 dans les tumeurs mammaires chez la souris (Rundqvist et al., 2020; Wennerberg et al., 2020; Gomes-Santos et al., 2021). Cela a également été montré dans un modèle murin de CaP grâce à l'AP sur roue (Yang et al., 2023).

L'augmentation de la température corporelle représente un autre mécanisme engendré par l'AP pouvant promouvoir le recrutement et l'activation des cellules immunitaires car elle permettrait de générer une vasodilatation importante au sein du MT, et augmenterait la perméabilité des vaisseaux pour les cellules immunitaires cytotoxiques afin qu'elles puissent infiltrer la tumeur (Fisher et al., 2011; Hojman et al., 2018). Pour certains types de cancer, l'hyperthermie est utilisée comme traitement, mais a des températures bien supérieures à celle que peuvent occasionner l'AP (Gao et al., 2016).

La pratique d'AP permet aussi de réduire l'accumulation de cellules immunosuppressives présentes dans différents types de tumeurs froides comme le CaP, tels que les MDSC ainsi que les Treg, permettant alors de rétablir la réponse immunitaire au sein de la tumeur (Garritson et al., 2020; Wennerberg et al., 2020).

Enfin, un autre type de cellules immunitaires présentes au sein du MT peut être modulé par la pratique d'AP. Il s'agit des macrophages, et sont nommées TAMs (Tumor Associated Macrophages). Bien que la présence de TAMs dans le MT ait longtemps été associée à un mauvais pronostic clinique, cela semble dépendre du phénotype de macrophages présents. Ainsi, nous pouvons distinguer deux sous-populations de TAMs au sein du MT, les M1 antitumorales et les M2 pro-tumorales (Goh et al., 2012; Schmid & Varner, 2012). L'AP a la capacité d'agir sur le recrutement et la polarisation de ces

macrophages, favorisant la formation de macrophage M1 au sein du MT. En effet, certaines études ont montré que l'AP participe à une augmentation du nombre de macrophages M1 et une diminution des M2 au sein du MT, participant à la réduction de la croissance tumorale (Goh et al., 2012; Fiuza-Luces et al., 2021).

Comme nous l'avons abordé précédemment, l'AP va provoquer des modifications métaboliques au sein de divers organes mais également dans la tumeur.

Le métabolisme tumoral se caractérise par une augmentation de la consommation en énergie par les cellules tumorales, principalement due à l'augmentation de l'utilisation du glucose par ces cellules et permettant leur rapide prolifération. Il y a alors une surexpression des voies de la glycolyse, entraînant une forte production de lactate qui favorise la stabilisation de HIF-1a, qui peut promouvoir VEGF et donc participer au développement tumoral et métastatique (Cutruzzolà et al., 2017; Zhao et al., 2017; Ashcraft et al., 2019).

L'AP requiert également une énergie importante, sa pratique va donc engendrer des modifications métaboliques dans l'organisme et au sein des cellules, sans épargner les cellules tumorales (Hojman et al., 2018). De plus, différentes études précliniques ont mis en évidence que les tumeurs possédant un métabolisme élevé semblent plus réceptrices au stress énergétique induit par l'exercice (C. Lee et al., 2010; Jiang et al., 2013; Higgins et al., 2014). De manière simpliste, cela pourrait être dû à la réorientation des substrats énergétiques vers les muscles striés ou autre tissus métaboliquement actifs, afin de répondre au stress produit par l'AP. Cependant, au-delà de la privation de substrats pour la tumeur que l'AP peut apporter, il semble aussi y avoir une véritable reprogrammation métabolique au sein de la tumeur (Hojman et al., 2018; Ashcraft et al., 2019).

La privation de substrats dans les cellules tumorales, induite par l'AP, semble favoriser l'oxydation des acides gras au détriment de la glycolyse. Ce changement métabolique entraîne une augmentation des besoins en O₂ des cellules tumorales. Afin de répondre à cette demande accrue, une réduction de l'hypoxie tumorale peut se produire, modifiant ainsi le MT et potentiellement influençant la progression du cancer. (Secomb et al., 1995; Ashcraft et al., 2019).

De plus, l'AP est connue pour moduler l'expression de l'AMPKa dans de nombreux tissus. En effet, l'AMPKa est reconnu comme un gardien du métabolisme et son expression se retrouve augmentée dans un contexte de stress énergétique, comme lors de la pratique d'AP. Nous retrouvons aussi cela au sein des cellules tumorales. L'AMPKa est chargée de restaurer les déficits énergétiques, et, pour cela, cette kinase active des voies de catabolisme incluant l'autophagie et inhibe celles qui sont anabolisantes telles que PI3k/AKT/mTOR, voie qui agit sur la croissance et de la synthèse de protéines, et grandement impliquée dans la survie et le développement des cellules cancéreuses. (Mihaylova & 84

Shaw, 2011; Herzig & Shaw, 2018; Grasmann et al., 2019; Cardoso et al., 2021; Mamouni et al., 2021). En effet, différentes études ont mis en évidence que l'AP pouvait augmenter l'activation de l'AMPKa, participant alors grandement à la reprogrammation métabolique de la tumeur (Thompson et al., 2009; Piguet et al., 2015; Theriau et al., 2016; Hojman et al., 2018).

Ces différents mécanismes induits dans la tumeur et son microenvironnement, en réponse à l'exercice peuvent également contribuer à l'amélioration de la réponse à différents traitements.

d. Activité Physique et cancer de la prostate : limites des études précliniques

La réalisation d'études précliniques apparaît comme indispensable afin d'identifier les mécanismes de réponse à l'AP dans le CaP. Cependant, comme nous l'avons évoqué, la grande disparité des protocoles donne place à des résultats controversés, mettant en évidence certaines limites dans la mise en place de ces études, telles que la variété des modèles animaux utilisés que nous avons présenté précédemment, ou encore l'initiation de l'exercice et les différents types de programme réalisés.

Dans les modèles précliniques de CaP ayant recours à des rongeurs, les deux modalités d'AP prédominantes sont l'AP volontaire sur roue ainsi que l'ET. Ces deux modalités sont à dominante aérobie et chacune d'entre elles possèdent des avantages et des inconvénients.

La roue d'activité représente une AP volontaire, spontanée non structurée. C'est-à-dire qu'elle n'est pas programmée et les animaux pratiquent selon leurs volontés et au rythme souhaité, menant alors à des périodes d'AP courtes et entrecoupées de nombreuses pauses (Y. J. Kim et al., 2020; Poole et al., 2020). Il en résulte alors une certaine hétérogénéité dans la quantité d'AP réalisée par les animaux, et cela est davantage accentué entre différentes espèces souches et en fonction du sexe et de l'âge des animaux (Turner et al., 2005). Bien que la roue d'AP permette aux souris de s'engager librement dans la pratique limitant alors la production de stress (Gurfein et al., 2012; Y. J. Kim et al., 2020), une étude a mis en avant qu'elle pourrait engendrer un comportement addictif à la pratique d'AP, entraînant alors des effets négatifs sur l'axe Hypothalamo-hypophysaire et la santé des animaux (Richter et al., 2014). La roue d'AP représente tout de même une modalité d'AP intéressante et possède un avantage à ne pas négliger : le respect du rythme circadien des rongeurs. En effet, ces animaux sont nocturnes, du fait que les roues d'AP soient placées dans les cages et en libre accès, ils peuvent pratiquer de nuit, c'est d'ailleurs la période où les rongeurs sont le plus actifs (Fuss et al., 2010). La principale limite de cette modalité est que nous ne pouvons pas contrôler et monitorer l'intensité, les périodes et la durée de l'exercice.

L'ET permet la réalisation d'un programme d'AP précis et structuré, pour lequel la durée, l'intensité et la période seront contrôlées, se rapprochant alors d'un programme supervisé tels qu'ils peuvent être

mis en place chez les patients. Cependant, ce type de modalités n'est pas volontaire et représente une AP forcée pour les rongeurs, pouvant entraîner des effets délétères, tels que du stress (Ashcraft et al., 2016). En effet, il a été démontré que la pratique d'AP forcée tels que l'ET ou encore la nage forcée (modalité encore non étudiée dans le cas de modèles précliniques de CaP), pouvait engendrer un stress important chez les rongeurs, mis en évidence par des taux sériques et fécaux importants de corticostérone et cortisol (C. J. Roberts et al., 2012; Y. J. Kim et al., 2020). Le stress pourrait favoriser le développement tumoral et altérer la réponse immunitaire, rendant alors la pratique d'AP forcée délétère (Thaker et al., 2006; Zen et al., 2011). De plus, à travers cette modalité d'AP, il est plus difficile de suivre le rythme circadien des rongeurs, nécessitant la mise en place de séance d'ET durant la nuit.

Ainsi, la totalité des études précliniques portant sur l'impact de l'AP sur le CaP ont recours à ces deux modalités d'AP aérobie, la roue ou l'ET. Il serait intéressant d'étudier l'impact d'une AP de type renforcement musculaire seule ou en combinaison avec une AP de type aérobie, comme il est le plus souvent proposé chez le patient (Galvão et al., 2010, 2018; Taaffe et al., 2018; Yuan et al., 2023), d'autant plus que le renforcement musculaire représente le type d'AP favori des patients atteints de CaP (Harrington et al., 2013; Sattar et al., 2021). De plus, il a été mis en évidence que la combinaison de ces deux différents types d'AP pouvait stimuler des mécanismes complémentaires pouvant procurer davantage de bénéfices, notamment au niveau de la condition physique (Grande et al., 2021; Bordignon et al., 2022; Tsitkanou et al., 2022). Ainsi, Le développement de projets utilisant des modèles animaux pour explorer les effets des exercices de renforcement musculaire serait d'une grande pertinence pour la recherche en oncologie.

Quelques études explorant l'impact de protocoles de renforcement musculaire chez des souris dans des modèles de cancer commencent à émerger (Asadmanesh et al., 2019; Martín-Ruiz et al., 2020; Testa et al., 2022). Le renforcement musculaire chez les souris est peu utilisé en raison de la complexité des manipulations nécessaires. La méthode la plus courante consiste à faire grimper les souris sur une échelle avec une charge. Pour assurer l'efficacité de cet entraînement, l'échelle est généralement inclinée à environ 80-85% (Guo et al., 2020). Deux autres méthodes peuvent être utilisées mais moins courantes. La première consiste en un exercice d'escalade sur une grille horizontale, où les souris positionnées sur la face inférieure, doivent grimper et atteindre la face supérieure de la grille. La seconde méthode impliquait un exercice de suspension, où les souris sont suspendues à un fil métallique, se tenant uniquement avec leurs pattes avant. Elles doivent maintenir cette position aussi longtemps que possible (Martín-Ruiz et al., 2020).

D – L'impact de l'activité physique sur les traitements anti-cancer :

Les différents mécanismes biologiques produits par l'AP sur le cancer que nous avons abordé précédemment vont également interagir avec les traitements anti-cancer. Les bénéfices de l'AP sur le MT, tels que l'augmentation de la perfusion tumorale, la diminution de l'hypoxie ou encore l'amélioration de la réponse et de l'infiltrat immunitaire vont favoriser la réponse à certains traitements (Ashcraft et al., 2019). Dans cette partie, nous allons aborder les effets de l'AP sur l'efficacité de divers traitements du cancer, tels que la chirurgie, l'hormonothérapie, la radiothérapie, la chimiothérapie et nous finirons par l'immunothérapie.

1. Chirurgie

Les interventions chirurgicales en oncologie entraînent différents effets post-opératoires, pouvant compliquer la récupération, et cela, davantage encore chez les sujets âgés. La préhabilitation, composée de programmes de prise en charge préopératoire afin de limiter les symptômes post-chirurgie, a fait l'objet de nombreuses études, avec des résultats convaincants (Michael et al., 2021). L'AP est largement utilisée en préhabilitation afin d'optimiser la condition physique des patients avant l'opération, favorisant la récupération post-opératoire et la réduction de la comorbidité associée au geste chirurgicale (Argillander et al., 2022; Safi et al., 2024).

Chez des patients atteints de cancer du côlon, la pratique d'AP régulière en préopératoire, est associée à une récupération physique plus rapide, en comparaison avec l'inactivité (Onerup et al., 2016). Des résultats similaires ont été obtenus dans le cas de cancer de l'œsophage, avec une réduction de complications post-opératoires, telles que les pneumopathies ou la sarcopénie et une réduction du temps d'hospitalisation (Halliday et al., 2021; Sakamoto et al., 2024). Chez des femmes atteintes du cancer du sein, un plus haut niveau d'AP préopératoire est associé à une récupération physique plus rapide, évaluée par auto-questionnaire 3 semaines et 6 semaines après l'opération (Nilsson et al., 2016). Une récente revue systématique incluant des patients atteints de cancers gynécologiques, mammaires, urologiques, gastro-intestinaux et pulmonaires a confirmé ces résultats, avec une amélioration des conditions physiques, une meilleure récupération et une réduction de symptômes post-opératoire, grâce à la préhabilitation par l'AP. (Del Bianco et al., 2024).

Dans le cas du CaP principalement localisé, la prostatectomie totale est le traitement chirurgical de référence. Ce type de chirurgie peut entraîner divers effets secondaires tels que des troubles urinaires ou érectiles, des complications hémorragiques, une phlébite ou une fatigue liée à la chirurgie. Comme démontré sur différents types de cancer, la préhabilitation par la pratique d'AP va permettre de réduire l'apparition de ces symptômes post chirurgie, avec une meilleure récupération physique et une

diminution du temps d'hospitalisation pour les patients atteints de CaP (Papadopoulos et al., 2022; Rahota et al., 2022; Singh et al., 2023).

L'AP représente la composante principale des programmes de préhabilitation pour les patients atteints de cancer, et apparaît comme essentiel à travers les bénéfices post-opératoires qu'elle procure.

2. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est un des principaux traitements du CaP et du cancer du sein, tous deux représentant des formes de cancer hormono-dépendant. Cependant, ce type de traitements cause de nombreux effets secondaires impactant fortement la qualité de vie des patients et rendant la compliance au traitement difficile.

L'AP est connue pour apporter des bénéfices tant sur la qualité de vie, la fatigue, la dépression, que sur la condition physique des patients atteints de cancer. Elle peut aussi impacter favorablement les effets secondaires du traitement par hormonothérapie. Cela a été démontré chez des patientes atteintes de cancer du sein. La pratique d'AP a permis d'améliorer les capacités cardiorespiratoires et de diminuer les douleurs liées au traitement, telles que les douleurs articulaires (Boing et al., 2020; Drillon et al., 2023). Des résultats similaires ont été mis en évidence chez les patients atteints du CaP traité par hormonothérapie. L'AP a permis de réduire les altérations de la composition corporelle induite par le traitement, dont la perte de masse et de force musculaire. L'AP a également participé à une amélioration de la qualité de vie de ces patients (Galvão et al., 2010; Yuan et al., 2023). Ces bénéfices permettent aux patients de mieux supporter le traitement, à travers une réduction des effets secondaires et une amélioration de la qualité de vie et de leurs conditions physiques.

Au niveau préclinique, très peu d'études ont évalué la capacité de l'AP à retarder l'apparition d'une résistance à la castration. Zheng et al ont conduit deux études dans un modèle murin de CaP androgéno-dépendant (LNCaP), dans lesquels ils ont évalué l'effet de l'AP sur l'évolution du CaP vers une forme androgéno-indépendant. Pour cela, après l'injection des cellules tumorales, les souris ont subi une castration par chirurgie afin d'engendrer la formation de tumeur androgéno-indépendante. Dans ce modèle, les auteurs ont démontré que l'AP sur roue avait permis de réduire la croissance tumorale, suggérant une capacité de l'AP à agir sur les formes de cancer résistantes à la castration (Zheng et al., 2011, 2012). Davantage d'études sont nécessaires afin de confirmer ce résultat.

3. La radiothérapie

Un des principaux paramètres conférant aux tumeurs une résistance à la radiothérapie est l'hypoxie au sein du MT. Celle-ci est due à une vascularisation immature et à une faible densité des micro vaisseaux. Les cellules hypoxiques peuvent être jusqu'à trois fois plus résistantes aux radiations en

comparaison avec des cellules oxygénées, et sont associées à un mauvais pronostic (Figure 21), (Brizel et al., 1999; Stewart et al., 2010b). L'AP, à travers ses effets sur la vascularisation (normalisation des vaisseaux), la perfusion (augmentation) ainsi que l'hypoxie (réduction) au sein du MT, va participer à l'augmentation de la radio-sensitivité (Ashcraft et al., 2019; Schumacher et al., 2021).

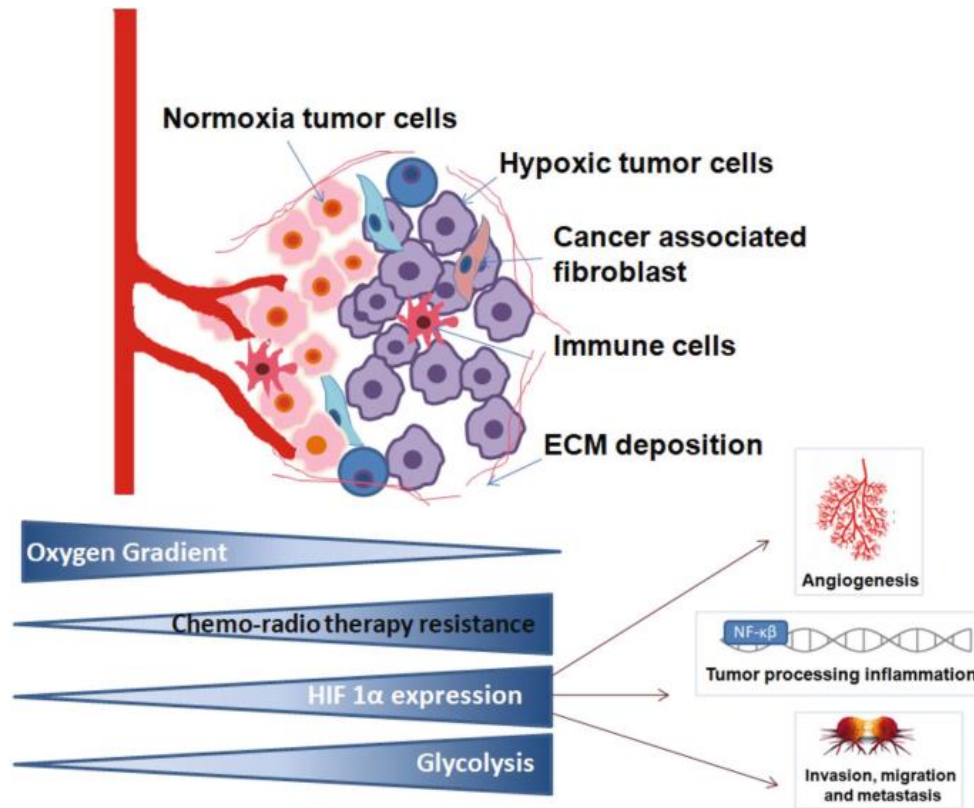


Figure 21: Influence de l'hypoxie tumorale sur la résistance à la radiothérapie et la chimiothérapie (Mitra et al., 2023)

Ces résultats ont été décrits dans des modèles murins de cancer du sein et du colon, dans lesquels l'exercice a conduit à une amélioration de la réponse à la radiothérapie, illustrée par une réduction de la croissance tumorale et une réduction des métastases (Ashcraft et al., 2019). Une étude menée au sein de l'équipe du laboratoire M2S a obtenu des résultats similaires dans un modèle murin de CaP, où l'exercice sur tapis a permis d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie, avec notamment une augmentation de l'infiltration et de l'activité des cellules NK dans la tumeur (Dufresne et al., 2020).

L'AP est aussi reconnue pour moduler le stress oxydatif dans le muscle ainsi que dans l'organisme, pouvant également impacter la tumeur. L'impact de l'AP sur le stress oxydatif dans le MT pourrait également être un mécanisme modifiant l'hypoxie et favorisant la sensibilité à la radiothérapie (Brown et al., 2022). Cependant, cette hypothèse reste à confirmer.

4. La chimiothérapie

Tout comme la radiothérapie, l'efficacité de la chimiothérapie peut être potentialisée avec l'AP, notamment via son impact sur la vascularisation, la perfusion et l'hypoxie. En effet, la présence d'un MT avec une vascularisation anormale, responsable de flux sanguins discontinus et une forte hypoxie, entraîne une résistance aux traitements systémiques tels que la chimiothérapie, illustrée par une faible infiltration du traitement dans la tumeur. L'AP, à travers une normalisation de la vascularisation, entraîne une uniformité du flux sanguin, permettant ainsi une meilleure distribution du traitement, et touchant alors une plus grosse proportion de cellules tumorales (Ashcraft et al., 2019). Les changements métaboliques engendrés par l'AP peuvent aussi améliorer l'efficacité de la chimiothérapie, à travers une réduction de la glycolyse favorisant elle aussi la normalisation des vaisseaux du MT (Cantelmo et al., 2016; Ashcraft et al., 2019).

Les bénéfices de l'AP sur la vascularisation ont été rapportés dans plusieurs études ayant évalué différentes chimiothérapies. Betof et al. ont montré que la pratique d'AP volontaire sur roue, dans un modèle murin de cancer du sein permettait de ralentir la croissance tumorale et d'augmenter la densité des micro vaisseaux, la maturité des vaisseaux et la perfusion, avec une réduction de l'hypoxie (Betof et al., 2015). L'AP permet ainsi d'augmenter l'efficacité de la Cyclophosphamide (Betof et al., 2015). Des résultats similaires ont été observés dans modèle murin de cancer du pancréas (PDX) traité par Gemcitabine et soumis à un programme d'ET (Florez Bedoya et al., 2019). Cela a également été démontré dans des modèles du cancer du pancréas et du mélanome, où l'ET a augmenté une nouvelle fois l'efficacité de la Gemcitabine à travers des bénéfices sur la vascularisation du MT (Schadler et al., 2016). Dans un modèle de CaP chez des rats recevant une injection intrapéritonéale d'un agent carcinogène, l'ET a également permis d'améliorer la réponse au Docetaxel (Veras et al., 2024).

5. L'immunothérapie

L'immunothérapie est un traitement en plein essor, dont l'efficience a été démontré dans différents types de cancer, tels que le mélanome ou le cancer du poumon à grande cellule (Conforti et al., 2018). Cependant, son efficacité se retrouve limitée dans le cas de tumeur solide présentant un MT immunosuppresseur que l'on qualifie de tumeur froide (Figure 22). Différentes stratégies ont été étudiées afin de sensibiliser ces tumeurs à l'immunothérapie, telles que l'association avec d'autres traitements comme la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou certaines formes de vaccin (Graff et al., 2018, 2020; O. Schumacher et al., 2021a; Ma et al., 2022). L'AP, à travers le remodelage du MT qu'elle peut provoquer, semble prometteuse afin de favoriser la réponse à ce type de traitement comme illustré figure 23 (Fiuza-Luces et al., 2021; Hapuarachi et al., 2023).

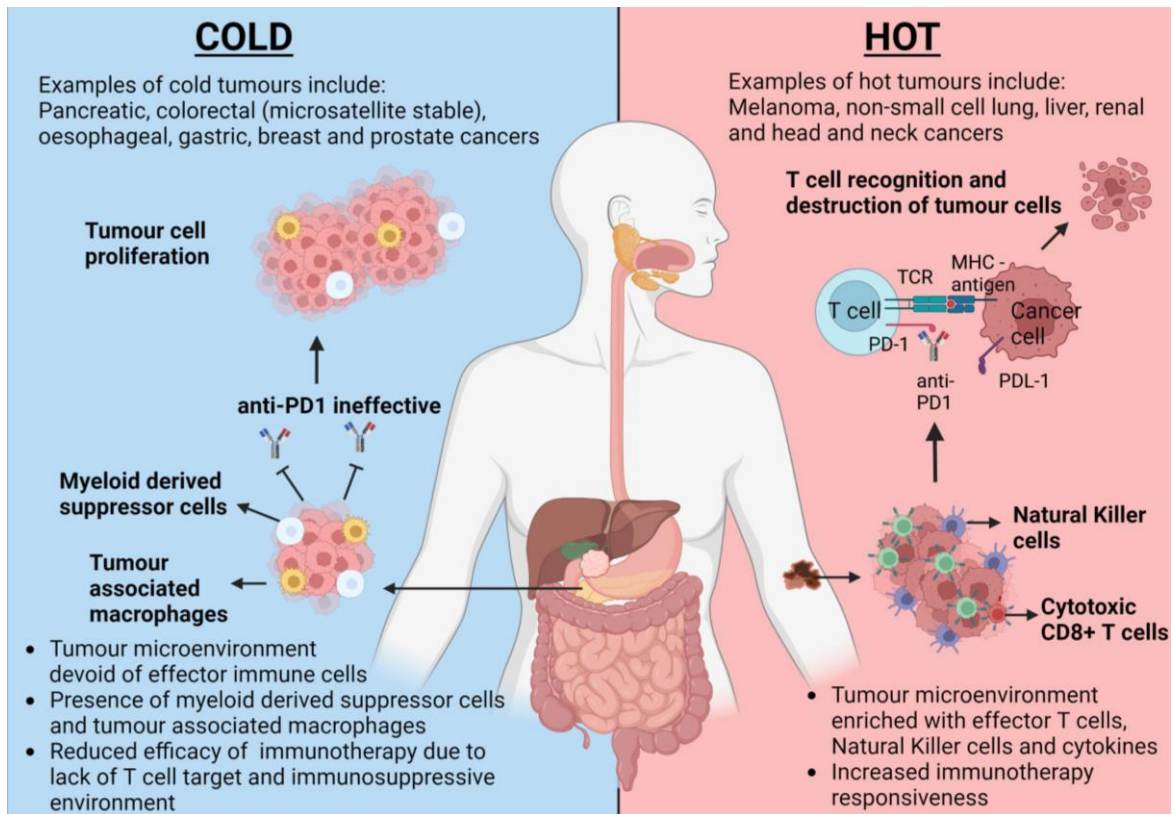


Figure 22: Principales caractéristiques des tumeurs froides favorisant la résistance à l'immunothérapie en comparaison avec les tumeurs chaudes (Hapuarachi et al., 2020)

Ainsi, quelques études précliniques s'intéressant aux effets de l'AP sur la réponse à l'immunothérapie émergent. Dans un modèle murin PDX de cancer du poumon, la combinaison de l'AP avec des anti-PD1, a permis d'augmenter la nécrose au sein de la tumeur, ainsi que l'expression génique de *Vegf-α*, mais n'a pas permis de réduire la croissance tumorale. Malgré les limites de cette étude relevées par les auteurs, ils ont identifié l'AP comme thérapie adjuvante aux traitements pharmacologiques prometteuse, nécessitant tout de même davantage de recherche sur ce sujet (Martín-Ruiz et al., 2020). Une seconde étude, menée dans un modèle murin de cancer du pancréas (KPC), a montré que la pratique d'AP à intensité faible sur tapis roulant augmentait l'infiltration tumorale en lymphocyte T CD8, à travers le relargage de l'IL-15, et provoque une diminution des MDSC, entraînant une meilleure sensibilité à l'immunothérapie (Anti-PD1). Dans cette étude, les auteurs ont également montré une augmentation des CD8 intra tumorale chez des patients atteints de cancer du pancréas grâce à l'AP (Kurz et al., 2022). Ces résultats sont encourageants, d'autant que le cancer du pancréas est également qualifié de tumeur froide, avec un microenvironnement immunosuppresseur, comme le CaP.

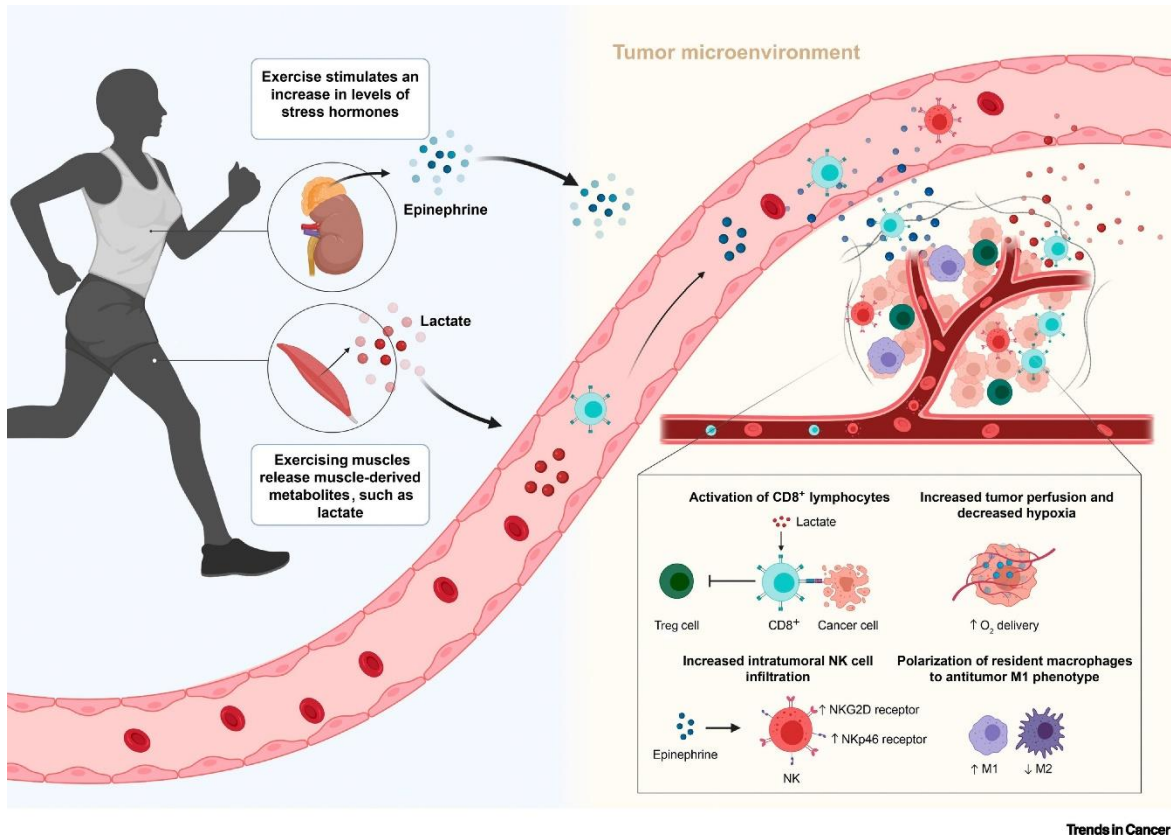


Figure 23: Identification des mécanismes potentiellement engendrés par l'AP sur le MT, favorisant la réponse à l'immunothérapie (Fiuza-Luces et al., 2021)

6. Combinaison de traitements anti-cancer :

De récentes recherches ont également été portées sur l'impact de l'AP sur la combinaison de traitements, telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie associée à l'immunothérapie. L'association de ces traitements permettrait de potentialiser leurs effets, montrant alors un meilleur impact sur la tumeur.

L'AP sur tapis roulant a permis de réduire la croissance tumorale et de restaurer un micro-environnement immunitaire favorable, dans un modèle préclinique de cancer du sein (AT1) traités par immunothérapie et radiothérapie. En effet, l'AP a permis une augmentation de l'activation des cellules NK et des lymphocytes T CD8, accompagnée d'une réduction de MDSC au sein du MT. De plus, ces effets bénéfiques de l'AP ont permis d'augmenter l'efficacité du double traitement composé d'immunothérapie couplé à de la radiothérapie, avec un ralentissement de la croissance tumorale plus important que lorsque le double traitement est administré seul (Wennerberg et al., 2020).

Dans un modèle murin de cancer colorectal (MC38), l'entraînement sur tapis a augmenté l'infiltration de lymphocytes T, et principalement les CD8 dans la tumeur. Bien que l'AP ait permis une augmentation de cellules immunitaires, son administration seule n'a en revanche pas permis de

réduire la croissance tumorale. En combinaison avec un traitement par chimiothérapie (Capecitabine et Oxaliplatine) et immunothérapie (Anti-PD1), l'AP a ralenti la croissance tumorale lors de la première semaine d'entraînement, en comparaison avec les groupes ayant reçu exclusivement le double traitement. Cependant, au bout de trois semaines d'entraînement, aucune différence n'a été observée entre ces deux groupes. Le volume tumoral a fini par décroître dans ces deux groupes, aboutissant à des tailles de tumeur équivalentes (Gouez et al., 2024).

Ainsi, l'AP possède la capacité de remodeler le MT, pouvant améliorer l'efficacité de divers traitements, tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou encore l'immunothérapie. L'AP occupe également une place importante dans le programme de réhabilitation post chirurgicale, mais aussi pré-chirurgicale. De plus, dans le cas de traitements par hormonothérapie, l'AP permet de réduire les complications liées au traitement et améliore grandement la qualité de vie des patients.

Cependant, au regard de la croissance tumorale, les bénéfices de l'AP notamment sur le remodelage du microenvironnement semblent varier entre les différents modèles animaux et les différents types d'AP, mettant en avant la nécessité de mieux comprendre la réponse à l'exercice dans des modèles murins porteurs de tumeurs (Dufresne et al., 2020; O. Schumacher et al., 2021).

Synthèse et objectif :

Le CaP est le cancer masculin le plus fréquent en France (INCa, 2017). Bien que l'AP ne semble pas influencer directement l'incidence de ce cancer (A. V. Patel et al., 2019a; McTiernan et al., 2019), elle offre de nombreux bénéfices aux patients atteints par cette maladie, notamment en contrant le déconditionnement physique, en améliorant la qualité de vie, et en contribuant dans certains cas à une meilleure survie. Cependant, peu d'études ont exploré l'impact de l'AP sur la progression de la maladie et les mécanismes moléculaires associés. En préclinique, l'exercice à dominante aérobie peut ralentir la croissance tumorale prostatique (Zheng et al., 2008, 2011, 2012; McCullough et al., 2013; Gueritat et al., 2014; Esteves et al., 2021; Yang et al., 2023) et renforcer l'efficacité de certains traitements anti-cancer, comme la radiothérapie (Dufresne et al., 2020). Toutefois, les recommandations restent floues, en partie en raison des divergences dans les protocoles expérimentaux, que ce soit au niveau des modèles animaux employés, des lignées cellulaires utilisées ou des paramètres d'exercice. Dans ce contexte, le premier objectif de cette thèse est d'examiner l'effet d'exercices à dominante aérobie dans des modèles murins porteurs de tumeurs prostatiques humaines ou murines, à travers l'entraînement sur tapis ainsi que l'AP volontaire sur roue, et de déterminer la capacité de ce type d'exercice à moduler l'efficacité de l'immunothérapie. Le second objectif est d'évaluer la faisabilité de proposer un programme d'AP à domicile pour des patients atteints de CaP via la télémédecine, dans le but d'analyser les effets de cette prise en charge sur les effets secondaires des traitements. Ce travail de thèse a pu être réalisé au laboratoire « Mouvement-Sport-Santé » M2S de l'université Rennes 2, ainsi que dans le service urologie du Centre Hospitalier Universitaire CHU Pontchaillou, à Rennes avec l'équipe du Pr Mathieu.

Des premiers travaux réalisés au laboratoire M2S ont permis de montrer que l'ET pouvait ralentir la croissance tumorale prostatique et améliorer l'efficacité de la radiothérapie en induisant l'infiltration de cellules NK au sein de la tumeur, dans un modèle de cancer de prostate par injection sous-cutané de cellules cancéreuses humaines PPC1 (Dufresne et al., 2020). L'objectif de notre première étude a été de déterminer si cette réponse à l'exercice était ubiquitaire, donc indépendante du modèle préclinique utilisé.

Pour répondre à cette question, nous avons comparé l'efficacité de l'ET ainsi que de l'AP volontaire sur roue, deux formes d'exercice à dominante aérobie aux paramètres distincts : l'une, structurée et

imposée, et l'autre, libre et volontaire, dans deux modèles murins de CaP (PPC1 et PC3). Plus précisément, cette étude s'intéresse à l'impact de deux types d'exercices sur la croissance tumorale prostatique, la réponse à la radiothérapie et à l'identification des mécanismes impliqués (étude n°1). Nous émettons l'hypothèse que ces deux exercices aérobies peuvent ralentir la croissance tumorale et améliorer l'efficacité de la radiothérapie à travers un remodelage de la vascularisation du MT.

Dans la continuité de cette première investigation, une seconde étude a été réalisée afin d'examiner les effets des deux types d'exercice sur les capacités physiques des souris porteuses de tumeur prostatique, et les organes à distance de la tumeur (étude n°2). Nous émettons l'hypothèse que ces deux exercices aérobies peuvent permettre de maintenir les capacités physiques des souris et protéger les organes à distance de la tumeur des potentielles altérations induites par le cancer.

Après avoir identifié l'ET comme la modalité d'exercice la plus efficace, nous avons poursuivi nos recherches en nous concentrant exclusivement sur cette approche. Nous avons alors conduit un nouveau protocole expérimental, dans un modèle de souris immunocompétentes porteuses de tumeurs prostatiques murines (TRAMP C2), afin d'étudier l'impact de l'ET sur l'efficacité de l'immunothérapie par anticorps anti-PD1 (Etude n°3). A la lumière de nos résultats (Dufresne et al., 2020), nous émettons l'hypothèse que l'exercice sur tapis roulant peut remodeler le MT et ainsi sensibiliser les cellules cancéreuses prostatiques aux anti-PD1.

Bien que l'AP soit reconnue comme une stratégie thérapeutique non médicamenteuse efficace en oncologie (INCa, 2017), peu de patients atteints de CaP s'engagent et adhèrent au programme d'AP en milieu hospitalier et atteignent les recommandations en termes d'AP mise en place par l'OMS (Keogh et al., 2013, 2014b; Galvão et al., 2015). Face à cette problématique et dans le but d'optimiser la prise en charge des patients, l'objectif de notre dernière étude est de déterminer l'impact d'une AP par télémédecine sur l'état de santé des patients atteints de CaP et les effets secondaires des traitements. Nous émettons l'hypothèse que cette approche pourrait accroître l'engagement des patients dans la pratique de l'AP. Pour cela, nous avons développé un contenu digital d'APA aux patients atteints de CaP à travers des fiches d'AP personnalisées et des vidéos. La plateforme de télémédecine permettait également de suivre l'état de santé du patient et de relever les effets secondaires des traitements anti-cancer (Etude°4).

Ce manuscrit s'achèvera par la présentation de l'étude n°5, à laquelle j'ai participé (second auteur). Cette étude vise à déterminer l'impact de deux types d'exercices à dominante aérobie sur le cancer du pancréas, une tumeur « froide » similaire au cancer de prostate, et la cachexie associée.

L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce doctorat vise à approfondir notre compréhension des effets de l'exercice sur le CaP, en identifiant les types d'exercices les plus efficaces, afin de proposer une prise en charge optimale, adaptable à une pratique à domicile.

La section suivante sera dédiée à la présentation générale des protocoles expérimentaux réalisés dans ces différentes études. Ils seront repris avec davantage de détails dans la partie matériels et méthodes des articles scientifiques. S'en suivra la présentation des études effectuées chez la souris puis en pratique clinique au CHU Rennes.



Protocoles expérimentaux

Protocoles expérimentaux

Expérimentations animales : lignées cellulaires cancéreuses et modèle animaux

Les différentes expérimentations animales ont été approuvées par le comité d'éthique conformément aux normes éthiques de la Communauté Européenne (directive 86/609/CEE), et ont été conduites au laboratoire M2S (n°C3504734) ou à l'animalerie de l'ARCHE-BIOSIT UMS 34380 (n°B3523840). Les souris ont été maintenues dans un environnement avec un contrôle de la température et de l'humidité, et suivant un cycle d'obscurité et de lumière de 12 heures sur 12.

En fonction des lignées cellulaires cancéreuses utilisées, nous avons eu recours à des souris mâles C57BL6/J ou des souris mâles athymiques nudes (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France and Envigo, Gannat, France).

PPC-1

Les cellules cancéreuses prostatiques humaines PPC-1 ont été cultivées dans du milieu RPMI1640 supplémenté avec 10% de sérum bovin fœtal et 0.1% de pénicilline/streptomycine (Gibco, Invitrogen, Waltham, MA, USA), dans des conditions humidifiées à 37°C avec 5% de CO₂. Les souris mâles athymiques ont reçu une injection sous-cutanée de 8×10⁶ cellules PPC-1 ou du PBS sur le flanc droit, avant d'être réparties suivant nos groupes expérimentaux.

PC-3

Les cellules cancéreuses prostatiques humaines PC-3 ont été cultivées dans du milieu Coons Modifié Ham's F12 ou RPMI1640 supplémenté avec 10% de sérum bovin fœtal et 0.1% de pénicilline/streptomycine (Gibco, Invitrogen, Waltham, MA, USA), dans des conditions humidifiées à 37°C avec 5% de CO₂. Les souris mâles athymiques ont reçu une injection sous-cutanée de 2.5×10⁶ cellules PC-3 ou du PBS sur le flanc droit, avant d'être réparties suivant nos groupes expérimentaux.

TRAMP-C2

Les cellules cancéreuses prostatiques murines TRAMP-C2 ont été cultivées dans du milieu DMEM riche en glucose, supplémenté avec 10% de sérum bovin fœtal et 0.1% de pénicilline/streptomycine (Gibco, Invitrogen, Waltham, MA, USA), dans des conditions humidifiées à 37°C avec 5% de CO₂. Les souris mâles C57BL6/J ont reçu une injection sous-cutanée de 4×10⁶ cellules TRAMP-C2 ou du PBS sur le flanc droit, avant d'être réparties suivant nos groupes expérimentaux.

UN-KC-6141

Les cellules cancéreuses pancréatiques murines UN-KC-6141 ont été cultivées dans du milieu RPMI 1640 supplémenté avec 10% de sérum bovin foetal dans des conditions humidifiées avec 5% de CO₂ à 37°C. Les souris mâles C57BL6/J ont reçu une injection sous-cutanée de 1×10⁶ cellules UN-KC-6141 ou du PBS sur le flanc droit, avant d’être réparties suivant nos groupes expérimentaux.

Table 6: résumé des différents modèles animaux mis en place

Lignées cellulaire	Type de modèle	Cancer	Souris	Injection	
PPC-1	Xénogreffe	Prostate (humain)	nude	2.5 x 10 ⁶ cellules	Sous -cutanée sur le flanc droit
PC-3	Xénogreffe	Prostate (humain)	nude	8 x 10 ⁶ cellules	
TRAMP-C2	Syngénique	Prostate (souris)	C57BL6/J	4 x 10 ⁶ cellules	
UN-KC-6141	Syngénique	Pancréas (souris)	C57BL6/J	1×10 ⁶ cellules	

Le poids corporel, la consommation alimentaire et la croissance tumorale ont été contrôlés quotidiennement. La tumeur a été mesurée à l’aide d’un pied à coulisse et son volume a été calculé à l’aide de la formule suivante : *longueur x largeur x hauteur x 0,5236 (mm³)*.

A la fin du protocole, les souris ont été anesthésiées par injection intrapéritonéale de kétamine (50 mg/kg), de xylazine (4mg/kg), avant d’être euthanasiées. Différents tissus ainsi que le plasma ont été prélevés afin de réaliser les analyses histologiques et moléculaires.

Analyses moléculaires

- Western Blot

Le muscle gastrocnémien a été lysé dans un tampon CHIP (50mM Tris-HCL, 10 mM EDTA, 1% SDS, 50 mM NaF, 100 μ M d'orthovanadate de sodium et du cocktail inhibiteur de protéase (Sigma P8340, 5 μ L/mL)). La tumeur a été lysée dans un tampon RIPA (50mM Tris-HCL, 150mM NaCl, 1% NP-40, 0.5% Sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 1 mM NaF, 1 mM Sodium orthovanadate and protéase inhibitor cocktail (Sigma P8340, 5 μ L/mL)). La concentration en protéines totales de l'échantillon a été déterminée par un dosage suivant la méthode Lowry (Lowry et al., 1951). 50 μ g de protéines totales ont été déposées dans les puits des gels avec un pourcentage d'acrylamide adapté à la protéine ciblée, puis ont été séparées par SDS-PAGE et transférées sur une membrane de nitrocellulose (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Après le blocage de la membrane avec de la BSA 5% ou du lait sec non gras 5% dans du TBS-Tween (0.05%), durant une heure à température ambiante, les membranes sont incubées toutes la nuit à 4°C avec l'anticorps primaire correspondant (Table 7). Les membranes sont ensuite rincées trois fois avec du TBS-Tween (0.05%) avec un intervalle de 15 minutes, avant d'être incubées pendant une heure à température ambiante avec l'anticorps secondaire correspondant (Table 7). Les bandes immuno-réactives sont visualisées à l'aide du système d'imagerie infrarouge Odyssey (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA). L'intensité de chaque bande est ensuite quantifiée avec le logiciel Image Studio Lite 5.2 (LI-CORE Biosciences, Lincoln, NE, USA), et normalisée par rapport à la bande HSC70 ou au protéine Stain (Revert 700 Total Protein Stain, LI-CORE Biosciences, Lincoln, NE, USA). Les données obtenues sont normalisées par rapport à notre groupe contrôle avant d'effectuer des analyses statistiques.

Table 7: Liste des anticorps utilisés pour le Western Blot :

Protéine	Poids Moléculaire (kDa)	Référence	Dilution	Source
LC3B	16, 18	Sigma L7543	1/1000	Rabbit
cCASP3	17, 19	Cell signaling 9661	1/5000	Rabbit
BAX	20	Cell signaling 2772	1/1000	Rabbit
P21	21	Cell signaling 2947	1/1000	Rabbit
P27	27	Cell signaling 2552	1/1000	Rabbit
BCL-2	28	Abcam ab7973	1/1000	Rabbit
p-ERK1/2	42, 44	Cell signaling 4376	1/1000	Rabbit
ERK1/2	42, 44	Santa Cruz sc-514302	1/1000	Mouse
p-AKT	60	Cell signaling 9271	1/1000	Rabbit
AKT	60	Cell signaling 9272	1/1000	Rabbit

p-AMPKa	62	Cell signaling 2535	1/1000	Rabbit
AMPKa	62	Cell signaling 2532	1/1000	Rabbit
HSC70	70	Santa Cruz sc-7298	1/5000	Mouse

- RT-qPCR

L'ARN total des tissus (tumeur, foie et muscles) a été extrait à l'aide du réactif Trizol (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA). Pour le tissu adipeux, l'ARN total des échantillons a été extrait sur colonne avec le RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (GIAGEN), suivant le protocole du fabricant. La concentration en ARN a été déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre Nanodrop pour chaque échantillon. La qualité de l'ARN a été vérifiée avec le système d'électrophorèse Flashgel (Lonza, Rockland, ME, USA). La Réaction de Transcription (RT) inverse a été effectuée sur 1 µg d'ARN total à l'aide du supermix de RT inverse iScript (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Les échantillons ont été mesurés en duplicate pour l'expérimentation de PCR en temps réel. Chaque volume de réaction contenait 4.8 µL de SyberGreen Supermix (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), 0.2 µL de primer et 5 µL de cDNA, obtenu préalablement suite à la RT. La liste des différents primers, ainsi que leurs séquences sont présentées dans la table 8. L'expression des gènes cibles ont été normalisée par rapport aux gènes de référence RPL4, RPL19 et HPRT1. L'expression relative des gènes a été calculée avec la méthode $\Delta\Delta t$ sur le logiciel CFX-Manager (Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

Table 8: Listes et séquences des primers de souris utilisée pour la RT-qPCR

Gène	Forward (5' → 3')	Reverse (5' → 3')
Acacb	GCTCAAGATCGAGGAGTCGG	GTTGGTGATGAAGAGGCGGA
Adipoq	CTCTCCTGTTCTCTTAATCCTGC	GGACCAAGAAGACCTGCATCTC
Angpt1	CGTGGAGCCGGATTTCTCTT	TTAGTACCTGGGTCTCAACATCTG
Angpt2	CAAACCTCAGCTAAGGACCCCA	CCATCCTCACGTCGCTGAAT
Ass1	CGTGAAGGGGCCAAGTATGT	GGTGCCAGTGAATAGCAGGT
Azgp1	GCAAACACCAAGCTAAAGTGG	CAGTGGGAGGATCTATTCCGGT
Bnip 3	ACTGTGACAGCCACCTCG	AACGCTTGTGTTTCTCATGC
CD11c	GGTCTGAACAAGCAGTGTGAA	CAGGGTCTTCAAGTCTGGGAA
CD36	CAGATGCGAACACAGCGTAG	GCCACATGATTAATGGCACA
C/ebpa	AGAGCCGAGATAAAGCCAAAC	CGGTCATTGTCACTGGTCAAC
Cpt1a	AGAATCTGGATGGCTATGGTCA	CTCCCTCCTTCATCAGTGGC
Cpt2	TGTGAGCGGAAGATCCCAAC	GCTTTCCAACCCGATCTCTT
C3	CTGGCCTCTGGAGTAGATAGA T	CAGTCTTCTTCGGTGTGTGAA
Fasn	GGAGGTGGTGATAGCCGGTAT	TGGGTAATCCATAGAGCCCAG
Fbox32	GAGAGAGGCAGATTCGCAAGC	CAGGAGAGAATGTGGCAGTGTTT

Protocoles expérimentaux

Fbp1	AGGAAGCACAAAGCCAAGTGAAGG	TGAGGATGAAGTGACCTTGGGCAT
Fga	GGGCTGTAAACCGTGAGATAA	CTCCTGAAGCTGGCTCTTAAA
G6pc	ACTGTGGGCATCAATCTCCT	CGTTGTCCAAACAGAATCCA
Haptoglobine	CCTGCCTTCCAAAGACTACAT	CTTCTCGGGCACTGTACTATTC
Hif-1a	CAACACCAAAGTTGAATCAGAGG	TCTTCAGTTTCTGTGTCATCGCT
HPRT1	AGGCCAGACTTTGTTGGATTT	CAGGACTCCTCGTATTTGCAG
Ifn-γ 2017	ACTGGCAAAGGATGGTGACA	TGGACCTGTGGGTTGTTGAC
Il2rβ	GTCCATGCCAAGTCGAACCT	AGGCGAAGGTTGTCAAAGGG
Klrk1	TGGCATTGATTCGTGATCGAAA	TGCACAATACTGGCTGAAACG
Lc3b	CTCATGAAGATAATGAGACGGC	GCATAAACCATGTACAGGAAGC
Lep	ATTTACACACGCAGTCGGTA	AGATTCTCCAGGTCATTGGCTA
Lipe	CCAGCCTGAGGGCTTACTG	CTCCATTGACTGTGACATCTCG
Lpl	AGGACTCGGAGACGTGGACC	CGATTCTTTCTACAACCTCAGGCAG
Mlxipl	AGATGGAGAACCGACGTATCA	ACTGAGCGTGCTGACAAAGTC
Ncr1	GACTAGGGCTCACAGAGGGA	CCAGAAGGGCGGAGTCCTTTT
Oct	TTAGTGTTCCAGAGGCAGAG	GGAGCACAGGTGAGTAGTCTG
Pck1	GTGCTGGAGTGGATGTTCCGG	CTGGCTGATTCTCTGTTTCAGG
Pcx	AATGTCCGGCGTCTGGAGTA	ACGCACGAAACACTCGGAT
Pdgfa	TCCGTAGGGAGTGAGGATTC	TCGTAAATGACCGTCCTGGT
Pdgfb	CTACCTGCGTCTGGTCAGC	CCCCATCTTCTCTCCGGG
Pdk4	TTAGTGAACACTCCTTCGGT	GGAActCCACCAAATCCATC
Perilipin 1	AAGGGTGTACAGGGTGCAA	CTTCAGTTCAGAGGCGATCTTTTC
Pgc1a	TAT GGAGTGACATAGAGTGTGCT	CCACTTCAATCCACCCAGAAAG
Pklr	CCCGAGATACGCACTGGAG	CGACCTGGGTGATATTGTGGT
Pla2g7	GTGAGGACCAGAGATTCAGATG	GGCAGAGTTGATAAAGAGGAGAG
Pnpla2	GCAAACAGGGCTACAGAGATG	GCCACTCCAACAAGCGG
Pparg	ACCAAAGTGCATCAAAGTAGAAC	CCTGATGCTTTATCCCCACAGA
Ppara	GCTGTAAGGGCTTCTTTCGG	CCGACAGACAGGCACTTGTG
RPL19	GAAGGTCAAAGGGAATGTGTTCA	CCTGTCTGCCTTCAGCTTGT
RPL4	CGCAACATCCCTGGTATTACT	TGTGCATGGGCAGGTTATAGT
Serbp 1	TTGAACGACATCGAAGACATG	GCCAGAGAAGCAGAAGAGAAG
Slc2a2	TGTGCTGCTGGATAAATTCGCCTG	AACCATGAACCAAGGATTGGACC
Tnfa	GCCTCTTCTCATTCTGCTTG	CTGATGAGAGGGAGGCCATT
Trim63	GGGCTACCTTCTCTCAAGTG	TTCTTTACCTCTGTGGTCACG
Ucp1	GCCAGGCTCCAGTACCATT	GAGGCAGGTGTTTCTCTCCC
Vegfa	GCAGATGTGACAAGCCAAGG	GTGGTGACATGGTTAATCGGTC
4-ebp1	GGGACTACAGCACCCTC	CTCATCGCTGGTAGGGCTA

Paramètres d'exercice à dominante aérobie proposés aux souris

- **AP volontaire sur roue :**

Les souris ont accès à une roue d'activité (Intellibio, France), en continu dans leur cage. Les souris peuvent pratiquer lorsqu'elle le souhaite. Le nombre de tour de roue est relevé tous les jours et converti en distance à l'aide de la formule suivante : Distance (Km) = nombre de tour de roue x 0.00037

- **Entraînement sur tapis roulant**

Les souris ont couru sur un tapis roulant (Ugo Basile, Gemonio, Italie) 5 jours par semaine. Le programme d'entraînement sur tapis roulant (ET), débute par une courte séance d'accommodation sur tapis, décrite dans la table 9. Ensuite, chaque séance a débuté avec un échauffement progressif (table 10) puis un corps de séance à une vitesse de 18 ou 16 m/min en fonction des modèles animaux utilisés, avec une pente de 10% dans tous les cas. La durée des séances a évolué progressivement au cours du programme, débutant à 20 minutes par jour pour atteindre 60 minutes par jour. La durée des séances a pu également être adaptée en fonction de l'état de santé des souris. Le protocole d'ET est détaillée dans la table 11 ci-dessous.

Table 9: Protocole d'accommodation sur tapis roulant :

Séance d'accommodation sur tapis	Temps	Vitesse	Pente
	5 min	0 m/min	0 %
	2 min	6 m/min	
	2 min	8 m/min	
	2 min	10 m/min	
	2 min	12 m/min	
	2 min	14 m/min	

Table 10: Echauffement des séances d'ET

Echauffement	Temps	Vitesse	Pente
	2 min	10 m/min	10 %
	2 min	12 m/min	
	2 min	14 m/min	
2 min	16 m/min		

Table 11: Evolution progressive du corps de séance de l'ET au cours du protocole expérimental

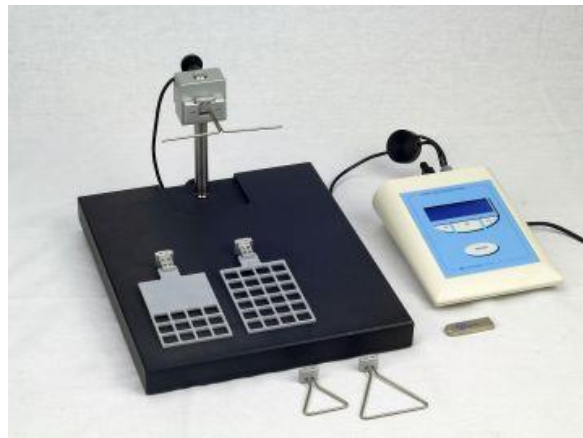
	Séance n°	Temps	Vitesse	Pente
Corps de séance	Séance 1	12 min	18 ou 16 m/min	10%
	Séance 2	18 min	18 ou 16 m/min	
	Séance 3	24 min	18 ou 16 m/min	
	Séance 4	30 min	18 ou 16 m/min	
	Séance n+1	-----	-----	
	Séance n + X	60 min	18 ou 16 m/min	

Evaluation des capacités physiques des souris

Les différents tests des capacités physiques ont été effectués à la fin des protocoles expérimentaux, deux jours avant l'euthanasie des animaux, afin de garantir l'évaluation des effets chroniques de l'AP, plutôt que les effets aigus qu'elle pourrait engendrer. Tous les groupes expérimentaux réalisent ces tests.

- Test de force de préhension des membres supérieurs :

Ce test a été réalisé avec l'appareil 47200 Grip Strength Meter (GSM), (Ugo Basile, Gemonio, Italie). Le GSM permet de calculer la force de préhension des souris, grâce à un capteur de force relié à une barre en métal, ou autre outil de préhension, que les souris viennent agripper. La force maximale développée est ensuite relevée. Pour une meilleure précision et reproductibilité, le test a été réalisé cinq fois pour chacune des souris, la moyenne des valeurs obtenues lors de ces cinq tests a donc été évaluée.



- Test VMA sur tapis roulant :

Le test de Vitesse Maximale Aérobie (VMA) permet d'évaluer les capacités cardiorespiratoires. Ce test est réalisé sur tapis roulant (Ugo Basile, Gemonio, Italie). Pour les souris n'ayant pas suivi le programme d'ET, une séance d'accommodation au tapis (Table 9) est réalisée la veille du test. Le test VMA est un test d'effort maximal à incrémentation avec une vitesse initiale de 10 m/min et une incrémentation de 2 m/min toutes les 2 minutes. La pente est de 10% tout au long du test. Le test est arrêté lorsque la souris ne parvient plus à se maintenir sur le haut du tapis. La vitesse maximale atteinte est ensuite analysée.

Imagerie tissulaire avancée : immunohistochimie et cytométrie de masse

- **Analyses immunohistochimiques**

Un des deux muscles gastrocnémiens, la moitié de la tumeur et du tissu adipeux ont été fixés dans du Formol à 4% pendant 48 heures, puis inclus dans de la paraffine pour former des blocs. Des coupes de tissus d'une épaisseur de 4 µm ont été réalisées à l'aide d'un microtome Leica, puis montées sur des lames de verre. Les différents marquages immunohistochimiques réalisés sont détaillés dans la table 12. Les images ont été acquises à l'aide d'un scanner de diapositives Nanozoomer S60 ou 2.0 RS (Hamamatsu Photonics, Massy, France) avec un objectif 40X. Les images ont été analysées sur les logiciels ImageJ ou Qupath.

Table 12: Anticorps utilisés pour les analyses immunohistochimiques

Anticorps dirigés contre	Référence	Dilution	Source
CD31	Abcam	1/50	Rabbit
SMA	Sigma	1/200	Rabbit
Ki67	Abcam ab125900	1/100	Rabbit
WGA-CY5	Biotum	1/50	/
UCP1	Abcam ab10983	1/500	Rabbit

- **Cytométrie de masse en image (CMI) :**

Des coupes de tumeur d'une épaisseur de 4 µm ont été réalisées à l'aide d'un microtome Leica, puis montées sur des lames de verre. 16 marqueurs protéiques (Table 13) ont pu être analysés simultanément grâce à la cytométrie de masse par imagerie via le système d'imagerie Hyperion. Les images obtenues ont été exportées en format TIFF à l'aide de MCD™ Viewer 1.0 (Fluidigm). La segmentation morphologique basée sur les cellules a été réalisée à l'aide de QuPath. Pour extraire des données quantitatives, les fichiers FCS ont été téléchargés et analysés avec le logiciel OMIQ.

Table 13: Marqueurs et anticorps marqués au métal, utilisés pour les analyses CMI.

Markers targeted	Metal bound	Clones	Antibodies dilution
B220	145Nd	RA3-6B2	1/400
Ly6G	151Eu	EPR22909-135	1/400
CD44	153Eu	IM7	1/400
FoxP3	155Gd	FJK-16s	1/100
E-cadherine	158Gd	24E10	1/100
CD4	159Tb	BLR167J	1/50
iNOS	160Gd	SP126	1/100
CD8	162Dy	EPR21769	1/200
CD11b	165Ho	EPR1344	1/400
Granzyme B	166Er	EPR22645-206	1/100
Ki67	168Er	B56	1/200
F4/80	169Tm	D2S9R	1/100
CD31	171Yb	EPR17259	1/150
pS6 [S235/S236]	175Lu	N7-548	1/150
CD45	152Sm	D3F8Q	1/100
CD3	170Er	Polyclonal, C-Terminal	1/100

Test d'immuno-absorption lié à l'enzyme (ELISA)

Pour l'évaluation de l'inflammation systémique, les niveaux plasmatiques d'IL-6 ont été analysés à l'aide d'un kit ELISA (LEGEND MAX™ Mouse IL-6 ELISA Kit, BioLegend) en suivant le protocole du fabricant. Chaque échantillon a été déposé en duplicate, 50 µL à chaque fois. Une gamme étalon a été réalisée afin de connaître la concentration en IL-6 de chaque échantillon. A la fin du protocole, la densité optique a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre, à 450 nm.

Etude chez les patients atteints de cancer de prostate :

Les patients atteints de CaP inclus dans notre étude menées au CHU de Pontchaillou de Rennes, ont eu le choix d'intégrer notre prise en charge en AP via la télémédecine (TELE), ou de suivre le programme standard (STAND).

Table 14: Composition des programmes STAND et TELE proposés aux patients atteints de CaP

	Programme STAND	Programme TELE
Questionnaire IPAQ et TTM (1x/mois)	Rempli par consultation téléphonique accompagné de l'EAPA	Rempli en autonomie sur la plateforme de télémédecine
Document relatif aux bienfaits de l'AP et sur l'autogestion durant les sessions d'AP	Format papier	Format numérique sur la plateforme de télémédecine
36 séances de renforcement musculaire avec différents niveaux d'intensité	Sous forme de fiche en format papier	Sous forme de fiche ou de vidéos sur la plateforme de télémédecine

Légende : STAND : programme Standard, TELE : programme Télémédecine, IPAQ : International Physical Activity Questionnaire, TTM : questionnaire de profil motivationnel TransTheoretical Model, EAPA : Enseignant en Activité Physique Adaptée, AP : Activité Physique.

Les patients inclus dans nos deux programmes ont accès au questionnaire IPAQ afin d'évaluer leur niveau d'AP hebdomadaire, ainsi qu'au questionnaire TTM afin d'évaluer leur profil motivationnel lié à la pratique d'AP.

- **Questionnaire TTM (Prochaska & DiClemente, 1982) :**

Pratiquez-vous des activités physiques régulières (selon les recommandations) :

- 1.1) Non, je ne pratique pas d'activités physiques de façon régulière et je n'y pense pas
- 1.2) Non, je ne pratique pas d'activités physiques de façon régulière mais j'y pense.
- 2.1) Non, je ne pratique pas d'activités physiques de façon régulière mais j'ai l'intention de commencer au cours des 30 prochains jours.
- 2.2) Oui, je pratique des activités physiques mais pas de façon régulière.
- 3.1) Oui, je pratique des activités physiques de façon régulière mais depuis moins de 6 mois.

3.2) Oui, je pratique des activités physiques de façon régulière depuis plus de 6 mois

- **Questionnaire : IPAQ version courte**

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE
(version française – Juillet 2003)

Nous nous intéressons aux différents types d'activités physiques que vous faites dans votre vie quotidienne. Les questions suivantes portent sur le temps que vous avez passé à être actif physiquement au cours des **7 derniers jours**. Répondez à chacune de ces questions même si vous ne vous considérez pas comme une personne active. Les questions concernent les activités physiques que vous faites au travail, dans votre maison ou votre jardin, pour vos déplacements, et pendant votre temps libre.

Pensez à toutes les activités **intenses** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques intenses font référence aux activités qui vous demandent un effort physique important et vous font respirer beaucoup plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant au moins **10 minutes d'affilées**.

1. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez fait des activités physiques **intenses** comme porter des charges lourdes, bêcher, faire du VTT ou jouer au football ?

_____ jours par semaine

Je n'ai pas eu d'activité physique intense → **Passez directement à la question 3**

2. Au total, combien de temps avez-vous passé à faire des activités **intenses** au cours des **7 derniers jours** ?

..... heures(s) par jour minutes par jour

Je ne sais pas

Pensez à toutes les activités **modérées** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques modérées font référence aux activités qui vous demandent un effort physique modéré et

vous font respirer un peu plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant au moins **10 minutes d'affilée**.

3. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez fait des activités physiques **modérées** comme porter des charges légères, passer l'aspirateur, faire du vélo tranquillement, ou jouer au volley-ball ? **Ne pas inclure la marche.**

_____ jours par semaine

- Je n'ai pas eu d'activité physique modérée → **Passez directement à la question 5**

4. Au total, combien de temps avez-vous passé à faire des **activités modérées** au cours des **7 derniers jours** ?

..... heures(s) par jour minutes par jour

- Je ne sais pas

Pensez au temps que vous avez passé à **marcher** au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend la marche au travail et à la maison, la marche pour vous rendre d'un lieu à un autre, et tout autre type de marche que vous auriez pu faire pendant votre temps libre pour la détente, le sport ou les loisirs.

5. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez **marché** pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

_____ jours par semaine

- Je n'ai pas fait de marche → **Passez directement à la question 7**

6. Au total, combien de temps avez-vous passé à **marcher** au cours des **7 derniers jours** ?

..... heures(s) par jour minutes par jour

- Je ne sais pas

La dernière question porte sur le **temps que vous avez passé assis** pendant un jour de semaine, au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend le temps passé assis au travail, à la maison, lorsque vous étudiez et pendant votre temps libre. Il peut s'agir par exemple du temps passé assis à un bureau, chez des amis, à lire, à être assis ou allongé pour regarder la télévision.

7. Au cours des **7 derniers jours**, combien de temps avez-vous passé **assis** pendant un **jour de semaine** ?

..... heures(s) par jour minutes par jour

Je ne sais pas

Le questionnaire est terminé. Merci pour votre participation.

- Séances d'AP à domicile :

Les patients inclus dans nos deux programmes ont accès au même contenu d'AP, contenu que nous avons élaboré, mais sous des formats différents : en version papier, sous forme de fiches illustrées (comme présenté ci-dessous dans la figure 14) pour les patients du groupe STAND, ou en format vidéo et fiches accessibles via la plateforme de télémédecine. Les séances sont classées par intensité, allant de 1 à 3 étoiles, et sont accompagnées d'un livret contenant des consignes détaillées pour la réalisation de l'AP ainsi qu'un tableau de bord que le patient doit compléter.

Liens vers les vidéos d'APA accessibles pour les patients atteints de CaP et suivant le programme TELE :

<https://youtu.be/LHLVy-j8Se4?si=oFY-YorXx4W9OtN1>

<https://youtu.be/DPNR4yY8p0I?si=LLr1Coa0hz8E3mPI>

<https://youtu.be/7ASxwCWSdxU?si=g6RR807A0ByDGRIC>

<https://youtu.be/vvW-nwdvaZ8?si=z0JKZ5MvkaXHKLSs>

<https://youtu.be/CAdn8mJlxV4?si=LPobfCsrHJQ76YHG>

https://youtu.be/nXARVumDkJY?si=C1pwLu_WIKC9eKVp

https://youtu.be/3j3h-9DFG8Q?si=eUF8_vgaJTe8epp

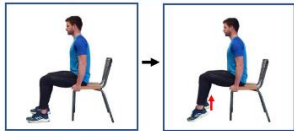
<https://youtu.be/55yKUaui5xA?si=Cr6xhdRPTIuNxf6I>

Figure 24: Séance d'APA à réaliser à domicile pour les patients atteints de CaP

Séance n°1 ★

Cette fiche d'exercices vous permettra de pratiquer chez vous en toute autonomie et en sécurité. Lorsque vous allez réaliser les exercices, vous allez sentir vos muscles travailler, si toutefois, vous sentez une gêne autre que musculaire, arrêtez la séance et parlez-en à votre enseignant en activité physique adaptée. Vous pouvez faire cette séance 2 fois par jour et jusqu'à 4 fois par semaine.

Exercice 1 : Monter les talons



- Consignes :
- Décollez votre dos du dossier
 - Grandissez-vous le plus possible
 - Décollez les talons en gardant les pointes de pieds au sol
 - Soufflez lorsque les talons quittent le sol

→ Répétitions : 2 séries de 15 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Exercice 2 : Monter les pointes de pied



- Consignes :
- Décollez votre dos du dossier
 - Grandissez-vous le plus possible
 - Montez les pointes de pieds en gardant les talons au sol
 - Soufflez lorsque les pointes de pieds décollent du sol

→ Répétitions : 2 séries de 15 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Exercice 3 : Coups de pied



- Consignes :
- Décollez votre dos du dossier
 - Grandissez-vous le plus possible
 - Tendez une jambe devant
 - Soufflez lorsque la jambe quitte le sol
 - Ralentissez la descente et reposez doucement la jambe au sol

→ Répétitions : 2 séries de 10 mouvements sur chaque jambe
→ Pause : 30 secondes

Exercice 4 : Montées de genoux



- Consignes :
- Décollez votre dos du dossier
 - Grandissez-vous le plus possible
 - Montez doucement le genou vers le plafond tout en serrant les abdominaux
 - Soufflez lorsque le pied quitte le sol
 - Descendez la jambe doucement

→ Répétitions : 2 séries de 10 mouvements sur chaque jambe
→ Pause : 30 secondes

Exercice 5 : Ecarter bras



- Consignes :
- Décollez votre dos du dossier
 - Grandissez-vous le plus possible
 - Ecartez les deux bras en même temps sur les côtés
 - Alignez poignets/coudes/épaules
 - Soufflez lorsque les bras s'écartent

→ Répétitions : 2 séries de 10 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Exercice 6 : Pousser devant



- Consignes :
- Décollez votre dos du dossier
 - Grandissez-vous le plus possible
 - Montez les coudes à hauteur d'épaule
 - Touchez la poitrine avec les mains
 - Poussez devant les deux bras en même temps
 - Alignez poignets/coudes/épaules

→ Répétitions : 2 séries de 10 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Séance n°1 ★★

Cette fiche d'exercices vous permettra de pratiquer chez vous en toute autonomie et en sécurité. Lorsque vous allez réaliser les exercices, vous allez sentir vos muscles travailler, si toutefois, vous sentez une gêne autre que musculaire, arrêtez la séance et parlez-en à votre enseignant en activité physique adaptée. Vous pouvez faire cette séance 2 fois par jour et jusqu'à 4 fois par semaine.

Exercice 1 : Montées sur pointes de pied



- Consignes :
- Possibilité de se tenir à la chaise
 - Grandissez-vous le plus possible (la tête est attirée par le plafond)
 - Fixez un point devant
 - Montez sur les pointes de pieds en soufflant
 - Redescendez lentement les talons au sol

→ Répétition : 2 séries de 10 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Exercice 2 : Montées de genoux



- Consignes :
- Possibilité de se tenir à la chaise
 - Grandissez-vous le plus possible (la tête est attirée par le plafond)
 - Fixez un point devant
 - Montez le genou en soufflant
 - Redescendez la jambe lentement

→ Répétition : 2 séries de 10 mouvements sur chaque jambe
→ Pause : 30 secondes

Exercice 3 : Coups de pied



- Consignes :
- Grandissez-vous le plus possible
 - Tendez la jambe devant en soufflant
 - Serrez les abdominaux et garder le dos droit
 - Redescendez la jambe lentement

→ Répétition : 2 séries de 10 mouvements sur chaque jambe
→ Pause : 30 secondes

Exercice 4 : Ecartis jambe/bras



- Consignes :
- Ecartez en même temps : la jambe et le bras opposé
 - Soufflez lorsque vous écartez la jambe
 - Gardez le dos droit et les abdominaux serrés

→ Répétition : 10 mouvements : jambe gauche / bras droit et 10 mouvements jambe droite / bras gauche
→ Pause : 30 secondes

Exercice 5 : Boxe



- Consignes :
- Décollez votre dos du dossier
 - Grandissez-vous le plus possible
 - Tendez le bras gauche devant et ramenez le coude du bras droit vers l'arrière
 - Alternez bras droit et bras gauche
 - Soufflez lorsque le bras se tend devant

→ Répétitions : 2 séries de 10 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Exercice 6 : Rameur



- Consignes :
- Décollez votre dos du dossier
 - Grandissez-vous le plus possible
 - Tendez les deux bras devant (à hauteur d'épaules)
 - Poussez les coudes vers l'arrière (sensation de resserrer les omoplates)
 - Soufflez lorsque les coudes vont vers l'arrière

→ Répétitions : 2 séries de 10 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Séance n°1 ★★

Cette fiche d'exercices vous permettra de pratiquer chez vous en toute autonomie et en sécurité. Lorsque vous allez réaliser les exercices, vous allez sentir vos muscles travailler, si toutefois, vous sentez une gêne autre que musculaire, arrêtez la séance et parlez-en à votre enseignant en activité physique adaptée. Vous pouvez faire cette séance 2 fois par jour et jusqu'à 4 fois par semaine

Exercice 1 : Pousser contre le mur

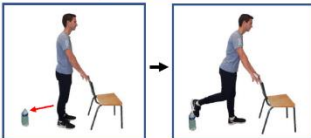


Consignes :

- Mettez-vous à proximité d'un mur
- Écartez la jambe et collez votre jambe contre le mur
- Poussez le plus fort possible contre le mur et maintenez
- Serrez vos abdominaux et pensez à respirer

→ Répétition : Maintenir 2 fois 30 secondes à droite / 2 fois 30 secondes à gauches
→ Pause : 30 secondes

Exercice 2 : Bouteille derrière

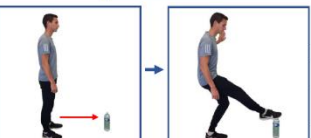


Consignes :

- Placez une bouteille derrière vous
- Vous pouvez mettre une chaise devant vous pour être plus stable
- Pliez la jambe et touchez le haut de la bouteille
- Pour plus de difficultés, reculez la bouteille

→ Répétition : 2 séries de 15 mouvements par jambe
→ Pause : 30 secondes

Exercice 3 : Bouteille devant

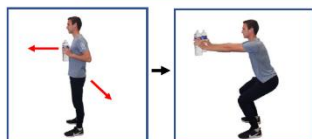


Consignes :

- Placez la bouteille devant vous
- Vous pouvez mettre une chaise sur le côté pour être plus stable
- Montez le genou et tendez la jambe pour toucher le goulot de la bouteille
- Pour plus de difficultés, reculez la bouteille

→ Répétition : 2 séries de 15 mouvements par jambe
→ Pause : 30 secondes

Exercice 4 : Squat + Bras + Bouteilles

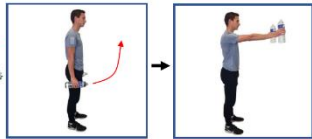


Consignes :

- Fixez un point devant vous
- Descendez en position semi-assise : emenez les fesses vers l'arrière comme pour vous asseoir dans une chaise
- Dans le même temps, tendez les bras devant vous
- Gardez le dos droit et les épaules légèrement vers l'arrière
- Soufflez et remontez en position initiale

→ Répétition : 2 séries de 12 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Exercice 5 : Monter bras + bouteilles




Consignes :

- Fixez un point devant vous, grandissez-vous le plus possible
- Serrez vos abdominaux
- Soufflez et montez les bras devant vous
- Redescendez lentement en inspirant
- No pas creuser le dos ni se pencher vers l'arrière

→ Répétition : 2 séries de 15 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Exercice 6 : Biceps + bouteilles



Consignes :

- Décollez votre dos du dossier et grandissez-vous
- Montez les bouteilles vers vos épaules en soufflant
- Redescendez-les lentement en inspirant

→ Répétition : 2 séries de 15 mouvements
→ Pause : 30 secondes

Résultats

Résultats :

Les principaux résultats obtenus au cours de cette thèse sont décrits dans la section suivante. Ils sont présentés sous forme d'articles scientifiques. Chaque étude est introduite par un résumé rédigé en français puis présenté avec précision en anglais, sous la forme d'article de recherche scientifique destiné à la publication. Certains de ces travaux ont été publiés ou sont en cours de soumission ou révision dans des journaux scientifiques internationaux, tandis que certains nécessitent davantage d'analyses afin d'être finalisés.

Etude n°1: Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer: The importance of Physical Activity Modalities?

Dans cette première étude, nous avons examiné l'effet de l'AP volontaire sur roue sur l'efficacité de la radiothérapie dans un modèle murin de cancer de la prostate. Une étude précédente avait démontré que l'ET pouvait augmenter l'efficacité de ce traitement dans le même modèle (Dufresne et al., 2020). Par conséquent, nous avons également évalué l'impact de ces deux exercices aérobies sur la croissance tumorale dans deux modèles murins de cancer de la prostate (PPC1 et PC3).

Cette étude a été publiée en 2021 dans le journal « Cancers ». Elle a été réalisée en collaboration avec l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, l'Institut de Recherche Mathématique de Rennes IRMAR-UMR CNRS 6625, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale INSERM UMR 125, l'Institut de Mathématiques de Bordeaux UMR 5251, le département d'anatomie et de cytologie pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes et le Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée de Nantes Angers CRCINA INSERM U123, et a été financée par la Ligue contre le Cancer Comité Départemental 35, Comité Départemental 72, Comité Départemental 85, et par la Fondation ARC.

Résumé :

L'AP occupe aujourd'hui une place importante dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Sa pratique régulière permet de réduire la mortalité toutes causes confondues mais également spécifiques au cancer, pour de nombreux types de cancers différents (Friedenreich et al., 2020). Dans ce contexte, de nombreuses études précliniques s'intéressant aux effets de l'AP sur la progression du cancer ont été menées, mais ont conduit à des résultats controversés, dépendant de la grande disparité des protocoles expérimentaux mis en place. En effet, les effets de l'AP sur le cancer semblent varier en fonction des modèles animaux, des types de cancer, des différentes lignées cancéreuses ou

encore des paramètres d'exercices utilisés (Ashcraft et al., 2016). Cependant, différents mécanismes potentiels de l'AP sur la croissance tumorale ont été identifiés, tels que le remodelage de la vascularisation et une augmentation de la perfusion tumorale, une augmentation de la réponse immunitaire ou encore un remodelage du métabolisme tumoral (Pedersen et al., 2015). Outre ces effets sur la croissance tumorale, ces différents bénéfices de l'AP peuvent aussi contribuer à améliorer l'efficacité de certains traitements, tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore l'immunothérapie (Ashcraft et al., 2019).

Deux études précliniques ont montré que l'AP améliore la vascularisation tumorale, rendant les cellules tumorales plus sensibles à la chimiothérapie dans des modèles de cancer du sein (Betof et al., 2015) et du pancréas (Florez Bedoya et al., 2019). De plus, l'AP pourrait renforcer l'efficacité de l'immunothérapie et de la radiothérapie en modulant le système immunitaire, comme observé dans un modèle de cancer du sein (Wennerberg et al., 2020). Enfin, dans un modèle de CaP, l'ET a permis d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie, également à travers le système immunitaire (Dufresne et al., 2020).

Dans ce contexte, cette étude vise à évaluer si l'AP volontaire sur roue, tout comme l'ET, peut améliorer l'efficacité de la radiothérapie dans un modèle préclinique de CaP. Le second objectif est d'analyser si ces deux types d'exercices à dominante aérobie contribuent à ralentir la croissance tumorale dans deux modèles précliniques de CaP.

Dans cette étude, trois séries d'expérimentations animales ont eu lieu. J'ai participé à la deuxième série d'expérimentation et réalisé la troisième série d'expérimentation.

Dans la première série d'expérimentation, des souris mâles nues immunodéficientes ont reçu des cellules de CaP humain PC-3 en sous cutanée sur le flanc droit. Les souris ont ensuite été réparties en trois groupes : (1) Souris Saines, (2) Souris Cancer Contrôle (CaCTL), (3) Souris Cancer faisant de l'AP volontaire sur Roue (CaVWR)

Dans la deuxième série d'expérimentation, des souris mâles nues immunodéficientes ont également reçu des cellules de CaP humain PC-3 en sous cutanée sur le flanc droit. Les souris ont ensuite été réparties en quatre groupes : (1) Souris Cancer Contrôle (CaCTL), (2) Souris Cancer faisant de l'AP volontaire sur Roue (CaVWR), (3) Souris Cancer recevant un traitement par Radiothérapie (RT), (4) Souris Cancer faisant de l'AP volontaire sur Roue et recevant un traitement par Radiothérapie (RT-VWR).

Enfin, dans la troisième série, des souris mâles nues immunodéficientes ont reçu soit des cellules de CaP humain PC-3, soit des cellules de CaP humain PPC-1, en sous cutanée sur le flanc droit. Les souris

PC-3 ainsi que PPC-1 ont chacune été réparties en trois groupes : (1) Souris Cancer Contrôle (CaCTL), (2) Souris Cancer faisant de l'AP volontaire sur Roue (CaVWR), (3) Souris Cancer Entraînement sur Tapis roulant (CaET),

Dans cette étude, l'AP volontaire sur roue a amélioré la perfusion tumorale sans toutefois induire de réduction de la croissance tumorale dans le modèle murin PC-3. Par ailleurs, l'AP volontaire sur roue n'a pas eu d'effet sur l'efficacité de la radiothérapie. Bien qu'elle ait amélioré la perfusion tumorale, l'AP volontaire sur roue n'a pas conduit à un remodelage de la vascularisation, contrairement à ce qui a été observé avec la radiothérapie. L'ET a permis de réduire significativement la croissance tumorale dans deux modèles de CaP, PC-3 et PPC-1, tandis que l'AP sur roue n'a eu aucun effet.

Les résultats de cette étude indiquent que l'augmentation de la perfusion tumorale induite par l'AP volontaire sur roue, à elle seule, ne suffit pas à influencer la croissance tumorale ni l'efficacité de la radiothérapie. Par ailleurs, les modalités de l'exercice physique semblent jouer un rôle crucial, non seulement pour apporter des bénéfices sur la progression du cancer, mais également pour améliorer la réponse aux traitements. Des recherches supplémentaires seront donc nécessaires pour identifier les paramètres d'exercice les plus favorables.

Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer: The Importance of Physical Activity Modalities?

Suzanne Dufresne ¹, Cindy Richard ¹, Arthur Dieumegard ¹, Luz Orfila ¹, Gregory Delpon ², Sophie Chiavassa ², Brice Martin ¹, Laurent Rouvière ³, Jean-Michel Escoffre ⁴, Edward Oujagir ⁴, Baudouin Denis de Senneville ⁵, Ayache Bouakaz ⁴, Nathalie Rioux-Leclercq ⁶, Vincent Potiron ^{3,7} and Amélie Rébillard ^{1,8,*}



Citation: Dufresne, S.; Richard, C.; Dieumegard, A.; Orfila, L.; Delpon, G.; Chiavassa, S.; Martin, B.; Rouvière, L.; Escoffre, J.-M.; Oujagir, E.; et al. Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer: The Importance of Physical Activity Modalities? *Cancers* **2021**, *13*, 5402. <https://doi.org/10.3390/cancers13215402>

Academic Editors: Stefano Maria Magrini, Michela Buglione and Alessandro Magli

Received: 27 September 2021 Accepted: 21 October 2021
Published: 28 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Movement, Sport and Health Sciences Laboratory (M2S)-EA7470, University of Rennes, F-35000 Rennes, France; suzanne.dufresne@ens-rennes.fr (S.D.); richard.cindy117@gmail.com (C.R.); arthur.dieumegard@etudiant.univ-rennes2.fr (A.D.); orfila-luz.lefeuvre@univ-rennes2.fr (L.O.); brice.mar34@gmail.com (B.M.)
 - ² Centre René Gauducheau, Institut de Cancérologie de l'Ouest, F-44805 Saint Herblain, France; Gregory.Delpon@ico.unicancer.fr (G.D.); Sophie.Chiavassa@ico.unicancer.fr (S.C.)
 - ³ IRMAR-UMR CNRS 6625, University of Rennes, F-35000 Rennes, France; laurent.rouviere@univ-rennes2.fr (L.R.); vincent.potiron@univ-nantes.fr (V.P.)
 - ⁴ UMR 1253, iBrain, INSERM, Université de Tours, F-37032 Tours, France; jean-michel.escoffre@univ-tours.fr (J.-M.E.); edward.oujagir@univ-tours.fr (E.O.); ayache.bouakaz@univ-tours.fr (A.B.)
 - ⁵ Institut de Mathématiques de Bordeaux, UMR 5251, CNRS University of Bordeaux, F-33400 Talence, France; baudouin.denisdesenneville@math.u-bordeaux.fr
 - ⁶ Department of Pathological Anatomy and Cytology, Université Rennes 1, F-35000 Rennes, France; Nathalie.RIOUX-LECLERCQ@chu-rennes.fr
 - ⁷ LaBCT, CRCINA INSERM U1232, Université de Nantes, Université d'Angers, F-44000 Nantes, France
 - ⁸ Institut Universitaire de France (IUF), F-75231 Paris, France
- * Correspondence: amelie.rebillard@univ-rennes2.fr; Tel.: +33-29-009-1587

Simple Summary: Physical activity is increasingly incorporated in cancer patient health care as a strategy to improve survival outcomes. However, its effects on treatment efficiency remains unclear. The aim of our preclinical study is to evaluate whether access to a running wheel could enhance the response to radiotherapy in mice with prostate cancer. We observed that voluntary wheel running (VWR) did not slow down tumor growth but appeared to modulate some parameters related to tumor perfusion. However, this did not result in enhanced response to radiotherapy. To investigate whether the lack of benefits on tumor growth observed with VWR could be attributed to the choice of physical activity modality, we conducted additional experiments comparing the effects of treadmill running versus VWR in two different preclinical models of prostate cancer. Only treadmill running was able to slow down tumor growth. Hence, the anti-cancer effects of physical activity seem dependent on its modalities.

Abstract: Physical activity is increasingly recognized as a strategy able to improve cancer patient outcome, and its potential to enhance treatment response is promising, despite being unclear. In our study we used a preclinical model of prostate cancer to investigate whether voluntary wheel running (VWR) could improve tumor perfusion and enhance radiotherapy (RT) efficiency. Nude athymic mice were injected with PC-3 cancer cells and either remained inactive or were housed with running wheels. Apparent microbubble transport was enhanced with VWR, which we hypothesized could improve the RT response. When repeating the experiments and adding RT, however, we observed that VWR did not influence RT efficiency. These findings contrasted with previous results and prompted us to evaluate if the lack of effects observed on tumor growth could be attributable to the physical activity modality used. Using PC-3 and PPC-1 xenografts, we randomized mice to either inactive controls, VWR, or treadmill running (TR). In both models, TR (but not VWR) slowed down tumor growth, suggesting that the anti-cancer effects of physical activity are dependent on its modalities.

Providing a better understanding of which activity type should be recommended to cancer patients thus appears essential to improve treatment outcomes.

Keywords: physical activity; exercise; prostate cancer; radiotherapy; radiation therapy; vascularization; proliferation

1. Introduction

Over the past 20 years, the relationship between physical activity and survival in cancer patients has raised considerable interest [1]. In recent systematic reviews and metaanalyses, it was highlighted that engaging in regular physical activity results in lower all-cause and cancer-specific mortality across several cancer types [2,3]. In line with this, numerous preclinical studies investigated the potential anti-cancer effect of physical activity in a wide variety of cancer types, with the majority reporting reduced tumor initiation or multiplicity and slower tumor growth in active versus sedentary rodents [4]. Importantly, these effects are likely to be dependent on the cancer type or subtype and the physical activity modality used [4]. Nevertheless, several plausible biological mechanisms underpinning the benefits of physical activity on tumor growth have been identified and can be grouped into four main categories: (a) vascularization and blood perfusion, (b) immune function, (c) tumor metabolism and (d) muscle-to-cancer cross-talk [5]. The identification of these mechanisms, as well as the gathering of epidemiological evidence showing improved survival rates in active versus inactive cancer patients, provides a rationale for the potential of physical activity to improve cancer treatment efficiency [6]. In particular, exercise may enhance the delivery of various treatments through increased tumor perfusion and reduced hypoxia. Indeed, two preclinical studies reported that improved tumor vascularization in response to regular physical activity sensitized tumor cells to chemotherapeutic agents in models of breast cancer [7] and pancreatic ductal adenocarcinoma [8]. Furthermore, physical activity has been shown to improve immunotherapy and/or radiotherapy (RT) efficiency through modulation of the immune system in preclinical models of breast and prostate cancer (PCa) [9,10]. However, the potential implication of tumor vascularization in these effects remains unknown. Hence, the aim of the current study is to evaluate whether voluntary wheel running (VWR) was able to improve tumor perfusion and modulate radiotherapy efficiency in a murine model of PCa.

2. Materials and Methods

2.1. Cell Culture

The PC-3 human prostate cancer cells were either purchased from Sigma-Aldrich (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) or from ATCC (ATCC, Manassas, VA, USA). The PPC-1 human prostate cancer cells were obtained as a gift from Pr. James Norris (Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA). Both prostate cancer cell lines were maintained in a humidified atmosphere at 37 °C; 5% CO₂. PC-3 cells were cultured in either Coons

Modified Ham's F12 or RPMI 1640 medium, and PPC-1 cells were cultured in RPMI 1640 medium. Medium of both cell lines was supplemented with 10% FBS and 0.1% penicillin/streptomycin (Gibco, Invitrogen, Waltham, MA, USA).

2.2. *Animals and Tumor Models*

Animal experiments were approved by the Animal Experimentation Ethics Committee and were conducted at the animal facility of the M2S laboratory (n° A3504734) in accordance with the ethical standards of the European Community (directive 86/609/EEC). Six sevenweek-old male nude athymic mice (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France and Envigo, Gannat, France) were housed in standard laboratory conditions and maintained on a 12:12 h dark–light cycle with a temperature- and humidity-controlled environment. Their body weight was monitored throughout the entire study.

In the first set of experiments, mice received either a subcutaneous injection of 2.5×10^6 human PCa PC-3 cells or PBS. Approximately 5% of the mice injected with PC-3 cells did not develop tumors or had uncharacteristic tumor size/shape (e.g., two separate tumors) and were withdrawn from the study. 24 days following the injection, mice with PC-3 tumors were randomized to either sedentary control or were housed with running wheels. Hence, a total of three experimental groups were determined: (1) Healthy ($n = 9$), (2) Cancer control (CTL, $n = 8$) and (3) Cancer VWR (VWR, $n = 7$). Mice in the VWR group had access to the wheels for a total of 25 days and all the animals included in this set of experiments were euthanized 50 days after cancer cell injection.

In the second set of experiments, mice were also injected subcutaneously with 2.5×10^6 PC-3 cells and randomized 24 days after cancer cell injection to either (1) sedentary controls (CTL; $n = 9$), (2) VWR ($n = 8$), (3) RT ($n = 9$), or (4) RT combined with VWR (RT-VWR; $n = 9$). Mice undergoing VWR had access to a wheel for 25 days, and all animals were euthanized 50 days after cancer cell injection.

In the third set of experiments, mice were injected subcutaneously with either 2.5×10^6 PC-3 cells or 8×10^6 PPC-1 cells. Mice with no tumors or defective tumor growth were withdrawn from the study. PC-3 and PPC-1 mice were randomized 14 days and 7 days following cancer cell injection, respectively. Mice were randomized to either (1) sedentary cancer control (CTL; $n = 9$ for PC-3 and $n = 9$ for PPC-1), (2) VWR ($n = 7$ for PC-3 and $n = 10$ for PPC-1), or (3) treadmill running (TR) ($n = 9$ for PC-3 and $n = 12$ for PPC-1). VWR and TR activities were performed for a total of 50 days in the PC-3 model and 19 days in the PPC-1 model. PC-3 and PPC-1 mice were euthanized 65 days and 27 days following tumor cell injection, respectively.

Tumor volume was assessed regularly throughout the protocol with sliding calipers.

The formula used to calculate tumor volume was: length × width × height × 0.5236 (in mm³).

At the end of the protocols, mice were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (50 mg/kg) and xylazine (4 mg/kg), before being euthanized.

Tumors were retrieved and washed in PBS before being separated in two in their center, with half being frozen in liquid nitrogen and the other half being embedded in OCT prior to being immersed in cooled isopentane. Samples were stored at -80 °C.

2.3. Physical Activity Models

Mice undergoing VWR activity were housed with running wheels (Intellibio, France) which could be accessed at all times every day. The daily distance covered was calculated and recorded daily. To be able to precisely determine the VWR activity of each mouse, all the animals included in the study were housed individually (including non-VWR mice to avoid bias).

Mice following a TR program ran on a treadmill (Ugo Basile, Gemonio, Italy) five days per week. The intensity and duration of the running sessions reached 18 m/min for 60 min with a 10% incline on day 22. For the final nine sessions, duration was reduced to 45 min/day as the tumor grew larger.

2.4. Radiotherapy Treatment

RT treatment was initiated 28 days following cancer cell injection. The system used (XRAD 225Cx, PXI, CRCNA, Nantes, France) has been previously described [10]. Irradiations were delivered with two opposed beams (225 kVp, 13 mA, 0.3 mm Cu filter) and a dose rate of 3.06 Gy/min. The treatment was targeted to the tumor by 3D imaging (Cone Beam CT). The mice undergoing RT received four sessions of 5 Grays (Gy) spread across two weeks (20 Gy total) and were anesthetized upon each RT sessions with 3% halothane in 100% oxygen.

2.5. Assessment of Microbubble Transport in the Tumor

In the first set of experiments, four representative mice in the CTL and VWR groups were selected for the assessment of microbubble transport in the tumor. As previously described [11], ultrasound B-mode imaging (Vevo 2100 System, Visualsonics Inc., Toronto, ON, Canada) at 21 MHz (MS-250 probe) was used to image subcutaneous PC-3. Contrastenhanced ultrasound (CEUS) imaging was performed in order to investigate the tumor perfusion 47 days following PC-3 tumor cell injection. Briefly, a bolus injection of 70 µL of gas microbubbles (Vevo MicroMarker® contrast agents, Visualsonics Inc., Toronto, ON, Canada) was administered intravenously under anesthesia. Immediately after this injection, video clips of nonlinear contrast images were recorded during 36 s at 10 frames/s. The apparent microbubble transport parameters

visible on CEUS were quantitatively analyzed as previously reported [12]. The used tool embeds an “optical flow” algorithm [13,14] designed to mimic the human visual perception of object transport in image series. We quantify divergence (sources and sinks) and amplitudes in obtained dense transport fields, which provided very simple indicators of displacement vector orientations and magnitudes [15].

2.6. Immunohistochemistry Analyses

Half of each tumor was embedded in OCT prior to being immersed in cooled isopentane and stored at -80°C . Tissue sections of $8\ \mu\text{m}$ thickness were obtained using the LEICA CM3050S cryostat and mounted on glass slides.

To evaluate tumor cell characteristics, tumor sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E) which colors the nucleus in dark purple and the cytoplasm in a lighter pink shade; this enables the evaluation of necrotic areas. Necrotic areas were defined on the H&E slides by the absence of tumor cell nuclei and were expressed as necrotic area relative to total tumor area.

Immunohistological staining for Ki67 was performed with the Ventana detection kit

(Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) on the Discovery XT Automated IHC stainer as previously described [10]. Slides were incubated with the primary antibody for Ki67 (NB600-1252, Novus Biologicals, Centennial, CO, USA; dilution at 1/400) before using a goat anti-rabbit antibody. A DAPI staining was also performed and cover-slipped. Ki67 was analyzed with ImageJ software and reported as the percentage of Ki67 positive cells relative to the total number of cells.

Immunohistochemistry for tumor vascularization was performed using previously published staining procedures [16]. The following antibodies were used: rat anti-mouse CD31 (BD Biosciences, Le Pont-de-Claix, France), rabbit anti-mouse desmin (Ozyme, Saint-Cyr L'école, France), Cy3-conjugated mouse anti-alpha smooth muscle actin (Sigma-Aldrich), Alexa⁶⁴⁷-conjugated goat anti-rabbit, and Alexa⁴⁸⁸-conjugated goat anti-rat (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). Slides were mounted in Prolong Gold with DAPI (Life Technologies) for nuclei counterstaining and observed using a Vectra (Akoya Biosciences, Marlborough, MA, USA) multispectral fluorescence microscope at 40 \times . Analyses were performed on original 16-bit tiff images at 40 \times resolution using ImageJ 1.46r software (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) as previously described [16]. Vessels were counted as groups formed by CD31-positive pixels distant of $\leq 1\ \mu\text{m}$. Alpha-SMA and desmin were measured within the perivascular area, as defined as the $2\ \mu\text{m}$ region surrounding CD31-positive objects.

2.7. Western Blot Analyses

Tissue samples were lysed in buffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM EDTA, 1% SDS) and protein concentration was determined using a Lowry protein assay. Proteins (50 µg) were separated by SDS-PAGE and transferred onto nitrocellulose membranes (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). After being blocked with 5% BSA or nonfat dry milk in TBS-Tween (0.05%), membranes were incubated overnight at 4 °C with the appropriate primary antibodies (Table 1). After being washed three times with TBS-Tween (0.05%), membranes were incubated with secondary antibodies for 1 h at room temperature. Immunoreactive bands were visualized with Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA). The intensity of each band was quantified with ImageJ (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) and normalized to its respective HSC70 band for protein loading. The data was then normalized to the average of the CTL group.

Table 1. List of the antibodies used for Western blot.

Protein	MW ¹ (kDa)	Reference	Dilution	Source
cCASP3	17, 19	Cell signaling 9661	1/500	Rabbit
BAX	20	Cell signaling 2772	1/1000	Rabbit
P21	21	Cell signaling 2947	1/1000	Rabbit
P27	27	Cell signaling 2552	1/1000	Rabbit
BCL-2	28	Abcam ab7973	1/1000	Rabbit
p-ERK1/2	42, 44	Cell signaling 4376	1/1000	Rabbit
ERK1/2	42, 44	Santa Cruz sc-514302	1/1000	Mouse
p-AKT	60	Cell signaling 9271	1/1000	Rabbit
AKT	60	Cell signaling 9272	1/1000	Rabbit
HSC70	70	Santa Cruz sc-7298	1/5000	Mouse

¹ Molecular Weight (MW).

2.8. Statistical Analyses

To evaluate the effect of the different strategies on tumor growth, a linear mixed model [17] was used. Indeed, due to repeated measures, we cannot consider that all tumor volumes are independent since many measures are made on the same individuals. Classical linear or ANOVA models are thus not suitable and linear mixed models are usually developed for such data. These models are expanded into two parts: a fixed part which represents global effects of the covariates and a random part which allows avoidance of the problem of non-independence. For our data, we consider:

$$[Y_{\{itk\}} = \alpha_{\{0k\}} + \alpha_{\{1k\}t} + \alpha_{2\{2k\}t} + \beta_{\{0i\}} + \beta_{\{1i\}t} + \beta_{2\{2i\}t} + \varepsilon_{\{itk\}}] \quad (1)$$

where $Y_{(itk)}$ stands for the tumor volume at date t for individual i with condition k (e.g., CTL or VWR). Fixed effects are represented by parameters α , while random effects are collected in β parameters. The random parameters ($\beta_i = (\beta\{0i\}, \beta\{1i\}, \beta\{2i\})$, $i = 1, \dots, n!$) are independent and follow a normal distribution with 0 mean and diagonal covariance matrix. Error terms are assumed to be independent with normal distribution. All other statistical analyses were performed in Prism6 (GraphPad software, San Diego, CA, USA). After testing for normality, the results were analyzed using either the t-test or Mann–Whitney test when two groups were compared. When three groups were compared, a one-way ANOVA or Kruskal–Wallis test was used, depending on whether the data followed a normal distribution or not, followed by Tukey or Dunn’s post hoc tests, respectively. In the set of experiments combining VWR with RT (with a total of four experimental groups), the data was analyzed using a two-way ANOVA with the two main variables being (a) VWR and (b) RT. If the two-way ANOVA showed a significant interaction, the main effects were analyzed, and Tukey post hoc tests were performed. Finally, tumor growth was assessed using a mixed model. Comparisons were considered significant for p values below 0.05. Data are represented as means \pm SEM.

3. Results

3.1. VWR Alters Microbubbles Apparent Transport in the Tumor Tissue

The experimental protocol performed to assess whether VWR could impact microbubble transport is depicted in Figure 1A. In these experiments, PC-3 mice ran on average 3.13 ± 0.68 km/day (Figure 1B) and this activity did not result in body weight differences compared to tumor-bearing CTL mice. However, both inactive and active tumor-bearing mice exhibited lower body weight compared to healthy mice (Figure 1C,D).

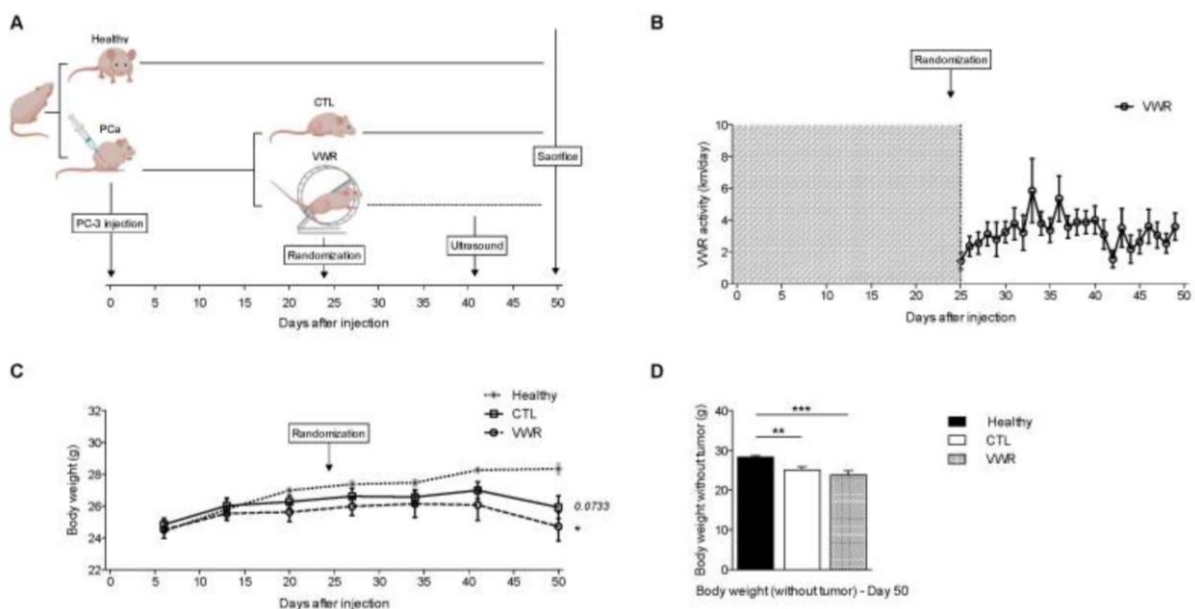


Figure 1. PC-3 xenografts exhibit lower body weight than non-tumor-bearing nude mice and VWR does not counteract this effect. **(A)** Experimental design; **(B)** VWR activity (in km/day) over time; **(C)** Body weight (in g) evolution; **(D)** Body weight after tumor was retrieved (in g) the day mice were euthanized (day 50). Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

We firstly evaluated whether VWR initiated in established tumors was able to modulate tumor perfusion in a PC-3 xenograft model.

To gather information related to tumor perfusion, dynamic contrast agent enhanced ultrasound was performed 41 days after tumor cell injection with gas-filled microbubble contrast agents used as intravascular flow tracers. Both apparent microbubble transport amplitude and divergence evident on CEUS were analyzed. The amplitude corresponds to microbubble apparent velocity, while transport field divergence represents the directions of tumor blood flow (i.e., sources/centripetal trajectories in estimated velocity vector fields). The results obtained showed that microbubble transport amplitude was unaffected by VWR (Figure 2A,B), while transport field divergence was significantly increased with VWR ($p < 0.05$; Figure 2A,C), suggesting modifications of tumor perfusion with VWR.

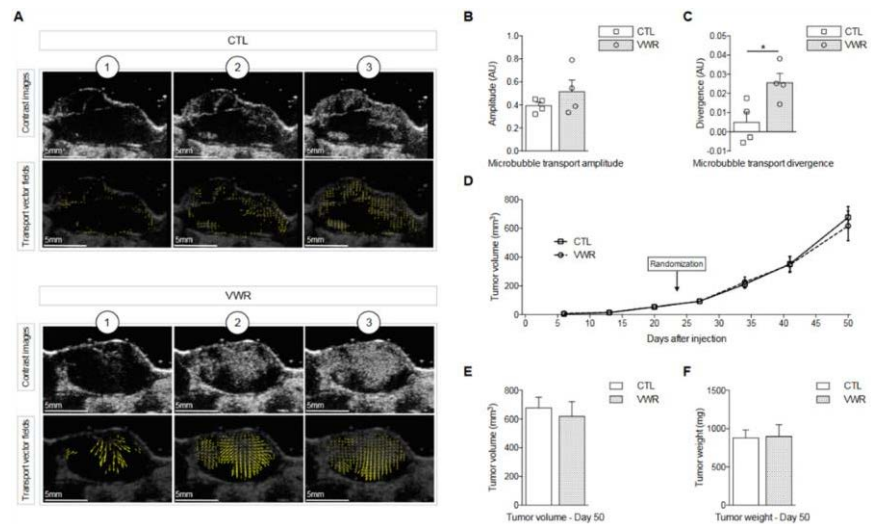


Figure 2. VWR modulates microbubble transport in the tumor but does not impact tumor growth. **(A)** Representative images of microbubble transport estimates from the DCEUS in CTL and VWR mice acquired at (1) 0 s, (2) 1 s and (3) 2 s after bolus arrival. For each experimental group, the first row shows contrast images and the second row displays estimated apparent transport fields; **(B)** Quantification of microbubble transport amplitude; **(C)** Quantification of microbubble transport divergence; **(D)** Tumor volume (in mm³) evolution; **(E)** Tumor volume (in mm³) on the day mice were euthanized (day 50); **(F)** Tumor weight (in mg) on day 50. Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$.

3.2. VWR Does Not Impact PC-3 Tumor Growth

Despite the differences observed on the tumor ultrasound, VWR did not slow down tumor growth (Figure 2D). On the last day of the experiment (day 50), average tumor volume was 677 ± 75 mm³ in CTL mice and their tumors weighed 880 ± 103 mg. VWR animals had tumors measuring 620

$\pm 90 \text{ mm}^3$ and weighing $871 \pm 136 \text{ mg}$ on average, with no notable difference compared to the CTL group (Figure 2E,F).

3.3. VWR Does Not Impact RT Efficiency in PC-3 Xenografts

Modulation of tumor perfusion can improve tumor oxygenation, which is a critical factor for radiotherapy efficiency [18]. Since it appears that tumor perfusion was modulated by VWR, we conducted a second set of experiments to assess whether VWR could enhance RT efficiency (the study design can be found on Figure 3A). We confirmed that VWR did not influence tumor growth (Figure 3B), with tumors averaging $684 \pm 77 \text{ mm}^3$ and $802 \pm 63 \text{ mg}$ in VWR mice compared to $691 \pm 111 \text{ mm}^3$ and $860 \pm 116 \text{ mg}$ in the control group (Figure 3C,D). RT, as expected, decreased tumor growth (Figure 3B) with tumors reaching $172 \pm 19 \text{ mm}^3$ and $214 \pm 25 \text{ mg}$ on day 50. The combination of RT with VWR did not influence RT efficiency (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.001$) with the tumors of RT-VWR mice measuring $177 \pm 27 \text{ mm}^3$ and $205 \pm 29 \text{ mg}$ (Figure 3C,D). To evaluate whether this lack of effect could be attributable to a relatively short VWR period (25 days), we analyzed tumor relapse following RT, keeping RT and RT-VWR mice for an additional 23–51 days (48–76 days of VWR total) until tumor volume reached $\sim 600 \text{ mm}^3$ after RT cessation (Figure 3A). The time for the tumor to reach 600 mm^3 (tumor growth delay) was, however, similar between RT and RT-VWR mice, both averaging ~ 93 days after injection (Figure 3E), confirming that in our model, VWR does not impact RT efficiency. Overall, VWR post-tumor establishment had no effect on PC-3 tumor growth, whether performed alone or when combined with RT.

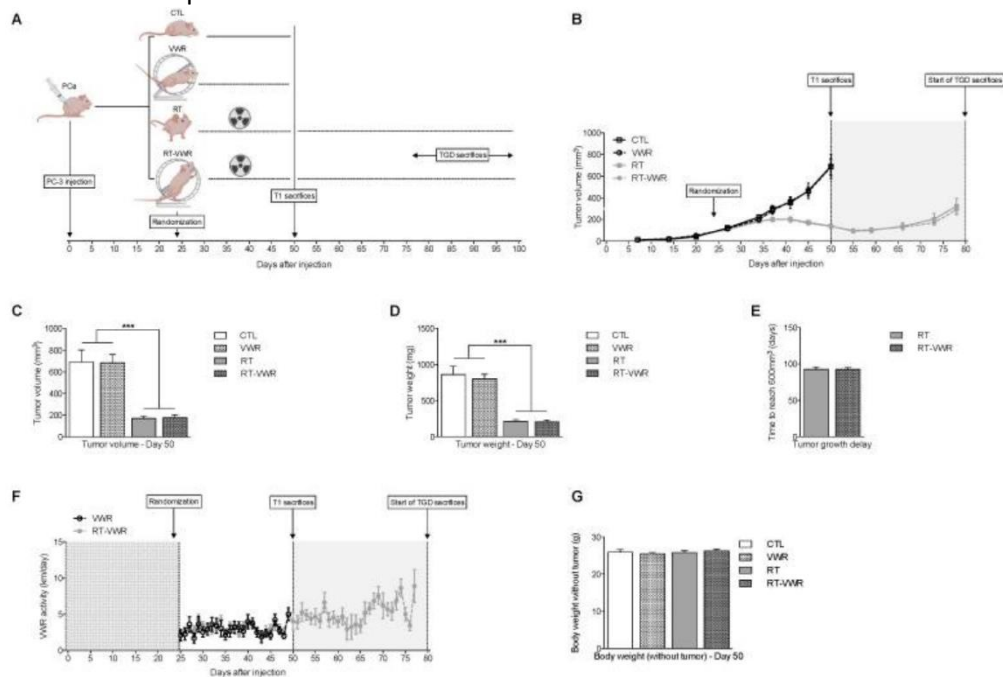


Figure 3. VWR combined with RT does not affect treatment efficiency. (A) Experimental design;

(B) Tumor volume (in mm^3) evolution; (C) Tumor volume (in mm^3) of mice euthanized at T1 (day 50); (D) Tumor weight (in mg) of mice euthanized on day 50; (E) Number of days for the tumor to reach 600 mm^3 in RT and RT-VWR following RT treatment (tumor growth

delay); (F) VWR activity over time (in km/day); (G) Body weight after tumor was retrieved (in g) at T1 (day 50). Data are represented as means \pm SEM. *** $p < 0.001$.

3.4. VWR Is Not Affected by RT and Does Not Result in Weight Loss

To evaluate whether the lack of effect of VWR on RT efficiency could be attributable to lower VWR activity in RT mice, the distance run by each mouse was recorded daily. On average, VWR mice ran 2.92 ± 0.55 km/day (similar to what was found in the first set of experiments) and RT-VWR mice 3.32 ± 0.40 km/day, with no significant differences observed between these two groups (Figure 3F). Hence, RT did not impact VWR activity. Of note, none of the interventions resulted in significant weight loss compared to cancer control mice (Figure 3G).

3.5. RT but Not VWR Is Effective at Remodeling Tumor Vasculature

Tumor vascularization is dependent on the functionality but also on the morphology of tumor vessels. In the first set of experiments, we observed enhanced microbubble transport divergence with VWR, but the morphology of tumor vasculature was not evaluated. To assess this parameter, immunostaining of pericyte markers α -smooth-muscle-actin (α SMA) and desmin were performed in the tumor tissue, and vessel density was measured. Neither of these markers were affected by VWR, while RT resulted in a significant increase in α -SMA (RT main effect $p < 0.05$; Figure 4B) and a borderline increase in desmin (RT main effect $p = 0.0508$; Figure 4A,C). Vessel density was similar across all groups (Figure 4A,D). Hence, only RT appeared to remodel tumor vasculature by increasing tumor pericyte coverage, while VWR did not provide additional effects. The number of vessels remained unchanged in response to either VWR or RT. The improved tumor vascularization measured in the first set of experiments are therefore likely a result of improvements in tumor vessel functionality rather than changes in their morphology.

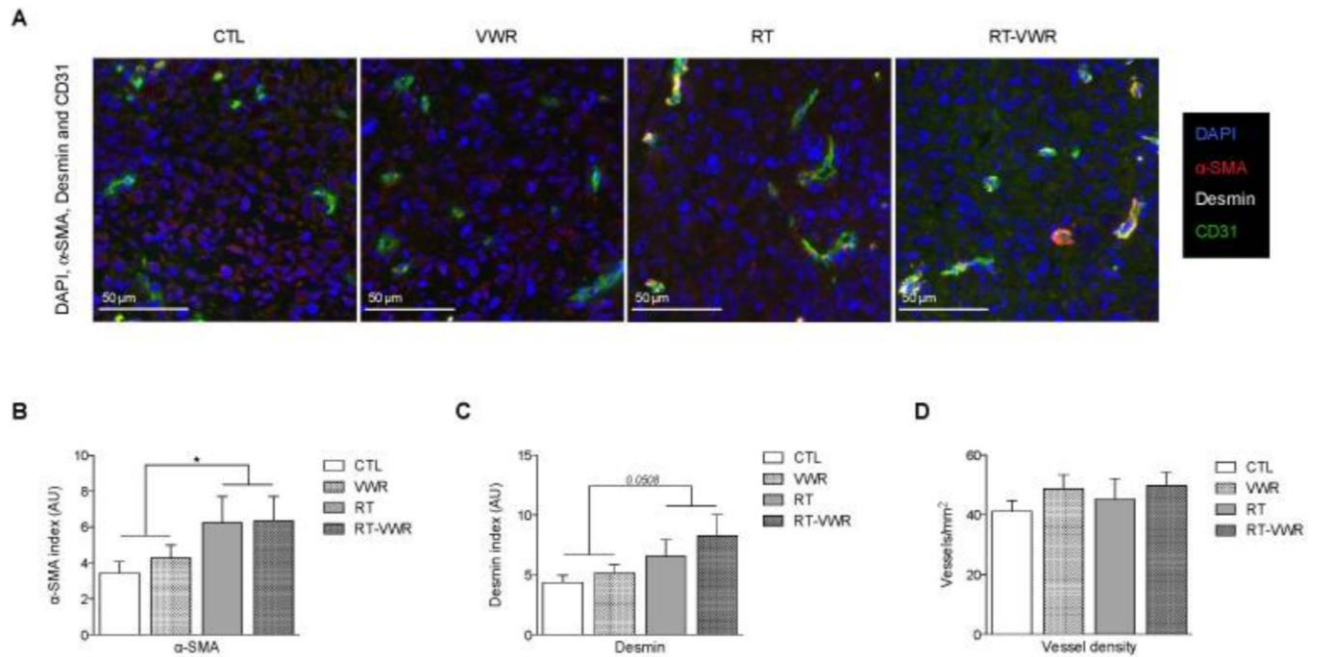


Figure 4. VWR does not provide additional benefits to RT-induced modulation of tumor vasculature.

(A) Representative images of DAPI (blue), α -SMA (red), desmin (white) and CD31 (green) staining; (B) Quantification of α -SMA staining; (C) Quantification of desmin staining; (D) Quantification of vessel density (vessel/mm²). Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$.

3.6. VWR Does Not Influence the RT-Induced Inhibition of Cell Proliferation and Survival

Even though prostate tumors did not differ in volume or weight, we evaluated whether VWR alone or combined with RT could alter tumor physiology and signaling pathways. Ki67/DAPI co-staining was performed on tumor sections of mice sacrificed at T1. The images revealed that VWR did not affect Ki67 index, while it was reduced in both RT and RT-VWR mice by 39% and 51%, respectively. There was no significant interaction effect ($p = 0.4317$), revealing that the combination of RT and VWR did not significantly decrease Ki67 staining compared to RT alone (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.001$; Figure 5A,B).

At the molecular level, the expression of key cell cycle regulators p21 and p27 was assessed in the tumor tissue. None of the interventions affected p21 expression (VWR main effect $p > 0.05$, RT main effect $p > 0.05$; Figure 5C,D). p27 was not affected by VWR, but increased by 22% in both RT and RT-VWR (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.001$; Figure 5C,D). Therefore, only RT was able to modulate cell cycle regulators.

The activation of ERK1/2 and AKT were also evaluated, as AKT/mTOR and ERK MAPK signaling pathways are frequently hyperactivated in castration resistant PCa, where they promote proliferative and survival pathways [19,20]. In our study, the pERK1/2:ERK1/2 protein ratio was similar across all experimental groups. The pAKT:AKT protein ratio

remained unchanged with VWR but was significantly reduced by 42% in both RT and RT-VWR mice. VWR combined with RT did not provide any additional effect compared to RT alone (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.001$; Figure 5E,F). Hence, neither VWR nor RT was able to modify the activation of ERK1/2, but RT significantly decreased AKT activation.

In summary, only RT reduced the rate of cell division and lowered AKT signaling, with no added benefits from VWR. All samples run for Western blots can be found in Figure S1.

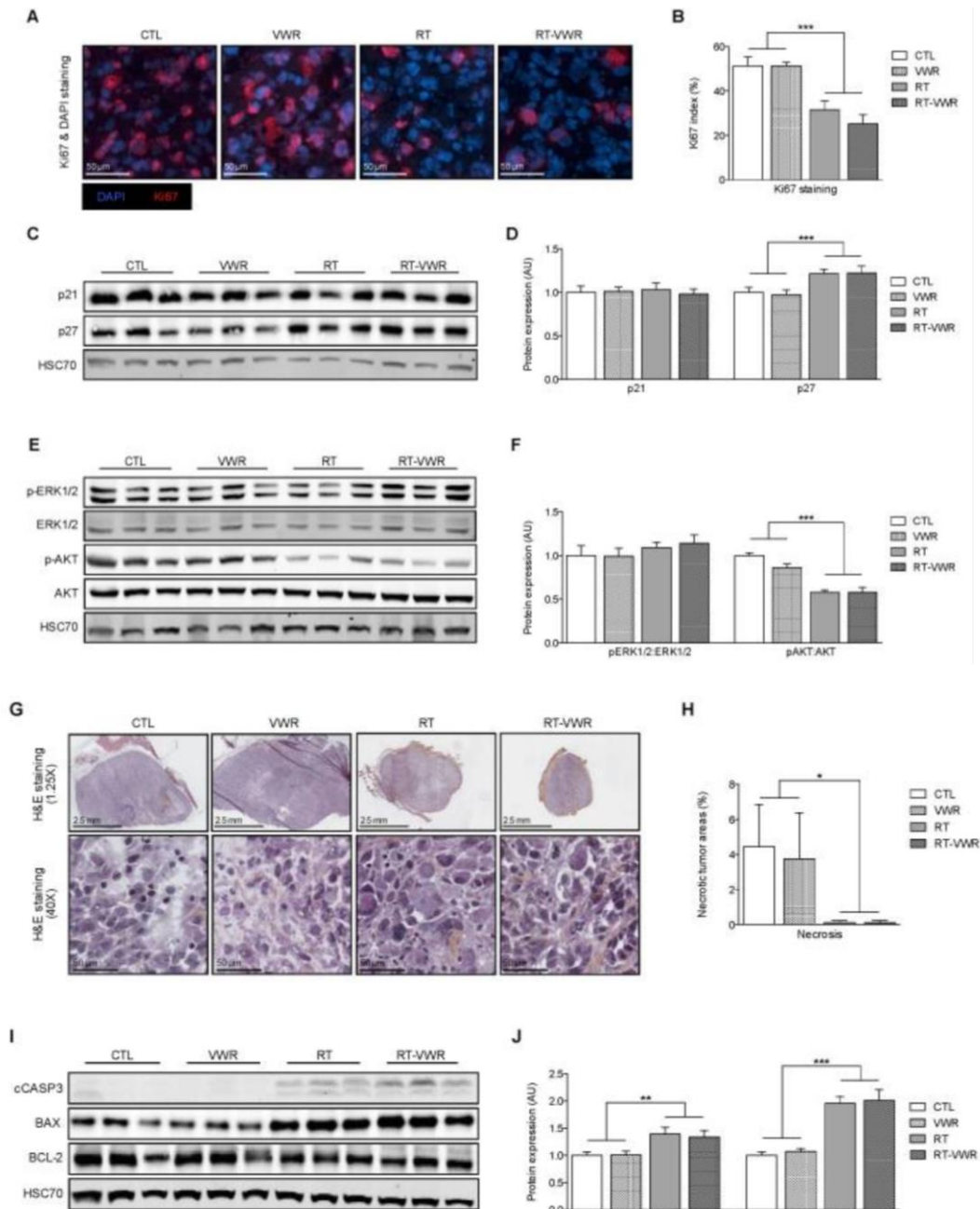


Figure 5. VWR does not modulate the effects of RT on tumor cell death, proliferation and survival. (A) Representative images of Ki67 (red) and DAPI (blue) staining; (B) Percentage of Ki67 positive cells; (C) Representative Western blot images of p21 and p27 proteins; (D) Quantification of p21 and p27 protein expression; (E) Representative Western blot images of p-ERK1/2, ERK1/2, p-AKT, and AKT proteins; (F) Quantification of p-ERK1/2, ERK1/2, p-AKT, and AKT protein expression; (G) Representative images of H&E staining; (H) Percentage of necrotic areas; (I) Representative Western blot images of cCASP3, BAX and BCL-2 proteins; (J) Quantification of cCASP3 and BAX:BCL2 protein expression. Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

3.7. VWR Does Impact Tumor Cell Death, Even When Combined with RT

To evaluate the impact of the different interventions on cell death, both necrosis and apoptosis were assessed. An H&E staining was performed on tumor sections and showed that the percentage of tumor necrotic areas was similar between CTL and VWR mice (representing 4.44% and 3.75% of the total tumor area in CTL and VWR mice, respectively), while they were completely non-existent in both RT and RT-VWR groups (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.05$; Figure 5G,H). Apoptosis signaling was analyzed by Western blot with antibodies directed against cleaved caspase-3 (cCASP3), BAX and BCL-2 proteins. Apoptotic effector cCASP3 protein expression remained unchanged with VWR, but was significantly increased with RT by 40%. VWR combined with RT resulted in a similar increase (34%) compared to RT alone (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.01$; Figure 5I,J). Similarly, BAX:BCL-2 protein ratio was not affected by VWR but increased in both RT groups (by 96% and 100% in RT and RT-VWR mice, respectively), with no added benefits from VWR (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.001$; Figure 5I,J).

Therefore, VWR did not impact cancer cell death, while RT lowered necrosis and enhanced apoptosis, regardless of VWR.

In summary, VWR did not impact tumor growth nor RT efficiency, and did not appear to modulate major tumor signaling pathways. This contrasts with previous findings published by our team [10]. Importantly, two major factors differ between the two studies: the physical activity modality (treadmill running (TR) versus VWR) and the cancer cell line used (PPC-1 versus PC-3). To evaluate whether the absence of anti-cancer effects observed with VWR in PC-3 xenografts could be attributed to the choice of physical activity modality, we investigate the effect of VWR versus TR in both PC-3 and PPC-1 xenografts.

3.8. TR, but Not VWR, Slows Down Tumor Growth in Both PC-3 and PPC-1 Xenografts

To investigate this hypothesis, we conducted another set of experiments where the effect of TR and VWR on tumor growth was assessed within the same tumor model (PC-3 xenografts) described in Figure 6A.

Here, VWR mice ran an average of 3.93 ± 0.57 km/day, and hence ran approximately

27.5 km/week. TR mice on the other hand ran five days/week for up to ~1.08 km/day (18 m/min with 10% incline for one hour) corresponding to 5.4 km/week (Figure 6B).

Tumor volume was regularly assessed throughout the protocol (similar to previous experiments) to evaluate PCa growth. Interestingly, when using linear mixed models, we observed that TR had a significant effect on tumor growth (Figure 6C), while VWR did not (similar to what was observed in previous experiments). When repeating the experiments in a different preclinical prostate cancer model using PPC-1 xenografts (Figure 6D), we observed similar effects (Figure 6E).

Hence, the anti-cancer effects of physical activity in both PC-3 and PPC-1 xenografts appear to be dependent of the modalities used, with TR being effective at slowing down tumor growth but not VWR. This effect is not attributable to greater distance ran as VWR mice covered approximately five times longer weekly distances than TR mice.

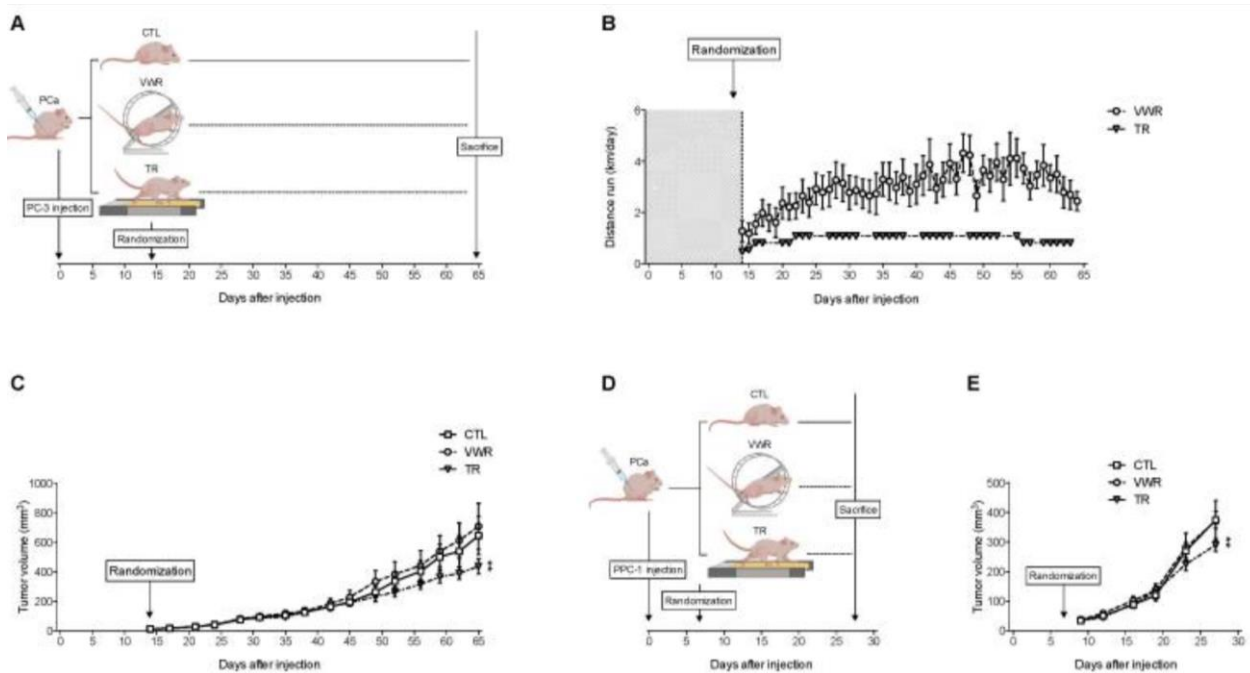


Figure 6. TR slows down tumor growth in both PC-3 and PPC-1 xenografts, while VWR has no effect. **(A)** Experimental design with PC-3 xenografts; **(B)** Distance ran (km/day) throughout the protocol by VWR and TR mice; **(C)** Tumor volume (in mm³) evolution in PC-3 xenografts; **(D)** Experimental design with PPC-1 xenografts; **(E)** Tumor volume (in mm³) evolution in PPC-1 xenografts. Data are represented as means ± SEM. ** *p* < 0.01.

4. Discussion

Our study is the first to investigate the impact of VWR (initiated after tumor establishment) on the RT response. The main findings obtained are (1) that VWR activity was only able to modulate some parameters related to tumor perfusion (e.g., VWR enhanced the divergence of the apparent microbubble transport field but did not impact its amplitude), but neither tumor growth nor RT efficiency was influenced by VWR; and

(2) the lack of effects observed on tumor growth could be attributable, at least in part, to the choice of physical activity modality, as TR—unlike VWR—was able to slow down prostate tumor growth.

4.1. VWR Does Not Slow Down Tumor Growth but Modulates Microbubble Transport in the Prostate Tumor Tissue

In our study, VWR did not impact tumor growth. These results are in contrast with studies previously published in the literature. Indeed, the majority of preclinical studies investigating the effect of physical activity on tumor growth reported slower tumor growth in active rodents [4]. Nevertheless, there are large disparities between studies, with some reporting no effect or even increased tumor growth in response to physical activity. In PCa more specifically, some studies reported slower tumor growth with physical activity [10,21–27], while others found no effect [27–34]. McCullough et al. even reported that while TR had no effect on tumor weight in immunocompetent Copenhagen rats, it significantly increased tumor weight in nude rats [28]. These discrepancies may be attributed to differences in the physical activity models used (i.e., modality, dose, timing) or in the cancer models employed (i.e., host, tumor induction, tumor type and subtype, site of tumor development) [4]. Interestingly, Zheng et al. used a similar cancer model to ours (PC-3 xenograft) and showed that VWR activity was able to reduce PCa growth [21]. Importantly, however, VWR was initiated one week prior to tumor cell injection, while in our study, VWR started 14 days post-injection at the earliest. The timing of VWR may be important as engaging in regular physical activity before tumor cell inoculation could notably prepare the tissue microenvironment, and more broadly the host, against future tumor formation. However, in our study we chose to focus on physical activity initiated after tumor establishment as it may be partially representative of previously sedentary PCa patients engaging in regular physical activity after diagnosis as part of their health care.

Nevertheless, despite no effect on tumor growth being observed, VWR was able to enhance the divergence of the apparent microbubble transport, suggesting enhanced blood flow distribution. These results are not surprising as there is accumulating evidence showing that physical activity is able to improve tumor vascularization, as reviewed and discussed elsewhere [35,36]. In PCa more specifically, both acute and chronic physical activity have been shown to modulate tumor perfusion/vascularization. Indeed, an acute bout of treadmill running resulted in increased tumor blood flow (by approximately 180–200%) and resulted in a higher number of patent vessels compared to what was measured at rest in rats bearing orthotopic prostate tumors [37,38]. Chronic physical activity following PCa transplant has also been shown to improve prostate tumor vascularization in two preclinical studies [28,29], which is in line with our findings.

Tumor growth relies partly on angiogenesis, by which new blood vessels are created to grant oxygen and nutrients to the tumor. However, aberrant angiogenic signaling leads to a chaotic and immature vessel structure. As a result, a discrepancy between the oxygen supply and demand occurs, thereby resulting in hypoxia [39]. In PCa, hypoxia has been shown to correlate with increased tumor aggressiveness, higher metastatic potential, and poor prognosis [40]. Hence, improving tumor perfusion with VWR may result in tumor reoxygenation and improve PCa outcomes. However, in our study, there was no difference in tumor growth between sedentary and VWR mice. Nevertheless, improved tumor perfusion associated with VWR may limit the establishment of hypoxia, known to be associated with radioresistance. Indeed, low oxygen availability reduces the amount of reactive oxygen species induced by radiotherapy, and a hypoxic microenvironment leads to the selection of radioresistant cancer cells [18]. Hence, higher tumor blood flow in response to physical activity may improve tumor oxygenation and enhance treatment response [6,36], similar to what can be observed with hyperthermia [41]. Thus, in our model, we hypothesized that despite no effect of VWR alone on tumor growth, the combination of VWR with RT could improve RT efficiency through improved tumor perfusion.

4.2. VWR Does Not Affect Tumor Growth and the RT Response

Contrary to our hypothesis, VWR did not improve RT efficiency as no difference in tumor growth rate, tumor volume, tumor weight nor tumor growth delay was found. This was not related to an impairment of VWR activity by RT, as VWR and RT-VWR mice ran comparable distances throughout the experiment. At the molecular level, VWR did not impact tumor cell proliferation nor cancer cell death, even when combined with RT. Hence, even though VWR appeared safe, it did not alter major tumor characteristics. Importantly, even though microbubble transport divergence was enhanced by VWR, no difference in microbubble transport amplitude, in tumor pericyte coverage, nor in vessel density was found. RT on the other hand led to increased pericyte coverage, suggesting a remodeling of tumor vasculature with RT, as previously reported [16], and VWR did not provide additional effects. Hence, physical activity in our model may have only led to a moderate effect on tumor vascularization. This might notably be attributed to the use of ectopic tumors rather than orthotopic, as the tumor vascularization in response to acute exercise has been shown to be highly dependent on the inoculation site. Garcia et al. indeed reported that while tumor blood flow was increased by ~180% in rats bearing orthotopic prostate tumors, it was reduced by ~25% in rats with ectopic tumors [38]. Differences in tumor blood flow between ectopic and orthotopic tumors in response to chronic physical activity were however not investigated. Hence, the impact of improved tumor vascularization with physical activity on RT efficiency remains to be evaluated in an orthotopic PCa model.

Two previous preclinical studies have reported improved RT response with physical activity. Wennerberg et al. found enhanced treatment response with TR in mice treated with RT combined with immunotherapy in a murine model of 4T1 mammary carcinoma [9]. Furthermore, our team recently showed improved RT efficiency with TR in a PCa xenograft model [10], a model relatively similar to the present study. Hence, we conducted additional experiments to better understand whether the physical activity model represents a major determinant for the anti-cancer effects of physical activity.

4.3. TR Slows Down PC-3 and PPC-1 Tumor Growth

To assess the importance of physical activity modalities on prostate tumor growth, we evaluated whether TR rather than VWR could alter tumor growth in vivo. TR (but not VWR) significantly slowed down tumor growth rate, suggesting that the anti-cancer effects of physical activity is dependent of the modalities used. Similar results were found when replicating the same experiments in PPC-1 xenografts. These findings could appear to be in contrast with a recent study showing no effect of TR on the prostate tumor weight of rats bearing orthotopic PC-3 tumors [33]. However, in our work, tumors had a similar volume and weight to the ones measured in CTL and VWR mice on the final day of the protocol. This can be explained by the fact that the linear mixed models used to determine tumor growth in our study are more thorough analyses as they take into account the notion of time, while tumor volume and weight measured when mice are euthanized do not take into account the measurements of the previous days.

To understand why two activities had distinct effects on tumor growth in our study, we kept track of the daily distance ran by mice. Interestingly, mice undergoing VWR covered longer distances than mice submitted to TR, which suggests that longer distances are not associated with anti-cancer effects in our model. Another plausible explanation is difference in intensity. Several observational studies indeed support this hypothesis and suggest that exercise intensity rather than duration may improve survival of prostate cancer patients. In particular, Kenfield et al. found an inverse relationship between risk of prostate cancer-specific death and vigorous physical activity [42], while Richman et al. showed that walking pace, but not walking duration, was associated with a decrease in disease progression [43]. It was also shown that men diagnosed with prostate cancer engaging in walking/cycling or exercise had significantly reduced cancer-specific mortality rates, but this effect was not observed for housework or total recreational activity [44]. Another study found that low volumes of recreational activity were associated with decreased prostate cancer mortality, which was not the case for occupational and household activities (even at high volumes), indirectly suggesting that higher intensities are necessary to induce survival benefits [45]. Taken together, these results suggest that intensity could represent a key determinant in the anti-cancer effects of physical activity in prostate

cancer, while total duration may not be of great importance. Therefore, targeting a specific heart rate could represent an interesting strategy to maximize the benefits associated with physical activity in PCa patients. However, extrapolating preclinical data to the clinical setting is difficult and whether this mediates the difference of effects between TR and VWR observed in our study is speculative. This deserves additional investigation and developing preclinical models aiming to evaluate the effect of different exercise modalities in combination with conventional treatments on tumor growth is an important first step to better determine the physical activity modalities to recommend for cancer patients.

Gathering such information will enable a move towards the idea of “personalized medicine” for exercise in the oncology setting.

4.4. Limitations

It is necessary to discuss that there are some limitations to the present study. Notably, the animals used in our experiments were immunodeficient, in order to evaluate the impact of physical activity on tumors of human origin. Since immunodeficient mice do not benefit from the adaptive immune response, some of the effects of physical activity might be masked.

It is also important to note that “normal” cage activity and energy expenditure were not monitored and therefore potential bias may have been introduced if the CTL mice engaged in important activity within their cage. Furthermore, the effect on VWR and TR on muscular adaptations were not evaluated in this study, which does not allow us to confirm whether these modalities induced physiological effects. It was, however, previously shown that mice undergoing either VWR or TR displayed metabolic adaptations (such increased mitochondria biogenesis in the skeletal muscle), showing that their activity level was higher than the sedentary controls [46].

Finally, tumors were injected subcutaneously, which may not provide the same microenvironment as the one from the tissue of origin (i.e., the prostate).

5. Conclusions

Overall, our study showed that VWR initiated after tumor establishment was able to alter some parameters related to tumor perfusion (e.g., tumor flux divergence) in a preclinical model of PCa, but surprisingly influenced neither tumor growth nor RT efficiency. In line with this, no differences were found at the molecular level. We further showed that physical activity might however provide benefits in PCa, but that these effects were dependent on physical activity modality. Indeed, we found that TR was able to slow down tumor growth in mice bearing PC-3 or PPC-1 tumors, while VWR did not.

Thus, this study highlights the necessity to better understand what type of physical activity should be recommended to limit PCa mortality. Interestingly, the American College of Sports Medicine recently provided updated physical activity guidelines for cancer patients where they specified the most effective type of physical activity for improving specific cancer-related symptoms such as fatigue or depression [47]. Future studies evaluating the effects of different physical activity type/modalities on tumor growth could help elaborate similar guidelines to maximize survival benefits.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers13215402/s1>, Figure S1: Full Western blot images for Figure 5A.

Author Contributions: Conceptualization, A.R., V.P. and S.D.; methodology, A.R., V.P., J.-M.E. and B.D.d.S.; software, L.R.; validation, A.D. and C.R.; formal analysis, L.R.; investigation, S.D., C.R., A.D., G.D., S.C., V.P., J.-M.E., L.O., B.M., E.O., N.R.-L. and A.R.; resources, A.R., V.P. and J.-M.E.; data curation, L.R.; writing—original draft preparation, S.D. and A.R.; writing—review and editing, S.D., A.R., V.P., J.-M.E. and B.D.d.S.; visualization, S.D. and A.R.; supervision, A.R. and J.-M.E.; project administration, A.R.; funding acquisition, A.R., S.C., A.B. and J.-M.E. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by la Ligue Contre le Cancer Comité Départemental 35, Comité Départemental 72, Comité Départemental 85, and the Fondation ARC.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Rennes (APAFIS#16796_2019050610274326), and were conducted at the animal facility of the M2S laboratory (n° A3504734) in accordance with the ethical standards of the European Community (directive 86/609/EEC).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: The authors thank Pascale Bellaud (H2P2 platform, Université Rennes 1, France) for her technical help with immunohistological staining, as well as Hugo Kerhervé and Pierre Puchaud for their assistance with statistical analyses.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Christensen, J.F.; Simonsen, C.; Hojman, P. Exercise Training in Cancer Control and Treatment. *Compr. Physiol.* **2018**, *9*, 165–205. [CrossRef]
2. Patel, A.V.; Friedenreich, C.M.; Moore, S.C.; Hayes, S.C.; Silver, J.K.; Campbell, K.L.; Winters-Stone, K.; Gerber, L.H.; George, S.M.; Fulton, J.E.; et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 2391–2402. [CrossRef]
3. Friedenreich, C.M.; Stone, C.R.; Cheung, W.Y.; Hayes, S.C. Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI. Cancer Spectr.* **2020**, *4*. [CrossRef] [PubMed]
4. Ashcraft, K.A.; Peace, R.M.; Betof, A.S.; Dewhirst, M.W.; Jones, L.W. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Res.* **2016**, *76*, 4032–4050. [CrossRef] [PubMed]
5. Pedersen, L.; Christensen, J.F.; Hojman, P. Effects of Exercise on Tumor Physiology and Metabolism. *Cancer J.* **2015**, *21*, 111–116. [CrossRef] [PubMed]

6. Ashcraft, K.A.; Warner, A.B.; Jones, L.W.; Dewhirst, M.W. Exercise as Adjunct Therapy in Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* **2019**, *29*, 16–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Betof, A.S.; Lascola, C.D.; Weitzel, D.H.; Landon, C.D.; Scarbrough, P.M.; Devi, G.R.; Palmer, G.M.; Jones, L.W.; Dewhirst, M.W. Modulation of Murine Breast Tumor Vascularity, Hypoxia, and Chemotherapeutic Response by Exercise. *J. Natl. Cancer Inst.* **2015**, *107*, djv040. [[CrossRef](#)]
8. Schadler, K.L.; Thomas, N.J.; Galie, P.A.; Bhang, D.H.; Roby, K.C.; Addai, P.; Till, J.E.; Sturgeon, K.; Zaslavsky, A.; Chen, C.S.; et al. Tumor Vessel Normalization after Aerobic Exercise Enhances Chemotherapeutic Efficacy. *Oncotarget* **2016**, *7*, 65429–65440. [[CrossRef](#)]
9. Wennerberg, E.; Lhuillier, C.; Rybstein, M.D.; Dannenberg, K.; Rudqvist, N.-P.; Koelwyn, G.J.; Jones, L.W.; Demaria, S. Exercise Reduces Immune Suppression and Breast Cancer Progression in a Preclinical Model. *Oncotarget* **2020**, *11*, 452–461. [[CrossRef](#)]
10. Dufresne, S.; Guéritat, J.; Chiavassa, S.; Noblet, C.; Assi, M.; Rioux-Leclercq, N.; Rannou-Bekono, F.; Lefevre-Orfila, L.; Paris, F.; Rébillard, A. Exercise Training Improves Radiotherapy Efficiency in a Murine Model of Prostate Cancer. *FASEB J.* **2020**, *34*, 4984–4996. [[CrossRef](#)]
11. Escoffre, J.-M.; Novell, A.; Serrière, S.; Lecomte, T.; Bouakaz, A. Irinotecan Delivery by Microbubble-Assisted Ultrasound: In Vitro Validation and a Pilot Preclinical Study. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 2667–2675. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Denis de Senneville, B.; Novell, A.; Arthuis, C.; Mendes, V.; Dujardin, P.-A.; Patat, F.; Bouakaz, A.; Escoffre, J.-M.; Perrotin, F. Development of a Fluid Dynamic Model for Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* **2018**, *37*, 372–383. [[CrossRef](#)]
13. Horn, B.K.P.; Schunck, B.G. Determining Optical Flow. *Artif. Intell.* **1981**, *17*, 185–203. [[CrossRef](#)]
14. Corpetti, T.; Memin, E.; Perez, P. Dense Estimation of Fluid Flows. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **2002**, *24*, 365–380. [[CrossRef](#)]
15. Denis de Senneville, B.; Frulio, N.; Laumonier, H.; Salut, C.; Lafitte, L.; Trillaud, H. Liver Contrast-Enhanced Sonography: Computer-Assisted Differentiation between Focal Nodular Hyperplasia and Inflammatory Hepatocellular Adenoma by Reference to Microbubble Transport Patterns. *Eur. Radiol.* **2020**, *30*, 2995–3003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Potiron, V.A.; Abderrahmani, R.; Clément-Colmou, K.; Marionneau-Lambot, S.; Oullier, T.; Paris, F.; Supiot, S. Improved Functionality of the Vasculature during Conventionally Fractionated Radiation Therapy of Prostate Cancer. *PLoS ONE* **2013**, *8*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Gałecki, A.; Burzykowski, T. *Linear Mixed-Effects Models Using R: A Step-by-Step Approach*; Springer Texts in Statistics; Springer: New York, NY, USA, 2013; ISBN 978-1-4614-3899-1.
18. Bristow, R.G.; Hill, R.P. Hypoxia and Metabolism. Hypoxia, DNA Repair and Genetic Instability. *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 180–192. [[CrossRef](#)]
19. Kinkade, C.W.; Castillo-Martin, M.; Puzio-Kuter, A.; Yan, J.; Foster, T.H.; Gao, H.; Sun, Y.; Ouyang, X.; Gerald, W.L.; Cordo-Cardo, C.; et al. Targeting AKT/MTOR and ERK MAPK Signaling Inhibits Hormone-Refractory Prostate Cancer in a Preclinical Mouse Model. *J. Clin. Investig.* **2008**, *118*, 3051–3064. [[CrossRef](#)]
20. Sarker, D.; Reid, A.H.; Yap, T.A.; de Bono, J.S. Targeting the PI3K/AKT Pathway for the Treatment of Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **2009**, *15*, 4799–4805. [[CrossRef](#)]
21. Zheng, X.; Cui, X.-X.; Huang, M.-T.; Liu, Y.; Shih, W.J.; Lin, Y.; Lu, Y.P.; Wagner, G.C.; Conney, A.H. Inhibitory Effect of Voluntary Running Wheel Exercise on the Growth of Human Pancreas Panc-1 and Prostate PC-3 Xenograft Tumors in Immunodeficient Mice. *Oncol. Rep.* **2008**, *19*, 1583–1588.
22. Esser, K.A.; Harpole, C.E.; Prins, G.S.; Diamond, A.M. Physical Activity Reduces Prostate Carcinogenesis in a Transgenic Model. *Prostate* **2009**, *69*, 1372–1377. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Zheng, X.; Cui, X.-X.; Gao, Z.; Zhao, Y.; Shi, Y.; Huang, M.-T.; Liu, Y.; Wagner, G.C.; Lin, Y.; Shih, W.J.; et al. Inhibitory Effect of Dietary Atorvastatin and Celecoxib Together with Voluntary Running Wheel Exercise on the Progression of Androgen-Dependent LNCaP Prostate Tumors to Androgen Independence. *Exp. Ther. Med.* **2011**, *2*, 221–228. [[CrossRef](#)]
24. Zheng, X.; Cui, X.; Huang, M.; Liu, Y.; Wagner, G.C.; Lin, Y.; Shih, W.J.; Lee, M.; Yang, C.S.; Conney, A.H. Inhibition of Progression of Androgen-Dependent Prostate LNCaP Tumors to Androgen Independence in SCID Mice by Oral Caffeine and Voluntary Exercise. *Nutr. Cancer* **2012**, *64*, 1029–1037. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Guéritat, J.; Lefevre-Orfila, L.; Vincent, S.; Cretual, A.; Ravanat, J.-L.; Gratas-Delamarche, A.; Rannou-Bekono, F.; Rébillard, A. Exercise Training Combined with Antioxidant Supplementation Prevents the Antiproliferative Activity of Their Single Treatment in Prostate Cancer through Inhibition of Redox Adaptation. *Free Radic. Biol. Med.* **2014**, *77*, 95–105. [[CrossRef](#)]
26. Saedmocheshi, S.; Saghebjo, M.; Vahabzadeh, Z.; Sheikholeslami-Vatani, D. Aerobic Training and Green Tea Extract Protect against N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Prostate Cancer. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 2210–2216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Vahabzadeh, Z.; Molodi, M.; Nikkho, B.; Saghebjo, M.; Saedmocheshi, S.; Zamani, F.; Roshani, Y.; Babanzadeh, S. Aerobic Training and Hydroalcoholic Extracts of Green Tea Improve Pro-Oxidant-Antioxidant Balance and Histopathological Score in the N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Prostate Cancer Model of Rat. *EXCLI J.* **2020**, *19*, 762–772. [[CrossRef](#)]
28. McCullough, D.J.; Nguyen, L.M.-D.; Siemann, D.W.; Behnke, B.J. Effects of Exercise Training on Tumor Hypoxia and Vascular Function in the Rodent Preclinical Orthotopic Prostate Cancer Model. *J. Appl. Physiol. (1985)* **2013**, *115*, 1846–1854. [[CrossRef](#)]
29. Jones, L.W.; Antonelli, J.; Masko, E.M.; Broadwater, G.; Lascola, C.D.; Fels, D.; Dewhirst, M.W.; Dyck, J.R.B.; Nagendran, J.; Flores, C.T.; et al. Exercise Modulation of the Host-Tumor Interaction in an Orthotopic Model of Murine Prostate Cancer. *J. Appl. Physiol.* **2012**, *113*, 263–272. [[CrossRef](#)]
30. Baumfalk, D.R.; Opoku-Acheampong, A.B.; Caldwell, J.T.; Ade, C.J.; Copp, S.W.; Musch, T.I.; Behnke, B.J. Effects of Prostate Cancer and Exercise Training on Left Ventricular Function and Cardiac and Skeletal Muscle Mass. *J. Appl. Physiol. (1985)* **2019**, *126*, 668–680. [[CrossRef](#)]
31. Patel, D.I.; Abuchowski, K.; Bedolla, R.; Rivas, P.; Musi, N.; Reddick, R.; Kumar, A.P. Nexrutine and Exercise Similarly Prevent High Grade Prostate Tumors in Transgenic Mouse Model. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0226187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Patel, D.I.; Wallace, D.; Abuchowski, K.; Rivas, P.; Gallegos, A.; Musi, N.; Kumar, A.P. Nexrutine® Preserves Muscle Mass Similar to Exercise in Prostate Cancer Mouse Model. *Physiol. Rep.* **2019**, *7*, e14217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Opoku-Acheampong, A.B.; Baumfalk, D.R.; Horn, A.G.; Kunkel, O.N.; Ganta, C.K.; McCullough, D.J.; Siemann, D.W.; Muller-Delp, J.; Behnke, B.J. Prostate Cancer Cell Growth Characteristics in Serum and Prostate-Conditioned Media from Moderate-Intensity Exercise-Trained Healthy and Tumor-Bearing Rats. *Am. J. Cancer Res.* **2019**, *9*, 650–667. [[PubMed](#)]
34. Taylor, R.A.; Farrelly, S.G.; Clark, A.K.; Watt, M.J. Early Intervention Exercise Training Does Not Delay Prostate Cancer Progression in Pten^{-/-} Mice. *Prostate* **2020**, *80*, 906–914. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Koelwyn, G.J.; Quail, D.F.; Zhang, X.; White, R.M.; Jones, L.W. Exercise-Dependent Regulation of the Tumour Microenvironment. *Nat. Rev. Cancer* **2017**, *17*, 620–632. [[CrossRef](#)]
36. Schumacher, O.; Galvão, D.A.; Taaffe, D.R.; Chee, R.; Spry, N.; Newton, R.U. Exercise Modulation of Tumour Perfusion and Hypoxia to Improve Radiotherapy Response in Prostate Cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2020**, 1–14. [[CrossRef](#)]
37. McCullough, D.J.; Stabley, J.N.; Siemann, D.W.; Behnke, B.J. Modulation of Blood Flow, Hypoxia, and Vascular Function in Orthotopic Prostate Tumors During Exercise. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **2014**, *106*, dju036. [[CrossRef](#)]
38. Garcia, E.; Becker, V.G.C.; McCullough, D.J.; Stabley, J.N.; Gittemeier, E.M.; Opoku-Acheampong, A.B.; Sieman, D.W.; Behnke, B.J. Blood Flow Responses to Mild-Intensity Exercise in Ectopic vs. Orthotopic Prostate Tumors; Dependence upon Host Tissue Hemodynamics and Vascular Reactivity. *J. Appl. Physiol.* **2016**, *121*, 15–24. [[CrossRef](#)]
39. Bertout, J.A.; Patel, S.A.; Simon, M.C. The Impact of O₂ Availability on Human Cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 967–975. [[CrossRef](#)]
40. Stewart, G.D.; Ross, J.A.; McLaren, D.B.; Parker, C.C.; Habib, F.K.; Riddick, A.C.P. The Relevance of a Hypoxic Tumour Microenvironment in Prostate Cancer. *BJU Int.* **2010**, *105*, 8–13. [[CrossRef](#)]
41. Elming, P.B.; Sørensen, B.S.; Oei, A.L.; Franken, N.A.P.; Crezee, J.; Overgaard, J.; Horsman, M.R. Hyperthermia: The Optimal Treatment to Overcome Radiation Resistant Hypoxia. *Cancers* **2019**, *11*, 60. [[CrossRef](#)]
42. Kenfield, S.A.; Stampfer, M.J.; Giovannucci, E.; Chan, J.M. Physical Activity and Survival After Prostate Cancer Diagnosis in the Health Professionals Follow-Up Study. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 726–732. [[CrossRef](#)]
43. Richman, E.L.; Kenfield, S.A.; Stampfer, M.J.; Paciorek, A.; Carroll, P.R.; Chan, J.M. Physical Activity after Diagnosis and Risk of Prostate Cancer Progression: Data from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer Res.* **2011**, *71*, 3889–3895. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Bonn, S.E.; Sjölander, A.; Lagerros, Y.T.; Wiklund, F.; Stattin, P.; Holmberg, E.; Grönberg, H.; Bälter, K. Physical Activity and Survival among Men Diagnosed with Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2015**, *24*, 57–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Friedenreich, C.M.; Wang, Q.; Neilson, H.K.; Kopciuk, K.A.; McGregor, S.E.; Courneya, K.S. Physical Activity and Survival After Prostate Cancer. *Eur. Urol.* **2016**, *70*, 576–585. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Kim, Y.J.; Kim, H.J.; Lee, W.J.; Seong, J.K. A Comparison of the Metabolic Effects of Treadmill and Wheel Running Exercise in Mouse Model. *Lab. Anim. Res.* **2020**, *36*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Campbell, K.L.; Winters-Stone, K.M.; Wiskemann, J.; May, A.M.; Schwartz, A.L.; Courneya, K.S.; Zucker, D.S.; Matthews, C.E.; Ligibel, J.A.; Gerber, L.H.; et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 2375–2390. [[CrossRef](#)]

Etude n°2: Structured Treadmill Training as a Strategy to Mitigate Tumor Growth and Preserves Adipose Tissue and Muscle Strength in Prostate Cancer Models:

Cette seconde étude fait suite à la précédente. Après avoir identifié des disparités sur l'impact de l'ET et de l'AP volontaire sur roue sur la croissance tumorale, nous avons étudié les effets de ces deux exercices sur les conditions physiques des animaux ainsi que les organes à distance de la tumeur pouvant interagir avec le cancer.

Cet article a été soumis dans le journal « *Medicine & Science in Sports & Exercise, the official journal of American College of Sports Medicine* », et est actuellement en révision. Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'Institut de Recherche Mathématique de Rennes IRMAR-UMR CNRS 6625, le Centre de recherche sur la spectrométrie de masse du CRNH-Ouest ainsi que le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, et a été financée par la Ligue contre le Cancer Comité Départemental 35, Comité Départemental 72, Comité Départemental 85, ainsi que l'ANR dans le cadre du projet France2030 EUR DIGISPORT (ANR-18-EURE-0022).

Résumé :

Chez les hommes, le CaP représente le second type de cancer le plus répandu dans le monde, et la cinquième cause de mortalité liée au cancer (Bray et al., 2024). Le CaP va engendrer divers symptômes tels que des complications au niveau uro-génital, de la fatigue importante ainsi que des troubles dépressifs et une diminution de la qualité de vie (Berntsen et al., 2017; Rice et al., 2018; Randall et al., 2019). Cela s'accompagne d'une diminution des capacités physiques, comprenant une perte de force, une diminution de la masse musculaire et des capacités cardiorespiratoires et des altérations de la composition corporelle (Griffith et al., 2009; Esau et al., 2017). À cela s'ajoutent les effets secondaires des traitements, participant également à l'augmentation de ces symptômes. L'AP, aujourd'hui reconnue comme une véritable stratégie thérapeutique, fait partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de CaP (Clinton et al., 2020). L'AP peut réduire la mortalité liée au cancer et avoir des effets bénéfiques sur les différents symptômes du CaP (Friedenreich et al., 2020). Des recommandations en termes d'AP ont été mises en place pour les patients atteints de cancer (Campbell et al., 2019), mais apparaissent comme limitées. En effet, ces recommandations sont générales et identiques à celles prescrites pour la population générale. De plus, il a été mis en évidence que les effets bénéfiques de l'AP varient selon leurs modalités mais aussi en fonction du type de cancer (Ashcraft et al., 2016; Dufresne et al., 2021). Afin de mieux comprendre l'impact de l'AP dans le cas du CaP, de nombreuses études précliniques ont été mises en place. Cependant, en raison de la grande diversité des protocoles expérimentaux qui ont pu être mis en place, les résultats obtenus restent

controversés (Zheng et al., 2007, 2008, 2011; Opoku-Acheampong et al., 2019; Dufresne et al., 2020). D'autant que les récents travaux menés au laboratoire M2S ont montré que deux différents exercices à dominante aérobie ne procuraient pas les mêmes effets sur le CaP (Etude n°1, Dufresne et al., 2021). De plus, la majorité des études ne s'intéressent qu'aux effets de l'AP sur la croissance tumorale, sachant que le CaP dialogue avec différents organes afin de promouvoir son développement, tels que le muscle ou le tissu adipeux, organes aussi impactés par la pratique d'AP (K. Fearon et al., 2011; Esau et al., 2017; Penna et al., 2019; Álvarez-Artime et al., 2021).

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de deux exercices aérobies ; l'ET ainsi que l'AP volontaire sur roue, sur la croissance tumorale, mais également sur le muscle et le tissu adipeux, ainsi que les capacités physiques des animaux, dans un modèle murin de CaP.

Pour cela, nous avons injecté des cellules de CaP humaine PPC-1 sur le flanc de souris mâles nudes immunodéficientes. Les souris ont été réparties en quatre groupes : (1) Souris Saines, (2) Souris Cancer Contrôle (CaCTL), (3) Souris Cancer Entraînement sur Tapis roulant (CaET), (4) Souris Cancer faisant de l'AP volontaire sur Roue (CaVWR). Tout au long du protocole la croissance tumorale, le poids et la consommation alimentaire des souris ont été monitorés. À la fin du protocole, différents tissus ont été prélevés et analysés, incluant le tissu adipeux et le muscle gastrocnémien.

Dans cette étude, l'ET a permis de ralentir significativement la croissance tumorale, et de limiter la perte de poids induite par le cancer. Malgré des bénéfices sur l'inflammation systémique identifiés par la concentration plasmatique d'IL-6, et un maintien de la force, l'ET n'a pas permis d'atténuer l'atrophie musculaire induite par le cancer. Cependant, les souris CaET ont montré un maintien du tissu adipeux. Comme nous l'avions montré lors d'une précédente étude, les effets de l'AP sur le CaP semblent dépendre des paramètres d'exercice utilisés. En effet, dans la présente étude, contrairement à l'ET, l'AP volontaire sur roue n'a pas permis de ralentir la croissance tumorale, ou encore la perte de poids induite par le cancer, n'entraînant alors pas de bénéfices sur l'atrophie ou la perte de tissu adipeux, malgré un maintien de la force. Cependant, nous avons observé une grande disparité dans la quantité d'AP réalisée au sein de ce groupe. Les souris ayant pratiqué le plus de tours de roue au cours du programme semblent avoir davantage de bénéfices sur le cancer.

Cette étude met en évidence l'importance d'étudier les effets de l'AP sur le cancer ainsi que les organes à distance. Bien que l'ET ait permis de réduire la croissance tumorale, de limiter la perte de poids et de maintenir la force, elle n'a pas permis de réduire l'atrophie liée au cancer, facteur important de mortalité chez les patients atteints de cancer. De plus, les effets de l'AP semblent dépendre des paramètres d'exercice employés, mettant en évidence la nécessité d'une dose minimale afin

d'apporter suffisamment de bénéfices dans le cas de CaP. De futures recherches seront nécessaires afin de confirmer et d'approfondir cela.

RESEARCH ARTICLE / ORIGINAL INVESTIGATION

RUNNING TITLE: Exercise and Prostate Cancer

Structured Treadmill Training as a Strategy to Mitigate Tumor Growth and Preserve Adipose tissue and Muscle Strength in Prostate Tumor Bearing Mice.

Arthur Dieumegard¹, Suzanne Dufresne¹, Cindy Richard¹, Luz Orfila¹, Brice Martin¹, Laurent Rouvière³, Arsênio Rodrigues Oliveira⁴⁻⁵, Mikaël Croyal⁴⁻⁵⁻⁶, Romain Mathieu⁷ and Amélie Rébillard¹⁻²

¹ University of Rennes, M2S-EA7470, F-35000 Rennes, France.

² Institut Universitaire de France, Paris, France.

³ University of Rennes, CNRS, IRMAR – UMR 6625 – F – 35000 Rennes, France

⁴ Nantes Université, CNRS, Inserm, L'institut du thorax, Nantes, France.

⁵ CRNH-Ouest Mass Spectrometry Core Facility, Nantes, France.

⁶ Nantes Université, CHU Nantes, Inserm, CNRS, SFR Santé, Inserm UMS 016, CNRS UMS 3556, Nantes, France.

⁷ Department of urology, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France

Correspondence:

Pr. Amélie Rébillard

Movement, Sport, and Health Sciences Laboratory, EA 7470

Campus de Ker Lann

Avenue Robert Schuman

35170 Bruz, FRANCE

Tel: +33 2 90 09 15 87

Email : amelie.rebillard@univ-rennes2.fr

ABSTRACT

Purpose: Exercise is widely recognized for its numerous benefits for prostate cancer (PCa) survivors. However, preclinical studies focus primarily on exercise's impact on tumor progression, often yielding controversial results, largely due to variations in experimental protocols.

Methods: In this study, we evaluated the comprehensive effects of exercise on PCa, with two different aerobic exercises, forced and structured Exercise Training on treadmill (ET), and Voluntary Wheel Running (VWR). Human PCa PPC-1 cells were injected into twenty-eight

athymic nude mice, which were then randomized into three groups: cancer control (CaCTL), cancer with exercise training (CaET), and cancer with voluntary wheel running (CaVWR). Additionally, ten healthy mice received injection of PBS.

Results: Our findings revealed that ET significantly reduced tumor growth ($290.38 \pm 75.43 \text{ mm}^3$) compared to CaCTL mice ($374.84 \pm 86.15 \text{ mm}^3$, $p = 0.0227$). ET also regulated plasma IL-6 concentration and protected against cancer-induced adipose tissue loss (CaCTL = $171.21 \pm 86.73 \text{ mg}$; Ca ET = $341.71 \pm 137.24 \text{ mg}$, $p = 0.0295$) and preserve strength (CaCTL = $126.53 \pm 6.68 \text{ g}$; CaET = $137.32 \pm 6.39 \text{ g}$, $p = 0.0018$), but did not protect against muscle mass loss induced by cancer (CaCTL = $175.06 \pm 18.07 \text{ mg}$; Ca ET = $181.41 \pm 14.59 \text{ mg}$). In contrast VWR did not provide comparable benefits on the assessed cancer-related outcomes, aside from preserving muscle strength (CaCTL = $126.53 \pm 6.68 \text{ g}$; CaVWR = $134.59 \pm 7.01 \text{ g}$, $p = 0.0204$).

Conclusion: These results underscore that ET is an effective strategy against PCa, with beneficial effect on tumor growth, inflammation and adipose tissue loss and muscle strength, unlike VWR. The exercise parameters emerge as a critical factor in combating PCa, warranting further investigation.

Keywords: exercise training; voluntary exercise; aerobic exercise; physical activity; prostate cancer.

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) ranks as the second most prevalent form of cancer among men in worldwide, with 1,466,680 cases reported in 2022 and an increasing incidence rate. Moreover, it represents the fifth leading cause of cancer related death in men (1). PCa manifests through various symptoms, including localized genitourinary complications, cancer-related fatigue, psychological distress, diminished quality of life and depression (2–4). These outcomes are often accompanied by a decline in cardiorespiratory fitness and muscle strength (5,6).

In addition, PCa deleterious effects extend beyond the originating organ. Skeletal muscles emerge as key organs negatively impacted during cancer's course (7), particularly in case of aggressive form of PCa (8). Cancer-associated muscle mass loss significantly diminishes patients' quality of life and survival rate (9). Furthermore, prostate cancer has a notable impact on the composition of adipose tissue and lipid mobilization, establishing a feedback loop

between the tumor and this organ. This interaction amplifies the malignancy of the tumor cells (10–12). Then, cross talks between tumor and organs induces modifications in body composition and affects physical condition, thereby promoting cancer development. Additionally, prostate cancer treatments yield various side effects, compounding the challenges faced by patients. Effective management of prostate cancer demands a multimodal approach, wherein physical activity assumes a crucial role.

For several years, exercise has gained recognition as a non-pharmacological therapy for cancer patients, offering both psychological and physiological benefits (13,14). Following a cancer diagnosis, PA can significantly reduce the risk of mortality and recurrence across various cancer types, including PCa (15) which led to the introduction and publication of exercise guidelines for cancer survivors (16). However, these guidelines are broad and encompass all cancer types. Moreover, the beneficial effects of exercise on survival and tumor progression appear to be influenced by both the type of cancer and the exercise parameters (17,15). Numerous *in vivo* studies have explored the effects of exercise on PCa (18–22), but the results remain controversial due to variations in protocols, exercise parameters, PCa cell lines and animal models. This makes it challenging to draw comprehensive conclusion about the effects of exercise against PCa (23). Furthermore, a recent study has highlighted distinct effects of two different aerobic exercises, forced Exercise Training (ET) on a treadmill, and Voluntary Wheel Running (VWR) on prostate tumor growth (24). In this study, ET significantly slowed tumor growth, unlike the wheel, in two distinct mouse models bearing prostate tumors. These findings open up new perspectives on the importance of exercise parameters in combating cancer. Understanding these underlying molecular mechanisms and the interactions between organs is crucial for optimizing exercise prescription for PCa patients.

In this study, we investigate the effects of two distinct forms of aerobic exercise, ET and VWR, in prostate tumors bearing mice. The analysis focuses on tumor growth, physical function, and distant organs known to be impacted by cancer and exercise, such as the skeletal muscle and adipose tissue.

We hypothesize that ET may exhibit greater efficacy than VWR in suppressing tumor growth. Furthermore, ET is expected to play a more prominent role in maintaining physical capacity and body composition.

MATERIALS AND METHODS

PPC-1 prostate cancer cell line

PPC-1 human PCa cells were kindly provided by Pr. James Norris (Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA). These PCa cells were cultured in RPMI 1640 medium with a 10% PBS and 0.1% penicillin/streptomycin supplement (Gibco, Invitrogen, Waltham, MA, USA). They were cultured and maintained in a humidified atmosphere at 37°C; 5% CO₂.

Animals and xenograft tumor models

The Animal Experimentation Ethics Committee approved this animal experiment in accordance with the ethical standards of the European Community (directive 86/609/EEC). The use and care of mice were conducted in the M2S Laboratory (n° C3504734), and maintained on 12:12 hour dark-light cycle within a controlled environment of temperature and humidity.

Sixty-seven male athymic nude mice (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France and Envigo, Gannat, France), aged 6 weeks, were housed under standard laboratory condition in individual cage. After a 7-day acclimatization period following the mice's reception, mice received a subcutaneous injection of 8×10^6 PPC-1 cells or PBS (healthy mice) (Day 0). One week after the injection (day 7), mice were divided into four experimental groups: (1) Healthy (n=10), (2) Cancer control (CaCTL, n=9), (3) Cancer Voluntary Wheel Running (CaVWR, n=9), (4) Cancer Exercise Training (ET) with treadmill (CaET, n=10).

The body weight and food intake were monitored daily, excluding weekends. Additionally, tumor measurements were taken five times per week using a sliding caliper. Tumor volume was calculated using the formula:

$$\text{length} \times \text{width} \times \text{height} \times 0,5236 \text{ (in mm}^3\text{)}.$$

At the end of the protocol (day 29 after injection), mice were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (50 mg/kg) and xylazine (4mg/kg) before being euthanized.

Exercise Modality

ET and VWR programs have been previously described (24). Exercise programs started at randomization (day 7) and concluded 48 hours before (day 27) the end of the protocol (day 29). Exercise programs and physical fitness assessments were conducted 48 hours prior to the end of the protocol to ensure that plasma and tissue analyses reflected the chronic adaptations to exercise, minimizing the influence of acute exercise responses

Mice in CaET group ran on a treadmill (Ugo Basile, Gemonio, Italy) five days a week. The running intensity was set at 18 m/min with a 10% incline. The session duration progressively increased, starting at 20 minutes per day and gradually extending to 60 minutes per day.

Mice in CaVWR group were housed with running wheels (Intellibio, France) that were accessible at all times. The distance covered was measured and recorded daily, allowing for precise tracking of each mouse's VWR activity

Physical fitness assessment

A forelimb grip strength test (25) was performed on day 27 for all the animals. This test was carried out using the 47200 Grip Strength Meter (Ugo Basile, Gemonio, Italy), on the upper limb. The test was performed five times per session per mice, and the mean was assessed for greater precision.

A maximal aerobic velocity (26) test was conducted on day 27, using a treadmill (Ugo Basile, Gemonio, Italy), set at 5% slope. The test initiated with a 5-minute warm-up at 12 m/min, followed by a progressive increase in speed by 2 m/min every 2 minutes until exhaustion. The maximum speed reached was evaluated to assess cardiorespiratory fitness.

Immunohistological analysis

The gastrocnemius skeletal muscles were fixed in 10 % formol for 48 hours and then embedded in paraffin. Tissue sections with a thickness of 4 µm were obtained using a LEICA microtome and mounted on glass slide. Gastrocnemius sections were stained with anti-WGA antibody (CF 640R Wheat Germ Agglutinin (WGA) conjugate 1 mg; dilution at 1/50, Biotem, France), to assess the diameter and area of muscle fibers.

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

For evaluating systemic inflammation, IL-6 plasma levels were analyzed using ELISA kit (LEGEND MAX™ Mouse IL-6 ELISA Kit, BioLegend) following the manufacturer's protocol. Each sample was dropped in duplicate, 50µL each time. At the end of the protocol, optical density was measured at 450 nm.

Quantification of plasma acylglycerols

Plasma triglyceride (TG) and diacylglycerol (DG) concentrations were measured using enzymatic kits from Eurobio Scientific (Triglycerides FS 10' Assay Kit, réf. 157109910026,

Eurobio Scientific, Les Ulis France) and Abcam (Diacylglycerol Assay Kit, réf. ab242293, Abcam, Paris, France), respectively, according to the manufacturer's instructions.

Quantification of plasma apolipoproteins

Plasma apolipoprotein concentrations (apoA-I, apoB, apoC-I, apoC-II, apoC-III, and apoE) were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), as validated and described previously in human (27). Briefly, the apolipoproteins were quantified in 20µL aliquots of EDTA plasma using trypsin proteolysis and the subsequent LC-MS/MS analysis of proteotypic peptides ([Supplemental Table 1](#)). The intra- and inter-assay variabilities did not exceed 7.6%.

Western Blotting Analysis

Western blotting analysis was performed on gastrocnemius muscle, as previously described (24).

Oxidative stress analysis

The analysis of oxidative stress was conducted as described in the publication (28), using gastrocnemius muscle samples collected in the previous study (22), with the same experimental protocol.

RNA extraction and RT-qPCR Analysis

Total RNA was extracted from gastrocnemius tissue samples using Trizol Reagent (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA). From adipose tissue Total RNA was extracted using RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (QIAGEN) following the manufacturer's protocol. Methodology for extraction and RT-qPCR analysis has been previously described (24).

Statistical Analysis

To evaluate the effect of ET and cancer on body weight evolution, linear mixed model (29) were used. These models are expanded into two parts: a fixed part which represents global effects of the covariates and a random part which allows avoidance of the problem of non-independence. For our data, we consider:

$$Y_{itk} = \alpha_0 + \alpha_{1k} + \alpha_{2t} + \alpha_{3kt} + \beta_{0i} + \beta_{1it} + \varepsilon_{ikt}$$

Where Y_{itk} stands for the tumor free body weight at date t for individual i with condition k (e.g., healthy, CaCTL or CaET). Fixed effects are represented by parameters α , while random effects

are collected in β parameters. Identifiability of the model is ensured by assuming $\alpha_{1k} = \alpha_{3k} = 0$ for condition $k = \text{healthy}$. The random parameters are independent and follow a normal distribution with 0 mean and diagonal covariance matrix. Error terms are assumed to be independent with normal distribution. Conclusions are based on Wald tests performed on the fixed effects parameters.

Other statistical analyses were performed in Prism 8.4.3 (Graphpad Softwares, San Diego, CA, USA). Initially, a normality test was used, including the D'Agostino & Pearson test and Shapiro-Wilk test. Based on the results, unpaired t-Test or Mann-Whitney test were performed. In cases where three groups were compared, and in accordance with normality, a one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test was used, followed by Tuckey or Dunn's post hoc tests, respectively. Comparisons were considered significant for P values below 0.05. Data are presented as means \pm SEM.

RESULTS

ET reduced PPC-1 tumor growth and systemic inflammation induced by cancer.

In this experiment, PPC-1 mice subjected to ET (CaET) exhibited a significant reduction in tumor growth (day 27 : $290.38 \pm 75.43 \text{ mm}^3$) compared to CaCTL mice (day 27 : $374.84 \pm 86.15 \text{ mm}^3$, $p = 0.0227$) (Figure 1A). To investigate the possible role played by systemic inflammation, we measured IL-6 plasma levels. Compared to the Healthy group ($21.66 \pm 8.72 \text{ pg/mL}$), CaCTL mice had an increase in IL-6 levels in plasma ($30 \pm 8.71 \text{ pg/mL}$, $p = 0.0125$) and ET normalized these concentrations ($23.48 \pm 4.2 \text{ pg/mL}$, $p = 0.0414$) (Figure 1D). A significant correlation was observed between IL-6 concentration and tumor volume ($P = 0.0138$, $r = 0.5408$), suggesting that higher IL-6 levels are associated with larger tumors.

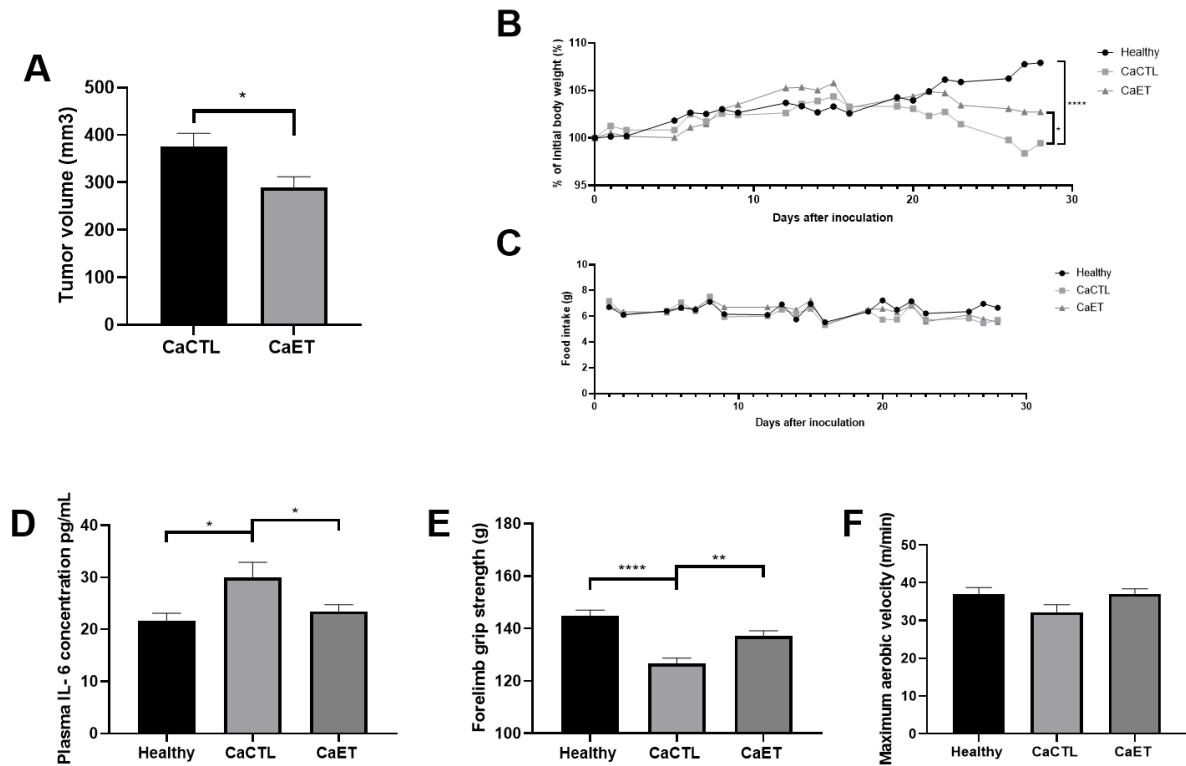


Figure 1: Effects of ET on tumor volume, tumor free body weight evolution, food intake, inflammation and physical capacities; (A) Tumor volume (in mm³) 48 hours (Day27) before mice were euthanized (Day 29) ; (B) Percentage of body weight evolution per day (%); (C) Food consumption (g) evolution per day ; (D) Concentration of plasma IL-6 (pg/mL) ; (E) Forelimb grip strength (g) 48 hours (Day 27) before mice were euthanized (Day 29) ; (F) maximal aerobic velocity (m/minutes) 48 hours (Day 27) before mice were euthanized (Day 29). Data are represented as means ± SEM. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

ET limits prostate tumor-induced weight loss and physical capacity alterations without changes in food intake.

Initially (day 1), body weights were comparable across all experimental groups. Between day 1 and 28, compared to healthy mice (+7.99 ± 2.95 %), CaCTL mice exhibited body weight loss (-0.45 ± 3.38 %, p = 0.0004). ET mitigated this weight loss (+2.84 ± 3.38 %, p = 0.0394) (Figure 1B), suggesting that running on a treadmill partially protects against prostate tumor-induced weight loss. These differences in body weight evolution were not attributable to variations in food intake as there were no discernible differences in food consumption among the experimental groups (Figure 1C). To assess physical capacities of the mice, we conducted the forelimb grip strength. Decreased strength was observed in CaCTL mice (126.53 ± 6.68 g) compared to Healthy mice (144.84 ± 6.84 g, p < 0.0001), and ET offers protection (137.32 ±

6.39 g, $p = 0.0018$) (Figure 1E). Maximal Aerobic Velocity was also evaluated. However, no significant differences were observed between the experimental groups (Figure 1F).

Mice who engaged in regular aerobic ET mitigated the cancer-induced weight loss and maintained greater strength compared to mice that did not exercise.

ET does not mitigate muscle mass loss induced by cancer.

Cancer-induced body weight loss could be attributed to muscular atrophy in various cancer types, leading to diminished patient's quality of life and a poor prognosis (30,31). In this experiment, analysis of the gastrocnemius muscle revealed a decrease in muscle mass. Specifically, compared to Healthy mice (194.55 ± 12.23 mg), CaCTL mice showed reduced gastrocnemius weight (175.06 ± 18.07 mg, $p = 0.0282$) (Figure 2A). Cancer-induced muscle atrophy was confirmed through measurements of gastrocnemius muscle fiber area and diameter, showing significant differences between the Healthy group (fiber area = 853.96 ± 130.48 μm^2 ; fiber diameter = 22.88 ± 1.54 μm) and CaCTL mice (fiber area = 680.99 ± 117.66 μm^2 , $p = 0.0145$; fiber diameter = 20.37 ± 2.03 μm , $p = 0.0173$) (Figure 2B). ET neither prevent muscle mass loss (181.41 ± 14.59 mg) (Figure 2A) nor the reduction in gastrocnemius fiber size (Figure 2B).

However, compared to healthy mice, CaCTL mice did not exhibit a significant increase in the expression of genes associated with proteolysis in the gastrocnemius, including *Trim63* ($p = 0.1556$), and *Fbox 32* ($p = 0.3527$) and *4-ebp1* ($p = 0.0738$), (Figure 2C). Nevertheless, a significant increase in the gene expression of *Lc3b* and *Bnip3*, associated with autophagy and mitophagy, was observed in the CaCTL group compared to healthy mice ($p = 0.0041$ and $p = 0.0246$, respectively). Nonetheless, this increase was not regulated by ET (Figure 2C and 2F). Additionally, no changes were observed in the ratio P-AKT/AKT, responsible for the protein anabolic pathway with cancer and ET (Figure 2F).

Oxidative stress emerged as a key mechanism involved in cancer-related muscular atrophy, influencing proteolysis and autophagy. Gastrocnemius muscles from cancer mice showed significantly higher levels of carbonylated proteins compared to Healthy mice ($p = 0.0115$), with a notable reduction observed in the ET group ($p = 0.0252$). No differences in 4-HNE protein content, a lipid peroxidation marker, appeared among the experimental groups (Figure 2F). Additionally, assessment of antioxidant defense revealed a significant decrease in Glutathione levels and Glutathione peroxidase (GPx) activity in gastrocnemius of CaCTL mice

compared to Healthy mice ($p = 0.0282$ and $p = 0.0277$, respectively) (Figure 2G and 2H). While differences were not significant between CaET and CaCTL mice ($p = 0.2620$ and $p = 0.1794$), ET seems to counteract the reduction in antioxidant defense, resulting in similar GPx and Glutathione levels in CaET mice compared to Healthy mice. Finally, no differences were observed in catalase expression or superoxide dismutase (SOD) activity among the experimental groups (Figure 2F and 2H). ET appears to partly limit the cancer-induced oxidative stress in gastrocnemius muscle, however, this may not be sufficient to counteract muscular atrophy.

In summary, PPC-1 prostate cancer cells inoculation induces gastrocnemius muscular atrophy, characterized by alterations in protein balance and oxidative damage. Despite its effects on mitigating body weight loss and oxidative markers, ET did not effectively counteract muscle atrophy.

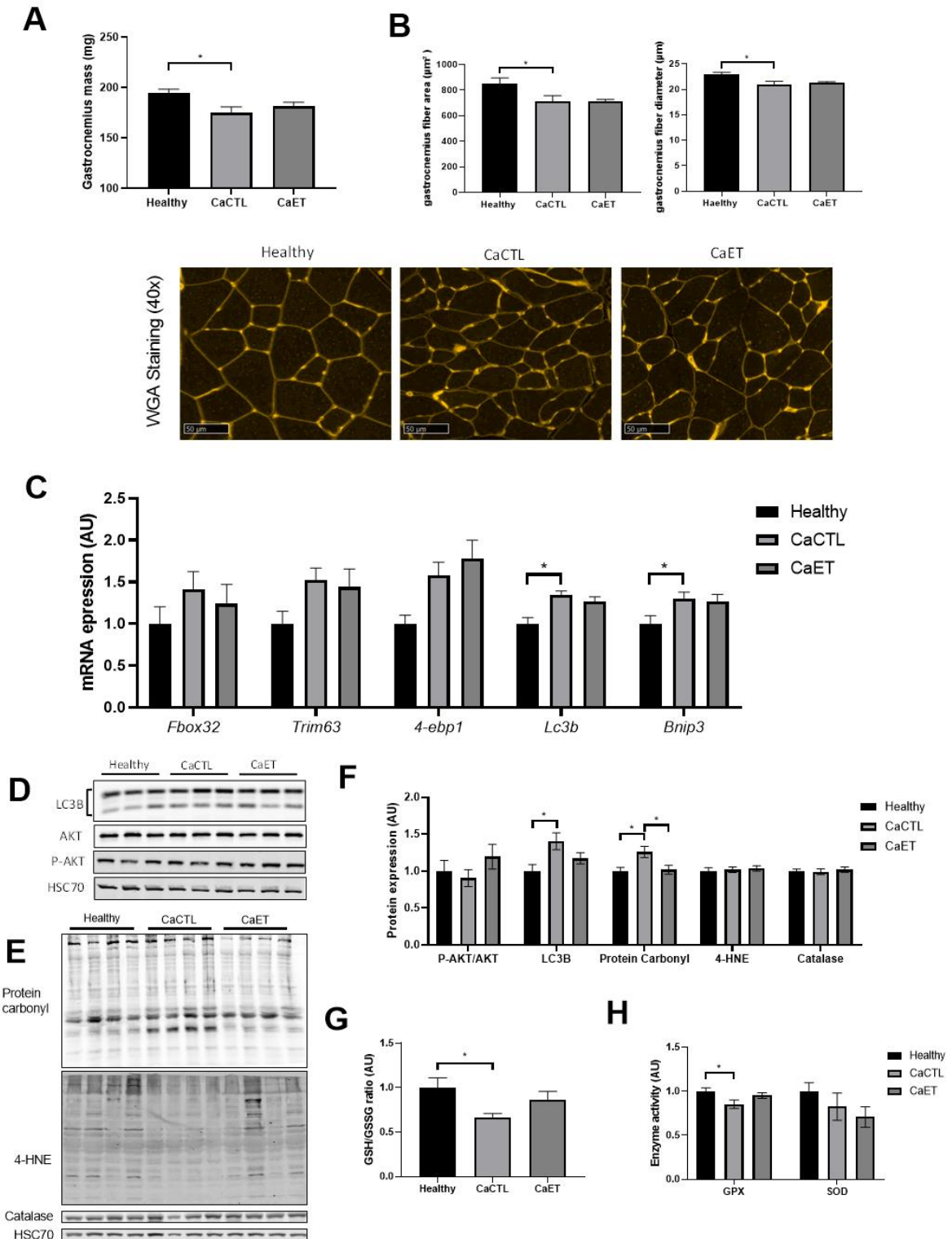


Figure 2: Effects of PCa and ET on muscle mass, molecular pathways involved in protein balance, and oxidative stress; (A) Gastrocnemius mass (g); (B) Quantification of gastrocnemius muscle fiber area, diameter and Representative images of WGA staining at 40X; (C) Quantification of mRNA expression for *Fbox32*, *Trim63*, *Lc3b*, *4-ebp-1* and *Bnip1* (D) Representative Western blot images of LC3B, AKT, P-AKT and HSC70 ; (E) Representative western blot images of protein carbonyl, 4HNE, Catalase and HSC70; (F) Quantification of P-

AKT/AKT, LC3B, Protein Carbonyl, 4-HNE and Catalase protein expression; (G) quantification of GSH/GSSG ratio; (H) Quantification of GPX and SOD enzyme activity. Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$

ET helps protect adipose tissue loss induced by cancer.

By exploring the impact of cancer and ET on adipose tissue and lipid mobilization, we first observed a significant reduction in adipose tissue mass in the CaCTL group (171.21 ± 86.73 mg) compared to the healthy group (448.85 ± 185.5 mg, $p = 0.0008$). Interestingly, ET mice were able to maintain similar adipose tissue mass compared to the healthy group (341.71 ± 137.24 mg, $p = 0.0295$), (Figure 3A).

Plasma assays revealed an increase in lipolysis, indicated by elevated DG/TG ratio in CaCTL mice, compared to Healthy mice (CaCTL = 300.3 ± 117 mmol/mol, Healthy = 166 ± 132 mmol/mol, $p = 0.0629$). Consistent with adipose tissue protection, ET significantly reduced this ratio (183.6 ± 111 mmol/mol, $p = 0.0491$) (Figure 3B), suggesting a beneficial impact of ET on lipid mobilization. Cancer-induced alterations in plasma apolipoproteins, key regulators of lipid metabolism, may promote tumor progression, and exercise is known to modulate these changes (32–34). In our experiment, only ApoC-I levels was significantly reduced with cancer ($p = 0.0096$) compared to Healthy mice, but ET had no significant effect on this parameter (Figure 3C, 3D and 3E). Interestingly, no significant differences were observed in ApoA-I ApoC-III/C-II ratio levels between the different experimental groups (Figure 3C and 3E).

In addition to the plasma assays, gene expression in adipose tissue revealed trends towards altered expression of genes involved in lipid uptake, lipogenesis, lipolysis, and browning processes in CaCTL mice, with levels in the ET group resembling those of healthy mice (Figure 3F and 3G). Three genes showed significant differences, *Acacb*, involved in lipogenesis, was significantly upregulated in CaCTL and decreased in CaET group ($p = 0.0014$ and $P = 0.0058$, respectively). Additionally, *Cpt1a* and *Pgcl1a*, involved in fatty acid oxidation and oxidative metabolism/browning processes, respectively, also demonstrated significant alterations, suggesting a metabolic reprogramming of some genes involved in adipose tissue metabolism in response to cancer. ET seems to mitigate this rewiring, resulting in similar expression levels between the CaET group and healthy mice.

In summary, ET modulates the expression of genes involved in lipogenesis, fatty acid oxidation, oxidative metabolism or browning processes. It prevents the increase of plasma free fatty acids and the expression of certain apolipoproteins involved in lipid transport and storage.

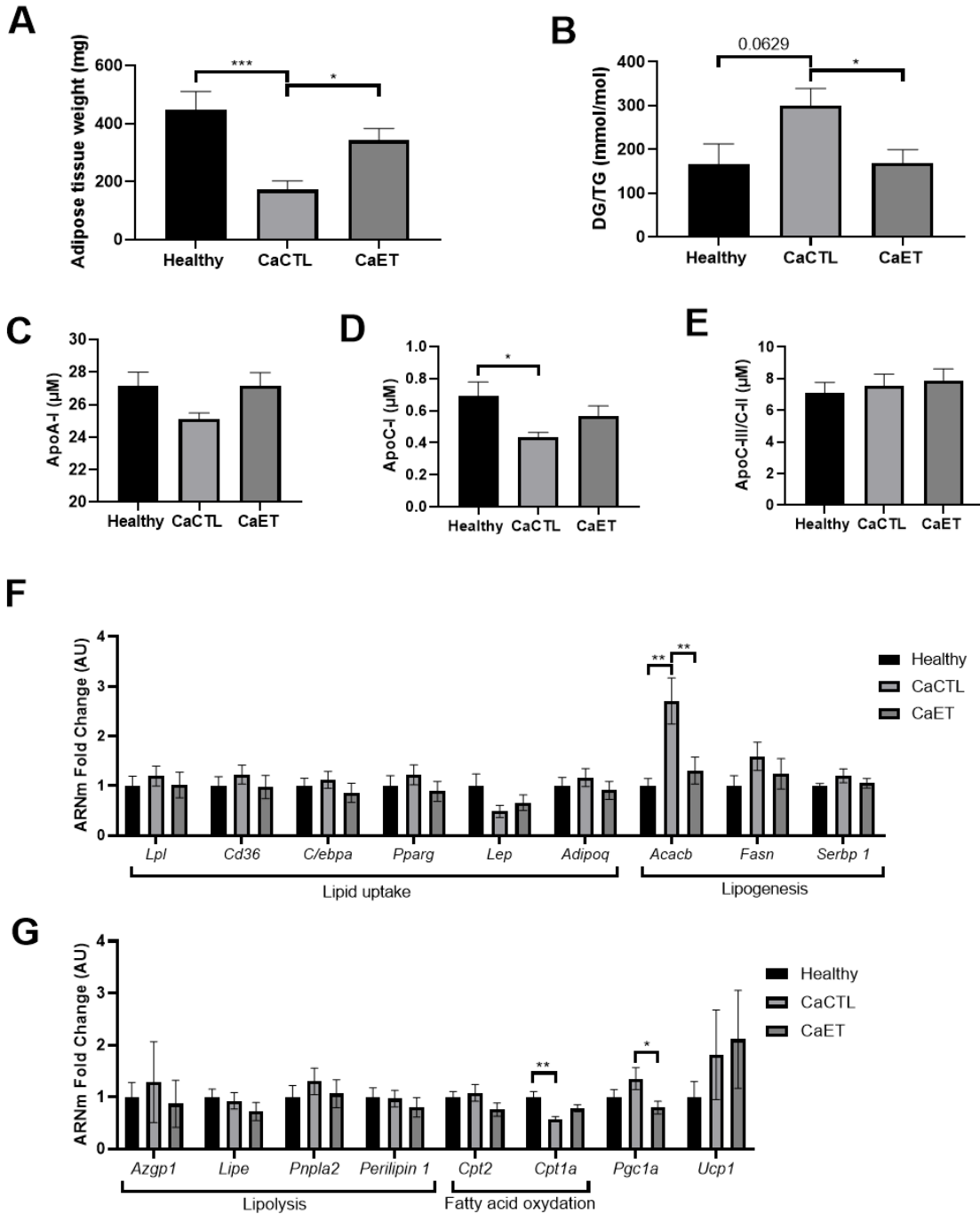


Figure 3: Effects of PCa and ET on adipose tissue mass, apolipoprotein and gene related to adipose tissue metabolism; (A) Adipose tissue weight (g); (B) Plasma level of diglyceride/triglyceride; (C) Plasma level of apolipoprotein A-I (μM); (D) Plasma level of apolipoprotein C-I (μM); (E) Plasma level of the ratio apolipoprotein C-III/C-II (μM); (F) mRNA expression of genes related to lipid uptake, accumulation, lipogenesis, *Lpl*, *Cd36*, *C/ebpa*, *Pparg*, *lep*, *adipoq*, *Acacb*, *Fasn* and *Serbp 1*, (G) mRNA expression of genes related to lipolysis, fatty acid oxidation and browning, *Azgp1*, *Lipe* (HSL), *Pnpla2* (ATGL), *Perilipin*, *Cpt2*, *Cpt1a*, *Pgc1a* and *Ucp1*, Data are represented as means ± SEM. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

VWR doesn't counteract tumor growth, nor alterations in distant organs.

We would determine whether VWR, another form of aerobic exercise, could provide similar benefits than those observed with ET. CaVWR mice ran a greater distance than CaET mice throughout the program (in average 3.21 km/jour and 0.60 km/jour respectively) (Figure 4A), and allowed to maintain forelimb strength (CaVWR = 134.59 ± 7.01 g, CaCTL= 126.53 ± 6.68 g, p = 0.0204). However, it did not enhance maximal aerobic velocity (Figure 4B and 4C). Interestingly, we did not observe any significant differences in tumor volume between CaCTL mice (374.84 ± 86.15 mm³) and CaVWR group (371.94 ± 205.46 mm³, p = 0.9705) (Figure 4D), and no significant change in plasma IL-6 level (CaCTL = 30.0 ± 8.71 pg/mL, VWR = 24.87 ± 5.36 pg/mL), (Table 1). Furthermore, VWR did not influence cancer-induced weight loss, as evidenced by similar tumor-free body weights between CaCTL (30.8 ± 1.2 g) and CaVWR (29.92 ± 1.55 g) groups (Table 1). Additionally, VWR did not protect gastrocnemius muscle atrophy (CaCTL = 175.06 ± 17.03 mg, VWR = 184.52 ± 18.62 mg) and adipose tissue loss (CaCTL = 171.21 ± 86.73 mg, VWR = 123.73 ± 75.73 mg) (Table 1). Although no apparent benefit from the running wheel was observed overall, there was a wide disparity in the amount of PA performed on the wheel within this group during the experiment (Figure 4E). Notably, three mice consistently ran greater distances each week throughout the protocol. Interestingly, mice with higher VWR levels had lower tumor volumes, but the correlation between VWR distance and tumor volume in the CaVWR group was not significant (r = -0.3677, P = 0.06311) (Figure 4F and 4G). Moreover, greater VWR distance appears to impact other variables, such as IL-6 plasma concentration and adipose tissue mass, indicating beneficial effects in line with those perceived with ET (Figure 4G).

Table 1: Inflammation and Body Composition Parameters in the VWR Group

	CaCTL	CaVWR	P-value
IL-6 plasma concentration (pg/mL ± SD)	30.0 ± 8.71	24.87 ± 5.36	0.1128 ^b
Tumor free body weight (g ± SD)	30.8 ± 1.2	29.92 ± 1.55	0.2114 ^a
Gastrocnemius muscle mass (mg ± SD)	175.06 ± 17.03	184.52 ± 18.62	0.2780 ^a
Adipose tissue mass (mg ± SD)	171.21 ± 86.73	123.73 ± 75.73	0.2448 ^a

Legend: pg/mL: picogram per milliliter; mg: milligram; g: gram; SD: Standard Deviation

^aUnpaired T-Test (Student)

^bMann Whitney test

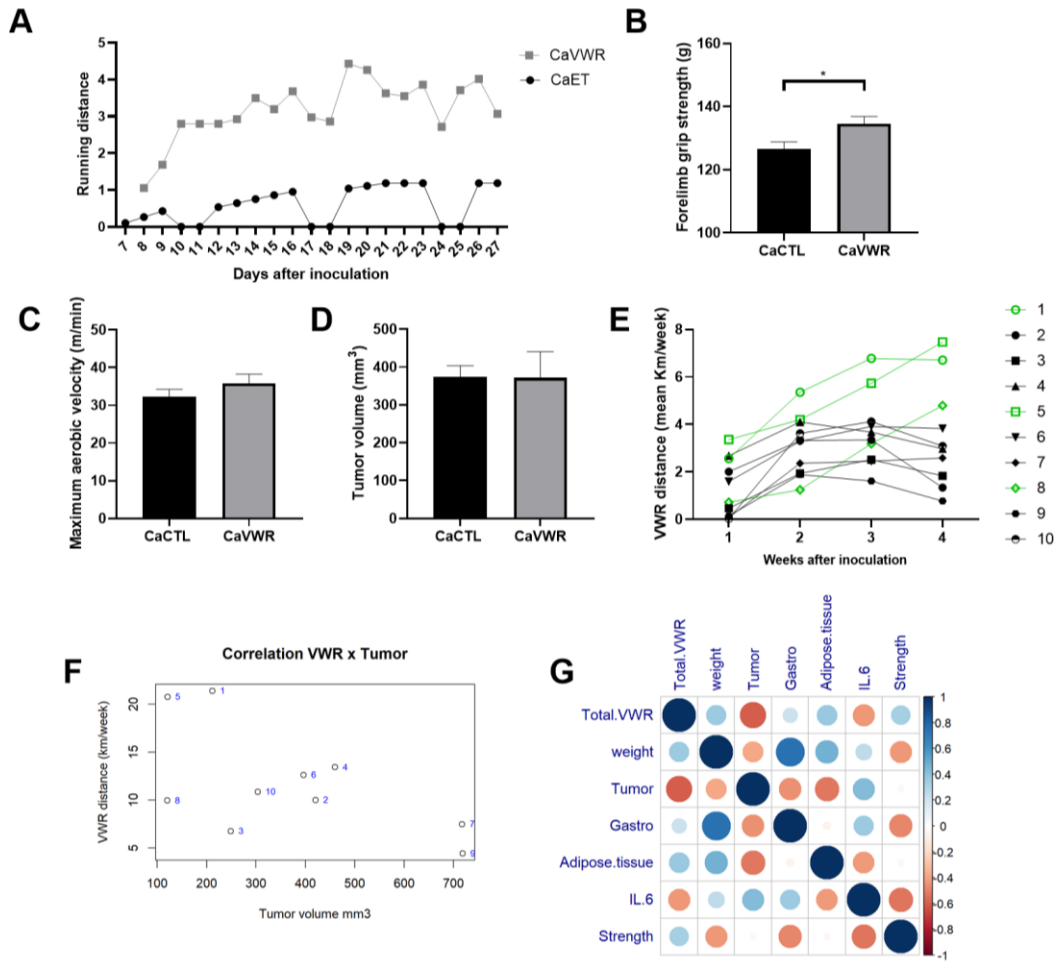


Figure 4: Effects of VWR on PCa and associated outcomes on physical condition, muscle and adipose tissue mass; (A) Running distance ; (B) Forelimb grip strength (g) 48 hours before mice were euthanized (Day 27) ; (C) maximal speed aerobic (m/minutes) three days before mice were euthanized (Day 26) ; (D) Tumor volume (mm³); (E) VWR individual distance (mean Km/week) ; (F) VWR group correlation between last week VWR (distance mean/day) and tumor volume (mm³) ; (G) Correlation matrix for VWR group. Data are represented as means ± SEM. *p<0.05.

DISCUSSION

Our study underscores the critical importance of investigating the effects of different exercise parameters in prostate tumor bearing mice. The current findings demonstrate that ET effectively slows tumor growth, reduces systemic chronic inflammation, preserves muscle strength, and protects adipose tissue, However, ET did not prevent skeletal muscle atrophy induced by cancer. In contrast, VWR did not yield similar benefits, with the exception of maintaining muscle strength.

Most preclinical studies in exercise oncology focus predominantly on tumor development (18–22). Specifically, for PCa, the majority of research indicates a reduction in tumor growth in response to ET (24,35–38). Our results align with this body of literature and corroborate previous findings from our laboratory, observed in both the Dunning R3327-AT1 rat model and the PC3 mouse model (22,24).

In our experimentation, prostate tumor growth appears to be accompanied by an increase of systemic inflammation, as illustrated by the significant increase of IL-6 plasma concentration in tumor bearing mice compared with healthy mice. IL-6 can also be produced by muscle contraction during acute exercise, characterized as myokine (39). To be sure to assess plasma levels of IL-6 related to systemic inflammation rather than those associated with acute exercise, the exercise program and physical fitness assessment were completed 48 hours prior to the conclusion of the experimental protocol. Systemic inflammation is identified as a hallmark of cancer (40), contributing to cancer progression and potentially reducing survival rates (41–43). Furthermore, elevated IL-6 plasma levels in cancer patients have been correlated with weight loss (44,45). Regular exercise is known to regulate systemic inflammation, particularly in pathological context such as cancer (45–47). The results of this experiment align with the literature, showing that ET can regulate the cancer-associated rise in IL-6 plasma levels, which seems to help mitigate weight loss.

The PPC-1 cell line of PCa used in this study is known to induce aggressive cancer characterized by rapid tumor growth and androgen independence (48). The tumor development following cell inoculation also led in a significant weight loss, demonstrating the aggressiveness of PPC-1 mouse model, as seen in patients with high risk metastatic PCa (49) and castration resistant PCa (50), where weight loss is notably characterized by sarcopenia.

The weight loss induced by PCa was characterized by a significant muscular atrophy, identified by gastrocnemius muscle weight and fiber area and diameter and negative protein balance. Although ET is an aerobic exercise and is not identified as the most favorable type for promoting hypertrophy, it may contribute to the maintenance of muscle mass. A recent review examining the effects of exercise interventions on various diseases in mice identified ET and VWR as the two most commonly used exercise modalities in studies of muscle atrophy. Both ET and VWR were found to have beneficial effects on muscle mass and skeletal muscle function in mice with muscular atrophy (51). Studies on cachectic cancer, which is characterized by severe muscle loss, demonstrated that ET may protect against muscle atrophy

(52,53). Regarding PCa, few preclinical studies have investigated the impact of exercise on muscle mass and strength. One study reported improvements in muscle mass and strength through VWR; however, in this experiment, PCa did not induce muscle wasting (54). Oxidative stress caused by cancer is a key mechanism driving muscle atrophy (55–57). Regular exercise, on the other hand, may help mitigate oxidative damage by enhancing antioxidant defenses, thereby contributing to the preservation of muscle mass and function (28,58,59). In our study, although endurance training regulated plasma IL-6 levels and certain markers of oxidative stress in muscle tissue, it did not prevent muscle mass loss. This suggests that additional mechanisms may be involved.

Interestingly, despite the loss of muscle mass, ET helped preserve muscle strength. Most studies focus solely on muscle mass, but muscle strength is crucial for patient autonomy and quality of life. Muscle mass and strength do not always exhibit a direct correlation; in this study, the enhancements in muscle strength may be primarily attributed to neural adaptation (60,61) or the protective effects of exercise against oxidative damage, enhancing contractility and mitochondrial function (53,62).

Cancer-induced weight loss results from both skeletal muscle and adipose tissue depletion. While the impact of exercise training on skeletal muscle has been extensively studied, its effects on adipose tissue in tumor-bearing mice are still underexplored. Although exercise training is known to benefit adipose tissue in overweight or obese contexts, it is unclear whether it exacerbates or mitigates the catabolic phenotype of adipose tissue in cancer. Notably, cancer-induced adipose tissue wasting contributes to tumor progression (11,63,64). Our study found that endurance training (ET) helped preserve adipose tissue mass, suggesting that the protective effect of ET against cancer-induced weight loss may be due to the maintenance of adipose tissue integrity, rather than a direct influence on muscle mass. This underscores the potential role of adipose tissue in buffering against cancer-related weight loss. Additionally, ET improved the triglyceride-to-diglyceride (TG/DG) ratio, indicating a reduction in lipolysis. However, no significant changes were observed in the ApoC-III/C-II ratio, two key apolipoproteins involved in triglyceride hydrolysis: ApoC-II activates, while ApoC-III inhibits lipoprotein lipase (65). However, Apo A-I and Apo C-I appear downregulated in the presence of cancer but seem to be preserved, though not significantly, with ET, suggesting their roles in protecting HDL and metabolizing triglyceride-rich lipoproteins, respectively. HDL may counter tumor progression by reducing oxidative stress and esterifying free cholesterol to limit its uptake by tumors, with this regulation influenced by inflammation (33,34,63). Gene expression analysis revealed no

significant changes in lipid uptake or lipolysis with cancer, but there was upregulation of lipogenesis genes and downregulation of fatty acid oxidation genes in adipose tissue from tumor-bearing mice. This may represent a compensatory mechanism to counteract adipose tissue wasting, with ET potentially regulating these pathways to help preserve adipose tissue. Additionally, ET reduced Pgc1 α expression, a gene involved in mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipose tissue, which may affect the extent of adipose tissue wasting (66,67). However, the long-term consequences of adipose tissue preservation through exercise are not fully understood. Future research should investigate the phosphorylation of key enzymes like hormone-sensitive lipase (HSL) and adipose triglyceride lipase (ATGL), as well as the browning process, to further elucidate the mechanisms by which ET protects against cancer-induced adipose tissue wasting.

Overall, these results indicate that ET could be favorable to counteract prostate tumor growth and its side effects, despite its inefficiency to preserve muscle mass. Identifying the affected tissues and the underlying mechanisms is crucial for developing a comprehensive approach that can protect against the multi-organ damages associated with cancer.

In this study, we also investigated the effects of VWR on PCa. While both VWR and ET are forms of aerobic exercise, they differ significantly in structure and intensity. ET consists of controlled, structured sessions of forced exercise, whereas VWR is voluntary and unstructured, allowing for multiple short bouts of exercise at varying intensities. These distinctions in exercise patterns could potentially lead to different effects on PCa progression. Additionally, VWR is commonly used in preclinical models because it is easy to implement and enables mice to exercise freely according to their circadian rhythms.

Several preclinical studies have shown that VWR can reduce tumor growth in various PCa models (18–20,36,37). However, in our experiment, VWR did not significantly affect tumor growth. One key difference in our study is that we introduced VWR one-week post-tumor inoculation, when tumors were already palpable, aiming to more accurately replicate a clinical scenario. In contrast, many other studies began exercise interventions prior to tumor development (18,36,37). This suggests that the timing of exercise initiation plays a critical role in its effectiveness at slowing tumor growth.

In our study, VWR not only failed to influence tumor growth, but it also did not prevent muscle atrophy or adipose tissue loss, apart from maintaining strength. These findings highlight that

different forms of aerobic exercise can have distinct effects on cancer progression. Previous studies using PCa mouse models demonstrated that varying exercise parameters, such as intensity and timing, led to different outcomes, with ET shown to slow tumor growth and enhance the efficacy of radiotherapy, unlike VWR (22,24).

Although we were unable to directly measure the intensity, duration, and frequency of VWR in this study, it is likely that these parameters influenced the observed effects on tumor growth, muscle mass, and adipose tissue. In fact, we observed significant variability in exercise levels within the VWR group, as indicated by daily distance traveled, which correlated with differential responses in tumor growth and muscle strength. Mice that engaged in the highest levels of exercise within the VWR group experienced benefits comparable to those in the ET group, including smaller tumors and lower plasma IL-6 levels.

Interestingly, clinical studies have reported similar findings in prostate cancer patients, where more vigorous PA, such as brisk walking or intense exercise, was associated with a reduced risk of disease progression compared to low-intensity activities like slow walking (68). Furthermore, other clinical studies have found that higher levels of structured PA are linked to significantly lower PCa-related mortality (17,69,70). These findings suggest that more vigorous and structured PA may be more effective in slowing disease progression and improving survival outcomes in PCa patients. Some studies even propose the existence of a minimum threshold of daily PA necessary to achieve such benefits (15).

Beyond exercise intensity and duration, the type of exercise may also play a crucial role in influencing cancer outcomes. Most preclinical studies have focused on aerobic exercise, such as ET or VWR, while resistance training has received comparatively little attention. Aerobic exercise primarily increases heart rate and energy expenditure, leading to physiological responses like angiogenesis and mitochondrial biogenesis. In contrast, resistance training promotes strength, angiogenesis, and muscle hypertrophy (71,72). Combining aerobic and resistance training may provide synergistic benefits by engaging complementary biological pathways that enhance cardiorespiratory fitness, muscle strength, and mass. Moreover, resistance training is a key component of current exercise oncology guidelines (73) and has been increasingly used in preclinical cancer studies (74–77), further highlighting the need for research into how resistance training might affect cancer progression.

LIMITATIONS

Several limitations of the present study should be acknowledged. First, the use of immunodeficient mice, while necessary to study the effects of physical activity on human-derived tumors, limits the role of the adaptive immune response, potentially masking some of the benefits of exercise. Additionally, the subcutaneous tumor injection may not fully mimic the microenvironment of the prostate, which could affect the tumor's response to exercise interventions.

Furthermore, the lack of energy expenditure monitoring prevents a precise comparison between the two aerobic exercise regimens. This limits our ability to quantify the intensity and workload differences between voluntary wheel running (VWR) and endurance training (ET). Lastly, the small sample size, particularly in the VWR group, combined with substantial variability in daily running distances, reduces the robustness of conclusions regarding the impact of higher exercise volumes on tumor growth and other outcomes.

CONCLUSION

In conclusion, our study highlights the beneficial effects of exercise training in prostate tumor bearing mice. ET not only slowed tumor growth but also significantly preserved strength and prevented adipose tissue loss, contributing to improved physical health. However, ET was not effective in preventing muscle mass loss, which is a critical component of cancer-induced weight loss and is associated with a poor prognosis.

This study also emphasizes the importance of exercise parameters in influencing PCa outcomes. Different aerobic exercise modalities may induce distinct adaptations in cancer progression, suggesting the potential for complementary exercise approaches. Future research should focus on exploring various exercise protocols and identifying the most effective exercise strategies to improve clinical outcomes in PCa patients.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Pascale Bellaud (H2P2 platform, University Rennes 1, Rennes, France) for her technical help, as well as Pr. James Norris (Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA) for the PPC-1 PCa cells.

The results of the study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine.

GRANTS

This work was funded by Ligue Contre la Cancer (comités départementaux 35, 72 et 85) and by the ANR within the framework of the France2030 EUR DIGISPORT project (ANR-18-EURE-0022).

DISCLOSURES

The authors declare that they have no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

A. Rebillard, S. Dufresne and A. Dieumegard conceived and designed research; A. Dieumegard, S. Dufresne, C. Richard, L. Lefeuvre-Orfila, B. Martin, A. Rebillard, A. Rodrigues Oliveira, M. Croyal performed research; A. Rebillard, R. Mathieu, A. Dieumegard and L. Rouvière analyzed data; A. Dieumegard, A. Rebillard and M. Croyal interpreted results of experiments ; A. Dieumegard prepared figures ; A. Dieumegard and A. Rebillard draft manuscript ; A. Dieumegard, S. Dufresne, C. Richard, L. Lefeuvre-Orfila, B. Martin, A. Rebillard, A. Rodrigues Oliveira, M. Croyal, R. Mathieu and L. Rouvière edited and revised manuscript, A. Dieumegard, S. Dufresne, C. Richard, L. Lefeuvre-Orfila, B. Martin, A. Rebillard, A. Rodrigues Oliveira, M. Croyal, R. Mathieu and L. Rouvière approved final version of manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available but are available from the corresponding author.

REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-63.
2. Berntsen S, Aaronson NK, Buffart L, Börjeson S, Demmelmaier I, Hellbom M, et al. Design of a randomized controlled trial of physical training and cancer (Phys-Can) - the impact of exercise intensity on cancer related fatigue, quality of life and disease outcome. *BMC Cancer*. 27 mars 2017;17(1):218.

3. Rice SM, Oliffe JL, Kelly MT, Cormie P, Chambers S, Ogrodniczuk JS, et al. Depression and Prostate Cancer: Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. *Am J Mens Health*. nov 2018;12(6):1864-72.
4. Randall J, Haque W, Butler EB, Teh BS. Cancer related fatigue in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. mars 2019;8(Suppl 1):S106-8.
5. Griffith K, Wenzel J, Shang J, Thompson C, Stewart K, Mock V. Impact of a walking intervention on cardiorespiratory fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. *Cancer*. 15 oct 2009;115(20):4874-84.
6. Esau PJ, Gittemeier EM, Opoku-Acheampong AB, Rollins KS, Baumfalk DR, Poole DC, et al. Prostate cancer reduces endurance exercise capacity in association with reductions in cardiac and skeletal muscle mass in the rat. *Am J Cancer Res*. 1 déc 2017;7(12):2566-76.
7. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. mai 2011;12(5):489-95.
8. Stangl-Kremser J, Suarez-Ibarrola R, Andrea DD, Korn SM, Pones M, Kramer G, et al. Assessment of body composition in the advanced stage of castration-resistant prostate cancer: special focus on sarcopenia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. juin 2020;23(2):309-15.
9. Zhang D, Spiropoulos KA, Wijayabahu A, Christou DD, Karanth SD, Anton SD, et al. Low muscle mass is associated with a higher risk of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality in cancer survivors. *Nutrition*. 1 mars 2023;107:111934.
10. Nassar ZD, Aref AT, Miladinovic D, Mah CY, Raj GV, Hoy AJ, et al. Peri-prostatic adipose tissue: the metabolic microenvironment of prostate cancer. *BJU International*. 2018;121(S3):9-21.
11. Álvarez-Artme A, García-Soler B, Sainz RM, Mayo JC. Emerging Roles for Browning of White Adipose Tissue in Prostate Cancer Malignant Behaviour. *Int J Mol Sci*. 24 mai 2021;22(11):5560.
12. Saha A, Hamilton-Reeves J, DiGiovanni J. White Adipose Tissue Derived Factors and Prostate Cancer Progression: Mechanisms and Targets for Interventions. *Cancer Metastasis Rev*. 4 août 2022;10.1007/s10555-022-10056-0.
13. Institut National du Cancer Inc. Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer - Des connaissances aux repères pratiques - Ref : ETRACTPHYRA17 [Internet]. 2017 Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-cancer-Des-connaissances-aux-reperes-pratiques>
14. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr*. 1 avr 2020;150(4):663-71.
15. Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY, Hayes SC. Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr*. févr 2020;4(1):pkz080.
16. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. juill 2010;42(7):1409-26.

17. Friedenreich CM, Wang Q, Neilson HK, Kopciuk KA, McGregor SE, Courneya KS. Physical Activity and Survival After Prostate Cancer. *Eur Urol.* oct 2016;70(4):576-85.
18. Zheng X, Cui XX, Huang MT, Liu Y, Shih WJ, Lin Y, et al. Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreas Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice. *Oncol Rep.* juin 2008;19(6):1583-8.
19. Zheng X, Cui XX, Gao Z, Zhao Y, Shi Y, Huang MT, et al. Inhibitory effect of dietary atorvastatin and celecoxib together with voluntary running wheel exercise on the progression of androgen-dependent LNCaP prostate tumors to androgen independence. *Exp Ther Med.* mars 2011;2(2):221-8.
20. Zheng X, Cui XX, Huang MT, Liu Y, Wagner GC, Lin Y, et al. Inhibition of progression of androgen-dependent prostate LNCaP tumors to androgen independence in SCID mice by oral caffeine and voluntary exercise. *Nutr Cancer.* 2012;64(7):1029-37.
21. Opoku-Acheampong AB, Baumfalk DR, Horn AG, Kunkel ON, Ganta CK, McCullough DJ, et al. Prostate cancer cell growth characteristics in serum and prostate-conditioned media from moderate-intensity exercise-trained healthy and tumor-bearing rats. *Am J Cancer Res.* 2019;9(4):650-67.
22. Dufresne S, Guéritat J, Chiavassa S, Noblet C, Assi M, Rioux-Leclercq N, et al. Exercise training improves radiotherapy efficiency in a murine model of prostate cancer. *FASEB J.* avr 2020;34(4):4984-96.
23. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Res.* 15 juill 2016;76(14):4032-50.
24. Dufresne S, Richard C, Dieumegard A, Orfila L, Delpon G, Chiavassa S, et al. Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer: The Importance of Physical Activity Modalities? *Cancers (Basel).* 28 oct 2021;13(21):5402.
25. Aartsma-Rus A, Putten M van. Assessing Functional Performance in the Mdx Mouse Model. *Journal of Visualized Experiments (JoVE).* 27 mars 2014;(85):e51303.
26. Marcaletti S, Thomas C, Feige JN. Exercise Performance Tests in Mice. *Current Protocols in Mouse Biology.* 2011;1(1):141-54.
27. Blanchard V, Garçon D, Jaunet C, Chemello K, Billon-Crossouard S, Aguesse A, et al. A high-throughput mass spectrometry-based assay for large-scale profiling of circulating human apolipoproteins. *J Lipid Res.* juill 2020;61(7):1128-39.
28. Gueritrat J, Lefeuvre-Orfila L, Vincent S, Cretual A, Ravanat JL, Gratas-Delamarche A, et al. Exercise training combined with antioxidant supplementation prevents the antiproliferative activity of their single treatment in prostate cancer through inhibition of redox adaptation. *Free Radic Biol Med.* déc 2014;77:95-105.
29. Gałęcki A, Burzykowski T. Linear Mixed-Effects Model. In: *Linear Mixed-Effects Models Using R* [Internet]. Springer, New York, NY; 2013 [cité 24 juill 2024]. p. 245-73. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-3900-4_13
30. Penna F, Ballarò R, Martinez-Cristobal P, Sala D, Sebastian D, Busquets S, et al. Autophagy Exacerbates Muscle Wasting in Cancer Cachexia and Impairs Mitochondrial Function. *J Mol Biol.* 12 juill 2019;431(15):2674-86.

31. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metabolism*. 8 août 2012;16(2):153-66.
32. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, Camargo RG, Ribeiro H, Matos-Neto EM, et al. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine*. févr 2013;61(2):426-32.
33. Delk S, Chattopadhyay A, Escola-Gil JC, Fogelman AM, Reddy ST. Apolipoprotein Mimetics in Cancer. *Semin Cancer Biol*. août 2021;73:158-68.
34. Wang X, Wei L, Xiao J, Shan K, He Q, Huang F, et al. Cholesterol and saturated fatty acids synergistically promote the malignant progression of prostate cancer. *Neoplasia*. 23 déc 2021;24(2):86-97.
35. Saedmocheshi S, Saghebjoor M, Vahabzadeh Z, Sheikholeslami-Vatani D. Aerobic Training and Green Tea Extract Protect against N-methyl-N-nitrosourea-induced Prostate Cancer. *Med Sci Sports Exerc*. nov 2019;51(11):2210-6.
36. Esteves M, Silva C, Pereira SS, Morais T, Moreira Â, Costa MM, et al. Regular Voluntary Running Inhibits Androgen-Independent Prostate Cancer Growth in Mice. *J Phys Act Health*. 1 juin 2021;18(6):653-9.
37. Yang Z, Gao Y, He K, Sui X, Chen J, Wang T, et al. Voluntarily wheel running inhibits the growth of CRPC xenograft by inhibiting HMGB1 in mice. *Exp Gerontol*. avr 2023;174:112118.
38. Veras ASC, Batista VRG, Correia RR, de Almeida Tavares ME, Rubira RJG, Tavares ER, et al. Integrated aerobic exercise with LDE-docetaxel treatment: a novel approach to combat prostate cancer progression. *Sci Rep*. 26 avr 2024;14:9626.
39. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev*. 11 mai 2020;41(4):594-609.
40. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 12 janv 2022;12(1):31-46.
41. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. mars 2009;9(3):162-74.
42. Moses AGW, Maingay J, Sangster K, Fearon KCH, Ross JA. Pro-inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with advanced pancreatic cancer: Relationship to acute phase response and survival. *Oncology Reports*. 1 avr 2009;21(4):1091-5.
43. Rigamonti N, Bellone M. Prostate cancer, tumor immunity and a renewed sense of optimism in immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 1 avr 2012;61(4):453-68.
44. Scott HR, McMillan DC, Crilly A, McArdle CS, Milroy R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. juin 1996;73(12):1560-2.
45. Daou HN. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: a focus on interleukin-6 regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1 févr 2020;318(2):R296-310.

46. Hiensch Ae, Mijwel S, Bargiela D, Wengström Y, May Am, Rundqvist H. Inflammation Mediates Exercise Effects on Fatigue in Patients with Breast Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* mars 2021;53(3):496-504.
47. Huang Q, Wu M, Wu X, Zhang Y, Xia Y. Muscle-to-tumor crosstalk: The effect of exercise-induced myokine on cancer progression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.* 1 sept 2022;1877(5):188761.
48. van Bokhoven A, Varella-Garcia M, Korch C, Hessels D, Miller GJ. Widely used prostate carcinoma cell lines share common origins. *The Prostate.* 2001;47(1):36-51.
49. Papadopoulos E, Wong AKO, Law SHC, Zhang LZJ, Breunis H, Emmenegger U, et al. The impact of sarcopenia on clinical outcomes in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *PLOS ONE.* 1 juin 2023;18(6):e0286381.
50. Stangl-Kremser J, Suarez-Ibarrola R, Andrea DD, Korn SM, Pones M, Kramer G, et al. Assessment of body composition in the advanced stage of castration-resistant prostate cancer: special focus on sarcopenia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* juin 2020;23(2):309-15.
51. Guo S, Huang Y, Zhang Y, Huang H, Hong S, Liu T. Impacts of exercise interventions on different diseases and organ functions in mice. *Journal of Sport and Health Science.* 1 janv 2020;9(1):53-73.
52. Ballarò R, Penna F, Pin F, Gómez-Cabrera MC, Viña J, Costelli P. Moderate Exercise Improves Experimental Cancer Cachexia by Modulating the Redox Homeostasis. *Cancers (Basel).* 28 févr 2019;11(3):285.
53. Alves CRR, Neves W das, de Almeida NR, Eichelberger EJ, Jannig PR, Voltarelli VA, et al. Exercise training reverses cancer-induced oxidative stress and decrease in muscle COPS2/TRIP15/ALIEN. *Mol Metab.* 11 mai 2020;39:101012.
54. Patel DI, Abuchowski K, Sheikh B, Rivas P, Musi N, Kumar AP. Exercise preserves muscle mass and force in a prostate cancer mouse model. *Eur J Transl Myol.* 29 oct 2019;29(4):8520.
55. Ábrigo J, Elorza AA, Riedel CA, Vilos C, Simon F, Cabrera D, et al. Role of Oxidative Stress as Key Regulator of Muscle Wasting during Cachexia. *Oxid Med Cell Longev.* 28 mars 2018;2018:2063179.
56. Brown JL, Lawrence MM, Ahn B, Kneis P, Piekarz KM, Qaisar R, et al. Cancer cachexia in a mouse model of oxidative stress. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 1 déc 2020;11(6):1688-704.
57. Jang YC, Rodriguez K, Lustgarten MS, Muller FL, Bhattacharya A, Pierce A, et al. Superoxide-mediated oxidative stress accelerates skeletal muscle atrophy by synchronous activation of proteolytic systems. *GeroScience.* 26 mai 2020;42(6):1579-91.
58. Rebillard A, Lefeuvre-Orfila L, Gueritat J, Cillard J. Prostate cancer and physical activity: adaptive response to oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* juill 2013;60:115-24.
59. Bordignon C, dos Santos BS, Rosa DD. Impact of Cancer Cachexia on Cardiac and Skeletal Muscle: Role of Exercise Training. *Cancers (Basel).* 11 janv 2022;14(2):342.
60. Moritani T, deVries HA. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med.* juin 1979;58(3):115-30.

61. Ahtiainen JP, Pakarinen A, Alen M, Kraemer WJ, Häkkinen K. Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol.* août 2003;89(6):555-63.
62. Tsitkanou S, Murach KA, Washington TA, Greene NP. Exercise Counteracts the Deleterious Effects of Cancer Cachexia. *Cancers (Basel).* 19 mai 2022;14(10):2512.
63. Felix K, Fakelman F, Hartmann D, Giese NA, Gaida MM, Schnölzer M, et al. Identification of serum proteins involved in pancreatic cancer cachexia. *Life Sci.* 31 janv 2011;88(5-6):218-25.
64. Dalal S. Lipid metabolism in cancer cachexia. *Annals of Palliative Medicine.* janv 2019;8(1):133-123.
65. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* nov 2011;48(Pt 6):498-515.
66. Dalal S. Lipid metabolism in cancer cachexia. *Annals of Palliative Medicine.* janv 2019;8(1):133-123.
67. Molfino A, Belli R, Imbimbo G, Carletti R, Amabile MI, Tambaro F, et al. Evaluation of Browning Markers in Subcutaneous Adipose Tissue of Newly Diagnosed Gastrointestinal Cancer Patients with and without Cachexia. *Cancers (Basel).* 12 avr 2022;14(8):1948.
68. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Paciorek A, Carroll PR, Chan JM. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer Res.* 1 juin 2011;71(11):3889-95.
69. Bonn SE, Sjölander A, Lagerros YT, Wiklund F, Stattin P, Holmberg E, et al. Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* janv 2015;24(1):57-64.
70. Wang Y, Jacobs EJ, Gapstur SM, Maliniak ML, Gansler T, McCullough ML, et al. Recreational Physical Activity in Relation to Prostate Cancer-specific Mortality Among Men with Nonmetastatic Prostate Cancer. *European Urology.* 1 déc 2017;72(6):931-9.
71. Bordignon C, dos Santos BS, Rosa DD. Impact of Cancer Cachexia on Cardiac and Skeletal Muscle: Role of Exercise Training. *Cancers (Basel).* 11 janv 2022;14(2):342.
72. Tsitkanou S, Murach KA, Washington TA, Greene NP. Exercise Counteracts the Deleterious Effects of Cancer Cachexia. *Cancers (Basel).* 19 mai 2022;14(10):2512.
73. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* nov 2019;51(11):2375-90.
74. Galvão DA, Spry N, Denham J, Taaffe DR, Cormie P, Joseph D, et al. A multicentre year-long randomised controlled trial of exercise training targeting physical functioning in men with prostate cancer previously treated with androgen suppression and radiation from TROG 03.04 RADAR. *Eur Urol.* mai 2014;65(5):856-64.
75. Nilsen TS, Raastad T, Skovlund E, Courneya KS, Langberg CW, Lilleby W, et al. Effects of strength training on body composition, physical functioning, and quality of life in prostate cancer patients during androgen deprivation therapy. *Acta Oncol.* nov 2015;54(10):1805-13.

76. Wall BA, Galvão DA, Fatehee N, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, et al. Exercise Improves V'O2max and Body Composition in Androgen Deprivation Therapy-treated Prostate Cancer Patients. *Med Sci Sports Exerc.* août 2017;49(8):1503-10.
77. Taaffe DR, Buffart LM, Newton RU, Spry N, Denham J, Joseph D, et al. Time on androgen deprivation therapy and adaptations to exercise: secondary analysis from a 12-month randomized controlled trial in men with prostate cancer. *BJU Int.* févr 2018;121(2):194-202.

[Supplemental Table 1](#): Multiple Reaction Monitoring (MRM) parameters used for plasma apolipoprotein quantification.

Apolipoprotein	Peptide sequence	MRM (m/z)	Cone/Collision (V)	Fragment
ApoA-I	VAPLGAELQESAR	671.4 → 586.3		
ApoA-I (IS)	VAPLGAELQESA-[¹³ C ₆ , ¹⁵ N ₄]R	676.4 → 591.3	40/23	y ₁₁ ²⁺
ApoC-I	EFGNTLEDK	527.1 → 776.7		
ApoC-I (IS)	EFGNTLED-[¹³ C ₆ , ¹⁵ N ₂]K	531.1 → 784.7	30/23	y ₇ ⁺
ApoC-II	TYPISMDEK	542.7 → 410.7		
ApoC-II (IS)	TYPISMDE-[¹³ C ₆ , ¹⁵ N ₂]K	546.7 → 414.7	30/15	y ₇ ²⁺
ApoC-III	GWMDNHFR	532.1 → 819.8		
ApoC-III (IS)	GWMDNHF-[¹³ C ₆ , ¹⁵ N ₄]R	537.1 → 829.8	35/25	y ₆ ⁺

IS, internal standard.

Etude n°3: Effects of Exercise Training on Immunotherapy Response in Prostate Tumor-Bearing Mice

Dans cette troisième étude, nous cherchons à évaluer la capacité de l'AP à sensibiliser les tumeurs à l'immunothérapie dans un modèle murin de CaP. Suite aux résultats des précédentes études (Etude n°1 et n°2), nous nous sommes focalisés sur la modalité d'entraînement sur tapis (ET), qui apparaît comme plus favorable contre le CaP.

Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'Institut de Cancérologie de l'Ouest CNRS UMR 6286, l'Institut de Recherche Mathématique de Rennes IRMAR-UMR CNRS 6625, le département d'anatomie et de cytologie pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, le Pôle Biologie du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes et du laboratoire LBAI UMR 1227 de l'université de Brest, et a été financée par la Ligue contre le Cancer Comité Départemental 35, Comité Départemental 72, Comité Départemental 85, ainsi que l'ANR dans le cadre du projet France2030 EUR DIGISPORT (ANR-18-EURE-0022).

Des analyses supplémentaires sont encore requises afin de soumettre cet article à une revue scientifique.

Résumé :

Avec le développement du cancer, la tumeur prostatique développe un MT avec différentes caractéristiques qui vont favoriser la résistance aux traitements. Nous allons retrouver un MT avec un réseau vasculaire anormal, composé de vaisseaux tortueux et d'une faible densité de micro-vaisseaux, entraînant une réduction de la continuité et de l'intensité de la perfusion tumorale, favorisant l'hypoxie (Stewart et al., 2010; Schumacher et al., 2021). De plus, le CaP est qualifié de tumeur froide, possédant un MT avec une très faible infiltration de cellules immunitaires cytotoxiques comme les cellules NK ou les lymphocytes T CD4 et CD8. De plus, nous retrouvons des cellules immunosuppressives, telles que les MDSC, des macrophages pro-tumoraux ou encore les lymphocytes Treg, qui participent grandement à l'évasion du système immunitaire et à la configuration en tumeur froide (Duan et al., 2020; Stultz & Fong, 2021). Ces différentes caractéristiques du MT du CaP provoquent alors une forte résistance à différents traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore l'immunothérapie.

L'immunothérapie est un traitement en plein essor qui suscite de nombreuses recherches. Malgré des résultats encourageants sur l'utilisation de ce traitement dans d'autres types de cancer, son efficacité sur le CaP reste limitée (Fay & Graff, 2020). Différentes stratégies sont étudiées afin d'améliorer la

réponse à ce traitement, comme la combinaison avec d'autres traitements (Graff et al., 2018, 2020; Ma et al., 2022) ou encore l'utilisation de l'AP.

Parmi les bénéfices que peut induire l'AP sur le cancer, nous retrouvons une modulation du MT pouvant aider à l'amélioration de la réponse aux traitements. En effet, l'AP peut entraîner un remodelage de la vascularisation du MT, augmentant la perfusion et réduisant l'hypoxie (Schumacher et al., 2021). De plus, l'AP peut réduire le caractère immunosuppresseur du MT, en réduisant l'accumulation des cellules immunosuppressives et en favorisant l'activation et l'infiltration des cellules immunitaires cytotoxiques dans la tumeur (Hojman et al., 2018; Ashcraft et al., 2019). Ainsi, ces différents bénéfices de l'AP sur le MT pourraient participer à la sensibilisation du CaP à l'immunothérapie (Fiuza-Luces et al., 2021).

L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact de l'AP sur l'efficacité de l'immunothérapie dans un modèle murin de CaP.

Pour cela, 49 souris C56BL/6 mâles, âgées de 8 semaines ont reçu une injection en sous cutanée de 4×10^6 cellules TRAMP-C2 ou du PBS pour les souris saines, puis ont été réparties en cinq groupes expérimentaux : (1) Souris Saines ; (2) souris Cancer Contrôle (CaCTL) ; (3) souris Cancer anti-PD1 (Ca anti-PD1) ; (4) souris Cancer Entraînement sur Tapis roulant (Ca ET) ; (5) souris Cancer Entraînement sur Tapis roulant et anti-PD1 (Ca ET anti-PD1). Le traitement par immunothérapie utilisé dans cette étude sont les anti-PD1, administrés par injection intrapéritonéale. Tout au long du protocole, la croissance tumorale, le poids et la consommation alimentaire des souris ont été monitorés. À la fin du protocole, différents tissus ont été prélevés et analysés, incluant la tumeur, le foie et le muscle gastrocnémien.

Dans cette étude, l'ET a permis de réduire la taille finale de la tumeur, et cela d'autant plus en combinaison avec les anti-PD1. De plus, les analyses sur l'évolution de la croissance tumorale au cours du temps ont démontré que seule la combinaison de l'ET avec les Anti-PD1 a permis de ralentir significativement la croissance, en comparaison avec le groupe contrôle, montrant alors un effet bénéfique de l'ET sur l'efficacité des anti-PD1. Les résultats démontrent également que les Anti-PD1 seules n'ont eu aucun effet sur la taille des tumeurs. Au niveau du MT, l'ET n'a pas permis d'induire de modifications sur la vascularisation ou l'hypoxie. Sur le plan immunitaire, aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant l'infiltration des cellules immunitaires cytotoxiques, incluant les cellules NK et les lymphocytes T. Cependant, le traitement anti-PD1 a montré un effet bénéfique en augmentant le nombre de macrophages CD11b+, liés à un phénotype pro-inflammatoire et antitumoral. De plus, l'ET a induit une augmentation de l'apoptose et de l'expression de l'AMPKa au

sein de la tumeur. Cependant, l'ET a également entraîné une perte de force et a aggravé la perte de poids chez les animaux.

La combinaison de l'ET et des anti-PD1 apparaît bénéfique, avec un potentiel effet synergique, alliant l'impact de l'ET sur l'apoptose et celui des anti-PD1 sur la mobilisation des macrophages. Bien que cette approche soit prometteuse, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre leurs interactions avec la tumeur, le rôle de l'AMPK dans la progression tumorale et l'effet des anti-PD1 sur les TAMs, afin de cerner son plein potentiel contre le cancer de la prostate. Il est également crucial d'identifier les paramètres optimaux de l'exercice afin de préserver l'état physique des souris.

Effects of Exercise Training on Immunotherapy Response in Prostate Tumor-Bearing Mice

Arthur Dieumegard¹, Luz Orfila¹, Brice Martin¹, Emilie Le Blevec¹, Sandrine Gauthier¹, Laurent Rouvière², Nathalie Rioux Leclerc³, Vincent Potiron⁴, Patrice Hemon⁵, Yuna Delarue⁵⁻⁶, Mikaël Roussel⁷⁻⁸, Simon Le Gallou⁷⁻⁸, Romain Mathieu⁹ and Amélie Rébillard¹⁻¹⁰

- ¹ University of Rennes, M2S-EA7470, F-35000 Rennes, France.
- ² University of Rennes, CNRS, IRMAR-UMR 6625-F-35000 Rennes, France.
- ³ Department of Pathological Anatomy and Cytology, University of Rennes, F-35000 Rennes, France.
- ⁴ CNRS, UMR 6286, Nantes University, France ; Institut de Cancérologie de l'ouest, site Saint-Herblain, France.
- ⁵ LBAI, UMR1227, University of Brest, Inserm, Brest, France
- ⁶ University Hospital of Brest, France.
- ⁷ UMR 1236, Equipe Labélisée Ligue, INSERM, Etablissement Français du sang Bretagne, Université de Rennes, Rennes, France.
- ⁸ Pôle Biologie, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, Rennes, France.
- ⁹ Department of Urologie, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France.
- ¹⁰ Institut Universitaire de France, Paris, France.

Corresponding authors:

Pr. Amélie Rébillard

Movement, Sport, and Health Sciences Laboratory, EA 7470

Campus de Ker Lann

Avenue Robert Schuman

35170 Bruz

FRANCE

Tel : +33 2 90 09 15 87

Email : amelie.rebillard@univ-rennes2.fr

ABSTRACT

Purpose: Exercise may enhance responses to cancer treatment by modulating the tumor microenvironment (TME). Specifically, exercise can influence TME vascularization, hypoxia, and the tumor immune response. In this study, we assessed the effects of exercise training (ET) on the effectiveness of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in prostate tumor bearing mice.

Methods: Nine male C57BL6/J mice received a subcutaneous injection of PBS (Healthy mice). Forty male C57BL6/J mice received a subcutaneous injection of TRAMP-C2 cells and were randomly assigned to one of four group: Cancer Control (CaCTL, n=10), Cancer with anti-PD1 (Ca anti-PD1, n=9), Cancer Exercise Training (CaET, n=11) and Cancer Exercise Training with anti-PD1 (CaET anti-PD1, n=10).

Results: Anti-PD1 treatment alone has no effect on tumor growth, compared to CaCTL group (CaCTL = 662.05 ± 336.5 mm³; Ca anti-PD1 = 701.93 ± 329.88 mm³). In contrast, ET significantly reduced tumor growth (CaET = 467.62 ± 276.18 mm³; $p = 0.0047$), with an even greater reduction observed when combined with Anti-PD1 (CaET anti-PD1 = 348.56 ± 182.87 mm³, $p = 0.0126$). ET was associated with increased apoptosis and elevated AMPK α expression in tumors. Although ET did not enhance vascularization or the immune response within the tumor, Anti-PD1 appeared to positively influence tumor-associated macrophages (TAMs) infiltration. Surprisingly, ET led to a reduction in muscular strength and exacerbated weight loss in the mice.

Conclusion: Given the distinct effects of ET and Anti-PD1 on the TME, their combination appears to be a promising strategy for optimizing cancer treatment. However, further investigations are needed to fully elucidate the underlying mechanisms and the impact of this therapeutic strategy on distant organs.

Keywords : exercise, prostate cancer, immunotherapy, macrophage infiltration.

INTRODUCTION

Recent advances in immunotherapy have revolutionized oncological management. Immune checkpoint inhibitors (ICIs), targeting PD-1/PD-L1 or CTLA-4, represent the most widely used immunotherapeutic strategies for advanced cancers (1). However, prostate cancer (PCa) is among the most immune-resistant solid tumors, often described as a "cold tumor" due to its immunosuppressive tumor microenvironment (TME) (2). The PCa TME is characterized by a dense stroma and immature, leaky blood vessels, leading to hypoperfusion and poor infiltration of antitumor T cells. This hypoxic environment tends to favor the infiltration of immunosuppressive cells, such as myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) (3,4). Then, reprogramming the immunosuppressive components of the TME could sensitize prostate tumors to IT (2,5–7).

Emerging evidence has firmly established the pivotal role of exercise in cancer management. Exercise provides significant psychological benefits, including improvements in depression, quality of life, and cancer-related fatigue (8–10). It also offers physical advantages, enhancing and maintaining key capacities such as strength and endurance for PCa patients (11,12). Moreover, it can also reduce the risk of mortality and recurrence across various types of cancer, including PCa (13).

Recent preclinical evidence suggests that exercise can positively modulate the TME. Exercise has been shown to improve tumor perfusion by influencing the vasculature system, promoting vascular remodeling and the maturation of blood vessels within the TME, contributing to reduce tumor hypoxia and promote immune cell infiltration. Additionally, exercise may alter the immunosuppressive characteristics of TME, by stimulating the immune system and regulating immunosuppressive factors (14,15). These multifaceted benefits of exercise on the TME may enhance tumor sensitivity to treatments such as chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy (16,17). Some preclinical studies have demonstrated that aerobic exercise increases the efficacy of chemotherapy and radiotherapy in cancers such as breast, pancreatic, and melanoma (18–20). In murine models of breast cancer, exercise combined with anti-PD1 and radiation therapy reduced intratumoral infiltration of MDSCs and increased the activation of natural killer (NK) and CD8⁺ T cells (21). Furthermore, experiments from our laboratory revealed that exercise enhances the efficacy of radiotherapy by promoting NK cell infiltration, inducing apoptosis, and slowing prostate tumor growth (22). Finally, a recent study demonstrated that exercise sensitizes pancreatic tumors to anti-PD1 immunotherapy by triggering the release of IL-15 myokines from skeletal muscle, which promote the immune

response of CD8⁺ T cells. (23). In regard with all these findings, we suppose that exercise may help to transform “cold tumors” in “hot tumors”, enhancing immune system and treatment efficiency (17,24).

In this context, the aim of this study is to assess the impact of exercise on the response to immunotherapy in a murine model of prostate cancer, and to explore the underlying mechanisms involved.

We hypothesize that exercise could improve immunotherapy response by modulating the TME and targeting some of the immune dysregulations in prostate tumor-bearing mice.

MATERIAL AND METHODS

TRAMP-C2 prostate cancer cell culture

The murine prostate cancer cells TRAMP-C2 were purchased from ATCC (American Type Culture Collection ATCC, Manassas, VA, USA). These cells were cultured in high-glucose DMEM medium, supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% antibiotic cocktail (Penicillin/streptomycin), in a humidified atmosphere of 5% CO₂ at 37°C.

Animals and Xenograft Tumor Models

The Animal Experimentation was approved by the Ethics Committee, in accordance with the ethical standards of the European Community (directive 86/609/EEC), and was conducted at the animal facility of the M2S Laboratory (n° C3504734).

Forty-nine males C56BL/6 mice (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France and Envigo, Gannat, France), aged 8 weeks, were housed in individual cage under standard laboratory conditions and maintained on a 12:12-hour dark-light cycle in a temperature- and humidity-controlled environment.

Mice received either a subcutaneous injection of 4 x 10⁶ TRAMP-C2 cells or PBS (healthy mice n=9) (Day 0). TRAMP-C2 tumor-bearing mice were randomized thirteen days after cancer cell injection (Day 13) to either experimental group: Cancer Control (CaCTL, n=10), Cancer anti-PD1 (Ca anti-PD1, n=9), Cancer Exercise Training (CaET, n=11) and Cancer Exercise Training anti-PD1 (CaET anti-PD1, n=10).

Body weight and food intake were monitored daily, excluding weekends. Tumor measurements were recorded every two days using a sliding caliper, and tumor volume was calculated using the formula:

length x width x height x 0,5236 (in mm³).

At the end of the protocol (day 54 after injection), the mice were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (50 mg/kg) and xylazine (4mg/kg) before being euthanized.

Anti-PD1 Immunotherapy Administration

Immune check point blockage InVivoMAb Anti-mouse PD-1 (CD279, clone RMP1-14, Bioxcell, West Lebanon, NH, USA) was administered to the Ca anti-PD1 and CaET anti-PD1 groups. InVivoMAb rat IgG2a isotype control, anti-trinitrophenol (clone 2A3, Bioxcell, West Lebanon, NH, USA) was administered to the CaCTL and CaET groups. 200 µg of Anti PD1 and IgG2a isotype control were administered by intraperitoneal (i.p) injection on day 20, day 23 and day 25.

Physical Activity Modality

Mice following the ET program started at randomization (day 13) and concluded three days before the end of the protocol (day 51). They ran on a treadmill (Ugo Basile, Gemonio, Italy) five days per week. The running intensity was set at 16 m/min with a 10% incline. The session duration progressively increased, starting at 20 minutes per day and reaching 60 minutes per day. From day 42, the exercise duration was adjusted to 45 minutes per session as the tumor grew larger.

Forelimb Grip Strength Assessment

A forelimb grip strength test was performed on day 51 for all the animals. This test was carried out using the 47200 Grip Strength Meter (Ugo Basile, Gemonio, Italye), on the upper limb. The test was performed 5 times per session per mice for greater precision. The mean of the five repetition was evaluated.

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

For evaluating systemic inflammation, IL-6 plasma levels were analyzed using ELISA kit (LEGEND MAX™ Mouse IL-6 ELISA Kit, BioLegend) following the manufacturer's protocol. Each sample were dropped in duplicate, 50 µL each time. At the end of the protocol, optical density was measured at 450 nm.

Immunohistochemistry Analysis

Half of each tumor tissue were fixed in 10 % formol for 48 hours and then embedded in paraffin. Tissue sections with a thickness of 4 μm were obtained using a LEICA microtome and mounted on glass slide.

Immunohistological staining for Ki67 was performed on the DISCOVERY ultra (Roche®, Illkirsh, France). Slides were incubated with the primary antibody Rabbit monoclonal Anti-Ki67 (ab125900-Abcam) before using a goat anti-Rabbit combined with TRITC kit (Roche®, Illkirsh, France). A DAPI staining was also performed and cover-slipped. Ki67 was analyzed with Qupath software and reported as the percentage of Ki67 positive cells relative to the total number of cells.

For the analysis of tumor vasculature through immunohistochemistry, slides were incubated with the primary antibody rabbit polyclonal anti-CD31 (Abcam, Cambridge, UK), followed by Alexa 488-conjugated anti-rabbit secondary antibody (ThermoFisher scientific, Illkirsh, France) and Cy-3 conjugated anti-SMA (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France). Slides were mounted with Prolong gold with DAPI (ThermoFisher scientific). Images were acquired with a Nanozoomer S60 fluorescence slide scanner (Hamamatsu Photonics, Massy, France) with a 40X objective. Images were analyzed using ImageJ 1.54f. After segmentation, positive elements of 20-400 μm^2 or $>10 \mu\text{m}^2$ were counted for CD31 (vessels) or SMA (pericytes and myofibroblasts), respectively. Perivascular coverage was defined as the ratio of SMA+ area in the 2.2 μm surrounding vessels/vessel area. Minor brightness/contrast adjustments were done for illustration purposes only.

Tissue staining and Imaging Mass Cytometry (IMC) acquisition

Tumor sections were incubated with 100 μl of the antibody cocktail (Table 1) overnight at 4°C, before IMC acquisition. The IMC was purchased from Fluidigm (Fluidigm, Hyperion Imaging System™). Data were acquired on a Hyperion imaging system coupled to a Helios Mass Cytometer (Fluidigm), at a laser frequency of 200 Hz and laser power of 3 dB. For each recorded ROI, stacks of 16-bit single-channel TIFF files were exported from MCD binary files using MCD™ Viewer 1.0 (Fluidigm). Cell-based morphological segmentation was carried out by using QuPath. To extract quantitative data, FCS files were uploaded and analysed with OMIQ software.

Table 1: Markers and metal-tagged antibodies used for IMC analyses.

Markers targeted	Metal bound	Clones	Antibodies dilution
B220	145Nd	RA3-6B2	1/400
Ly6G	151Eu	EPR22909-135	1/400
CD44	153Eu	IM7	1/400
FoxP3	155Gd	FJK-16s	1/100
E-cadherine	158Gd	24E10	1/100
CD4	159Tb	BLR167J	1/50
iNOS	160Gd	SP126	1/100
CD8	162Dy	EPR21769	1/200
CD11b	165Ho	EPR1344	1/400
Granzyme B	166Er	EPR22645-206	1/100
Ki67	168Er	B56	1/200
F4/80	169Tm	D2S9R	1/100
CD31	171Yb	EPR17259	1/150
pS6 [S235/S236]	175Lu	N7-548	1/150
CD45	152Sm	D3F8Q	1/100
CD3	170Er	Polyclonal, C-Terminal	1/100

Western Blotting Analysis

Tumor and skeletal muscle (gastrocnemius) samples were lysed in RIPA buffer (50 mM Tris-HCL, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 0.5% Sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 1 mM NaF, 1 mM Sodium orthovanadate and protease inhibitor cocktail (Sigma P8340, 5µL/mL)). Lowry protein assay was performed to determine protein concentration. Proteins (50 µg) were separated by SDS-PAGE and transferred onto nitrocellulose membranes (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). After blocking with 5% BSA or nonfat dry milk in TBS-Tween (0.05%), membranes were incubated overnight at 4 °C with the appropriate primary antibodies (see Table 2). Following three washed with TBS-Tween (0.05%), the membranes were incubated with secondary antibodies for 1 h at room temperature. Immunoreactive bands were visualized using Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA). The intensity of each band was quantified with Image Studio Lite 5.2 (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA), and normalized to its respective HSC70 band or protein Stain (Revert 700 Total Protein Stain, LI-

CORE Biosciences, Lincoln, NE, USA) for protein loading. The data were then normalized to the average of the CaCTL group.

Table 2: List of antibodies used for western blot analysis

Protein	Molecular weight (kDa)	Reference	Dilution	Source
cCASP3	17, 19	Cell signaling 9661	1/5000	Rabbit
BAX	20	Cell signaling 2772	1/1000	Rabbit
P27	27	Cell signaling 2552	1/1000	Rabbit
BCL-2	28	Abcam ab7973	1/1000	Rabbit
p-ERK1/2	42, 44	Cell signaling 4376	1/1000	Rabbit
ERK1/2	42, 44	Santa Cruz sc-514302	1/1000	Mouse
p-AKT	60	Cell signaling 9271	1/1000	Rabbit
AKT	60	Cell signaling 9272	1/1000	Rabbit
p-AMPKa	62	Cell signaling 2535	1/1000	Rabbit
AMPKa	62	Cell signaling 2532	1/1000	Rabbit
HSC70	70	Santa Cruz sc-7298	1/5000	Mouse

RNA extraction and RT-qPCR Analysis

Total RNA was extracted from tumor and gastrocnemius tissue samples using Trizol Reagent (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA). RNA concentration was determined with Nanodrop spectrophotometer for each sample. Additionally, RNA quality was verified using the Flashgel electrophoresis system (Lonza, Rockland, ME, USA). The reverse transcription reaction was carried out on 1 µg of total RNA using the iScript Reverse Transcription Supermix (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Samples were measured in duplicate for real time PCR experiments. Each reaction volume containing 4.8 µL SyberGreen Supermix (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), 0.1 µL of each primer and 5 µL cDNA. Primer sequences are listed in Table 3. The expression of target genes was normalized to the reference genes RPL4, RPL19 and HPRT1 and the relative expression was calculated on CFX-Manager Software (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) with the $\Delta\Delta t$ method.

Table 3: list of primers used for RT-qPCR analysis

Gene	Forward (5' → 3')	Reverse (5' → 3')
Angpt1	CGTGGAGCCGGATTTCTCTT	TTAGTACCTGGGTCTCAACATCTG
Angpt2	CAAACCTCAGCTAAGGACCCCA	CCATCCTCACGTCGCTGAAT
CD11c	GGTCTGAACAAGCAGTGTGAA	CAGGGTCTTCAAGTCTGGGAA
CD36	CAGATGCGAACACAGCGTAG	GCCACATGATTAATGGCACA
Cpt2	TGTGAGCGGAAGATCCCAAC	GCTTCCAACCCGATCTCCT
Fasn	GGAGGTGGTGATAGCCGGTAT	TGGGTAATCCATAGAGCCCAG
Fbox32	GAGAGAGGCAGATTCGCAAGC	CAGGAGAGAATGTGGCAGTGTT
Fbp1	AGGAAGCACAAAGCCAAGTGAAGG	TGAGGATGAAGTGACCTTGGGCAT
Hif-1a	CAACACCAAAGTTGAATCAGAGG	TCTTCAGTTTCTGTGTCATCGCT
Ifn-γ	ACTGGCAAAGGATGGTGACA	TGGACCTGTGGGTTGTTGAC
HPRT1	AGGCCAGACTTTGTTGGATT	CAGGACTCCTCGTATTTGCAG
Il2rβ	GTCCATGCCAAGTCGAACCT	AGGCGAAGGTTGTCAAAGGG
Klrk1	TGGCATTGATTCGTGATCGAAA	TGCACAATACTGGCTGAAACG
Lipe	CCAGCCTGAGGGCTTACTG	CTCCATTGACTGTGACATCTCG
Mlxipl	AGATGGAGAACCGACGTATCA	ACTGAGCGTGCTGACAAGTC
Ncr1	GACTAGGGCTCACAGAGGGA	CCAGAAGGCGGAGTCCTTTT
Pck1	GTGCTGGAGTGGATGTTCCGG	CTGGCTGATTCTCTGTTTCAGG
Pcx	AATGTCCGGCGTCTGGAGTA	ACGCACGAAACACTCGGAT
Pdgfa	TCCGTAGGGAGTGAGGATTC	TCGTAAATGACCGTCCTGGT
Pdgfb	CTACCTGCGTCTGGTCAGC	CCCCATCTCCTCTCCGGG
Pdk4	TTAGTGAACACTCCTTCGGT	GGAACTCCACCAAATCCATC
Pklr	CCCGAGATACGCACTGGAG	CGACCTGGGTGATATTGTGGT
Ppary	ACCAAAGTGCATCAAAGTAGAAC	CCTGATGCTTTATCCCCACAGA
RPL19	GAAGGTCAAAGGGAATGTGTTCA	CCTTGCTGCCTTCAGCTTGT
RPL4	CGCAACATCCCTGGTATTACT	TGTGCATGGGCAGGTTATAGT
Sl2a2	TGTGCTGCTGGATAAATTCGCCTG	AACCATGAACCAAGGATTGGACC
Vegfa	GCAGATGTGACAAGCCAAGG	GTGGTGACATGGTTAATCGGTC

Statistical Analysis

To evaluate the effect of different strategies on tumor growth, and body weight evolution, linear mixed model (25) were used. These models are expanded into two parts: a fixed part which represents global effects of the covariates and a random part which allows avoidance of the problem of non-independence. For our data, we consider:

$$Y_{itk} = \alpha_0 + \alpha_{1k} + \alpha_{2t} + \alpha_{3kt} + \beta_{0i} + \beta_{1it} + \varepsilon_{ikt}$$

Where Y_{ik} stands for the tumor volume or the tumor free body weight at date t for individual i with condition k (e.g., healthy, CaCTL or CaET). Fixed effects are represented by parameters α , while random effects are collected in β parameters. Identifiability of the model is ensured by assuming $\alpha_{1k} = \alpha_{3k} = 0$ for condition $k = \text{healthy}$. The random parameters are independent and follow a normal distribution with 0 mean and diagonal covariance matrix. Error terms are assumed to be independent with normal distribution. Conclusions are based on Wald tests performed on the fixed effects parameters.

Other statistical analyses were performed in Prism 8.4.3 (Graphpad Softwares, San Diego, CA, USA). Initially, a normality test was used, including the D'Agostino & Pearson test and Shapiro-Wilk test. Based on the results, unpaired T-Test or Mann-Whitney test were performed for the comparison of two groups. In cases where four groups were compared, a two-way ANOVA test was used, with two main variables (a) Anti PD1 and (b) ET. If the two-way ANOVA showed a significant interaction, the main effects were analyzed, and Tukey post hoc tests were performed. Comparisons were considered significant for P values below 0.05. Data are presented as means \pm SEM.

RESULTS

Combination of ET with Anti-PD1 is more effective than ET alone in slowing tumor growth

The experimental protocol is outlined in Figure 1A. Treatment with anti-PD1 alone did not affect tumor volume compared to CaCTL mice (CaCTL = $662.05 \pm 336.5 \text{ mm}^3$; Ca anti-PD1 = $701.93 \pm 329.88 \text{ mm}^3$). However, ET significantly reduced the final tumor volume in both the CaET and CaET anti-PD1 groups (CaET = $467.62 \pm 276.18 \text{ mm}^3$; CaET anti-PD1 = $348.56 \pm 182.87 \text{ mm}^3$, ET main effect $p = 0.0047$) compared to groups without ET (CaCTL and Ca anti-PD1). Moreover, at the end of the protocol, the combination of ET and anti-PD1 showed a more pronounced tumor volume reduction compared to the CaCTL group (Tukey post hoc test, $p = 0.0509$). Additionally, a linear mixed model analysis revealed that only the combination of ET and anti-PD1 significantly reduced tumor volume progression throughout the experiment ($p = 0.0126$; Figure 1C). Interestingly, histological analysis using HES staining showed no significant differences between the groups in terms of necrosis or fibrosis areas, both associated with poor prognosis in aggressive prostate tumors. The average area of necrosis and fibrosis was $27\% \pm 21\%$ across all groups (Figure 1D and 1E).

Despite the beneficial effect of ET, alone or in combination with anti-PD1, on tumor growth, no changes were observed in the pERK1/2:ERK1/2 and pAKT/AKT protein ratios (Figure 1G). These signaling pathways are involved in tumor cell survival and progression and are known to be upregulated in prostate cancer. Furthermore, cell death analysis, using cleaved caspase 3 as a marker of apoptosis, showed an increase in both the CaET and CaET anti-PD1 groups, independent of anti-PD1 administration, compared to the groups not subjected to ET (ET main effect, $p = 0.0385$; Figure 1I). No significant differences were observed in the BAX/BCL2 protein ratio (Figure 1I), another apoptosis marker, nor in p27, a key cell cycle regulator (Figure 1I).

These findings confirm that ET effectively reduces tumor growth and induces apoptosis, while also highlighting the lack of efficacy of anti-PD1 alone. A synergistic effect between ET and anti-PD1 in reducing tumor growth was also observed.

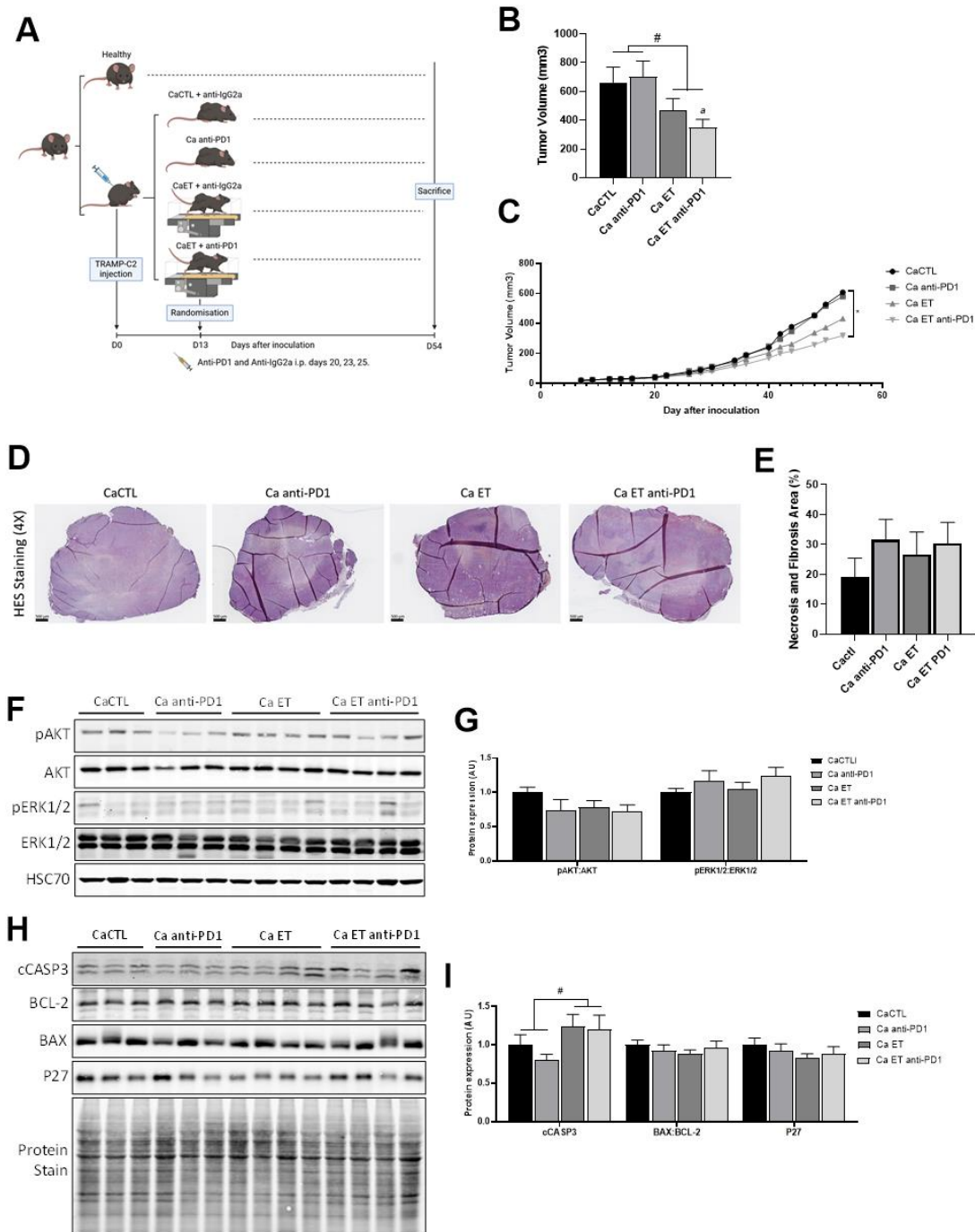


Figure 1: ET reduced TRAMP-C2 prostate tumor growth, even more with combination of ET and anti-PD1. (A) Experimental design; (B) Tumor volume (in mm³) at the end of the protocol; (C) Tumor volume evolution throughout the experimentation (in mm³); (D) Representative HES staining at 4X; (E) Necrosis and fibrosis area quantification (% of total tumor area); (F) Representative western blot images of pAKT, AKT, pERK1/2, ERK1/2 and HSC70; (G) Quantification of pAKT:AKT, pERK1/2:ERK1/2 protein expression; (H) Representative western blot images of Cleaved Caspase 3, Bcl2, Bax, P27 and protein stain; (I) Quantification of Cleaved Caspase 3, Bax:Bcl2 and P27 protein expression. Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, ET

main effect is represented by # $p < 0.05$; Tuckey post hoc tests performed is represented by letters *a* compared to CaCTL.

ET is ineffective at remodeling tumor vasculature

Immunohistochemical (IHC) analysis was performed on tumor tissue to evaluate the morphology of tumor vasculature. This analysis included measuring blood vessel density to assess vascular architecture and using immunostaining for the pericyte marker α -smooth muscle actin (α -SMA) to examine pericyte coverage of blood vessels, which may influence vascular stability and functionality. No significant differences in blood vessel density (Figure 2B) or perivascular α -SMA index (Figure 2C) were observed between the experimental groups. Similarly, fibroblastic α -SMA staining revealed no significant differences among the groups (Figure 2D).

In line with the IHC results, no significant changes were detected in the expression of key genes involved in angiogenesis and vascular remodeling, including *Pdgfa*, *Pdgfb*, *Angpt1*, *Angpt2*, and *Vegfa*, across the groups. Additionally, the expression of Hif-1a, a gene associated with hypoxia, showed no differences between the groups (Figure 2E).

Neither ET nor anti-PD1 treatment had any effect on vascular remodeling, angiogenesis, or hypoxia within the TME of prostate tumors.

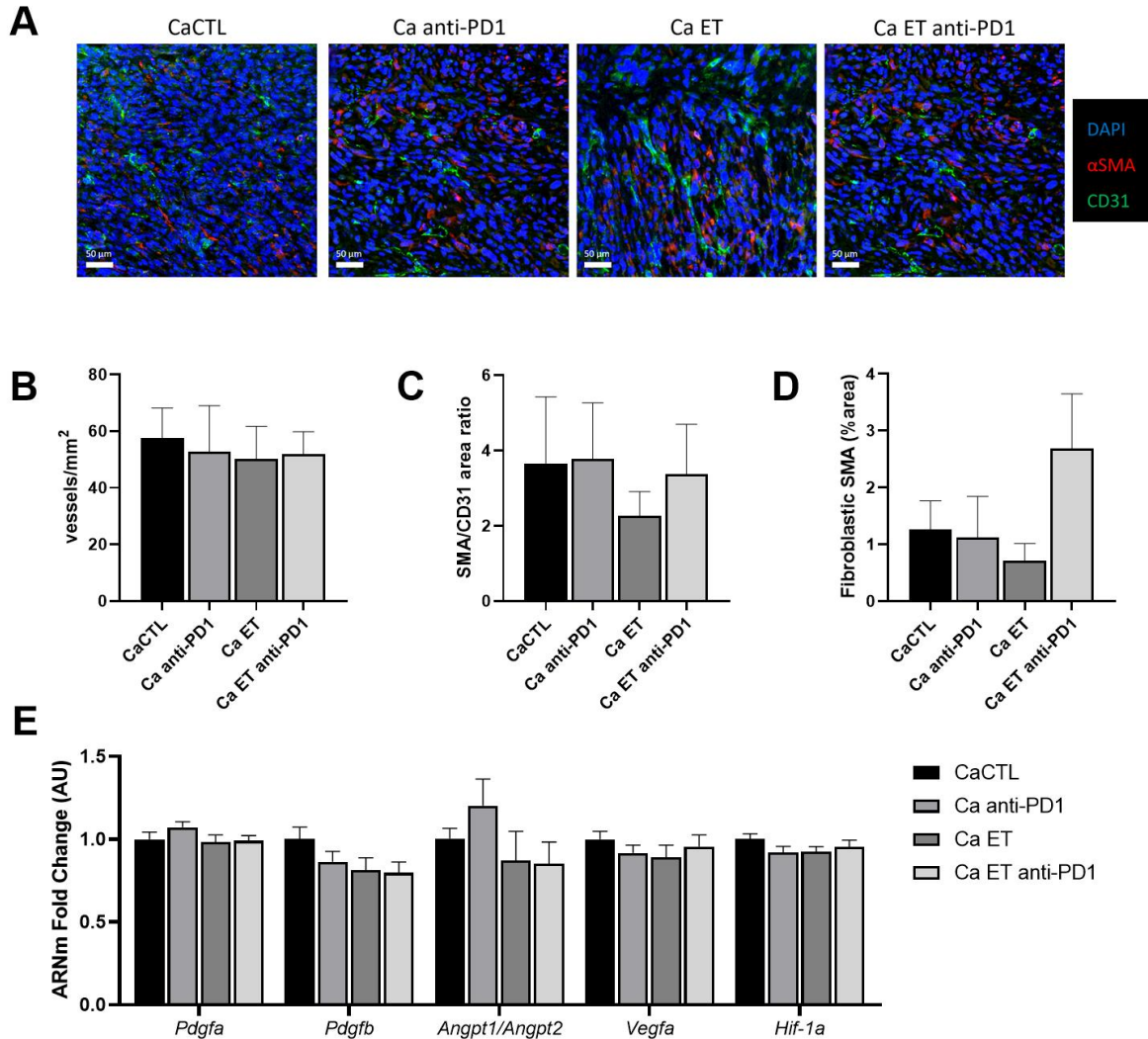


Figure 2: ET and anti-PD1 did not alter blood vessel and hypoxia in prostate cancer tumor. (A) Representative images of DAPI (blue), α -SMA (red) and CD31 (green) staining; (B) Quantification of blood vessel density (Vessels/mm²); (C) Quantification of perivascular SMA index (SMA/CD31 area ratio); (D) Quantification of fibroblastic SMA (% area); (E) Quantification of mRNA expression for *Pdgfa*, *Pdgfb*, *Angpt1/Angpt2*, *Vegfa* and *Hif-1a*. Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Anti-PD1 modulates TAMs, while ET has no effect on tumor immune response

To assess the overall immune cell infiltration within the tumor, CD45 immunostaining was performed. The images revealed a heterogeneous pattern of immune cell infiltration, with higher densities of CD45⁺ cells observed at the tumor periphery as well as in some central tumor regions (Figure 3A). No significant differences were detected between the experimental groups. To further identify specific immune cell populations infiltrating the tumor, a 1 mm² region within the central CD45⁺ zone was selected for IMC analysis using Hyperion technology. This analysis allowed us to identify distinct subpopulations of immune cells present

within the TME (Figure 2B). However, a limited presence of T lymphocytes (including CD8+, CD4+, double-negative T cells, regulatory T cells, and conventional T cells), B cells, and neutrophils was observed in these tumors, regardless of the group (Figure 2C), confirming the immunosuppressive TME.

The IMC analysis showed that the predominant immune cell populations in the tumor were TAMs and neutrophils, though further differentiation of these cells was not possible. A subset of the macrophages was identified as CD11b+ (Figure 3C), an integrin potentially involved in the polarization of macrophages towards a pro-inflammatory phenotype. IHC analysis of the entire tumor area was conducted to assess TAM infiltration, particularly focusing on CD11b+ macrophages. Anti-PD1 treatment significantly increased the number of CD11b+ macrophages in the tumor, with or without ET (Ca anti-PD1 = 1033.11 ± 721.08 ; Ca ET anti-PD1 = 1398 ± 1132.21) compared to untreated groups (CaCTL = 757.72 ± 362.52 ; Ca ET = 640.72 ± 527.33 ; main treatment effect, $p = 0.0287$; Figure 3E).

In contrast, no significant changes were detected in gene expression related to the recruitment or activation of NK cells among the experimental groups (Figure 3F). Additionally, no significant differences were found in CD11c gene expression, which is a transmembrane glycoprotein expressed on dendritic cells and other immune cells, or in $\text{Ifn-}\gamma$, a key cytokine known for its role in activating immune responses, particularly in anti-tumor activity (Figure 3F).

Significant spleen hypertrophy was observed in the CaCTL group (141.5 ± 43.35 mg) compared to healthy mice (79.22 ± 8.51 mg, $p < 0.0001$), suggesting compensatory immune mobilization and inflammation associated with cancer (Figure 3G). Additionally, PCa caused a notable increase in plasma IL-6 concentration (CaCTL = 37.81 ± 19.77 pg/mL) compared to healthy mice (14.2 ± 3.12 pg/mL, $p = 0.0099$; Figure 3H). However, none of the therapeutic interventions tested, including ET and/or anti-PD1 treatment, were effective in modulating spleen hypertrophy or IL-6 plasma levels.

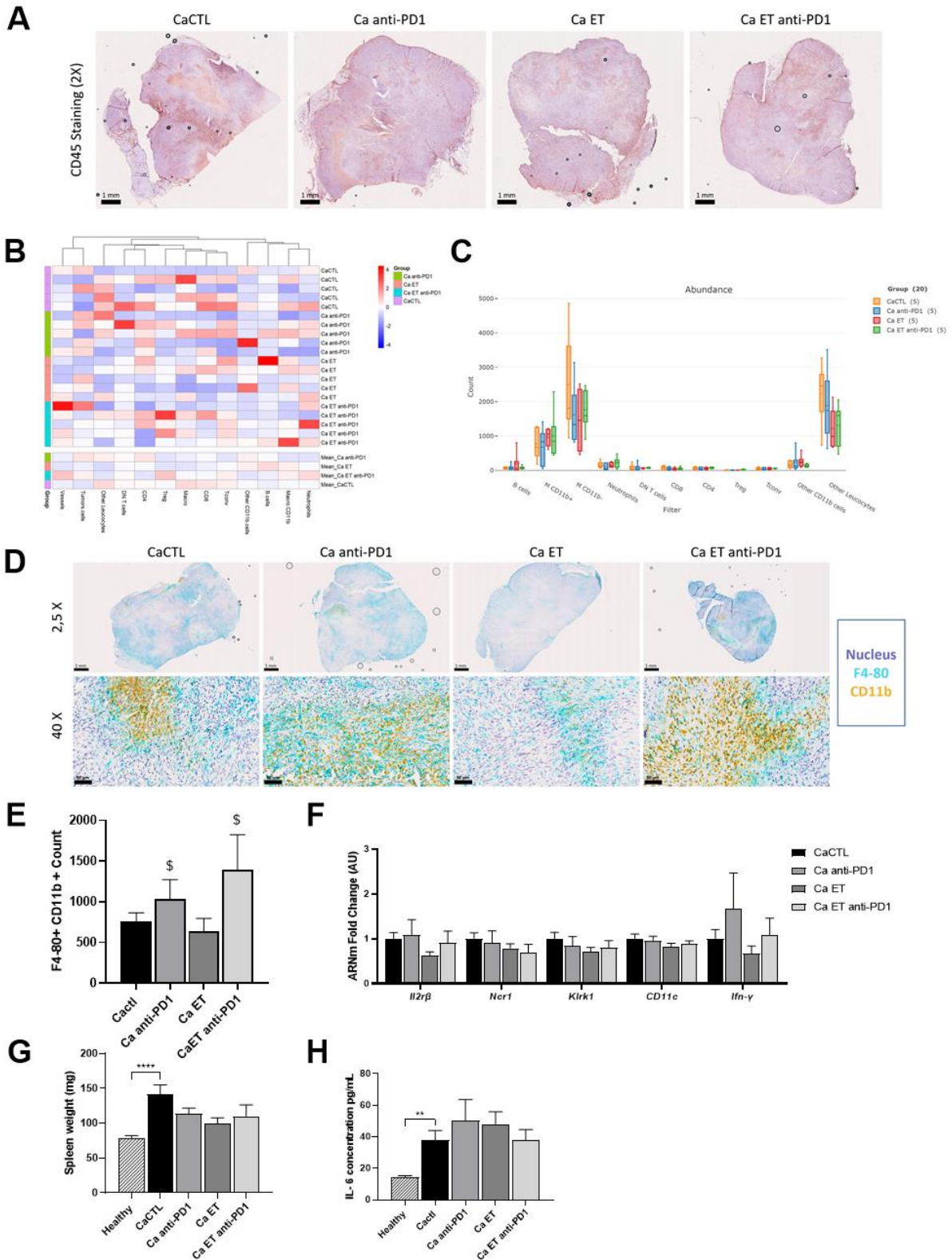


Figure 3: ET had no impact on the immune response within the TME, whereas anti-PD1 increased the number of CD11b+ macrophages. (A) Representative images CD45 staining (4X); (B) Heatmap representation of immune cell populations in the TME, obtained by IMC Analysis; (C) Quantitative analysis of diverse immune cell populations detected in the TME following IMC analysis; (D) Representative images of F4-80 (blue) and CD11b (orange) staining (2.5 and 40X); (E) F4-80 and CD11b positive cells quantification; (F) mRNA expression of

genes related to NK cells, *Il2rβ*, *Ncr1*, *Klrki*, or other immune cell, *CD11c*, or related to immune responses *Ifn-γ*; (G) Spleen weight (mg); (H) Concentration of IL-6 plasma (pg/mL). Data are represented as means ± SEM. *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001, treatment main effect is represented by \$ p<0.05.

Although ET Did not influence tumor metabolism, it significantly elevated AMPKα activation

Exercise is known to affect tumor metabolism, potentially inhibiting tumor progression (14,16). To assess the impact of ET on tumor metabolism, we analyzed the expression of several key genes in tumor tissue. No significant changes were detected in genes related to lipid metabolism, including *Cd36*, *Lipe*, *Cpt2*, *Fasn*, and *Pparg* (Figure 4A). Likewise, there were no notable changes in the expression of genes involved in glucose metabolism, such as *Pcx*, *Pck1*, *Slc2a2*, and *Pdk4* (Figure 4A).

Despite the lack of effect on gene expression, ET led to a significant increase in AMPKα activation, as indicated by the elevated pAMPKα/AMPKα protein ratio, compared to mice that did not undergo ET (ET main effect, p = 0.0321; Figure 4C), independent of anti-PD1 treatment.

In summary, ET alone upregulated AMPKα activation, whereas anti-PD1 treatment had no effect. The combination of ET and anti-PD1 did not yield additional benefits beyond those seen with ET alone. Ongoing investigations aim to further elucidate the role of AMPKα in regulating tumor growth.

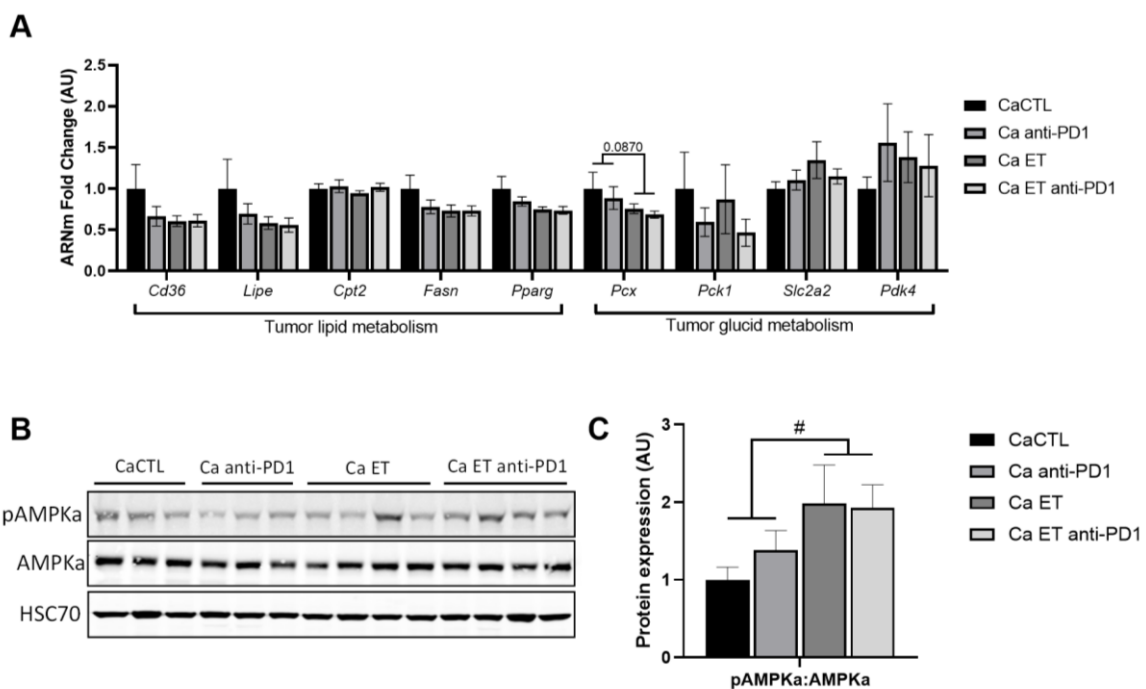


Figure 4: ET enhance phosphorylation of AMPK α , the combination of ET and anti-PD1 did not show additional benefit. (A) mRNA expression of genes related to tumor metabolism, *Cd36*, *Lipe*, *Cpt2*, *Fasn*, *Pparg*, *Pcx*, *Pck1*, *Sl2a2* and *Pdk4*; (B) Representative western blot images of pAMPK α , AMPK α and HSC70; (C) Quantification of pAMPK α :AMPK α protein expression. Data are represented as means \pm SEM. ET main effect is represented by # $p < 0.05$.

ET results in weight loss and a decrease in muscle strength

In this study, prostate tumor-bearing mice did not exhibit significant weight loss compared to healthy mice (Healthy = $+13.83 \pm 6.2\%$; CaCTL = $+12.49 \pm 5.5\%$). However, ET, both alone and in combination with anti-PD1, led to a significant reduction in body weight (CaET = $+3.5 \pm 5.78\%$, $p = 0.0003$; CaET anti-PD1 = $+4.1 \pm 4.46\%$, $p = 0.001$) compared to the CaCTL group (Figure 5A). This weight loss induced by ET was not linked to reduced appetite, as food intake remained consistent across all groups (Figure 5B). Tumor-bearing mice experienced a loss of forelimb strength (Healthy = 117.75 ± 4.38 g; CaCTL = 113.53 ± 4.09 g, $p = 0.0446$), which was further exacerbated by ET, regardless of anti-PD1 treatment (CaET = 110.33 ± 5.46 g; CaET anti-PD1 = 104.64 ± 9.11 g, ET main effect $p = 0.0435$; Figure 5C).

Despite the observed weight loss with ET, no significant differences were found in the weight of the gastrocnemius muscle or adipose tissue across the experimental groups (Figures 5D and 5E). Furthermore, there were no changes in the expression of the *Fbox32* gene, which is involved in proteolysis, within the gastrocnemius muscle (Figure 5F). However, PCa seems to impair muscle metabolism, as indicated by reductions in several genes related to glucose metabolism in the gastrocnemius muscle of CaCTL mice. Specifically, there was decreased expression of *Fbp1* ($p = 0.0099$), *Pcx* ($p = 0.0827$), *Pklr* ($p = 0.0592$), and *Mlxipl* ($p = 0.0947$) compared to the healthy group. None of the therapeutic interventions, including ET or anti-PD1 treatment, effectively counteracted this metabolic disruption.

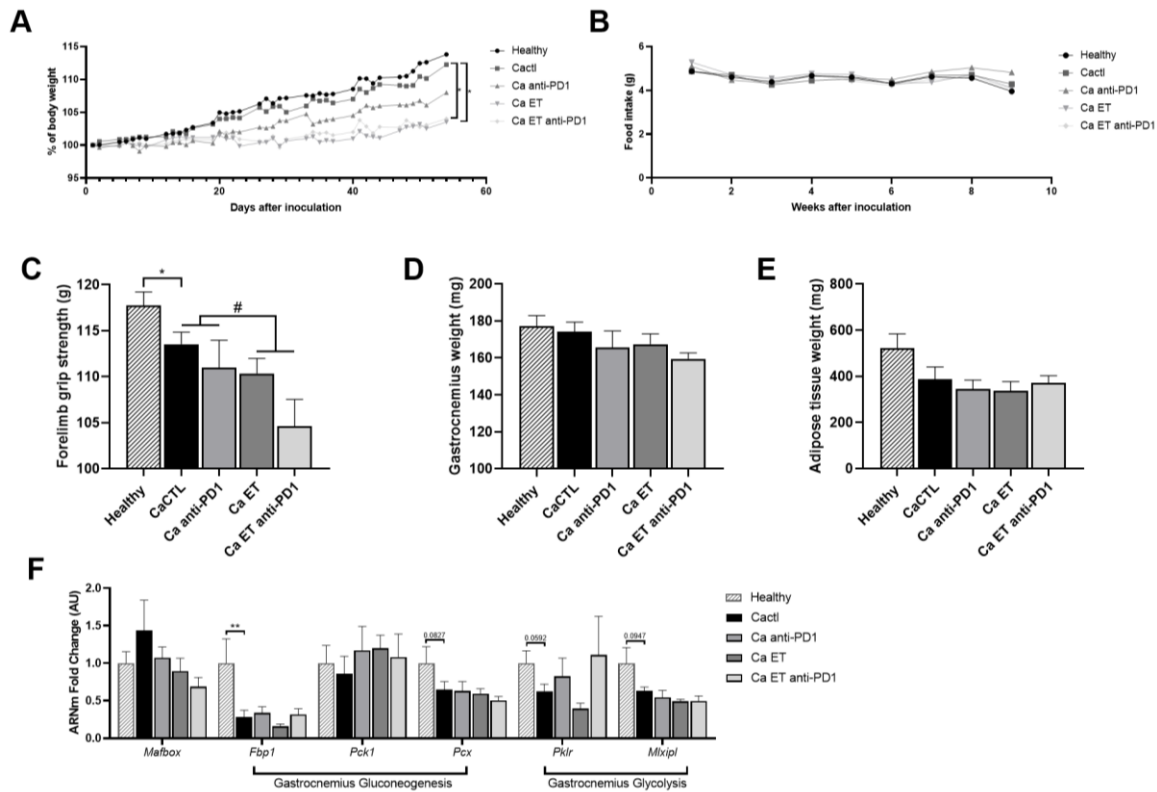


Figure 5: ET exacerbates strength loss associated with cancer and leads to weight loss. (A) Percentage of body weight evolution per day (%); (B) Food consumption (g) evolution per day; (C) Forelimb grip strength (g) at the end of the protocol; (D) Gastrocnemius weight (g); (E) Adipose tissue weight (mg) (F) mRNA expression of genes related to protein degradation and metabolism in gastrocnemius muscle, *Mafox*, *Fbp1*, *Pck1*, *Pcx*, *Pklr* and *Mlxipl*. Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, ET main effect is represented by # $p < 0.05$.

DISCUSSION

This study is the first to evaluate the combined effects of ET and anti-PD1 ICIs on tumor growth in a preclinical model of PCa. While anti-PD1 therapy alone did not affect tumor progression, ET significantly slowed tumor growth, with an even greater reduction observed when combined with anti-PD1 treatment. This suggests that ET may enhance the effectiveness of immunotherapy, which has been shown to be ineffective on its own in this model. ET likely induces apoptosis and energy deprivation within the tumor, while anti-PD1 may modulate TAMs in a way that improves the anti-tumor immune response, making their combination more effective in combating cancer.

Previous study demonstrated the positive effect of ET on tumor growth in PCa model (22,26–28). In our study, ET alone seems to produce similar benefit. In addition, the combination of ET with ant-PD1 significantly reduced tumor growth. These results suggest that ET may

sensitize tumors to immunotherapy, identified as ineffective alone. Conflicting findings in other cancer models, such as PDX lung carcinoma combining exercise (moderate ET and strength training) (29) and melanoma with Voluntary Wheel Running (VWR) (30) suggest that the interaction between exercise and immunotherapy may depend on the cancer type and exercise parameters. Some studies have reported that low-intensity ET can improve immunotherapy efficacy by increasing CD8⁺ T cell infiltration into tumors in pancreatic and breast cancer models (23,31). Therefore, further research is needed to clarify how different exercise regimens affect tumor growth and immune responses across various cancer models.

Exercise can enhance tumor vascularization and improve blood flow, reducing hypoxia and improving the efficacy of cancer therapies (15). Aerobic exercise has been shown to promote vascular remodeling in various tumor types, including breast cancer, melanoma or pancreatic cancer (18–20). Similar results have been observed in orthotopic PCa models, where increased tumor vascularization and perfusion was identified (32–34). Additionally, in an ectopic mouse PCa model, VWR improved tumor perfusion, but did not induce vascular remodeling or slow tumor growth (28). In our study, despite the reduction in tumor growth seen with ET, no evidence of vascular remodeling or hypoxia reduction was detected. These inconsistencies in outcomes may be attributed to differences in exercise protocols, tumor models, and methods of tumor inoculation (35). For a more accurate representation of TME conditions, orthotopic models are preferable over ectopic models, which may not fully capture the vascularization patterns seen in PCa patients (16,36).

The positive impact of exercise on immune function within the TME is increasingly recognized as a key mechanism for improving immunotherapy responses, particularly in "cold" tumors, which are typically resistant to immunotherapy (17). Our study confirmed the presence of a cold tumor configuration in this PCa model, with low levels of cytotoxic T cell infiltration and resistance to anti-PD1 therapy (2). Previous research has suggested that exercise may enhance immune cell activation and infiltration, particularly for cytotoxic cells like NK cells and CD8⁺ T lymphocytes. (14,16,37). However, in our experiment, ET did not significantly enhance the infiltration or activation of NK cells and T lymphocytes. This aligns with previous studies indicating that ET alone does not affect NK cells (22). Timing may play a role, as some research suggests that starting exercise before tumor implantation can precondition the immune system for a stronger anti-tumor response (31,38–41). Despite this, other studies, such as Wennerberg et al., have shown that initiating ET post-tumor establishment can still improve immune cell

activation (21), suggesting that the effectiveness of ET in mobilizing immune cells may depend on tumor context and type.

In our study, the predominant immune cells in the TME were myeloid cells, particularly TAMs. TAMs can adopt a pro-inflammatory, anti-tumor M1 phenotype or an immunosuppressive, pro-tumor M2 phenotype (42). Various tumor-derived cytokines and growth factors affect the shift in TAM polarization, but the exact mechanisms controlling M1 or M2 polarization remain unclear (42). Although both Anti-PD1 treatment and exercise has been shown to increase macrophage infiltration and promote M1 polarization (17,43–45), ET did not alter macrophage profiles in our experiment. However, anti-PD1 increased the number of CD11b⁺ macrophages, which are associated with a pro-inflammatory phenotype, suggesting a role in enhancing the anti-tumor immune response (46).

Exercise can influence metabolism in various organs, including the tumor itself, to meet the increased energy demands of exercise (47). This may contribute to reduced tumor progression through metabolic reprogramming, notably via AMPK α activation (14,16). AMPK α , often referred to as the "guardian of metabolism," helps regulate energy balance by activating catabolic pathways and inhibiting the PI3K/AKT/mTOR axis, which supports tumor growth (48,49). Various study demonstrated the beneficial effect of exercise to inhibit PI3K/AKT/mTOR via the modulation of AMPK α expression (50,14). In this experimentation, ET significant increase pAMPK α :AMPK α protein ratio expression, indicating AMPK α activation. However, no change was observed in gene expression relative to metabolism in tumor, or AKT activation. This suggests that AMPK α can modulate mTOR activity independently of AKT expression, potentially influencing tumor progression indirectly (48,51,52).

Moreover, the PI3K/AKT/mTOR pathway has been shown to regulate the expression of PD-L1. Conversely, PD-L1 overexpression can, in turn, activate the PI3K/AKT/mTOR pathway. This reciprocal relationship contributes to both tumor progression and the establishment of an immunosuppressive tumor microenvironment (53). Therefore, AMPK α may regulate PD-L1 expression indirectly by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR pathway or directly through PD-L1 phosphorylation, leading to reduced PD-L1 levels (54,55). However, the complex interplay between AMPK α , PI3K/AKT/mTOR signaling, and PD-L1 expression remains unclear, particularly in the context of PCa, and requires further investigation.

Although ET reduced tumor growth, it also exacerbated weight loss and forelimb strength deterioration in tumor-bearing mice. This suggests that the combination of tumor metabolic demands and the added stress from ET may disrupt the overall energy balance, potentially leading to cancer cachexia (56). Additionally, the mice exhibited increased difficulty completing the ET protocol over time, leading to a necessary reduction in session duration. Moreover, circadian rhythm disruption from afternoon ET sessions, combined with the stress of forced exercise, may have contributed to the observed fatigue and could potentially influence cancer progression by impairing immune function and increasing inflammation (57,58). These findings underscore the importance of carefully calibrating exercise protocols to balance anti-tumor benefits with the potential for adverse effects on physical condition and overall health.

LIMITATIONS

Several limitations of the present study should be acknowledged. First, the use of subcutaneous tumor injection may not fully replicate the complex microenvironment of the prostate, including differences in immune cell infiltration, vascularization, and metabolic demands. These factors could influence how the tumor responds to both exercise interventions and anti-PD1 administration, potentially limiting the translatability of these findings to clinical settings. Additionally, further investigations are essential to fully understand the role of AMPKa in tumor progression and how anti-PD1 influences TAMs. A deeper exploration of these mechanisms could provide valuable insights into the underlying biology of cancer progression, physical activity, and treatment responses.

CONCLUSION AND FUTURE DIRECTIONS

In this xenograft mouse model of PCa, ET was found to slow tumor growth, with an even more pronounced effect observed when combined with anti-PD1 treatment, while anti-PD1 alone showed no impact. This indicates a potential synergistic effect between ET and anti-PD1. Although ET did not significantly alter vascularization, hypoxia, or infiltration of T cells and NK cells within the TME, it did enhance apoptosis of tumor cells. Furthermore, anti-PD1 treatment appears to modulate TAMs, promoting an anti-tumor phenotype. Consequently, the combination of ET and anti-PD1 resulted in a more substantial reduction in tumor growth. However, the exacerbation of physical deterioration underscores the need for further research to optimize ET regimens.

Although the combination of ET with anti-PD-1 appears to be promising, further investigations are necessary to elucidate the interactions between ET, anti-PD1, and the tumor, as well as the

role of AMPK expression in tumor progression, and the impact of anti-PD1 on TAMs. This will enable a comprehensive assessment of the potential of this combination therapy for PCa treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Pascale Bellaud (H2P2 platform, University Rennes 1, Rennes, France) for her technical help.

The results of the study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

DISCLOSURES

The authors declare that they have no conflict of interest.

GRANTS

This work was funded by Ligue Contre la Cancer (comités départementaux 35, 72 et 85) and by the ANR within the framework of the France2030 EUR DIGISPORT project (ANR-18-EURE-0022).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

A. Rébillard, and A. Dieumegard conceived and designed research; A. Dieumegard, L. Orfila, B. Martin, E. Le Blevec, S. Gauthier, V. Potiron, P. Hemon, Y. Delarue and A. Rébillard performed research; A. Dieumegard, L. Rouvière, N. Rioux Leclerc, V. Potiron, P. Hemon, M. Roussel, S. Le Gallou and A. Rébillard interpreted results of experiments; A. Dieumegard prepared figures; A. Dieumegard and A. Rébillard draft manuscript; A. Dieumegard, L. Orfila, B. Martin, E. Le Blevec, S. Gauthier, L. Rouvière, N. Rioux Leclerc, V. Potiron, P. Hemon, Y. Delarue, M. Roussel, S. Le Gallou, R. Mathieu and A. Rébillard edited and revised manuscript; A. Dieumegard, L. Orfila, B. Martin, E. Le Blevec, S. Gauthier, L. Rouvière, N. Rioux Leclerc, V. Potiron, P. Hemon, Y. Delarue, M. Roussel, S. Le Gallou, R. Mathieu and A. Rébillard approved final version of manuscript.

BIBLIOGRAPHY

1. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 14 janv 2020;52(1):17-35.
2. Fay EK, Graff JN. Immunotherapy in Prostate Cancer. *Cancers*. juill 2020;12(7):1752.

3. Bonaventura P, Shekarian T, Alcazer V, Valladeau-Guilemond J, Valsesia-Wittmann S, Amigorena S, et al. Cold Tumors: A Therapeutic Challenge for Immunotherapy. *Front Immunol.* 8 févr 2019;10:168.
4. Duan Q, Zhang H, Zheng J, Zhang L. Turning Cold into Hot: Firing up the Tumor Microenvironment. *Trends Cancer.* juill 2020;6(7):605-18.
5. Jayaprakash P, Ai M, Liu A, Budhani P, Bartkowiak T, Sheng J, et al. Targeted hypoxia reduction restores T cell infiltration and sensitizes prostate cancer to immunotherapy. *J Clin Invest.* 1 nov 2018;128(11):5137-49.
6. Li Y, Patel SP, Roszik J, Qin Y. Hypoxia-Driven Immunosuppressive Metabolites in the Tumor Microenvironment: New Approaches for Combinational Immunotherapy. *Frontiers in Immunology.* 2018; 9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01591>
7. Datta M, Coussens LM, Nishikawa H, Hodi FS, Jain RK. Reprogramming the Tumor Microenvironment to Improve Immunotherapy: Emerging Strategies and Combination Therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* janv 2019;39:165-74.
8. Benzo RM, Moreno PI, Fox RS, Silvera CA, Walsh EA, Yanez B, et al. Comorbidity burden and health-related quality of life in men with advanced prostate cancer. *Support Care Cancer.* 28 juill 2023;31(8):496.
9. Yuan F, Wang Y, Xiao X, Zhang X, Jing M, Kamecki H, et al. A systematic review evaluating the effectiveness of exercise training on physical condition in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy. *Transl Androl Urol.* 31 août 2023;12(8):1336-50.
10. Gray L, Sindall P, Pearson SJ. Does resistance training ameliorate cancer-related fatigue in cancer survivors? A systematic review with meta-analysis. *Disabil Rehabil.* juin 2024;46(11):2213-22.
11. Newton RU, Jeffery E, Galvão DA, Peddle-McIntyre CJ, Spry N, Joseph D, et al. Body composition, fatigue and exercise in patients with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *BJU Int.* déc 2018;122(6):986-93.
12. Houben LHP, Overkamp M, VAN Kraaij P, Trommelen J, VAN Roermund JGH, DE Vries P, et al. Resistance Exercise Training Increases Muscle Mass and Strength in Prostate Cancer Patients on Androgen Deprivation Therapy. *Med Sci Sports Exerc.* 1 avr 2023;55(4):614-24.
13. Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY, Hayes SC. Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectrum.* 1 févr 2020;4(pkz080). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz080>
14. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab.* 9 janv 2018;27(1):10-21.
15. Schumacher O, Galvão DA, Taaffe DR, Chee R, Spry N, Newton RU. Exercise modulation of tumour perfusion and hypoxia to improve radiotherapy response in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(1):1-14.
16. Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Exercise as adjunct therapy in cancer. *Semin Radiat Oncol.* janv 2019;29(1):16-24.

17. Fiuza-Luces C, Valenzuela PL, Castillo-García A, Lucia A. Exercise Benefits Meet Cancer Immunosurveillance: Implications for Immunotherapy. *Trends in Cancer*. 1 févr 2021;7(2):91-3.
18. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, Landon C, Scarbrough PM, Devi GR, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst*. mai 2015;107(5).
19. Schadler KL, Thomas NJ, Galie PA, Bhang DH, Roby KC, Addai P, et al. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget*. 31 août 2016;7(40):65429-40.
20. Florez Bedoya CA, Cardoso ACF, Parker N, Ngo-Huang A, Petzel MQ, Kim MP, et al. Exercise during preoperative therapy increases tumor vascularity in pancreatic tumor patients. *Scientific Reports*. 27 sept 2019;9(1):1-8.
21. Wennerberg E, Lhuillier C, Rybstein MD, Dannenberg K, Rudqvist NP, Koelwyn GJ, et al. Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. *Oncotarget*. 28 janv 2020;11(4):452-61.
22. Dufresne S, Guéritat J, Chiavassa S, Noblet C, Assi M, Rioux-Leclercq N, et al. Exercise training improves radiotherapy efficiency in a murine model of prostate cancer. *FASEB J*. avr 2020;34(4):4984-96.
23. Kurz E, Hirsch CA, Dalton T, Shadaloey SA, Khodadadi-Jamayran A, Miller G, et al. Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 11 juill 2022;40(7):720-737.e5.
24. Hapuarachi B, Danson S, Wadsley J, Muthana M. Exercise to transform tumours from cold to hot and improve immunotherapy responsiveness. *Front Immunol*. 2023;14:1335256.
25. Gałeczki A, Burzykowski T. Linear Mixed-Effects Model. In: *Linear Mixed-Effects Models Using R* [Internet]. Springer, New York, NY; 2013 [cité 24 juill 2024]. p. 245-73. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-3900-4_13
26. Guéritat J, Lefeuvre-Orfila L, Vincent S, Cretual A, Ravanat JL, Gratas-Delamarche A, et al. Exercise training combined with antioxidant supplementation prevents the antiproliferative activity of their single treatment in prostate cancer through inhibition of redox adaptation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1 déc 2014;77:95-105.
27. Saedmocheshi S, Saghebjoor M, Vahabzadeh Z, Sheikholeslami-Vatani D. Aerobic Training and Green Tea Extract Protect against N-methyl-N-nitrosourea-induced Prostate Cancer. *Med Sci Sports Exerc*. nov 2019;51(11):2210-6.
28. Dufresne S, Richard C, Dieumegard A, Orfila L, Delpon G, Chiavassa S, et al. Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer: The Importance of Physical Activity Modalities? *Cancers (Basel)*. 28 oct 2021;13(21):5402.
29. Martín-Ruiz A, Fiuza-Luces C, Rincón-Castanedo C, Fernández-Moreno D, Gálvez BG, Martínez-Martínez E, et al. Benefits of exercise and immunotherapy in a murine model of human non-small-cell lung carcinoma. *Exerc Immunol Rev*. 2020;26:100-15.
30. Bay ML, N U, R S, Ks P, T S, Mm S, et al. Voluntary wheel running can lead to modulation of immune checkpoint molecule expression. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. déc 2020;59(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935602/>

31. Gomes-Santos IL, Amoozgar Z, Kumar AS, Ho WW, Roh K, Talele NP, et al. Exercise training improves tumor control by increasing CD8⁺ T-cell infiltration via CXCR3 signaling and sensitizes breast cancer to immune checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res.* juill 2021;9(7):765-78.
32. Jones LW, Antonelli J, Masko EM, Broadwater G, Lascola CD, Fels D, et al. Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. *J Appl Physiol* (1985). 15 juill 2012;113(2):263-72.
33. McCullough DJ, Nguyen LMD, Siemann DW, Behnke BJ. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *Journal of Applied Physiology.* 15 déc 2013;115(12):1846-54.
34. McCullough DJ, Stabley JN, Siemann DW, Behnke BJ. Modulation of Blood Flow, Hypoxia, and Vascular Function in Orthotopic Prostate Tumors During Exercise. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 1 avr 2014;106(4):dju036.
35. Seet-Lee C, Yee J, Morahan H, Ross LS, Edwards KM. The effect of aerobic exercise on tumour blood delivery: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* nov 2022;30(11):8637-53.
36. Garcia E, Becker VGC, McCullough DJ, Stabley JN, Gittemeier EM, Opoku-Acheampong AB, et al. Blood flow responses to mild-intensity exercise in ectopic vs. orthotopic prostate tumors; dependence upon host tissue hemodynamics and vascular reactivity. *J Appl Physiol* (1985). 1 juill 2016;121(1):15-24.
37. Kim JS, Galvão DA, Newton RU, Gray E, Taaffe DR. Exercise-induced myokines and their effect on prostate cancer. *Nat Rev Urol.* sept 2021;18(9):519-42.
38. L P, M I, Gh O, B L, I N, Rh H, et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell metabolism.* 3 août 2016 ;23(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895752/>
39. Zhang QB, Zhang BH, Zhang KZ, Meng XT, Jia QA, Zhang QB, et al. Moderate swimming suppressed the growth and metastasis of the transplanted liver cancer in mice model: with reference to nervous system. *Oncogene.* 4 août 2016;35(31):4122-31.
40. Turbitt WJ, Xu Y, Sosnoski DM, Collins SD, Meng H, Mastro AM, et al. Physical Activity Plus Energy Restriction Prevents 4T1.2 Mammary Tumor Progression, MDSC Accumulation, and an Immunosuppressive Tumor Microenvironment. *Cancer Prev Res (Phila).* août 2019;12(8):493-506.
41. Buss LA, Williams T, Hock B, Ang AD, Robinson BA, Currie MJ, et al. Effects of exercise and anti-PD-1 on the tumour microenvironment. *Immunol Lett.* nov 2021;239:60-71.
42. Schmid MC, Varner JA. Myeloid cells in tumor inflammation. *Vasc Cell.* 3 sept 2012;4(1):14.
43. Goh J, Kirk EA, Lee SX, Ladiges WC. Exercise, physical activity and breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. *Exerc Immunol Rev.* 2012;18:158-76.
44. Dhupkar P, Gordon N, Stewart J, Kleinerman ES. Anti-PD-1 therapy redirects macrophages from an M2 to an M1 phenotype inducing regression of OS lung metastases. *Cancer Medicine.* 7 mai 2018;7(6):2654.

45. Hartley GP, Chow L, Ammons DT, Wheat WH, Dow SW. Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Signaling Regulates Macrophage Proliferation and Activation. *Cancer Immunology Research*. 2 oct 2018;6(10):1260-73.
46. Schmid MC, Khan SQ, Kaneda MM, Pathria P, Shepard R, Louis TL, et al. Integrin CD11b activation drives anti-tumor innate immunity. *Nat Commun*. 19 déc 2018;9(1):5379.
47. Sheinboim D, Parikh S, Manich P, Markus I, Dahan S, Parikh R, et al. An Exercise-Induced Metabolic Shield in Distant Organs Blocks Cancer Progression and Metastatic Dissemination. *Cancer Res*. 15 nov 2022;82(22):4164-78.
48. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature reviews Molecular cell biology*. févr 2018;19(2):121.
49. Cardoso HJ, Carvalho TMA, Fonseca LRS, Figueira MI, Vaz CV, Socorro S. Revisiting prostate cancer metabolism: From metabolites to disease and therapy. *Med Res Rev*. mai 2021;41(3):1499-538.
50. Theriau CF, Shpilberg Y, Riddell MC, Connor MK. Voluntary physical activity abolishes the proliferative tumor growth microenvironment created by adipose tissue in animals fed a high fat diet. *J Appl Physiol* (1985). 1 juill 2016;121(1):139-53.
51. Roca H, Varsos ZS, Pienta KJ. CCL2 Is a Negative Regulator of AMP-Activated Protein Kinase to Sustain mTOR Complex-1 Activation, Survivin Expression, and Cell Survival in Human Prostate Cancer PC3 Cells. *Neoplasia*. déc 2009;11(12):1309-17.
52. Mamouni K, Kallifatidis G, Lokeshwar BL. Targeting Mitochondrial Metabolism in Prostate Cancer with Triterpenoids. *Int J Mol Sci*. 28 févr 2021;22(5):2466.
53. Quan Z, Yang Y, Zheng H, Zhan Y, Luo J, Ning Y, et al. Clinical implications of the interaction between PD-1/PD-L1 and PI3K/AKT/mTOR pathway in progression and treatment of non-small cell lung cancer. *J Cancer*. 3 oct 2022;13(13):3434-43.
54. Han F, Li CF, Cai Z, Zhang X, Jin G, Zhang WN, et al. The critical role of AMPK in driving Akt activation under stress, tumorigenesis and drug resistance. *Nat Commun*. 9 nov 2018;9:4728.
55. Dai X, Bu X, Gao Y, Guo J, Hu J, Jiang C, et al. Energy status dictates PD-L1 protein abundance and anti-tumor immunity to enable checkpoint blockade. *Mol Cell*. 3 juin 2021;81(11):2317-2331.e6.
56. Allan J, Buss LA, Draper N, Currie MJ. Exercise in People With Cancer: A Spotlight on Energy Regulation and Cachexia. *Front Physiol*. 2022;13:836804.
57. Bernabé DG. Catecholamines Mediate Psychologic Stress–Induced Cancer Progression. *Cancer Research*. 15 oct 2021;81(20):5144-6.
58. Lawther AJ, Phillips AJK, Chung NC, Chang A, Ziegler AI, Debs S, et al. Disrupting circadian rhythms promotes cancer-induced inflammation in mice. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 1 mai 2022;21:100428.

Etude n°4: Feasibility of a Physical Activity Program by Telemedicine for Patients with Prostate Cancer Treated with Hormonal Therapy

Dans cette quatrième étude, nous cherchons à évaluer la faisabilité d'un programme d'AP via la télémédecine chez des patients atteints de CaP et traité par hormonothérapie, afin de favoriser l'engagement et le maintien dans la pratique.

Cette étude a été réalisée au sein du service urologie du CHU avec Pr R. Mathieu, en collaboration avec l'entreprise de télémédecine Cureety ainsi que l'Ecole Nationale de la Statistique et de l'Analyse de l'information ENSAI, et financée par la Région Bretagne.

Résumé :

Les patients atteints de CaP doivent faire face à de nombreux symptômes, mais aussi aux différents effets secondaires que peuvent procurer les traitements. L'hormonothérapie est un des principaux traitements du CaP, mais provoque de nombreux effets secondaires, tels qu'une altération de la composition corporelle avec une atrophie musculaire, une augmentation de la fatigue ou encore une diminution de la qualité de vie (Pirl et al., 2002; Smith et al., 2012a; Benzo et al., 2023). L'AP fait aujourd'hui partie intégrante des soins de support des patients atteints de CaP. Elle possède de nombreux effets bénéfiques pour ces patients, notamment sur les capacités physiques, la masse musculaire, la qualité de vie ou encore la mortalité liée au cancer (Galvão et al., 2018; Friedenreich et al., 2020b; Overkamp et al., 2023). Cependant, malgré les preuves et les recommandations d'AP mises en place, très peu de patients atteints de CaP pratiquent suffisamment d'AP. Seulement 45% des patients traités par hormonothérapie atteignent les recommandations mises en avant par l'OMS (Keogh et al., 2013, 2014b; A. Patel et al., 2021; Sattar et al., 2021). Leurs préférences semblent s'orienter vers la pratique d'AP de type renforcement musculaire, à domicile, seul ou accompagné par un membre de leur famille (Harrington et al., 2013). Dans ce contexte, la télémédecine apparaît comme un outil prometteur afin de proposer de l'AP adaptée et personnalisée, à domicile aux patients, tout en suivant leur état de santé (Agochukwu et al., 2018; Corbel et al., 2022). L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité d'une prise en charge en AP par la télémédecine chez des patients atteints de CaP et traité par hormonothérapie.

Pour cela, 104 patients atteints de CaP et traités par hormonothérapie ont été inclus. Au début du programme, lors de la première consultation avec l'enseignant en APA, les patients ont eu le choix de suivre un programme dit « standard » (STAND), ou un programme par télémédecine (TELE). Dans le programme STAND, les patients avaient à leur disposition des fiches en format papier avec des séances d'APA. Les patients du groupe TELE bénéficiaient des mêmes séances, en format vidéo ou fiches en

ligne sur la plateforme de télémédecine Cureety. Les patients des deux groupes devaient remplir lors de la première consultation et tous les mois durant 3 mois, le questionnaire IPAQ et le questionnaire de changement de comportement TTM (Transtheoretical model), afin de suivre leurs niveaux d'AP et leur profil motivationnel. Les patients du groupe STAND ont répondu aux questionnaires par consultation téléphonique avec l'enseignant en APA, alors que les patients du groupe TELE les remplissaient en autonomie sur la plateforme de télémédecine.

Sur les 104 patients vus lors de la première consultation, seulement 12 ont suivi et terminé le programme TELE, contre 56 pour le programme STAND. Les autres patients ont été exclus pour cause de données manquantes concernant les questionnaires. Il y a donc une plus forte adhésion au programme STAND, en dépit du programme TELE. La principale raison au refus ou à l'arrêt de la télémédecine était liée à l'utilisation de l'ordinateur. Nous avons observé des profils de patients différents au sein des deux groupes. En effet, les patients du groupe TELE étaient plus jeunes, plus actifs et moins sédentaires à T0 que les patients du groupe STAND. Nous avons également observé des disparités au niveau des catégories socio-professionnelles et de l'agressivité du cancer rapportée par le score de Gleason, avec des scores plus élevés dans le groupe TELE. Cependant, les patients du groupe STAND ont montré une amélioration de leurs niveaux d'AP, illustrée par une augmentation du score d'IPAQ, ainsi qu'une amélioration de leur profil motivationnel à travers le score au TTM. Contrairement au groupe TELE qui a montré une petite diminution du score IPAQ, mais un maintien du TTM score.

Ainsi, le programme STAND semble plus favorable que le programme TELE, afin de faire pratiquer les patients atteints de CaP traité par suppression androgénique. Cela notamment grâce aux séances d'AP en format papier et le suivi humain lors des consultations téléphoniques pour le remplissage des questionnaires. Afin d'optimiser ce programme, l'utilisation d'outils de monitoring simples tels que des montres connectées afin de suivre précisément l'AP quotidienne des patients pourrait être intéressant.

Feasibility of a physical activity program by telemedicine for patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy

Arthur Dieumegard¹, Alexandre Corbel⁴, Steven Gastinger¹, Brigitte Gelein³, Véronique Leroy⁴, Quentin Vesval⁴, Romain Mathieu⁴ and Amélie Rébillard¹⁻²

¹ University of Rennes, M2S-EA7470, F-35000 Rennes, France.

² Institut Universitaire de France, Paris, France.

³Ecole Nationale de la Statistique et de l'Analyse de l'Information ENSAI, Bruz, France

⁴Department of urology, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France

Correspondence:

Pr. Romain Mathieu

Department of urology

University Hospital Pontchaillou

Rue Henri le Guilloux

35000 Rennes, FRANCE

Tel: +33 99 28 43 21

Email : romain.mathieu@chu-rennes.fr

Abstract

Background: Prostate Cancer (PCa) patients face the various symptoms of the disease, as well as the significant adverse effects of different treatments, such as Androgen deprivation therapy (ADT). Physical Activity (PA) is an integral part of supportive care for patients with PCa, due to the many benefits it can offer. However, long-term adherence to PA in PCa patients remains a challenge. Telehealth offers a promising solution for delivering personalized exercise programs at home.

Objective: The aim of this study was to assess the acceptability of these programs in PCa patients treated with ADT.

Methods: From January 2022 to February 2023, 104 patients diagnosed with histologically proven localized intermediate or high-risk PCa or metastatic PCa and treated with ADT were included in the study. These patients were given the choice to follow a telemedicine PA program (TELE program) with online sheet or video PA sessions, or a standard program (STAND program) with PA sessions in paper format. Assessment of PA levels using the IPAQ questionnaire and behavior change profile using the transtheoretical model (TTM) were carried out at 0, 1, 2 and 3 months in both groups.

Results: From the 104 patients included at T0, 52 initially chose the TELE program. 12 finally completed the TELE program. Reasons for refusing or leaving TELE program were mainly related to technological use. Patients who completed the TELE program were younger, more physically active at baseline and belonged to higher socioeconomic categories. The STAND group showed a significant increase in PA levels, as measured by the IPAQ, and an improvement in their TTM score over the course of the program while TELE group did not. PA engagement appears to be influenced by factors such as age and the aggressiveness of the cancer.

Conclusions: PCa patients demonstrated better adherence to the STAND program, which also led to improved engagement and increased PA compared to TELE program. The use of the telehealth appears to be limited for PCa patients, primarily due to challenges with technological use. The STAND program seems promising for CaP patients, and TELE program still need to evolve to adapt to this population.

Keywords: Telehealth; Prostate Cancer; Physical Activity; Exercise; E-health;

Introduction

Prostate cancer (PCa) is one of the most commonly diagnosed cancers worldwide. The incidence rates can vary across different countries and populations (1). Factors that contribute to the incidence of PCa include age, family history, ethnicity. Early detection and progress in treatments have significantly improved the survival rates for this cancer (2). However, the prognosis and mortality can vary depending on the stage at diagnosis, grade of the tumor, and individual factors. Androgen deprivation therapy (ADT), also known as hormone therapy, is a common treatment for PCa patients. While it can be effective in controlling tumor growth, it can also cause several side effects including sexual dysfunction, fatigue, loss of muscle mass

and strength, weight gain, osteoporosis, anxiety/depression, cognitive impairment, cardiovascular events or metabolic changes (3).

Adapted physical activity (APA) programs generate significant improvements in physical functioning and quality of life for cancer patients, both during and after treatment (INCa 2017; INSERM 2019). These programs could also reduce the risk of recurrence after treatment (6,7), emphasizing the importance of embedding APA across the cancer care continuum. One concern remains long-term adherence to and maintenance of physical activity (PA), particularly in PCa patients. Only 45% of patients treated with ADT reach the PA recommendations proposed by the World Health Organization (WHO), i.e. 30 minutes/day of moderate intensity (8–11). Particularly, PCa patients preferences lean towards muscle-strengthening exercises performed at home, either alone or accompanied by a family member (12), showing the need to take these specificities into account to offer PCa patients undergoing ADT personalized management.

Telehealth can be defined as remote interventions using communication technologies to monitor patients' health, inform them and evaluate different interventions including PA. It can be used to prescribe personalized exercise programs for cancer patients (13–23). In breast cancer patients, Peng and collaborators suggest that telehealth-based exercise intervention is superior to usual care to improve PA, aerobic capacity, body function, muscle strength, and Quality of Life (QoL), with less fatigue (24,25).

In this context, we assessed the use of telehealth as a platform to provide physical activity programs to PCa patients undergoing androgen deprivation therapy. This study aimed at determining the feasibility of implementing exercise-based telemedicine for prostate cancer patients undergoing ADT.

Methods

Study design

From January 2022 to February 2023, patients with PCa who started ADT at a tertiary university hospital were integrated into a supportive care program including medical, nurse and physical activity (PA) support. During the first consultation, patients had the option to participate to the standard (STAND) program, or follow the telehealth (TELE) program (Figure 1) on a platform called Cureety, during the 3 months following ADT initiation. In the TELE group, patients who were inactive on the Cureety platform have the opportunity to join the STAND program in

order to remain active and monitored. Patients who do not respond to the monthly questionnaires during the program were excluded.

The study was approved by the local ethics committee and was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki.

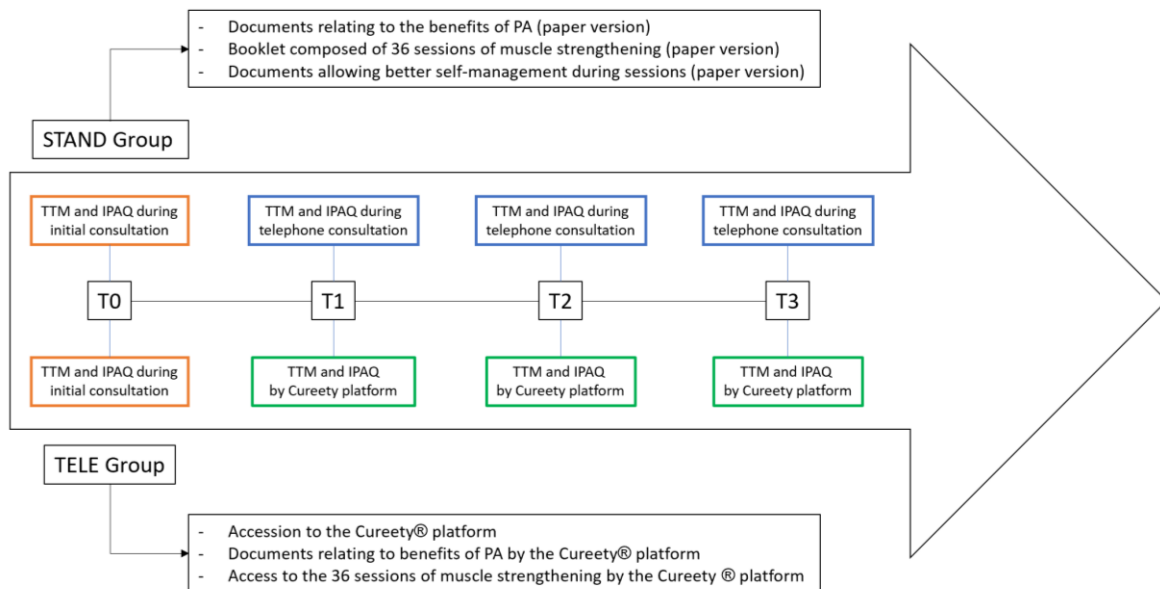


Figure 1 : Flow chart of STAND and TELE program for PCa patient, TTM : the transtheoretical model questionnaire according to Prochaska and Diclemente, IPAQ : International Physical Activity Questionnaire short version.

Study population

Inclusion criteria were intermediate or high risk localized or metastatic histologically-proven PCa, treated with androgen deprivation therapy (GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) antagonist or agonist) for a duration of 6 months or more, medical authorization to participate in an adapted PA program combining aerobic and muscle strengthening, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status scale equal to 0 or 1, access to the internet, whether via a smartphone, tablet or computer, affiliation to a social security scheme, not opposing their participation in data collection.

Exclusion criteria were recent (less than 12 months) history of cardiac insufficiency, myocardial infarction, uncontrolled cardiovascular disease, current symptomatic pulmonary disease resulting in difficulties for the patient to follow the exercise program, uncontrolled pain or pain requiring level higher than one analgesic, risk of metastatic bone fracture assessed on bone scan

and CT scan less than 3 months before inclusion, hemoglobin below 10g/dL, ECOG performance status scale higher than 2. Patients with contraindications to practice adapted PA were excluded from this study.

Telehealth and standard programs

During the first consultation, the STAND Group received documents relating to the benefits of PA as well as a PA booklet composed of thirty-six muscle strengthening sheets of three different intensities. These sheets consisted of muscle strengthening exercises for the lower and upper limbs and trunk muscles. The objective of these sheets was to allow patients to increase their weekly amount of PA in order to approach or achieve the recommendations of the World Health Organization (WHO) regarding PA, i.e. at least 150 minutes of moderate-intensity PA per week. The sheets were adapted to the PA level of the participants so that the perceived intensity was between 4 and 6 out of 10 on the Borg scale. The Borg scale is a quantitative measure of the perception of effort during physical exercise (from 0 = no effort, to 10 = maximum effort). Documents allowing better self-management during sessions were also given to patients. Patients were encouraged to complete the different muscle strengthening sheets as regularly as possible.

The TELE Group had access to the platform called Cureety®. This platform provided information on side effects potentially linked to treatments through a daily toxicity questionnaire. Patients reported their symptoms online and received therapeutic advice based on their side effects. These side effects were classified into 4 categories based on the severity of the symptoms. Depending on the categories, a phone call or an appointment with the doctor were proposed. Patients integrating the telehealth program were not given paper documents regarding APA. All adapted PA content was presented through the Cureety® platform and online access to the thirty-six muscle strengthening sheets as well as guided muscle strengthening videos were proposed. At the start of the program, a one-hour presentation of the Cureety® telemedicine platform is delivered by the APA professional to facilitate ease of use.

Questionnaires administration (T0, T1, T2 and T3)

For both groups of patients, questionnaires were administered at inclusion and each month until the third month (T0, T1, T2 and T3 respectively).

The STAND Group completed the transtheoretical model questionnaire (TTM) according to Prochaska and Diclemente and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) short

version. These two questionnaires were completed in paper format at T0 during the initial consultation then at T1, T2 and T3, during telephone consultation (Figure 1).

The TELE Group completed the TTM and IPAQ questionnaires in paper format at T0 during the initial consultation. At T1, T2 and T3 the questionnaires were completed independently at home, on the telehealth platform Cureety (Figure 1).

Data collection

To assess the profile of patients who follow either the STAND or the TELE program, different variables were collected, including socioeconomic categories, Gleason score and patient age. The identification of reasons for refusing or leaving the TELE program were collected to identify barriers to the adherence of this program. Additionally, for patients in TELE group, side effects of the disease and treatment were collected thanks to the Cureety platform. Finally, to study the PA levels across the two programs, data on walking time, sitting time and total IPAQ score were collected using the IPAQ questionnaire short form. Evaluation of patients' motivational profiles were collected with the TTM questionnaire.

Statistical analysis

Statistical analyses for quantitative variables were performed using Prism 8.4.3 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Initially, a normality test was conducted, including the D'Agostino & Pearson test and the Shapiro-Wilk test. Based on the results, unpaired t-tests or Mann-Whitney tests were performed to compare the data between each group at T0. Given the small number of patients at each Gleason score level, we used a Fisher's exact test to compare the proportion of patients with Gleason scores below or above 8 between the two groups. Differences between groups were considered significant for p-values below 0.05. Data are presented as means \pm SEM (Standard Error of Mean). To analyze the progression of each group independently throughout the protocol, we conducted an ordinary one-way ANOVA paired test or Friedman test, depending on the normality. Differences were considered significant for p-values below 0.05. Data are presented as means \pm SEM in figures.

To complete the analysis and compare the evolution between the two groups for quantitative longitudinal data, linear mixed model (26) were conducted using the R software (R Foundation for Statistical Computing). Mixed models are typically used for longitudinal data since they allow to deal with residuals that are not independent. We used linear mixed models to study the IPAQ score, the walking time and the sitting time, whereas we used a generalized linear mixed

model (27) to study the TTM score. Co-variables were selected using exhaustive search procedures based on AIC and BIC to identify the best models. In the models below, Age represents the value of the age of the patient in years, GroupTele is a dummy variable to indicate the level of the Group variable (Group= « TELE »), because we consider Group= « STAND » as the reference category, Month is the month of the measure and GleasonF8TRUE is a binary co-variable that takes value 1 if the Gleason score is greater than 7, and takes value 0 otherwise.

In the following, for each patient i , u_{0i}, u_{1i} denote the random intercepts and slopes respectively, which follow a bivariate normal distribution with mean vector $(0,0)^T$ and covariance matrix

$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} \sigma_0^2 & \sigma_{01} \\ \sigma_{01} & \sigma_1^2 \end{bmatrix}$ where σ_0^2 and σ_1^2 are the variances of u_{0i} and u_{1i} respectively and σ_{01} is the covariance between u_{0i} and u_{1i} .

The term ε_{it} (in equations 1 and 2) represents the residual associated with the observation at month t ($t=0, 1, 2, 3$ corresponding to T0, T1, T2, T3) on patient i . The distribution of the residuals can be written as

$$\varepsilon_{it} \sim N(0, \sigma^2)$$

We assume that the residuals are independent and identically distributed, only conditionally on the random effects, and that the residuals are independent of the random effects.

The mixed model for an individual response IPAQ score $_{it}$, on patient i at the t -th measure ($t = 0, \dots, 3$) is shown in (1).

$$\begin{aligned} \text{IPAQ score}_{it} = & (\beta_0 + u_{0i}) + (\beta_1 + u_{1i}) \times \text{Month}_{it} + \beta_2 \text{GroupTELE}_{it} + \beta_3 \text{Age}_{it} \\ & + \beta_4 \text{GroupTELE}_{it} \times \text{Month}_{it} + \varepsilon_{it} \end{aligned} \quad (1)$$

where, the parameters β_0 through β_4 represent the fixed effects associated with the intercept, the covariates, and the interaction terms in the model. Only results on fixed effects are provided in table 4. More details about random effects are provided in the appendix 1.

The mixed model for an individual response Walking.time $_{it}$, on patient i at the t -th measure ($t = 0, \dots, 3$) is shown in (2).

$$\begin{aligned} \text{Walking Time}_{it} = & (\beta_0 + u_{0i}) + (\beta_1 + u_{1i}) \times \text{Month}_{it} + \beta_2 \text{GroupTELE}_{it} \\ & + \beta_3 \text{Age}_{it} + \beta_4 \text{GroupTELE}_{it} \times \text{Month}_{it} + \varepsilon_{it} \end{aligned} \quad (2)$$

Where the parameters β_0 through β_4 represent the fixed effects associated with the intercept, the covariates, and the interaction terms in the model. Only results on fixed effects are provided in table 5. More details about randoms effects are provided in the appendix 1.

The mixed model for an individual response Sitting.time_{it} , on patient i at the t -th measure ($t = 0, \dots, 3$) is shown in (3).

$$\begin{aligned} \text{Sitting.Time}_{it} = & (\beta_0 + u_{0i}) + \beta_1 \times \text{GroupTELE}_{it} + \beta_2 \text{Gleasonf8TRUE}_{it} \\ & + \beta_3 \text{Age}_{it} + \varepsilon_{it} \end{aligned} \quad (3)$$

Where the parameters β_0 through β_3 represent the fixed effects associated with the intercept and the covariates. Results on fixed effects and details on random effects are provided in the appendix 1 and 2 respectively.

For the STAND group, the TTM score modeling uses a binary variable of interest that takes the value 1 if the score is greater or equal to 3, and the value 0 otherwise. No statistical analysis could be carried out for the TELE group because of the small number of patients in each class of TTM score. The generalized linear mixed model used for an individual response TTM.f_{it} , on patient i at the t -th measure ($t = 0, \dots, 3$) is shown in (4).

$$\text{logit}(p_{it}) = (\beta_0 + u_{0i}) + \beta_1 \text{Month}_{it} \quad (4)$$

where $\text{logit}(p_{it}) = \log\left(\frac{p_{it}}{1-p_{it}}\right)$ and $p_{it} = \Pr(\text{TTM.f} = 1 \mid \text{Month}_{it}, u_{0i})$, the parameters β_0 and β_1 represent the fixed effects associated with the intercept and the covariate. Only results on fixed effects are provided in table 6. More details are provided in appendix 1. No random effect was added to the slope, in order to avoid singularity problems.

Results

PCa patients' preference regarding STAND and TELE programs

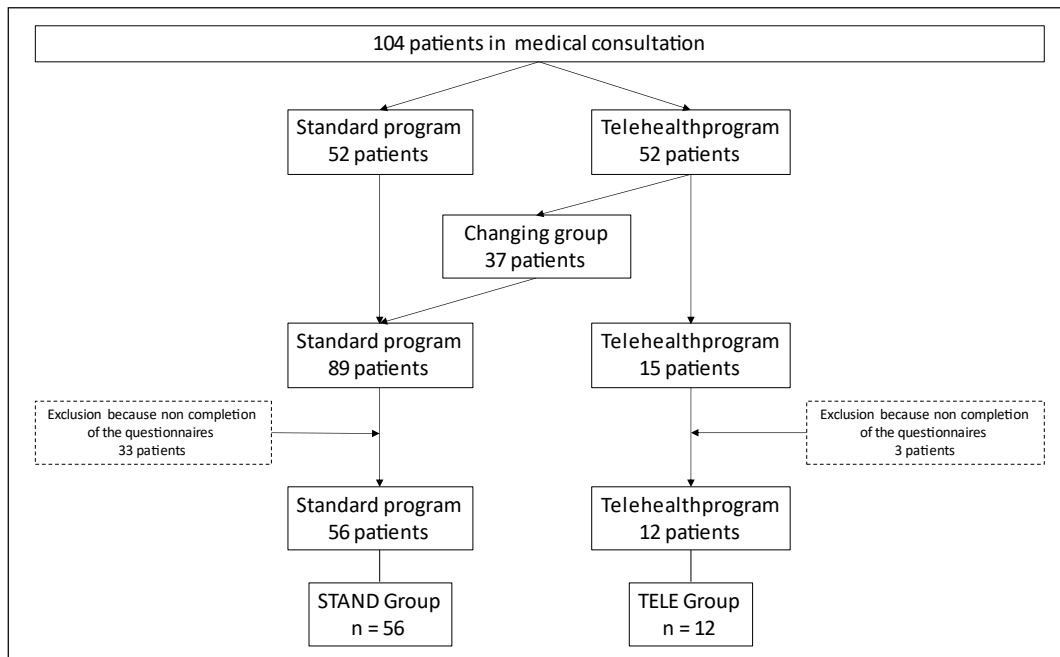


Figure 2 : Participant flow chart for the STAND and TELE program

52 patients agreed to follow the TELE program while 52 patients refused this support (Figure 2). The table 1 represents the different reasons why patients refused the TELE program. The principal factor was technological, with 38% problems related to the computer, smartphone or tablet. There was also 31% of patients who refused this program, because they did not wish to use telehealth.

Among the 52 patients who chose to be in TELE group, 37 changed program group during follow up (Figure 2). This changeover occurred when patients were inactive on the Cureety platform during the first 2 weeks of the program. To prevent these patients from remaining inactive, they were given the opportunity to join the STAND program. The reason for changing program was illustrated in table 2. The principal factor reported by the patients for this switch was technological (40%), but also weariness (24%) and side effects related to cancer or associated-treatment (22%).

Thus, the principal reason of non-adhesion to TELE program reported by patient was technology-related (Table 1 and 2).

33 patients from the STAND program and 3 patients from the TELE program were excluded from the final analysis due to no completion of the questionnaires. TELE and STAND program finally included 12 and 56 patients, respectively (Figure 2). Both programs had a duration of 3 months and required the completion of several questionnaires.

Table 1: Reasons for refusing telehealth program

Global factors	Detail	Percentage
Technological factors (46 %)	Problems related to the computer, smartphone or tablet	38 %
	Heaviness of the program	6%
	Duration required to use a computer, smartphone or tablet	2%
Psychological factors (42 %)	Lack of motivation to use the telehealth program	31%
	Lack of knowledge related to the use of a computer, smartphone or tablet	11%
Disease factor (12 %)	Side effects related to cancer	12%

Table 2 : Reasons for changing program : telehealth program to standard program

Global factors	Detail	Percentage
Technological factors (40 %)	Problems related to the computer, smartphone or tablet	27 %
	Heaviness of the program	5%
	Problem related to the account	8%
Psychological factors	Weariness	24%

(38 %)		
	Lack of motivation to use the program	14%
Disease factor (22 %)	Side effects related to cancer	22%

Disparities of professional social categories and Gleason score were observed between STAND and TELE group

Table 3 : Profile of patients in STAND and TELE group at baseline (at T0)

Characteristics at T0	STAND group (n=56)	TELE group (n=12)	<i>P-value between patients in STAND and TELE group</i>
Socioeconomic category (%)			
• Farmers operators	16.07	0	
• Craftsmen, shopkeepers and business owners	10.71	8.33	
• Executives and higher intellectual professions	17.86	33.33	
• Intermediates professions	16.07	25	
• Employees	14.29	16.67	
• Workers	25	16.67	
Gleason score (%)			
• 6	9.09	0	<i>0.0842^a</i>
• 7	41.82	25	
• 8	25.45	25	
• 9	23.64	41.67	
• 10	0	8.33	
Age (years ± SD)	77.98 ± 8.06	73.42 ± 7.06	<i>0.0780^c</i>
IPAQ score (score ± SD)	1067.19 ± 865.7	1933.37 ± 1071.8	<i>0.0181^c</i>
Walking time (min/week ± SD)	178.30 ± 121.77	273.75 ± 173.43	<i>0.0796^c</i>
Sitting time (h/day ± SD)	8.02 ± 2.84	6.08 ± 2.29	<i>0.0380^c</i>

Legend : T0 : Time 0, initial evaluation ; % : percent ; min/week : minutes per week ; h/day : hours per day, SD : Standard Deviation

^aFisher Test

^bUnpaired T-Test (Student)

^cMann Whitney test

To analyze the profile of patients who initially adhere to STAND or TELE program, we collected their socioeconomics categories (Table 3). There were differences between the two groups. Predominant category in the STAND group was "Workers" (25 %), whereas in the TELE group, "Executives and higher intellectual professions" (33.33 %) and "Intermediate professions" (25 %) were mainly represented. Additionally, there were 16.07 % of "Farmers operators" in the STAND group compared to 0 % in the TELE group.

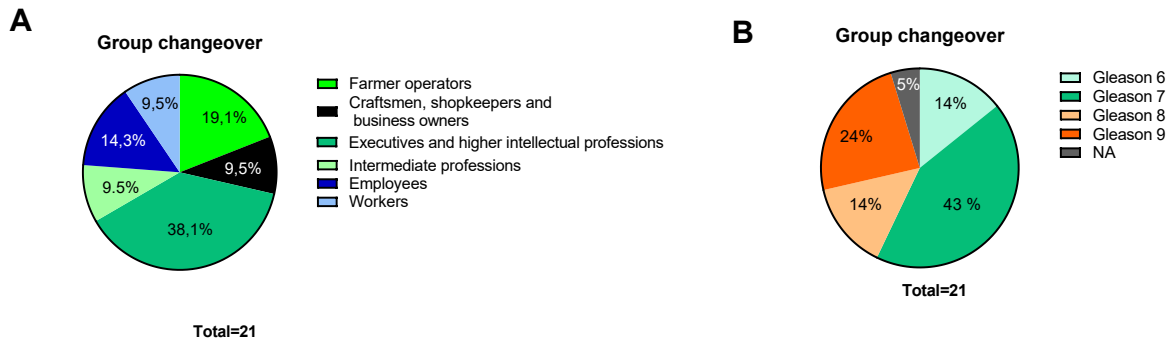


Figure 3 : The profile of patients who changed from the TELE group to the STAND group, due to inactivity on the Cureety platform (A) Socioeconomics categories of patients who left the TELE program for the STAND ; (B) Gleason score of patients who left the TELE program for the STAND.

Socioeconomics categories among the patients who changed groups (Figure 1), are depicted in Figure 3A. The majority of these patients were " Executives and higher intellectual professions" (38.1%), which aligns with the principal category in the TELE group. All "Farmers operators" patients who initially accepted the TELE program eventually changed groups.

To complete the patient profiles in each group, Gleason scores were assessed. Though the statistical difference is not significant ($p=0.0842$), there were disparities between the two groups, with a higher proportion of patients having more aggressive cancers in the TELE group compared to the STAND group (Table 3). Among the patients who changed groups, the majority had a Gleason score below 8 (Figure 3B).

Patients in TELE group were more physically active and less sedentary than those in STAND group at T0

At the beginning of the program (T0), in addition to the differences in professional social categories and Gleason score, patients in STAND group were older than those in the TELE group (STAND = 77.98 ± 8.06 years, TELE = 73.42 ± 7.06 years, $p = 0.0780$). Moreover,

patients in TELE group were more physically active, as evidenced by higher IPAQ score (STAND = 1067.19 ± 865.7 , TELE = 1933.37 ± 1071.88 , $p = 0.0181$) at T0. This difference was primarily due to shorter walking times in the STAND group (178.30 ± 121.77 min/week), compared to the TELE group (273.75 ± 173.43 min/week, $p = 0.0796$), and to higher sitting time in STAND group (STAND = 8.02 ± 2.84 hour/day, TELE = 6.08 ± 2.29 hour/day, $p = 0.0380$), (Table 3).

The standard program increased patients' weekly physical activity

We evaluated IPAQ scores, including walking and sitting times at four different time points, with intervals of one month.

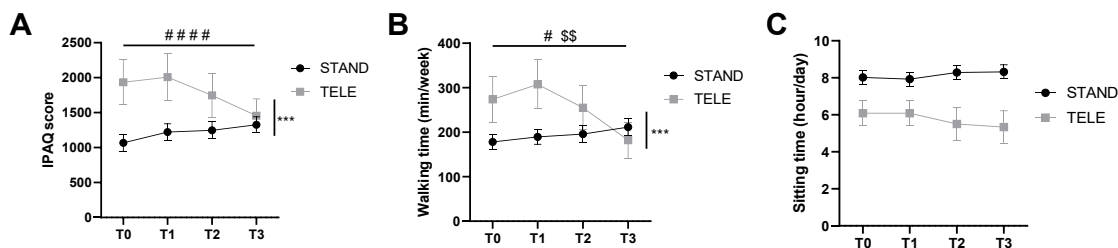


Figure 4 : Different PA levels throughout the program between the STAND and TELE group. (A) IPAQ score evolution throughout the program for the two group ; (B) Walking time (minutes per week) evolution throughout the program for the two group ; (C) Sitting time (hours per day) evolution throughout the program for the two group. Data are represented as means \pm SEM. STAND program main effect is represented by # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$; #### $p < 0.0001$. TELE program main effect is represented by \$ $p < 0.05$; \$\$ $p < 0.01$; \$\$\$ $p < 0.001$; \$\$\$\$ $p < 0.0001$. The difference in evolution between the two groups according to the mixed linear model is represented by * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.**

According to the ordinary one-way ANOVA paired test, the STAND group showed an increase in PA, with a significant difference between T0 and T3 for IPAQ scores (T0 = 1067.19 ± 865.7 , T3 = 1325.07 ± 863.66 , $p < 0.0001$) and walking time (T0 = 178.30 ± 121.77 min/week, T3 = 211.61 ± 146.8 min/week, $p = 0.0222$), (Figure 4). In contrast, the TELE group reported a decrease in IPAQ scores (T0 = 1933.37 ± 1071.88 , T3 = 1455.96 ± 805.22 , $p = 0.2123$) and significant decreases in walking time (T0 = 273.75 ± 173.43 min/week, T3 = 182.08 ± 135.55 min/week, $p = 0.0045$), (Figure 4).

Table 4 : Results on parameter estimates for fixed effects in the IPAQ score model

	Estimate	p-value	CI lower bound	CI upper bound	Bootstrap CI lower bound	Bootstrap CI upper bound
(Intercept)	4885.9	0.0000	2972.1	6801.6	3091.6	6428.1
Month	81.3	0.0031	28.2	134.5	36.3	125.6
GroupTELE	715.9	0.0207	123.6	1301.2	-69.8	1461.9
Age	-48.5	0.0001	-72.9	-24.1	-67.8	-26.5
GroupTELE:Month	-250.8	0.0001	-376.4	-125.1	-512.4	-12.2

Reading note : in the line of GroupTELE, the estimation of β_2 (see equation 1) is 715.9, the corresponding p-value is 0.0207, the lower bound of the 95% parametric confidence interval is 123.6, the upper bound of this interval is 1301.2, the lower bound of the 95% Bootstrap confidence interval is -69.8, the upper bound of this interval is 1457.7

The results presented in Table 4 show that significantly the older the patient, the lower the IPAQ score ($p = 0.0001$). While at the start of measurements at T0 the TELE group tended to have a higher IPAQ score than the STAND reference group, over the months the IPAQ score tended to decrease for the TELE group and to increase for the STAND group. The difference in IPAQ score evolution between the 2 groups over the months is significant ($p = 0.0001$).

Table 5 : Results on parameter estimates for fixed effects in the Walking Time model

	Value	p-value	CI lower Bound	CI upper bound	Bootstrap CI lower bound	Bootstrap CI upper bound
(Intercept)	731.7	0.0000	439.6	1024.0	496.4	987.1
Month	10.8	0.0299	1.1	20.6	2.9	19.0
GroupeTELE	93.4	0.0319	9.0	177.0	-24.1	228.9
Age	-7.1	0.0002	-10.8	-3.4	-10.3	-4.2
GroupeTELE:Month	-43.6	0.0003	-66.6	-20.6	-96.0	-3.0

Reading note : in the line of GroupTELE, the estimation of β_2 (see equation 2) is 93.4, the corresponding p-value is 0.0319, the lower bound of the 95% parametric confidence interval is 9.0, the upper bound of this interval is 177.0, the lower bound of the 95% Bootstrap confidence interval is -24.1, the upper bound of this interval is 228.9

The results presented in Table 5 show that significantly the older the patient, the lower the Walking time score ($p = 0.0002$). While at the start of measurements at T0 the TELE group tended to have a higher Walking Time than the STAND reference group, over the months the Walking Time tended to decrease for the TELE group and to increase for the STAND group. The difference in Walking Time evolution between the 2 groups over the months is significant ($p = 0.0003$).

No change in sitting time evolution between T0 and T3 was observed in both groups, with a higher sitting time in STAND group. (Figure 4C). The results of linear mixed model for sitting time were represented in Appendix 2. However, our model shows that significantly the older the patient, the higher the Sitting time ($p = 0.0006$), and having a Gleason score greater than 7 had a negative impact on Sitting Time ($p = 0.0327$).

The results of IPAQ showed that patients in STAND group reported an increase in PA, whereas the TELE group decrease it, during the program. However, high sitting time in STAND group persists during the program.

The STAND program increases patient's motivational profile, while TELE patients maintain it

To assess the motivational profile linked to PA, transtheoretical model questionnaire (TTM) according to Prochaska and Diclemente (28) was used, fore TELE and STAND groups, at the four time points of the program.

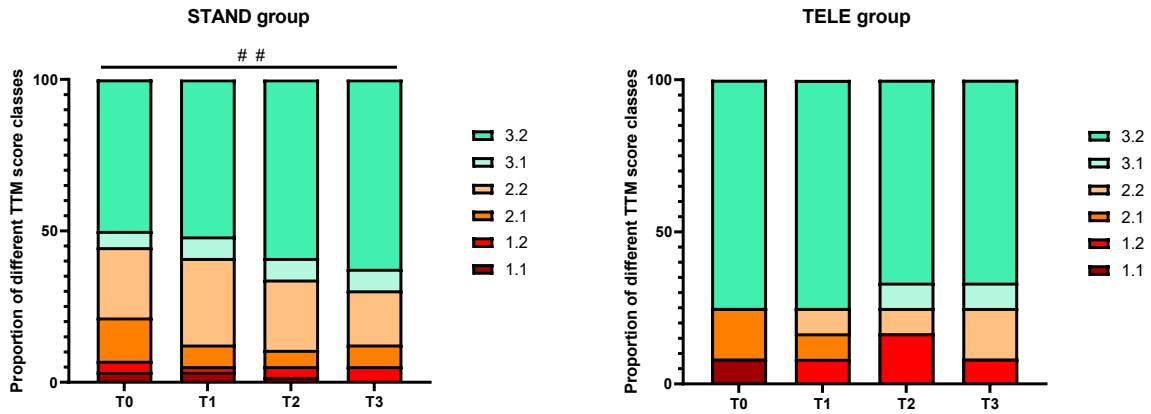


Figure 5 : (A) Patients’ TTM score evolution throughout the STAND program ; (B) Patients’ TTM score evolution throughout the TELE program. Data are represented as means \pm SEM. STAND program main effect is represented by # $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$; #### $p < 0.0001$.

For STAND patient program, generalized linear mixed model was used. At the beginning of the program approximately the half of the group had a great motivational profile with TTM score 3.2. Thanks to the STAND program, a significant improvement of the TTM score was showed over the time ($P=0.00164$) (Table 6). Indeed, more patients in STAND group, reported a TTM score of 3.2, and less another score, like 1.1, 2.1 and 2.2 (Figure 5). In addition, statistical analysis shows that the probability of having the highest value for TTM score increased month by month (Figure 6). More results on the random effect are provided in the appendix.

Table 6 : Results on parameter estimates for fixed effects in the TTM score model

	Estimate	p-value	CI lower Bound	CI upper bound	Bootstrap CI lower bound	Bootstrap CI upper bound
(Intercept)	6.57	0.0000	3.98	10.04	-3.22	9.61
Month	1.89	0.0164	0.92	3.41	0.41	18.04

Reading note : in the line of Month, the estimation of β_1 (see equation 3) is 1.89, the corresponding p-value is 0.0164, the lower bound of the 95% parametric confidence interval is 0.92, the upper bound of this interval is 3.41, the lower bound of the 95% Bootstrap confidence interval is 0.41, the upper bound of this interval is 18.04



Figure 6 : Predicted probabilities (in %) of having the highest TTM score

The majority of patients in TELE group had a TTM score of 3.2 at T0, that was in accordance with their IPAQ score at the beginning of the program. No change was observed in this group across the 3-month program. However, there was a slight improvement in patients with lower TTM score, with more patients in 2.2, and less in 1.1 and 1.2 (Figure 5). No statistical analysis could be carried out for the TELE group because of the small number of patients with different TTM score class.

Thus, patient in TELE group reported a great motivational profile at T0, and contrary to their PA level, they did not reduce their TTM score. According to the increased of PA levels, patients in STAND group also improved their TTM score during the program.

Discussion

Our study is the first to investigate the adherence to a home-based telehealth personalized PA program including videos exercise demonstration, compared to a home-based standard PA program including paper format exercises demonstration, in PCa patients treated with ADT. Our findings show that the majority of PCa patients prefer to follow the STAND program. We identified differences in patient profiles of those who engaged in the TELE or STAND programs. In addition, patients in STAND group increased their PA levels and motivational profiles, whereas those who followed the TELE program slightly reduced their PA, despite being the most physically active at the beginning of the program.

Out of the 104 PCa patients seen in medical consultations for inclusion in the study, half chose Telehealth program but only 12 finally completed it. This only accounts for 23% of those who initially began the program. This is lower than results previously reported in studies testing digital interventions to encourage PCa patients to practice PA. Indeed, a recent study tested the feasibility of a web application to reduce sedentary behavior in PCa patients. In this experimentation, around 27 % of the total participants screened for eligibility, completed the protocol (29). Another study assessed the impact of a digital health intervention on lifestyle behaviors for PCa patients, and after randomization, 37 patients followed the digital program, with 24 who completed it (30). Our results and these studies which used digital interventions to reduce sedentary behaviors and promote increased PA among PCa patients confirmed adherence to telehealth or other digital interventions remains limited in PCa patients compared to patient with other cancer types. For example, breast cancer patients show high receptivity to such programs, with adherence rates ranging from 38% to 73% (19,31,32). This underscores the challenge of engaging PCa patients in PA programs, as supported by existing literature (Keogh et al., 2010; Rock et al., 2012; Keogh et al., 2014; Ottenbacher et al., 2011). Consequently, there is a pressing need to adapt PA program formats and motivational strategies to better suit the needs and preferences of PCa patients. While telehealth holds great promise for PCa care (20,33), our study revealed limited adherence to TELE program, and a clear preference for STAND program.

Difficulties for adherence were highlighted in this study regarding TELE program. Almost three fourths of the patients who initially chose the tele program did not start it or leave it. We reported in our study that the principal reason of non-adhesion to TELE program reported by patient was technology-related. Thus, an online program appears to have several constraints for PCa patients, primarily due to their advanced age and unfamiliarity with new technology, reducing adherence to TELE program in favor to STAND program. Since the COVID 19 pandemic, while interest in the use of telemedicine for patients has increased significantly, several studies identified serious difficulties in using the technology for elderly patients, which are barriers to the adoption of telemedicine. The use of a computer, the limited access to the internet and the lack of skills in using and understanding digital tools greatly limit the use of telemedicine for older patients (34–36). Therefore, among cancer patients, the use of telehealth decreases in those over 70 years old, particularly for videos consultation (37). This highlights the challenges faced by PCa patients, who are often older than patients with other type of cancers, in adhering to the TELE program.

We also reported a greater interest and adherence in telehealth among patients with managerial positions. While age has been extensively identified and investigated as a key factor influencing the acceptability of telehealth, we also examined the socioeconomic status of the patients. Research has indicated that individuals from lower socioeconomic backgrounds are less likely to utilize telemedicine services (38–40). This trend is particularly pronounced among patients with limited educational attainment, who may exhibit a reluctance to engage with new technologies, including the internet and computers (39). Consequently, this lack of familiarity with technological advancements can hinder their overall engagement with telehealth options.

In our study, patients with less advanced cancer exhibited limited adherence to the telehealth program. This may be attributed to their sense of reassurance about the curability of their condition, leading to reduced anxiety and, consequently, lower engagement in TELE program. Conversely, patients with more aggressive, metastatic cancers demonstrated higher commitment to telemedicine, likely due to their heightened awareness of medium-term survival risks, which could explain their increased motivation to actively participate in telemedicine programs. Further research is needed to explore a potential link between disease aggressiveness and patient engagement in TELE program for PCa care.

The majority of PCa patients preferred and completed the STAND program, which includes different resistances training sessions in paper format to be carried out at home. Several studies identified strong barriers to the practice and adherence to hospital or dedicated structures PA programs for PCa patients, including age, environment (distance from home to hospital or structures), motivation, or related time and costs (10,41,42). Indeed, PCa patients often struggle to adhere to PA programs at hospitals or other structured settings (43), and more than half of them fail to meet the PA recommendations set by the WHO (Keogh et al., 2010; Rock et al., 2012; Keogh et al., 2014; Ottenbacher et al., 2011). The INCa report highlights the importance of considering cancer patients' preferences for PA to encourage their engagement in maintaining and practicing it (INCa, 2017). Emerging studies on this topic emphasize the importance of incorporating patient preferences, demonstrating that PA programs aligned with these preferences can enhance physical function and improve quality of life (44,45). It has been reported that PCa patients prefer to perform muscle-strengthening exercises at home, either alone or with the support of a family member (12). The STAND program seems to meet these preferences. Our home-based program aligns with these preferences. Furthermore, by allowing patients to choose their preferred type of program, thereby fostering commitment to PA

practice. This is reflected in the increased IPAQ and TTM scores observed in patients from the STAND group, who were not sufficiently active at T0.

In addition to a better adherence to the STAND program, PCa patients in this group experienced a significant increase in their daily PA levels, illustrated by an increase in their IPAQ score and walking time. Consistent with these results, patients in STAND group also showed improvement in their motivational profiles, as evidenced by an increase in their TTM score. On the other hand, patients in TELE group, who were most physically active at baseline (T0), reported a reduction in their PA levels as measured by the IPAQ and no significant changes in the TTM score. It appears that the TELE program did not bring any additional benefits to these patients, who were already physically active and engaged in PA prior to the intervention. Several reasons could explain these discrepancies between both groups.

First, interventions of the APA teacher in the STAND group could have positively impact the results in this group. While STAND patients completed their questionnaires during telephone consultations with an adapted PA teacher, the TELE group filled their questionnaires autonomously on the Cureety platform except at baseline (T0). This telephone monitoring provided a human touch to the program, which could have increase patient motivation, as evidenced by the increased TTM scores and adhesion to the program in the STAND group. Social support and contact with PA specialist participate to enhance motivation of patient (46). Moreover, completing the questionnaires during telephone consultations enhances the reliability of data collection, ensuring greater consistency and accuracy in the gathered information. Second, patients in TELE group tended to have more aggressive PCa, particularly those who experienced a decrease in IPAQ score. These patients seemed to report in the same time higher side effects on the Cureety platform (data not shown). PCa side effects and treatments have been identified as strong barriers to PA practice (10,41,42), which could explain the reduction in IPAQ score in the TELE group. Third, even in this group who adhere to TELE program, technological related difficulties or time to access online PA program may have impaired the results. Finally, in the TELE group which included patients who already achieved a commendable level of PA at the time of inclusion, our online PA program may not have aligned with their expectations or needs. Given their existing autonomy and competence in managing their PA, these patients might not have felt the necessity for an additional online program, potentially leading to discouragement or telemedicine weariness.

Additionally, in our study, while the STAND program showed beneficial effects on the overall quantity of PA, patients in this group did not report any significant improvement regarding time sitting throughout the program. In addition to physical inactivity, sedentary behavior is identified as a risk factor for aggressive prostate cancer (47,48) and can promote cancer progression, treatment side effects and reduced quality of life in this population (49–51). Sedentary behavior is characterized by any waking behavior with a low energy expenditure (\leq 1.5 MET) while in a sitting or reclining posture (52). Implementing innovative strategies for behavioral change, in addition to the STAND program could be favorable for maintaining beneficial effect of STAND program and reducing sedentary behavior.

To develop such innovative strategies, use of connected tools, such as watches or smartphones, may represent a good option for PCa patients. These tools allow for precise monitoring and tracking of patients' PA even in STAND programs. Several studies have showed a great adherence to digital programs with mobile phone or connected watch, and positive impact on behavior change (15,29,30,53). Data suggest that PCa patients respond well to the use of this type of connected tools, with improved motivation thanks to the feedback provided by this type of device (15,29,30,53). These connected tools could also enable the monitoring of daily PA, more precisely than the IPAQ, and may be helpful for caregivers regarding patient counselling regarding PA.

Limitations

Several limitations of the present study must be acknowledged. Firstly, the small sample size, particularly in the TELE group, reduced the robustness of the analysis. Additionally, the reliance on questionnaires introduces various biases, including recall and social desirability biases, as well as a retrospective bias due to the timing of questionnaire completion. Self-reported data also lack the precision of objectively measured data, which may impact the accuracy and reliability of the findings.

Conclusion

Our study highlights current limitations to the use of an online PA program for PCa patients treated with androgen deprivation therapy. It demonstrates the beneficial effects of a STAND program, which includes adapted and personalized PA sessions in paper format and telephone consultations for completing questionnaires. Although telemedicine appears to be a good tool for increasing patients' PA level and monitoring their health status, adherence to this kind of

program remains limited, largely due to challenges related to computer use. The STAND programs look highly promising to engage all PCa patients in long-term PA. Use of connected tools in these programs may be useful to optimize patient monitoring and counselling.

Acknowledgements

The results of the study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Appendix 1: Details on random effects in the three mixed models

Random effects in mixed models (see equations 1, 2, 3) allow to take into account the non independence of observations in longitudinal data. They allow to take into account the between-patients variability.

Random effects in IPAQ’s linear mixed model

	Estimate	CI lower Bound	CI upper bound
σ_0	896.4	731.9	1066.5
σ_1	147.9	93.0	195.1
$\frac{\sigma_{01}}{\sigma_0\sigma_1}$	-0.6	-0.78	-0.28

Random effects in Walking time’s linear mixed model

	Estimate	CI lower Bound	CI upper bound
σ_0	123.0	98.4	147.6
σ_1	25.5	13.9	34.6
$\frac{\sigma_{01}}{\sigma_0\sigma_1}$	-0.32	-0.60	0.10

Random effect in Sitting time generalized linear mixed model

	Estimate	CI lower Bound	CI upper bound
σ_0	2.43	1.99	2.83

Random effects in TTM score's generalized linear mixed model

	Estimate	CI lower Bound	CI upper bound
σ_0	21.2	12.2	39.3

Appendix 2: Result from the mixed model of Sitting time

Table 7 : Results on parameter estimates for fixed effects in the Sitting time model

	Estimate	p-value	CI lower bound	CI upper bound	Bootstrap CI lower bound	Bootstrap CI upper bound
(Intercept)	-3.33	0.2528	-8.92	2.27	-9.00	1.15
GroupTELE	1.42	0.0903	-0.17	3.01	-0.01	3.00
GleasonF8TRUE	-1.36	0.0327	-2.55	-0.16	-2.31	-0.41
Age	0.14	0.0006	0.06	0.21	0.08	0.21

Reading note : in the line of GroupTELE, the estimation of β_1 (see equation 4) is 1.42, the corresponding p-value is 0.0903, the lower bound of the 95% parametric confidence interval is -0.17, the upper bound of this interval is 3.01, the lower bound of the 95% Bootstrap confidence interval is -0.01, the upper bound of this interval is 3.00

The results presented in Table 7 show that significantly the older the patient, the higher the Sitting time (P=0.0006). Having a Gleason score greater than 7 has a negative impact on Sitting Time (P=0.0327). Membership of the tele group appears slightly significant if we use 10% as the significance threshold instead of the usual 5%. The 10% threshold could be considered reasonable given the small sample size. The number of months is not significant and doesn't appear in the model.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. déc 2021;4(6):877-92.
3. Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. juin 2020;23(2):207-19.
4. Institut National du Cancer Inc. Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer - Des connaissances aux repères pratiques - Ref : ECTACTPHYRA17. 2017. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-cancer-Des-connaissances-aux-reperes-pratiques>
5. Inserm - La science pour la santé. Activité physique : Prévention et traitement des maladies chroniques. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques>
6. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Paciorek A, Carroll PR, Chan JM. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer Res*. 1 juin 2011;71(11):3889-95.
7. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol*. 20 févr 2011;29(6):726-32.
8. Baumann FT, Zopf EM, Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients—a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 1 févr 2012;20(2):221-33.
9. Keogh JW, Patel A, MacLeod RD, Masters J. Perceptions of physically active men with prostate cancer on the role of physical activity in maintaining their quality of life: possible influence of androgen deprivation therapy. *Psychooncology*. déc 2013;22(12):2869-75.
10. Keogh JW, Patel A, MacLeod RD, Masters J. Perceived barriers and facilitators to physical activity in men with prostate cancer: possible influence of androgen deprivation therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mars 2014;23(2):263-73.
11. Galvão DA, Newton RU, Gardiner RA, Girgis A, Lepore SJ, Stiller A, et al. Compliance to exercise-oncology guidelines in prostate cancer survivors and associations with psychological distress, unmet supportive care needs, and quality of life. *Psychooncology*. oct 2015;24(10):1241-9.
12. Harrington JM, Schwenke DC, Epstein DR. Exercise preferences among men with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy. *Oncol Nurs Forum*. sept 2013;40(5):E358-367.
13. Cnossen IC, van Uden-Kraan CF, Rinkel RNPM, Aalders IJ, de Goede CJT, de Bree R, et al. Multimodal guided self-help exercise program to prevent speech, swallowing, and shoulder problems among head and neck cancer patients: a feasibility study. *J Med Internet Res*. 6 mars 2014;16(3):e74.

14. Kanera IM, Bolman CAW, Willems RA, Mesters I, Lechner L. Lifestyle-related effects of the web-based Kanker Nazorg Wijzer (Cancer Aftercare Guide) intervention for cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Surviv.* 1 oct 2016;10(5):883-97.
15. Roberts AL, Fisher A, Smith L, Heinrich M, Potts HWW. Digital health behaviour change interventions targeting physical activity and diet in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2017;11(6):704-19.
16. Uhm KE, Yoo JS, Chung SH, Lee JD, Lee I, Kim JI, et al. Effects of exercise intervention in breast cancer patients: is mobile health (mHealth) with pedometer more effective than conventional program using brochure? *Breast Cancer Res Treat.* 1 févr 2017;161(3):443-52.
17. Gehring K, Kloek CJ, Aaronson NK, Janssen KW, Jones LW, Sitskoorn MM, et al. Feasibility of a home-based exercise intervention with remote guidance for patients with stable grade II and III gliomas: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 1 mars 2018;32(3):352-66.
18. Bruns ERJ, Argillander TE, Schuijt HJ, van Duijvendijk P, van der Zaag ES, Wassenaar EB, et al. Fit4SurgeryTV At-home Prehabilitation for Frail Older Patients Planned for Colorectal Cancer Surgery: A Pilot Study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* mai 2019;98(5):399.
19. Wu F, Rotimi O, Laza-Cagigas R, Rampal T. The Feasibility and Effects of a Telehealth-Delivered Home-Based Prehabilitation Program for Cancer Patients during the Pandemic. *Curr Oncol.* 17 juin 2021;28(3):2248-59.
20. Morrison KS, Paterson C, Toohey K. The Feasibility of Exercise Interventions Delivered via Telehealth for People Affected by Cancer: A Rapid Review of the Literature. *Seminars in Oncology Nursing.* 1 déc 2020;36(6):151092.
21. Gil-Cosano JJ, Ubago-Guisado E, Sánchez MJ, Ortega-Acosta MJ, Mateos ME, Benito-Bernal AI, et al. The effect of an online exercise programme on bone health in paediatric cancer survivors (iBoneFIT): study protocol of a multi-centre randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 8 oct 2020;20(1):1520.
22. Toohey K, Paterson C, Moore M, Hunter M. Towards best practice in the delivery of prescribed exercise via telehealth for individuals diagnosed with cancer: A randomised controlled trial protocol. *Contemp Clin Trials.* août 2022;119:106833.
23. Hasenoehrl T, Palma S, Crevenna R. Challenges of telemedical exercise management for cancer survivors during the COVID-19 pandemic. *Support Care Cancer.* 2022;30(12):9701-2.
24. Peng X, Su Y, Hu Z, Sun X, Li X, Dolansky MA, et al. Home-based telehealth exercise training program in Chinese patients with heart failure. *Medicine (Baltimore).* 21 août 2018;97(35):e12069.
25. Peng Y, Zhang K, Wang L, Peng Y, Liu Z, Liu L, et al. Effect of a telehealth-based exercise intervention on the physical activity of patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 22 juill 2022;9(12):100117.
26. T. West B, B. Welch K, T. Gatecki A. *Linear Mixed Models A practical Guide Using Statistical Software Second Edition.* 2014.
27. Lu Y, Scott M. *Generalized Linear Mixture Model.* 2023.

28. Prochaska JO, DiClemente CC. Transtheoretical therapy: Toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*. 1 janv 1982; Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=1c091fc5-d46a-4be0-bf6d-5b24838291b2>
29. Trinh L, Arbour-Nicitopoulos KP, Sabiston CM, Berry SR, Loblaw A, Alibhai SMH, et al. RiseTx: testing the feasibility of a web application for reducing sedentary behavior among prostate cancer survivors receiving androgen deprivation therapy. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 7 juin 2018;15:49.
30. Kenfield SA, Van Blarigan EL, Ameli N, Lavaki E, Cedars B, Paciorek AT, et al. Feasibility, Acceptability, and Behavioral Outcomes from a Technology-enhanced Behavioral Change Intervention (Prostate 8): A Pilot Randomized Controlled Trial in Men with Prostate Cancer. *Eur Urol*. juin 2019;75(6):950-8.
31. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R, et al. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 15 oct 2016;122(20):3166-74.
32. Johnson BA, Lindgren BR, Blaes AH, Parsons HM, LaRocca CJ, Farah R, et al. The New Normal? Patient Satisfaction and Usability of Telemedicine in Breast Cancer Care. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(10):5668-76.
33. Corbel A, Leroy V, Vesval Q, Rébillard A, Mathieu R. [Connected APA tools and prostate cancer: Literature review and experience feedback]. *Prog Urol*. nov 2022;32(13):880-7.
34. Scott Kruse C, Karem P, Shifflett K, Vegi L, Ravi K, Brooks M. Evaluating barriers to adopting telemedicine worldwide: A systematic review. *J Telemed Telecare*. janv 2018;24(1):4-12.
35. Lam K, Lu AD, Shi Y, Covinsky KE. Assessing Telemedicine Unreadiness Among Older Adults in the United States During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med*. oct 2020;180(10):1389-91.
36. Kalicki AV, Moody KA, Franzosa E, Gliatto PM, Ornstein KA. Barriers to telehealth access among homebound older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021;69(9):2404-11.
37. Jewett PI, Vogel RI, Ghebre R, Hui JYC, Parsons HM, Rao A, et al. Telehealth in cancer care during COVID-19: disparities by age, race/ethnicity, and residential status. *J Cancer Surviv*. 1 févr 2022;16(1):44-51.
38. Blackwell DL, Martinez ME, Gentleman JF, Sanmartin C, Berthelot JM. Socioeconomic status and utilization of health care services in Canada and the United States: findings from a binational health survey. *Med Care*. nov 2009;47(11):1136-46.
39. Kontos E, Blake KD, Chou WYS, Prestin A. Predictors of eHealth Usage: Insights on The Digital Divide From the Health Information National Trends Survey 2012. *J Med Internet Res*. 16 juill 2014;16(7):e172.
40. Pierce RP, Stevermer JJ. Disparities in the use of telehealth at the onset of the COVID-19 public health emergency. *J Telemed Telecare*. 1 janv 2023;29(1):3-9.
41. Patel A, Schofield GM, Keogh JW. Barriers to physical activity in prostate cancer survivors. *N Z Med J*. 12 nov 2021;134(1545):60-7.

42. Sattar S, Haase KR, Bradley C, Papadopoulos E, Kuster S, Santa Mina D, et al. Barriers and facilitators related to undertaking physical activities among men with prostate cancer: a scoping review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* déc 2021;24(4):1007-27.
43. Veni T, Khene Z, Leroy V, Bensalah K, Verhoest G, Vincendeau S, et al. Mise en place d'un programme d'activité physique adaptée dans un service d'urologie pour les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par hormonothérapie : étude de faisabilité. *Progrès en Urologie.* 1 nov 2018;28(13):614-5.
44. Avancini A, Pala V, Trestini I, Tregnago D, Mariani L, Sieri S, et al. Exercise Levels and Preferences in Cancer Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* août 2020;17(15):5351.
45. Avancini A, Borsati A, Baldo E, Ciurnelli C, Trestini I, Tregnago D, et al. A Feasibility Study Investigating an Exercise Program in Metastatic Cancer Based on the Patient-Preferred Delivery Mode. *Oncologist.* 11 janv 2024;29(6):e828-36.
46. Avancini A, Tregnago D, Rigatti L, Sartori G, Yang L, Trestini I, et al. Factors Influencing Physical Activity in Cancer Patients During Oncological Treatments: A Qualitative Study. *Integr Cancer Ther.* 1 janv 2020;19:1534735420971365.
47. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, Hayes SC, Silver JK, Campbell KL, et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc.* nov 2019;51(11):2391-402.
48. Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY, Hayes SC. Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr.* févr 2020;4(1):pkz080.
49. Lynch BM. Sedentary behavior and cancer: a systematic review of the literature and proposed biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* nov 2010;19(11):2691-709.
50. Lynch BM, Dunstan DW, Winkler E, Healy GN, Eakin E, Owen N. Objectively assessed physical activity, sedentary time and waist circumference among prostate cancer survivors: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (2003-2006). *Eur J Cancer Care (Engl).* juill 2011;20(4):514-9.
51. Gaskin CJ, Craike M, Mohebbi M, Salmon J, Courneya KS, Broadbent S, et al. Associations of objectively measured moderate-to-vigorous physical activity and sedentary behavior with quality of life and psychological well-being in prostate cancer survivors. *Cancer Causes Control.* 2016;27:1093-103.
52. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 10 juin 2017;14(1):75.
53. Lee BJ, Park YH, Lee JY, Kim SJ, Jang Y, Lee JI. Smartphone Application Versus Pedometer to Promote Physical Activity in Prostate Cancer Patients. *Telemed J E Health.* déc 2019;25(12):1231-6.

Etude n°5: Investigating Exercise Interventions for Cancer Cachexia: Insights from a Preclinical Model of Pancreatic Tumor-Bearing Mice.

Durant mes années de Master ainsi qu'en début de mon doctorat, j'ai eu l'occasion de travailler sur les effets de différentes modalités d'exercice à dominante aérobie, sur la cachexie cancéreuse, dans un modèle murin de cancer du pancréas. La cachexie cancéreuse est un syndrome très présent dans ce type de cancer et impacte fortement la survie des patients. L'AP apparaît comme un bon moyen thérapeutique afin de contrer la cachexie.

Cet article a été soumis et dans le journal « Journal of sport and health sciences, special issue Cancer as a cancer treatment ». Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'Institut de Recherche Mathématique de Rennes CNRS IRMAR – UMR 6625, l'Inserm UMR 1069 Niche Nutrition Cancer & Oxidative Metabolism de l'université de Tours et l'institut NUMECAN Nutrition Metabolism and Cancer UMR_A 1341, UMR_S 1317, et à été financé par la Ligue contre le Cancer Comité Départemental 35, Comité Départemental 72, Comité Départemental 85

Résumé :

Le cancer du pancréas représente un véritable problème de santé publique, bien que son incidence ne soit pas la plus élevée, son taux de mortalité est très important (Sung et al., 2021). La cachexie cancéreuse, très présente dans ce type de cancer, participe grandement à la mortalité liée au cancer du pancréas. Elle se définit par un syndrome multifactoriel, caractérisé par une importante perte de poids incontrôlée, causant une perte de la masse musculaire et grasse, des altérations du métabolisme, des troubles de l'appétit ainsi qu'une importante inflammation systémique (K. Fearon et al., 2011; Baracos et al., 2018). Ainsi, ce syndrome nécessite une prise en charge spécialisée, comprenant des traitements pharmacologiques, un suivi nutritionnel ainsi que de l'AP. L'AP possède de nombreux effets bénéfiques dans la prise en charge du cancer. Bien que le cancer du pancréas et sa cachexie associée présentent des caractéristiques spécifiques rendant sa gestion difficile, l'AP semble pouvoir préserver les capacités physiques des patients et contribuer à la diminution de la cachexie (Grande et al., 2021; Tsitkanou et al., 2022; Bordignon et al., 2022). Cependant, une AP trop intense pourrait entraîner des effets délétères. Dans ce contexte, l'objectif de cette étude est d'étudier les effets de deux modalités d'AP aérobies sur le développement du cancer du pancréas et de sa cachexie associée dans un modèle murin.

Pour cette étude, nous avons eu recours à des souris C57BL/6J mâles, âgées de huit semaines, sur lesquelles nous avons injecté en sous-cutanée, sur le flanc, des cellules UN-KC-6141 du cancer du pancréas ou du PBS pour les souris saines. Après l'injection, les souris ont ensuite été réparties en

quatre groupes : (1) Souris Saines, (2) souris Cancer Contrôle inactive (CaCTL), (3) souris Cancer réalisant de l'AP volontaire sur roue (CaVWR), (4) souris Cancer réalisant un entraînement sur Tapis Roulant (CaTR). Afin d'évaluer l'effet de ces deux modalités sur la cachexie, la croissance tumorale, le poids et la consommation alimentaire des souris ont été monitorés tout au long du programme. À la fin du protocole, différents tissus ont été prélevés et analysés, incluant le tissu adipeux, le muscle gastrocnémien et le foie.

Les résultats obtenus au cours de cette étude nous montrent que les deux modalités d'exercice n'induisent pas les mêmes bénéfices sur le cancer du pancréas et la cachexie associée. La pratique d'AP volontaire sur roue a permis de ralentir la croissance tumorale ainsi que la cachexie à travers la protection de la perte de masse musculaire, ainsi qu'un maintien dans le comportement de la prise alimentaire. Malgré cela, la roue n'a pas permis de contrer la perte de masse du tissu adipeux des souris, ni l'inflammation induite par le cancer. L'entraînement sur tapis roulant apparaît comme moins bénéfique sur la cachexie cancéreuse, en effet, il n'a pas permis de ralentir la croissance tumorale et a accentué la perte de poids, participant grandement à l'exacerbation de la cachexie.

Ces résultats nous démontrent l'importance d'évaluer l'effet de différents paramètres d'exercice dans le cas de cancer avancé et cachectique. Il semble y avoir un seuil d'intensité à ne pas dépasser afin de ne pas aggraver la cachexie cancéreuse. Davantage de recherches sont alors nécessaires pour améliorer les connaissances sur la pratique d'AP et la cachexie, afin d'établir des recommandations précises pour les patients.

Investigating Exercise Interventions for Cancer cachexia: Insights from a Preclinical Model of Pancreatic Tumor-Bearing Mice.

Cindy Richard¹, Arthur Dieumegard¹, Luz Lefeuvre-Orfila¹, Brice Martin¹, Laurent Rouvière², Stéphane Servais³, Manuel Vlach⁴, Gaëlle Angenard⁴, Catherine Ribault⁴, Anne Corlu⁴, Pascal Loyer⁴, Amélie Rébillard^{1,5}

1. Movement, Sport, and Health Sciences Laboratory, EA 7470, Université Rennes 2, ENS Rennes, 35170 Bruz, France.

2. CNRS, IRMAR (Institut de Recherche Mathématique de Rennes) - UMR 6625 - Université Rennes 2, 35000 Rennes, France.

3. Inserm UMR1069, Niche Nutrition Cancer & Oxidative Metabolism, Université de Tours, Tours.

4.INSERM, Univ Rennes, INRAE, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer) UMR_A 1341, UMR_S 1317, F-35000 Rennes, France.

5. Institut Universitaire de France (IUF)

Corresponding authors:

Pr. Amélie Rebillard

Movement, Sport, and Health Sciences Laboratory, EA 7470

Campus de Ker Lann

Avenue Robert Schuman

35170 Bruz

FRANCE

Tel : +33 2 90 09 15 87

Email : amelie.rebillard@univ-rennes2.fr

Running title: Exercise, cachexia and pancreatic cancer

ABSTRACT

Background : While a growing body of evidence supports the benefits of exercise for cancer patients, its impact on advanced cancers, such as pancreatic cancer, remains relatively unexplored. Cachexia, characterized by progressive muscle wasting and associated weight loss, affects over 80% of pancreatic cancer patients. In our study, we employed pancreatic tumor bearing mice to investigate whether voluntary wheel running (VWR) or treadmill running (TR) could mitigate the development and progression of cancer-induced cachexia.

Methods : Seventy-five eight-week-old male C57BL/6J mice were subcutaneous injected with UN-KC-6141 pancreatic cancer cells and divided into three groups: inactive (n=29), engaged in VWR (n=21), or subjected to TR (n=25). Nineteen mice injected with PBS were used as

Healthy mice. All animals included in this set of experiments were euthanized thirty three days after injection. Blood, tumor, liver, skeletal muscles, and adipose tissues were collected and analyzed.

Results : The main results reveal that (1) VWR slows down tumor growth and delays pancreatic cancer cachexia (CC), mainly through skeletal muscle protection, (2) VWR has no effect on adipose tissue loss, inflammation and liver alterations, (3) these effects can be attributed to the specific type of exercise, as TR does not produce the same result. Indeed, TR has no impact on tumor growth, and aggravates weight loss and the severity of cachexia in mice carrying the pancreatic tumor UN-KC6141, notably by exacerbating the loss of adipose tissue.

Conclusion : These findings underscore the importance of exploring diverse approaches of exercise to develop more effective strategies for patients. In conjunction with future studies, these results will contribute to refining exercise recommendations for patients with advanced cancer.

Keywords : exercise; cancer cachexia; pancreatic cancer; skeletal muscle; metabolism.

BRIEF SUMMARY

This study examines the impact of voluntary wheel running (VWR) or treadmill running (TR) on pancreatic cancer-induced cachexia in a preclinical mouse model. 75 male C57BL/6J mice were injected with pancreatic cancer cells and divided into 3 groups: inactive, engaged in VWR, or subjected to TR. The results show that VWR delays the development of cachexia through skeletal muscle protection and hepatic glucose metabolism rewiring but does not prevent fat loss and liver alterations. In contrast, TR has no effect on tumor growth and worsens weight loss and cachexia severity by accelerating adipose tissue loss. These findings highlight the need to investigate different exercise approaches to create more effective strategies for patients.

INTRODUCTION

Pancreatic cancer poses a significant and growing health challenge, characterized by a high mortality rate [1]. A major contributing factor to this grim prognosis is cancer cachexia (CC), which affects over 80% of pancreatic cancer patients [2]. CC involves progressive and involuntary weight loss due to the depletion of muscle mass and/or adipose tissue, along with altered metabolism and inflammation [3,4]. This condition leads to reduced treatment efficacy and decreased overall survival [3,4]. To counteract CC progression, a multimodal approach involving pharmacological treatments, nutritional management, and exercise is increasingly

recommended [5–7]. Exercise is known to maintain or enhance fitness levels in individuals with early-stage cancer [8]. However, patients experiencing CC have unique characteristics that may impact the outcomes of exercise interventions. While recent studies suggest that exercise might aid in preserving physical function or slowing its decline in CC patients [9,10], the demanding nature of exercise programs could exacerbate fatigue and weight loss due to increased energy expenditure (EE) [11]. Concerns regarding exacerbating weight loss often deter the prescription of exercise to CC patients, thus limiting opportunities to investigate its effects in this population [12,13].

Studying the effects of exercise on the development of CC and identifying the associated mechanisms is essential to improving the management of pancreatic cancer patients. Preclinical studies, mostly performed in colon cancer models (C26) have demonstrated exercise potential to mitigate adverse effects of CC [14–17]. However, the C26 model poorly represents the alterations observed in pancreatic cancer patients.

Therefore, this study aimed to evaluate the impact of two different types of aerobic exercise; voluntary wheel running (VWR) or treadmill running (TR) on cachexia features in immunocompetent mice bearing pancreatic tumors.

MATERIAL AND METHODS

Cell culture

The pancreatic adenocarcinoma UN-KC-6141 cell line derived from a *Kras*G12D;*Pdx1*-Cre (KC) mouse was obtained from Pr. S. K. Batra [18]. Cells were cultured in RPMI 1640 1X medium (Gibco, Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum under humidified conditions with 5% CO₂ at 37°C.

Animal Model

Animal experiments were approved by the Ethics Committee for Animal Experimentation (n°23634) in accordance with the recommendations of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Institutes of Health Publication No. 85-23, Revised 1996). They were conducted at the M2S laboratory animal facility (n°A3504734) and at ARCHE-BIOSIT UMS 34380 (n°B3523840) according to European Community ethical standards (Directive 86/609/EEC).

94 8-week-old male C57BL6/J mice (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France and Envigo, Gannat, France) were housed under standard laboratory conditions and maintained on a 12-

hour/12-hour dark-light cycle in a temperature- and humidity-controlled environment. Mice received either a subcutaneous injection of 1×10^6 UN-KC-6141 cells (n=75) or PBS (Healthy mice (n=19)). 9 days after injection, tumor-bearing mice were divided into the following groups: Cancer control (CaCTL, n=29), VWR (CaVWR, n=21), or TR (CaTR, n=25).

Mice were monitored daily for body weight, food intake, and tumor size using sliding calipers. Tumor volume was calculated using the formula: length*width*height*0.5236 (expressed in mm^3). Body composition and energy metabolism were assessed at specified intervals (days 8, 20, 31) and from days 24 to 27 post-cancer induction. All animals were euthanized 34 days after cell injection, and tissues were collected for further analysis.

Aerobic exercise

CaVWR mice had unrestricted access to a running wheel (Intellibio, France), with their daily distances calculated and recorded each day. To ensure precise measurements for each mouse, all animals in the study were housed individually to prevent bias.

CaTR mice exercised on a treadmill (Ugo Basile, Gemonio, Italy) five days a week. The running sessions gradually increased in intensity and duration, eventually reaching 16 m/min for 40 minutes at a 10% incline.

Forelimb muscle grip strength

Grip strength was assessed using a grip strength meter (Ugo Basile, Gemonio, Italy). The maximum force exerted was recorded over three trials per animal, and the mean value was calculated.

Body composition

Body composition (lean tissue, fat, and fluid) was measured using Bruker's Minispec Whole Body Composition Analyzer on days 8, 20, and 30 at fixed times.

Dietary behavior, exercise and energy expenditure

Using a Promethion Core® respirometry cage, we measured feeding behavior, locomotion, and energy expenditure (EE), with EE calculated using the Weir equation [19]. Resting metabolic rate was approximated from the mean EE during the least active 30-minute period. Six mice per group were individually housed in these cages for 4 days (days 24 to 27 post-cancer induction).

Degree of pancreatic-cancer induced cachexia severity

CC severity was categorized based on final body weight (excluding tumor mass), gastrocnemius mass, and epididymal adipose tissue mass. Categories were defined as none, mild, moderate, or severe, based on standard deviations from Healthy mice values [20].

Immunohistochemical analysis

Gastrocnemius muscle and adipose tissue samples were fixed in 4% formalin and embedded in paraffin. 4 µm cross-sections were obtained using a LEICA microtome and mounted on glass slides.

To assess the diameter of *gastrocnemius* muscle fibers, sections were labeled with an anti-wheat germ agglutinin (WGA) antibody (CF 640R WGA conjugates 1 mg; dilution at 1/50).

To assess adipocyte characteristics and browning, sections of epididymal adipose tissue were stained respectively with Hematoxylin, Eosin and Natural Saffron (HES) or Anti-Uncoupling Protein 1 (UCP1) antibody (UCP1, Abcam, ab10983; dilution at 1/500). Analysis was performed using ImageJ (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

RNA extraction and RT-qPCR

RNA was extracted from tissue samples (*gastrocnemius*, liver) using Trizol reagent (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA). RNA concentration and quality were assessed, and reverse transcription was performed on 1 µg of total RNA. Real-time PCR was conducted with SybrGreen Supermix (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) and specific primers (supplemental data), normalized to reference genes (RPL4, RPL19, HPRT1), and analyzed using the $\Delta\Delta C_t$ method.

Western Blot Analyses

Gastrocnemius muscles were lysed, and protein concentration was determined. Proteins were separated by SDS-PAGE, transferred to nitrocellulose membranes (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), and incubated with primary and secondary antibodies (supplemental data). Bands were visualized using the Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA) and quantified with ImageJ (U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA), normalized to HSC70 and the average of the CaCTL group.

Enzyme-linked immunosorbent assay

Plasma IL-6 levels were measured using a specific ELISA kit (LEGEND MAX™ Mouse IL-6 ELISA Kit, BioLegend). Plasma samples were added to wells with primary antibodies, followed by detection antibody and substrate solution. Optical density was measured at 450 nm.

Statistical analyses

Data were analyzed using GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Results are presented as mean \pm standard deviation (SD). After testing for normality, one-way ANOVA or Kruskal-Wallis tests were used, followed by post hoc tests. Significance was set at 0.05. Longitudinal studies used mixed linear models to account for fixed and random effects, examining group-level differences over time and addressing non-independence. The means of the Healthy, CaVWR, and CaTR groups were each compared exclusively to the mean of the CaCTL group.

RESULTS

VWR slows pancreatic tumor growth and reduces weight loss.

At day 31, CaVWR mice exhibited slower tumor growth ($635.48 \pm 354.68 \text{ mm}^3$) compared to CaCTL mice ($875.82 \pm 433.67 \text{ mm}^3$, $p=0.0313$) (Figure 1A), indicating a slight protective impact of VWR on tumor growth. Daily monitoring showed a modest increase in weight in CaCTL mice ($+0.34 \pm 6.02\%$) compared to Healthy mice ($+8.13 \pm 4.35\%$, $p<0.0001$); voluntary wheel running reduced this difference ($+4.78 \pm 5.36\%$, $p=0.0375$) (Figure 1B). Body composition assessed on days 8, 20, and 30, showed that a reduction in fat mass was evident as early as day 20 in CaCTL mice ($-8.65 \pm 8.36\%$) compared to Healthy mice ($+2.22 \pm 5.70\%$, $p=0.0264$), whereas lean mass was similar at this time (CaCTL: $+2.60 \pm 2.48$; Healthy: $+2.63 \pm 1.75$, $p>0.99$) (Figure 1C). By day 30, CaCTL mice still exhibited significantly reduced body fat ($-6.43 \pm 10.25\%$) and lean body mass ($+3.47 \pm 3.95\%$) compared with Healthy mice ($+6.69 \pm 7.59\%$, $p=0.0040$ and $+5.26 \pm 2.38\%$, $p=0.3838$, respectively) (Figure 1C). These observations suggest that the decline in fat mass preceded any significant decrease in lean mass. VWR did not significantly alter fat mass loss ($-15.35 \pm 9.57\%$, $p=0.0896$) but increased the percentage of lean body mass from day 8 to day 30 ($+8.30 \pm 3.87\%$, $p=0.0115$) compared to CaCTL mice (Figure 1C), suggesting a protective role on lean mass without impacting fat mass.

At day 30, fluid accumulation was higher in CaCTL mice ($+21.51 \pm 22.47\%$) compared to Healthy mice ($+2.93 \pm 8.17\%$, $p=0.0247$). VWR did not significantly reduce fluid accumulation ($+8.67 \pm 11.06\%$, $p=0.1097$) (Figure 1C).

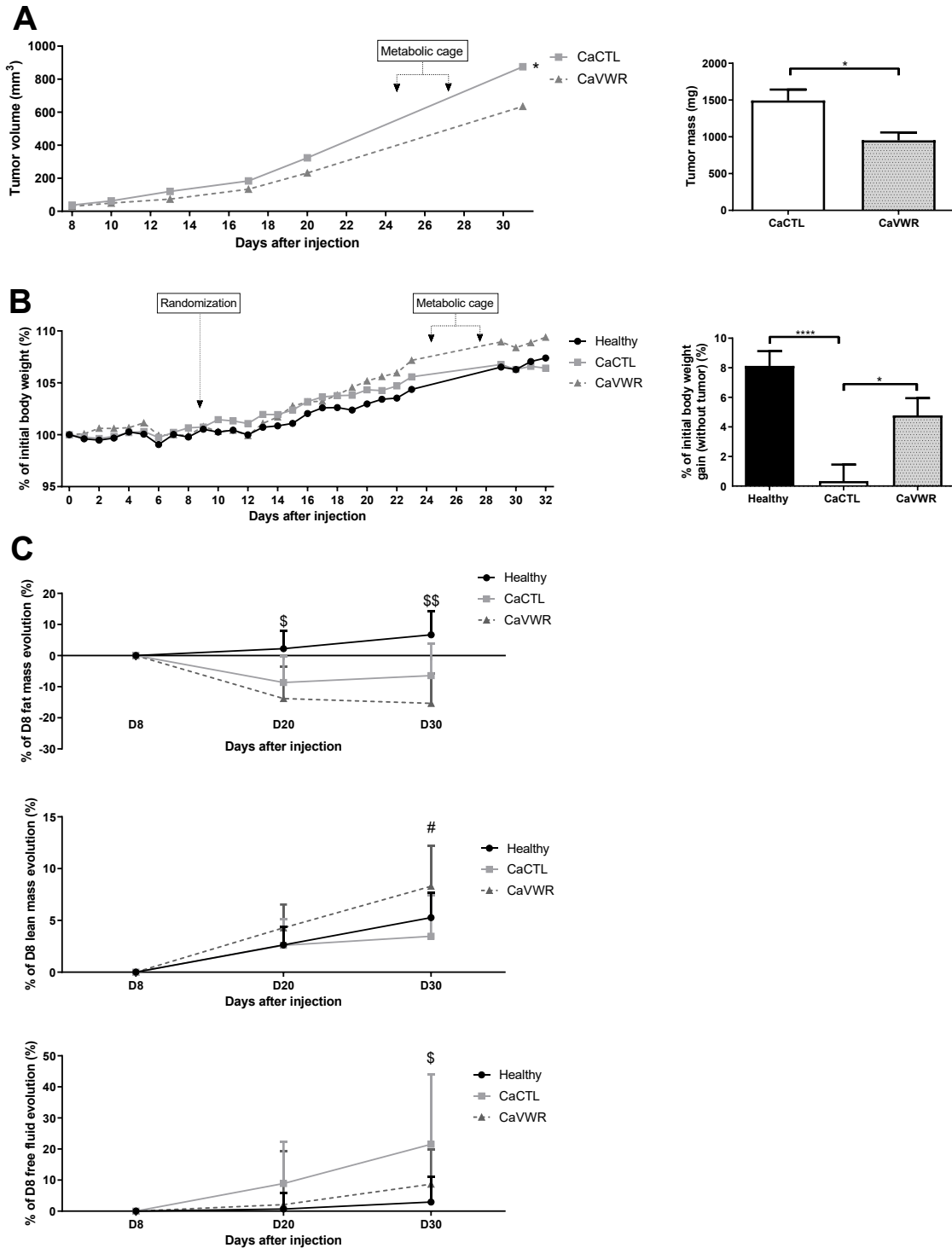


FIGURE 1 : VWR slows pancreatic tumor growth and reduces body weight loss. (A) Tumor volume evolution (mm³) and tumor mass (mg); (B) Body weight evolution as a percentage of initial body weight (%) and percentage gain of initial body weight excluding tumor mass (%); (C) Body composition changes as percentages of day 8 fat

mass, lean mass, and free fluid evolution (%). Data are presented as mean \pm SEM. * p <0.05; ** p <0.01; *** p <0.001; **** p <0.0001; # p <0.05 between CaCTL and CaVWR; \$ p <0.05 between CaCTL and Healthy; \$\$ p <0.01 between CaCTL and Healthy.

VWR preserves mice's mobility and reinstates their feeding behavior.

CaCTL mice had compromised mobility, as indicated by reduced locomotion (night: 68.49 ± 26.13 m; day: 17.14 ± 2.99 m, $p=0.0002$) and slower pace (night: 0.0212 ± 0.0037 m/s ; day: 0.0195 ± 0.0027 m/s) compared to Healthy mice (night: 159.13 ± 31.88 m, $p=0.0002$; day: 42.21 ± 10.41 m, $p=0.0107$ and night: 0.0272 ± 0.0018 m/s, $p=0.0046$; day: 0.0236 ± 0.0027 m/s, $p=0.0224$, respectively) (Figure 2A). Resting EE was elevated in CaCTL mice (0.41 ± 0.02 kcal/hr) (Healthy : 0.31 ± 0.10 kcal/hr, $p=0.0506$), confirming increased catabolism, with no mitigation or enhancement by VWR (CaVWR: 0.42 ± 0.07 kcal/hr, $p=0.9986$) (Figure 2B). CaVWR mice had consistent exercise on the wheel, covering 3.10 ± 1.44 km at night and 0.42 ± 0.24 km during the day at average speeds of 0.28 ± 0.03 m/s and 0.22 ± 0.03 m/s (Figures 2C). CaVWR mice exhibited comparable cage movement (CaVWR : night: 79.36 ± 19.97 m; day: 27.86 ± 10.08 m; CaCTL : night: 68.49 ± 26.13 m; day: 17.14 ± 2.99 m), but tended to increase speed at night (CaVWR: 0.0249 ± 0.0022 m/s; CaCTL: 0.0212 ± 0.0037 m/s, $p=0.0810$) (Figures 2A). These results confirm that CaVWR mice have higher total levels of physical activity (PA) than CaCTL mice despite cancer growth.

Food consumption was similar between CaCTL and Healthy mice, with no significant change due to VWR (Figure 2D). However, during night time, CaCTL mice showed decreased food intakes (20.70 ± 7.46 N) and increased amount per intake (0.14 ± 0.05 g) compared to Healthy mice (29.42 ± 4.01 N, $p=0.0415$; 0.10 ± 0.01 g, $p=0.0184$, respectively) (Figures 2D). VWR restored feeding behavior, increasing food intakes (30.00 ± 5.07 N, $p=0.0374$) and reducing amount per intake (0.10 ± 0.01 g, $p=0.0420$) to levels similar to Healthy mice (Figures 2D). Sleep duration did not differ across groups (Figure 2E).

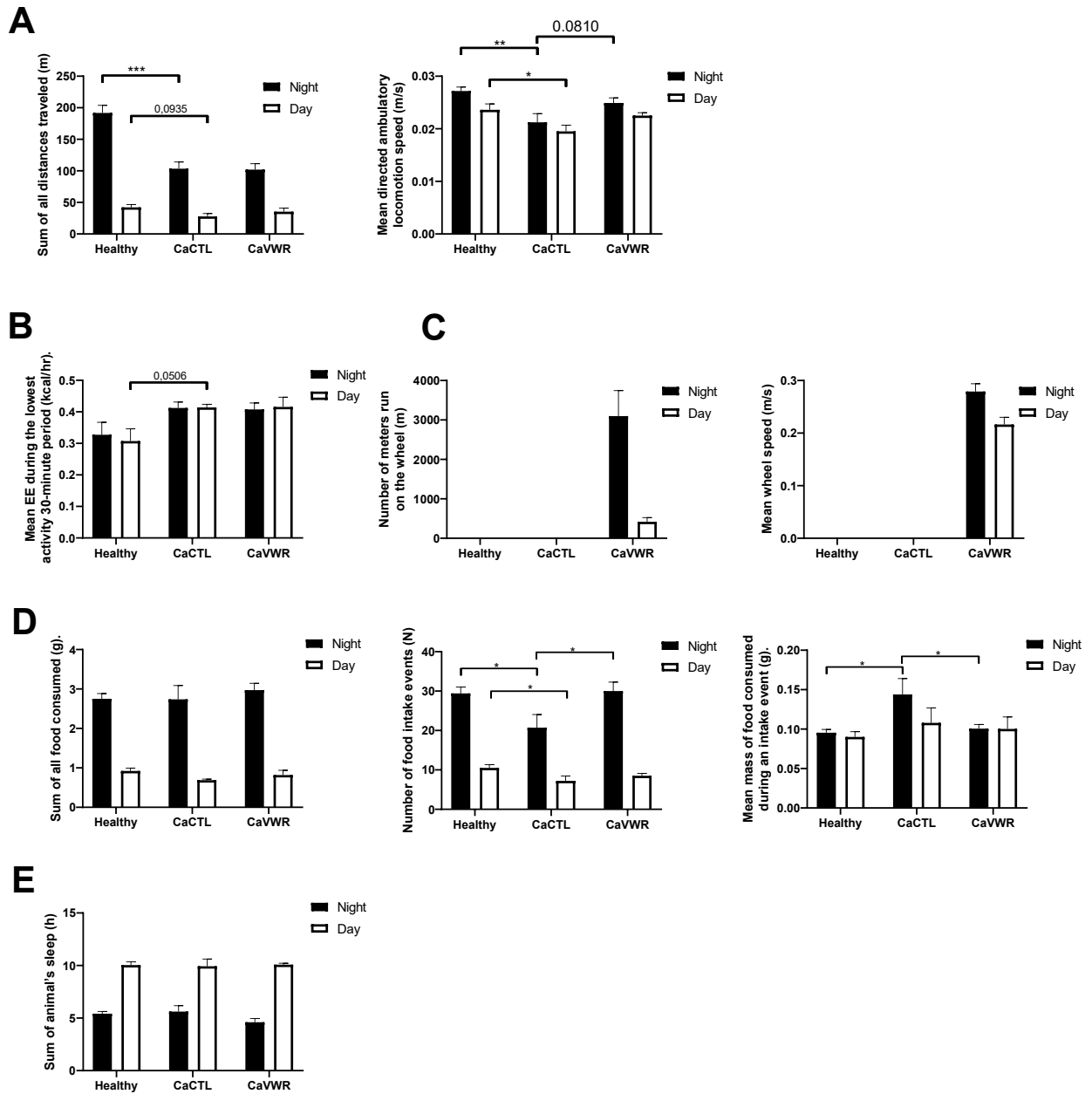


FIGURE 2 : VWR preserves the mobility of mice and reinstates their feeding behavior. (A) Total distance traveled in the cage during day and night (m) and average ambulatory locomotion speed in the cage (m/s); (B) Average EE during the 30-minute period of lowest activity, reflecting the resting metabolic rate (kcal/h) for day and night; (C) Distance traveled on the wheel during day and night (m) and average wheel speed (m/s); (D) Total food consumed (g), number of feeding events, and average food intake per event (g) during day and night; (E) Total sleep duration during day and night (h). Data are presented as mean \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

VWR protects against cancer-induced skeletal muscle atrophy.

CaCTL mice exhibited atrophied *gastrocnemius* (128.01 ± 21.54 mg), *soleus* (6.74 ± 1.25 mg), and cardiac (111.7 ± 11.23 mg) muscles compared to Healthy mice (149.6 ± 10.5 mg, $p=0.0003$; 7.4 ± 0.7 mg, $p=0.0506$ and 125.4 ± 11.05 mg, $p=0.0010$, respectively) (Figure 3A). VWR counteracted this atrophy by increasing the mass of *gastrocnemius* (149.58 ± 17.60 mg, $p=0.0006$), *soleus* (8.21 ± 0.99 mg, $p<0.0001$), and cardiac (121.6 ± 13.08 mg, $p=0.0268$) muscles (Figure 3A). *Gastrocnemius* fiber diameter decreased in CaCTL mice (816.28 ± 182.36 μm^2) compared to Healthy mice (971.23 ± 63.10 μm^2 , $p=0.0042$), but was restored by VWR (940.25 ± 119.17 μm^2 , $p=0.0508$) (Figure 3B). These findings highlight VWR's positive effect on muscle mass in pancreatic cancer. Markers of protein synthesis, proteolysis, and autophagy were measured to understand the protective mechanism. P-AKT/AKT expression was consistent, suggesting no modulation within the synthesis pathway in the *gastrocnemius* muscle (Figure 3C). While Trim63 (1.25 ± 0.26 AU) and 4EBP1 (1.20 ± 0.40 AU) gene expression was similar between CaCTL and Healthy mice (1 ± 0.19 AU and 1 ± 0.21 AU, respectively), Fbox32 (2.50 ± 0.89 AU) and LC3B (1.21 ± 0.21 AU) expressions were elevated in CaCTL mice compared to Healthy mice (1 ± 0.27 AU, $p=0.0006$ and 1 ± 0.13 AU, $p=0.0315$, respectively) (Figure 3D). VWR reduced expression of Fbox32 (1.22 ± 0.73 AU, $p=0.0006$), Trim63 (0.69 ± 0.33 AU, $p=0.0003$), 4EBP1 (0.80 ± 0.26 AU, $p=0.0071$), and LC3B (1.00 ± 0.22 AU, $p=0.0150$), mitigating protein degradation and autophagy activation in the *gastrocnemius* muscle (Figure 3D).

CaCTL mice exhibited reduced upper limb strength (119.45 ± 5.02 g) compared to Healthy mice (128.86 ± 6.49 g, $p=0.0008$). VWR did not improve this decline (118.99 ± 5.82 g, $p=0.9683$) (Figure 3E). These results indicate that while VWR protects skeletal muscle from atrophy, it does not impact muscle strength loss. The efficacy of VWR in mitigating cancer-induced cachexia was further confirmed by assessing cachexia severity. CaCTL mice were mainly categorized as having mild (11/29) or severe (9/29) cachexia. In contrast, CaVWR mice showed no (7/21) or mild (7/21) cachexia (Figure 3F). Thus, VWR is an effective strategy for delaying CC by safeguarding skeletal muscle from atrophy without impacting muscle strength. A correlation is visible between *gastrocnemius* muscle mass and tumor mass in CaVWR ($R=-0.4930$), indicating that the protective effect of VWR on skeletal muscle is dependent of the tumor growth (Figure 3G).

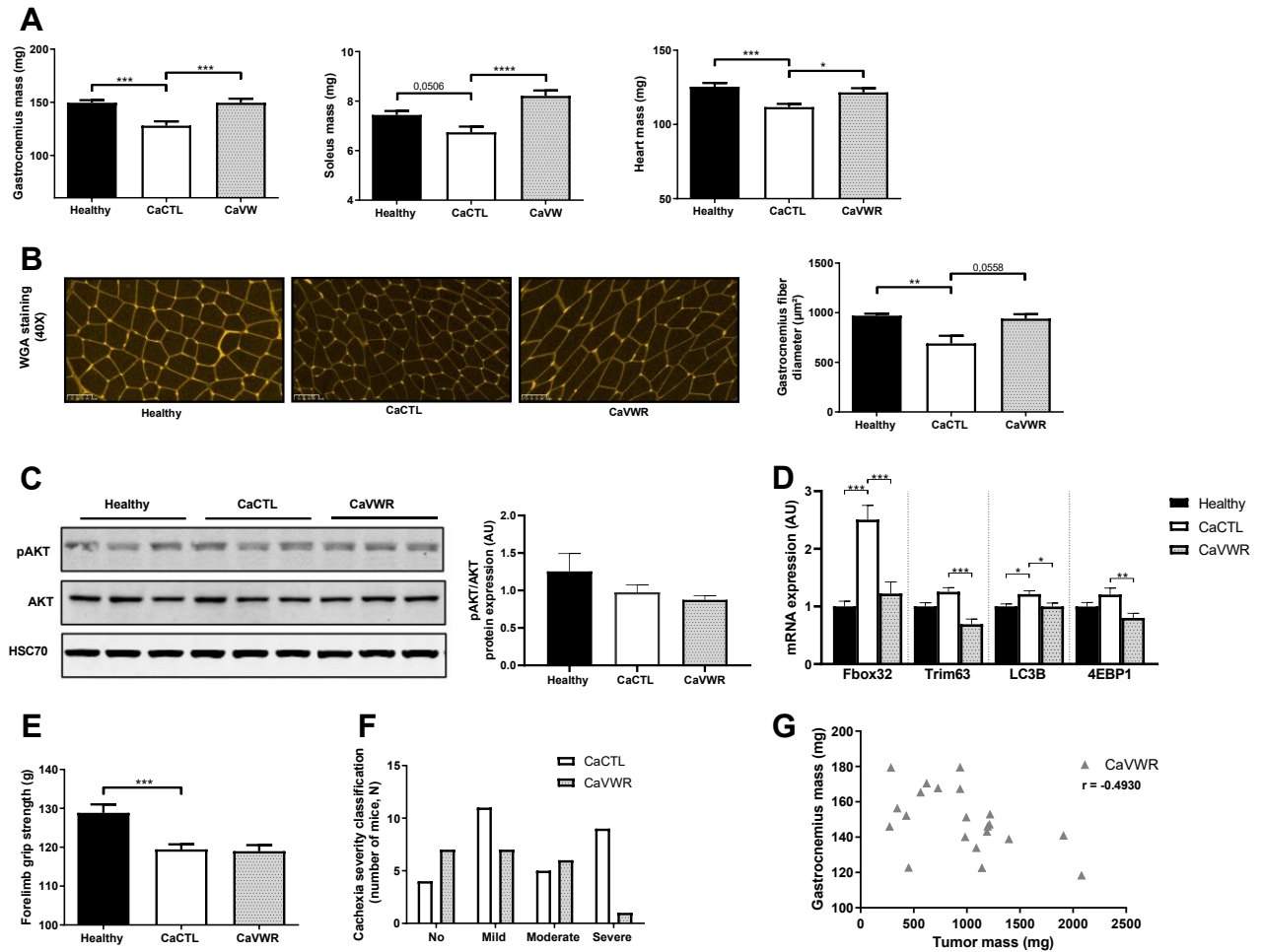


FIGURE 3 : VWR confers protection against cancer-induced skeletal muscle atrophy. (A) Muscle mass, including *gastrocnemius* muscle mass (mg), *soleus* muscle mass (mg), and heart muscle mass (mg); (B) Representative WGA-stained images of *gastrocnemius* muscle and *gastrocnemius* muscle fiber diameter (μm^2); (C) Representative western blot images and quantification of p-AKT/AKT protein expression in *gastrocnemius* (AU); (D) RNAm expression of Fbox32, Trim63, 4EBP1, and LC3B in *gastrocnemius* (AU); (E) Forelimb strength (g); (F) Cachexia severity classified as "none, mild, moderate, or severe" based on final body weight without tumor mass, *gastrocnemius* mass, and epididymal adipose tissue mass. (G) correlation between *gastrocnemius* mass and tumor mass in the CaVWR group. Data are presented as mean \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

VWR does not mitigate the loss of adipose tissue in pancreatic tumor bearing mice.

CaCTL mice had lower epididymal adipose tissue mass (199.85 ± 108.14 mg) and epididymal adipocyte size (1268.04 ± 907.48 μm^2) compared to Healthy mice (292.7 ± 88.5 mg, $p = 0.0020$ and 3996.27 ± 879.67 μm^2 , $p = 0.0004$, respectively) (Figures 4A, 4B). Furthermore, CaCTL mice exhibited higher expression of UCP1, a browning marker, in comparison to Healthy mice (Figures 4C). VWR did not influence the reduction in adipose tissue mass (192.69 ± 64.50

mg/g, $p=0.9945$) or adipocyte diameter ($2895.41 \pm 876.74 \mu\text{m}^2$, $p=0.5223$) (Figures 4A, 4B), but it decreased UCP1 expression (Figure 4C).

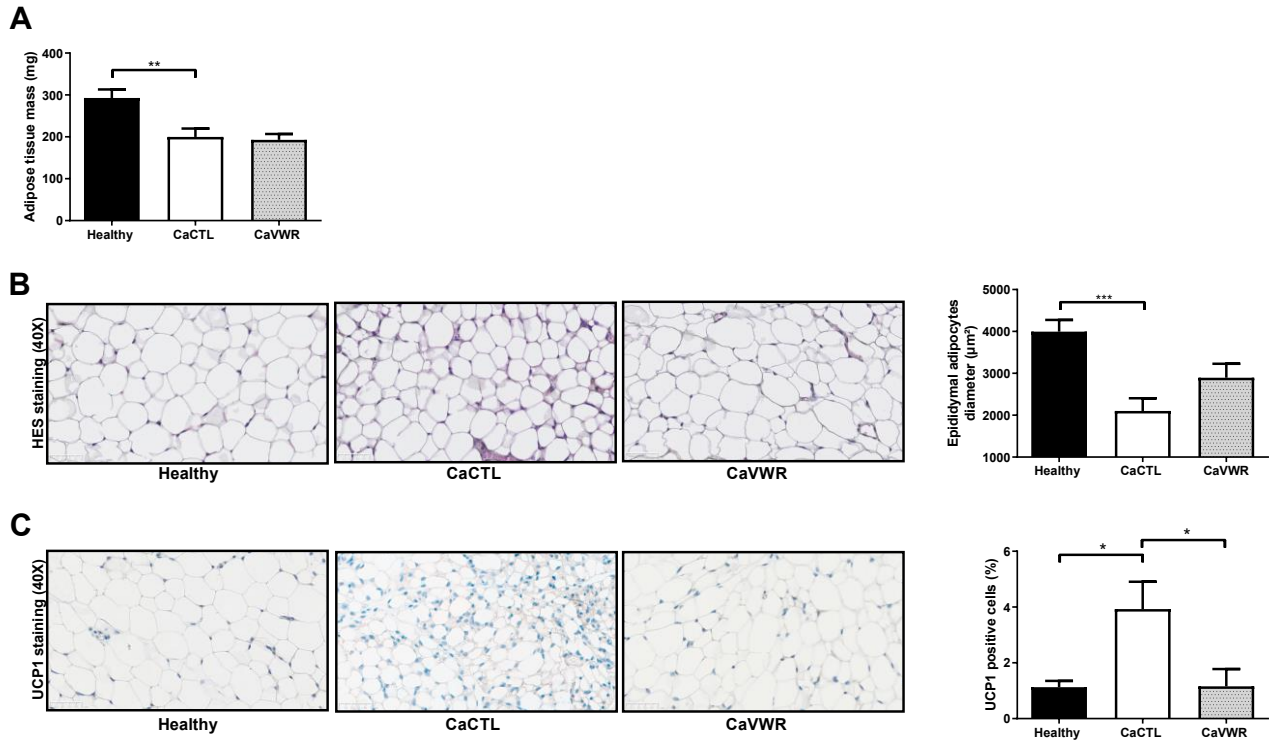


FIGURE 4 : VWR does not mitigate the loss of adipose tissue. (A) Epididymal adipose tissue mass (mg); (B) Representative HES-stained images of epididymal adipocytes and epididymal adipocyte diameter (μm^2); (C) Representative images of UCP1 staining in epididymal adipocytes and percentage of UCP1-positive cells (%). Data are presented as mean \pm SEM. * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$.

VWR does not reduce inflammation and hepatic alterations in pancreatic tumor bearing mice.

CaCTL mice showed increased spleen mass ($136.57 \text{ mg} \pm 38.08 \text{ mg}$) and elevated systemic IL-6 levels ($35.58 \pm 19.41 \text{ pg/mL}$) compared to Healthy mice ($67.1 \pm 7.8 \text{ mg}$, $p<0.0001$ and $10.68 \pm 4.20 \text{ pg/mL}$, $p=0.0007$, respectively) (Figure 5A, 5B) indicating heightened inflammation in response to cancer growth. VWR did not appear to impact inflammation, with spleen mass ($126.58 \pm 21.72 \text{ mg}$, $p=0.3638$) and systemic IL-6 levels ($32.04 \pm 19.17 \text{ pg/mL}$, $p>0.99$) similar to those of CaCTL mice (Figure 5A, 5B).

UN-KC-6141 cell inoculation did not modulate liver mass (CaCTL: $1157.55 \pm 155.88 \text{ mg}$; Healthy: $1130.6 \pm 124.1 \text{ mg}$, $p=0.7608$) (Figure 5C). However, CaCTL mice exhibited elevated hepatic mRNA levels of haptoglobin ($3.99 \pm 1.80 \text{ AU}$), fibrinogen ($2.49 \pm 0.89 \text{ AU}$), C3 ($1.88 \pm 0.52 \text{ AU}$), and *pla2g7* ($3.91 \pm 1.78 \text{ AU}$) compared to Healthy mice (haptoglobin: 1.00 ± 0.59

AU, $p < 0.0001$; fibrinogen: 1.00 ± 0.43 AU, $p = 0.0003$; C3: 1.00 ± 0.25 AU, $p = 0.0003$; and *pla2g7*: 1.00 ± 0.86 AU, $p < 0.0001$) further confirming the chronic inflammation occurring during CC progression (Figure 5D). VWR did not significantly affect hepatic mass (CaVWR: 1155.37 ± 141.44 mg, $p = 0.9980$) (Figure 6C) or the expression levels of targeted transcripts (haptoglobin: 2.47 ± 1.21 AU, $p = 0.3554$; fibrinogen: 1.92 ± 0.81 AU, $p = 0.5782$; C3: 1.50 ± 0.46 AU, $p = 0.3731$; *pla2g7*: 2.07 ± 0.99 AU, $p = 0.1497$) (Figure 5D). Additionally, CaCTL mice exhibited increased mitochondrial lipid content, specifically cardiolipins (6.23 ± 2.27 $\mu\text{g} \cdot \mu\text{g prot}^{-1}$) compared to Healthy mice (4.08 ± 0.91 $\mu\text{g} \cdot \mu\text{g prot}^{-1}$, $p = 0.0447$), which VWR did not reverse (6.23 ± 2.20 $\mu\text{g} \cdot \mu\text{g prot}^{-1}$, $p = 0.9914$) (Figure 5E).

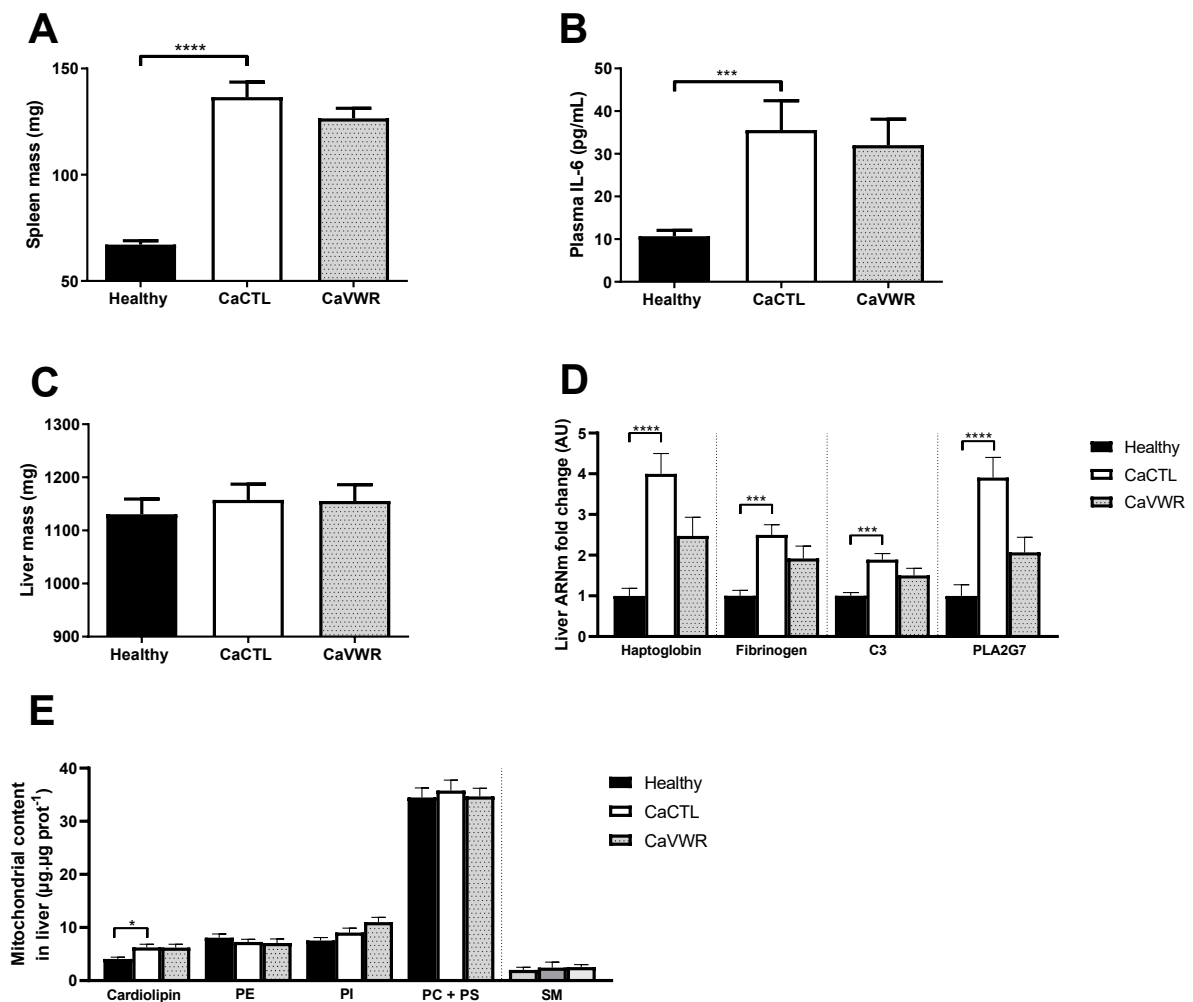


FIGURE 5 : VWR does not reduce inflammation. (A) Spleen mass (mg); (B) Plasma IL-6 levels (pg/mL); (C) Liver mass (mg); (D) mRNA expression of haptoglobin, fibrinogen, C3, and *pla2g7* in the liver (AU); (E) Mitochondrial lipid content in the liver ($\mu\text{g}/\mu\text{g protein}$). Data are presented as mean \pm SEM. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

Given the partial benefits of VWR in CC associated with pancreatic tumor, we next explored whether TR, a structured and planned aerobic exercise, might yield more favorable results.

TR training did not impede tumor growth and exacerbated pancreatic cancer-induced weight loss.

C57BL6/J mice underwent TR training five days a week for 23 days, averaging 0.56 ± 0.1 km daily. Tumor volume and weight in CaTR mice (1459.60 ± 829.46 mg) were similar to those in CaCTL mice (1494.85 ± 797.22 mg, $p=0.7964$), indicating no protective effect of TR on tumor growth (Figure 6A). CaTR mice experienced significant weight loss ($-3.81 \pm 7.68\%$ between D0 and D33) compared to CaCTL mice ($0.34 \pm 6.02\%$, $p=0.0100$), indicating a detrimental impact of TR (Figure 6B). Although TR mice showed a non-significant reduction in epididymal adipose tissue mass (123.6 ± 194.0 mg) compared to CaCTL mice (158.7 ± 241 mg, $p=0.1321$) (Figure 6C), body composition analysis at the end of the study revealed greater fat mass loss in CaTR mice (day 30: $-17.15 \pm 12.50\%$) than in CaCTL mice (day 30: $-6.43 \pm 10.25\%$, $p=0.0272$) (Figure 6E). In parallel, CaTR mice exhibited similar masses for *gastrocnemius* (130.43 ± 19.28 mg), *soleus* (6.59 ± 0.97 mg), and cardiac (110.1 ± 16.11 mg) muscles compared to CaCTL mice (128.01 ± 21.54 mg, $p=0.7964$; 6.74 ± 1.25 mg, $p=0.6250$ and 111.7 ± 11.23 mg, $p=0.1413$, respectively) (Figure 6D). Likewise, body composition analysis reported similar lean body mass and body fluids between the two groups (Figure 6E). Overall, these results indicate that the proposed TR exacerbates weight loss with no discernible impact on muscle mass development but has a negative effect on adipose tissue.

The majority of CaTR mice exhibited moderate (10/25) or severe (11/25) cachexia, with a few showing no cachexia (2/25) or mild cachexia (2/25), in contrast to CaCTL mice (Figure 6F). These findings suggest that TR exacerbates weight loss and cachexia severity without affecting muscle mass or tumor growth in pancreatic tumor-bearing mice.

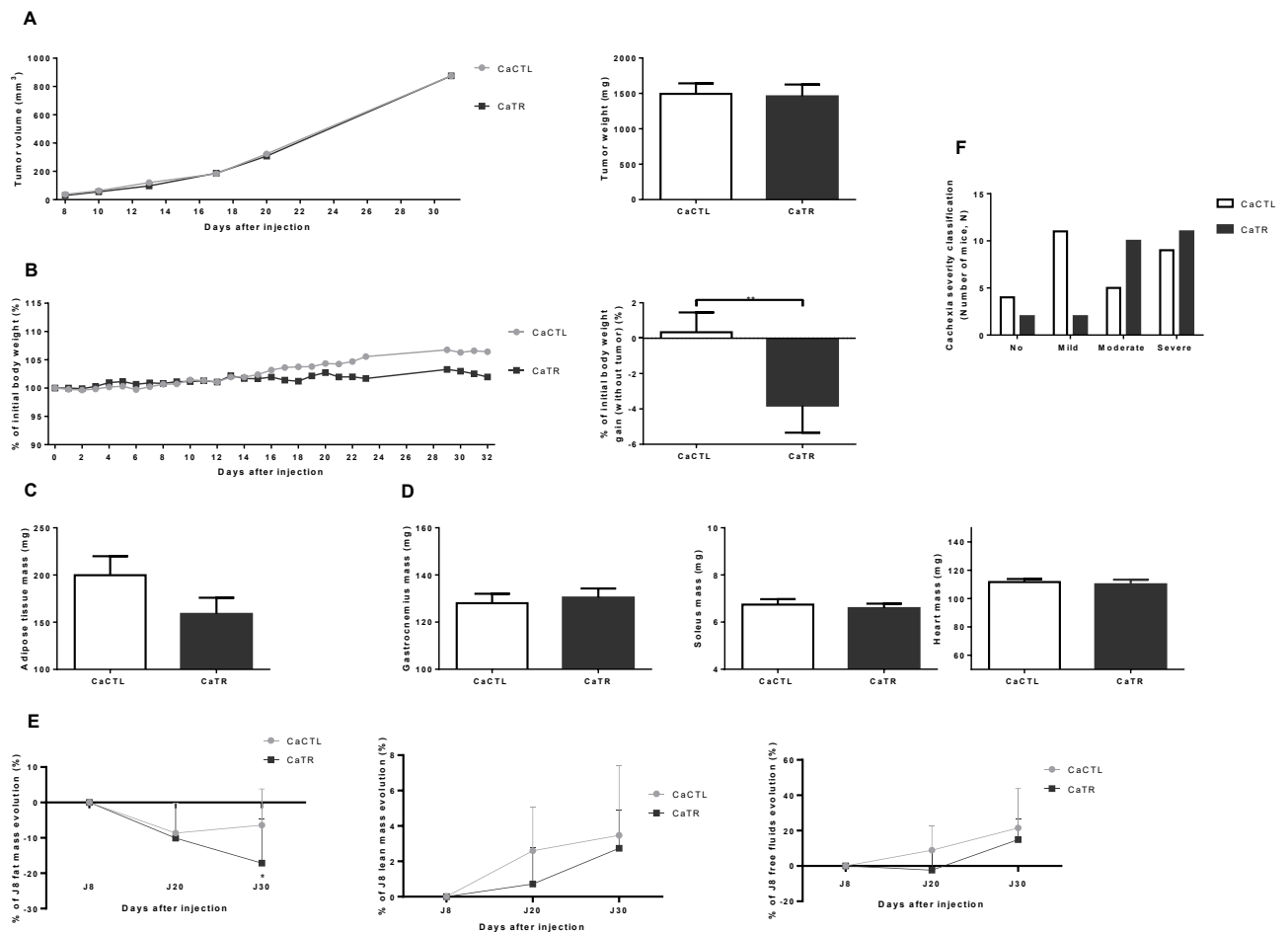


FIGURE 6 : TR did not impede tumor growth and exacerbated pancreatic cancer-induced weight loss. (A) Tumor volume evolution (mm³) and tumor mass (mg); (B) Percent change in initial body weight (%) and percent body weight gain excluding tumor mass (%); (C) Epididymal adipose tissue mass (mg); (D) Gastrocnemius muscle mass (mg), soleus muscle mass (mg), and cardiac muscle mass (mg); (E) Percent change in day 8 fat mass, lean mass, and free fluid (%); (F) Cachexia severity classified as "none, mild, moderate, or severe" based on final body weight without tumor mass, gastrocnemius mass, and epididymal adipose tissue mass. Data are presented as mean \pm SEM. **p<0.01.

Contrary to TR, VWR protects against the hepatic metabolism reprogramming induced by cancer.

To elucidate the distinct response to the two types of exercise, we examined liver gene expression related to energy metabolism.

Pancreatic tumor bearing mice CaCTL demonstrated significantly altered hepatic metabolism, toward changes in gluconeogenesis with increased *Pck1* (Healthy: 1.00 \pm 0.52 AU; CaCTL: 1.48 \pm 0.48, p=0.0038) and decreased *Fbp1* expression (Healthy: 1.00 \pm 0.08 AU; CaCTL: 0.85

± 0.11 AU, $p=0.0039$) (Figure 7A). Glycolysis was also disrupted, as indicated by decreased *Mlx1pl* expression (Healthy: 1.00 ± 0.20 AU; CaCTL: 0.49 ± 0.14 , $p<0.0001$), *Slc2a2* (Healthy: 1.00 ± 0.25 AU; CaCTL: 0.45 ± 0.16 AU, $p<0.0001$) and *Pklr* (Healthy: 1.00 ± 0.28 AU; CaCTL: 0.32 ± 0.10 AU, $p=0.0001$) (Figure 7A). Concurrently, pancreatic tumor cell inoculation altered lipogenesis metabolism, with reduced expression of *Acab* (Healthy: 1.00 ± 0.31 AU; CaCTL: 0.74 ± 0.18 AU, $p = 0.0223$) and similar gene expression of *Fasn* (Healthy: 1.00 ± 0.41 AU; CaCTL: 0.80 ± 0.16 AU, $p = 0.1715$) (Figure 7A) as well as lipolytic metabolism/fat oxidation, with decreased gene expression of *Lipe* (Healthy: 1.00 ± 0.21 AU; CaCTL: 0.79 ± 0.16 AU, $p=0.0193$) and *Cpt2* (Healthy: 1.00 ± 0.17 AU; CaCTL: 0.66 ± 0.13 AU, $p=0.0002$) (Figure 7A). Finally, transcripts encoding urea cycle enzymes showed decreased *Otc* (Healthy: 1.00 ± 0.18 AU; CaCTL: 0.54 ± 0.14 AU, $p=0.0001$) and *Ass1* (Healthy: 1.00 ± 0.14 AU; CaCTL: 0.84 ± 0.16 AU, $p=0.0237$) gene expression (Figure 7A). Collectively, these data indicate major transcriptional rewiring in the liver of UN-KC-6141 tumor-bearing mice, affecting glucose, lipid, and nitrogen metabolisms.

Differences in exercise response was shown: only VWR reversed some of these hepatic metabolism alterations. The increased expression of genes related to glucose metabolism, such as the glucose transporter *Slc2a2* (CaCTL: 1.00 ± 0.36 AU; CaVWR: 1.57 ± 0.52 AU, $p=0.0077$), the glycolytic gene *Pklr* (CaCTL: 1.00 ± 0.32 AU; CaVWR: 1.78 ± 0.71 AU, $p=0.0013$), the *Fbp1* gene (CaCTL: 1.00 ± 0.13 AU; CaVWR: 1.16 ± 0.10 AU, $p=0.0333$) and the key gene in glucose homeostasis *G6pc* (CaCTL: 1.00 ± 0.44 AU; CaVWR: 1.87 ± 0.65 AU, $p=0.0020$), indicates a protective role of VWR in hepatic glucose metabolism, suggesting benefits for liver health and glucose regulation (Figure 7B).

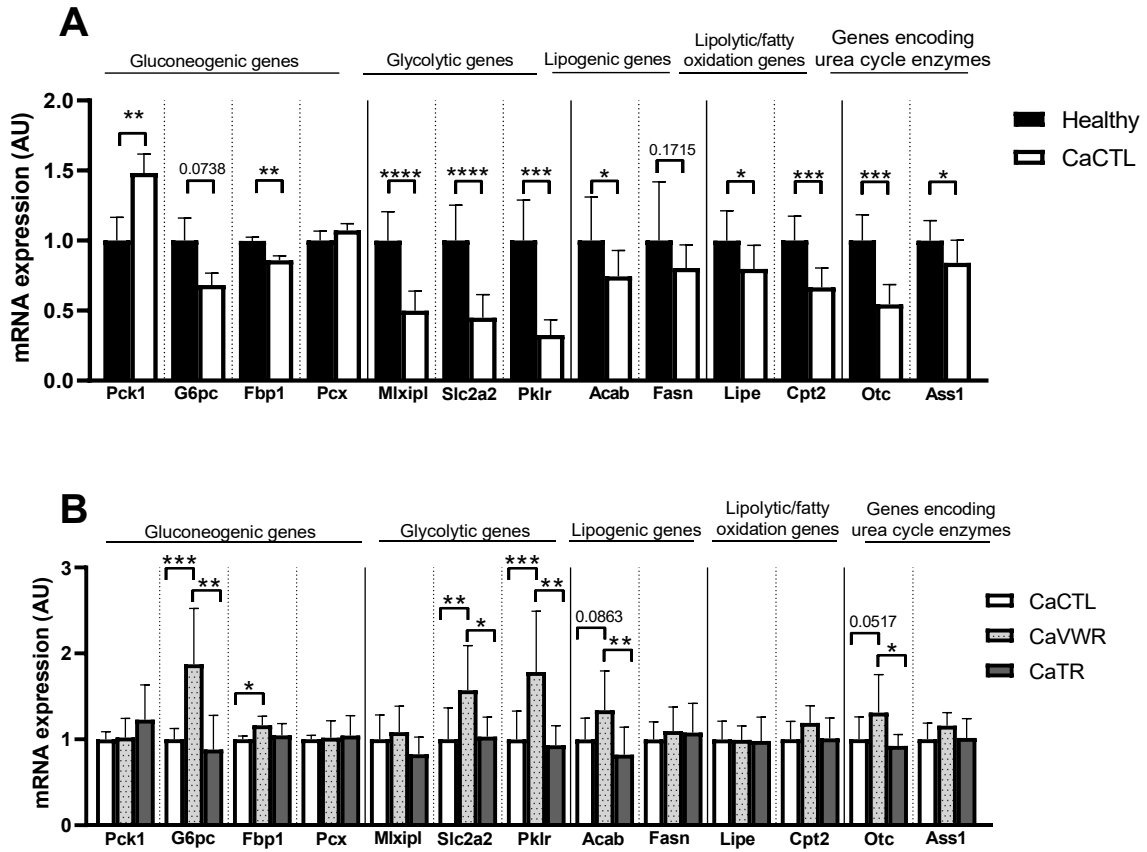


FIGURE 7 : VWR protects against the hepatic metabolism reprogramming induced by cancer. (A) Transcript level of gluconeogenic, glycolytic, lipogenic and lipolytic/fatty oxidation genes and genes encoding urea cycle enzymes in liver of Healthy vs. CaCTL mice (AU); (B) Transcript level of gluconeogenic, glycolytic, lipogenic and lipolytic/fatty oxydation genes and genes encoding urea cycle enzymes in liver of CaCTL vs. CaVWR vs. CaTR mice (AU). Data are represented as mean \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

DISCUSSION

Our study is the first to explore the impact of exercise initiated after pancreatic tumor cells inoculation, on cancer growth and cachexia. The key finding is that voluntary wheel running (VWR) delays CC progression, mainly by reducing tumor growth and preserving skeletal muscle mass, while treadmill running (TR) worsens cachexia through accelerated adipose tissue loss. These results highlight the importance of exercise modality in modulating cancer-related outcomes, as VWR provided protective effects that TR did not.

While previous studies on the influence of exercise on pancreatic tumor growth have shown mixed results [21–23], our findings contribute new insights. Mice inoculated with UN-KC-6141

cells, a relevant pancreatic cancer model, developed larger tumors compared to those that engaged in VWR. The protective effect of VWR, particularly in terms of tumor growth delay and muscle preservation, resulted in a lower severity of CC. The preservation of skeletal muscle appears to be linked to the reduction of proteolysis and autophagy pathways, similar to findings in other cancer models [24,25]. Muscle wasting is a critical factor in cancer progression, as it impairs physical capacity [26], increases treatments toxicity [27–29], and predicts poor survival. By mitigating muscle atrophy, exercise has the potential to enhance both quality of life and overall survival in pancreatic cancer patients.

Moreover, our study showed that the effects of VWR extend to feeding behavior, as mice subjected to VWR maintained a feeding pattern similar to healthy controls. This contrasts with the anorexia commonly observed in cancer patients, which can exacerbate cachexia. The preservation of feeding behavior, coupled with reduced energy expenditure (EE), suggests that VWR may act as a strategy to manage cachexia symptoms by stabilizing both energy balance and food intake.

Metabolic cage analysis confirmed that the positive outcomes associated with VWR were linked to increased physical activity (PA). Mice in the VWR group maintained consistent voluntary wheel running throughout the study, despite tumor growth. These results align with those observed in other cancer models, such as the C26 colon cancer model [24], although some studies have reported contradictory results [31,32].

However, while VWR improved several metabolic parameters, it did not completely prevent CC development. For example, hepatic alterations—specifically, dysregulated lipid metabolism and increased pro-inflammatory cytokines—were still present, indicating that VWR did not fully mitigate the systemic inflammation driving cachexia [33–35]. Our findings, including elevated levels of acute-phase proteins and *Pla2g7* expression, proposed as a marker for the progression of CC at both systemic and hepatic levels [36], further suggest that VWR may not sufficiently address the inflammatory aspects of CC.

In addition, while VWR protected against muscle loss, it did not prevent body fat loss, a critical aspect of cachexia associated with poor prognosis. Although the implications of fat loss in CC are not fully understood, rapid adipose tissue wasting has been linked to reduced survival [38]. Cachexia-associated fat loss is largely driven by lipolysis and the "browning" of white adipose tissue, which leads to increased energy expenditure [39]. In our study, VWR did not prevent overall fat loss but reduced UCP1 expression in adipose tissue, suggesting a partial reduction

in browning compared to control mice (CaCTL). This finding highlights the nuanced effects of exercise on energy metabolism in cachexia and suggests that VWR may mitigate some of the metabolic consequences of fat loss.

Despite the protective effects of VWR on tumor growth and skeletal muscle mass, it is clear that this physical activity does not address all aspects of cachexia. This complexity prompted us to examine the effects of another exercise modality, TR. Surprisingly, TR not only failed to reduce tumor growth—contrary to findings in other pancreatic and lung cancer models [22,40]—but also exacerbated CC by accelerating fat mass loss. This result underscores the importance of understanding the role of fat loss in CC [39] and the need to evaluate PA’s impact on both muscle and fat mass. Further investigation into why TR worsens cachexia, particularly in the context of adipose tissue metabolism, is warranted.

A closer look at the exercise parameters may help explain the divergent effects of VWR and TR. Our results show that CaVWR mice covered significantly more distance daily compared to CaTR mice, who exercised in short, high-intensity bouts. While CaVWR mice engaged in sustained, moderate activity throughout the day, CaTR mice completed their exercise in a condensed 40-minute session, five days a week. These differences in exercise frequency, intensity, and duration likely account for the distinct effects on tumor growth and cachexia progression. Previous studies suggest that the intensity of TR may exceed the threshold at which benefits are observed, with lower-intensity exercise yielding better outcomes for tumor suppression. The role of circadian rhythms also warrants consideration, as VWR occurred during the mice’s active nocturnal phase, while TR took place during the day. Although TR did not disturb the mice’s sleep, the timing of exercise may have influenced metabolic and tumor responses

To further understand the metabolic effects of these exercise modalities, we examined hepatic metabolism. Exercise is known to modulate liver function by enhancing glucose and fatty acid utilization, which regulates lipid storage and improves insulin sensitivity. Similar to other cancer models [34], our cachectic mice showed dysregulation in glucose and lipid metabolism. Notably, VWR—but not TR—improved hepatic glucose regulation, which may explain its superior effects on maintaining body weight. These findings suggest that VWR’s positive impact on energy balance may be a key mechanism in stabilizing weight and mitigating CC progression.

In summary, while both VWR and TR represent aerobic exercise modalities, they produce markedly different effects on pancreatic cancer and cachexia progression. VWR demonstrates a protective role, particularly in muscle preservation and metabolic regulation, while TR exacerbates adipose tissue loss and worsens cachexia. Given the current guidelines for multimodal CC management, which recommend a combination of pharmacological treatments, nutritional support, and exercise [5–7], further research into the distinct impacts of different exercise types within this framework is essential.

CONCLUSION AND LIMITATIONS

This study demonstrates that the effects of exercise in pancreatic tumor-bearing immunocompetent mice vary depending on the exercise parameters. VWR mitigated muscle atrophy and reduced the severity of CC, while TR exacerbated adipose tissue loss and worsened CC. These findings emphasize the need to investigate different exercise parameters to optimize patient recommendations and improve cachexia management.

However, a key limitation of this study is the use of a subcutaneous pancreatic cancer model. While necessary for certain experimental controls, this model does not fully replicate the tumor microenvironment and progression of cancer-associated cachexia as seen in pancreatic cancer. Using an orthotopic model in future studies would better mimic the natural development of the disease, providing a more accurate representation of CC's impact and the potential therapeutic benefits of exercise.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Pascale Bellaud (H2P2 platform, University Rennes 1, Rennes, France) and Florence Boutillon (ARCHE platform, University Rennes 1, Rennes, France) for their technical assistance. We also thank Julie Massart (Institut NUMECAN, INSERM, Université Rennes, Rennes, France) for discussions and Ayushi Kamra for her help. Special thanks to Pr. S.K. Batra for providing the UN-KC-6141 cell line (MTA, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA). This work was funded by INSERM, Ligue Contre le Cancer (comités départementaux 35 et 72), the Cifre convention N°2019/0667 and the French Agence Nationale de la Recherche.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

A. Rebillard, C. Richard, P. Loyer, A. Corlu and C. Ribault designed research; C. Richard, A. Dieumegard, L. Lefeuvre-Orfila, B. Martin, A. Rebillard, S. Servais, G. Angenard, M. Vlach performed research; C. Richard, A. Rebillard and L. Rouvière analyzed data; C. Richard and A. Rebillard wrote the paper.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

ONLINE SUPPLEMENTARY MATERIAL

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

BIBLIOGRAPHY

1. Partyka O, Pajewska M, Kwaśniewska D, Czerw A, Deptała A, Budzik M, et al. Overview of Pancreatic Cancer Epidemiology in Europe and Recommendations for Screening in High-Risk Populations. *Cancers (Basel)*. 15 juill 2023;15(14):3634.
2. Henderson SE, Makhijani N, Mace TA. Pancreatic Cancer-Induced Cachexia and Relevant Mouse Models. *Pancreas*. sept 2018;47(8):937-45.
3. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. mai 2011;12(5):489-95.
4. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 18 janv 2018;4:17105.
5. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. févr 2017;36(1):11-48.
6. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. mai 2021;40(5):2898-913.
7. da Fonseca GWP, Sato R, de Nazaré Nunes Alves MJ, von Haehling S. Current advancements in pharmacotherapy for cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother*. avr 2023;24(5):629-39.
8. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. nov 2019;51(11):2375-90.
9. Grande AJ, Silva V, Riera R, Medeiros A, Vitoriano SG, Peccin MS, et al. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2014 [cité 12 oct 2022];(11). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd010804.pub2>
10. Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Therapeutic exercise in cancer cachexia. *Crit Rev Oncog*. 2012;17(3):285-92.

11. Allan J, Buss LA, Draper N, Currie MJ. Exercise in People With Cancer: A Spotlight on Energy Regulation and Cachexia. *Front Physiol.* 2022;13:836804.
12. Baracos VE, Coats AJ, Anker SD, Sherman L, Klompenhouwer T, International Advisory Board, and Regional Advisory Boards for North America, Europe, and Japan. Identification and management of cancer cachexia in patients: Assessment of healthcare providers' knowledge and practice gaps. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* déc 2022;13(6):2683-96.
13. Vaughan VC, Farrell H, Lewandowski PA, McCoombe SG, Martin P. Defining a new model of interdisciplinary cancer cachexia care in regional Victoria, Australia. *Support Care Cancer.* juill 2020;28(7):3041-9.
14. Khamoui AV, Park BS, Kim DH, Yeh MC, Oh SL, Elam ML, et al. Aerobic and resistance training dependent skeletal muscle plasticity in the colon-26 murine model of cancer cachexia. *Metabolism.* mai 2016;65(5):685-98.
15. Hardee JP, Fix DK, Koh HJ, Wang X, Goldsmith EC, Carson JA. Repeated eccentric contractions positively regulate muscle oxidative metabolism and protein synthesis during cancer cachexia in mice. *J Appl Physiol (1985).* 1 juin 2020;128(6):1666-76.
16. Ranjbar K, Ballarò R, Bover Q, Pin F, Beltrà M, Penna F, et al. Combined Exercise Training Positively Affects Muscle Wasting in Tumor-Bearing Mice. *Med Sci Sports Exerc.* juill 2019;51(7):1387-95.
17. Ballarò R, Penna F, Pin F, Gómez-Cabrera MC, Viña J, Costelli P. Moderate Exercise Improves Experimental Cancer Cachexia by Modulating the Redox Homeostasis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 28 févr 2019 [cité 17 mars 2021];11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468783/>
18. Torres MP, Rachagani S, Soucek JJ, Mallya K, Johansson SL, Batra SK. Novel pancreatic cancer cell lines derived from genetically engineered mouse models of spontaneous pancreatic adenocarcinoma: applications in diagnosis and therapy. *PLoS One.* 2013;8(11):e80580.
19. Weir JBDB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* août 1949;109(1-2):1-9.
20. White JP, Baynes JW, Welle SL, Kostek MC, Matesic LE, Sato S, et al. The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse. *PLoS One.* 2011;6(9):e24650.
21. Florez Bedoya CA, Cardoso ACF, Parker N, Ngo-Huang A, Petzel MQ, Kim MP, et al. Exercise during preoperative therapy increases tumor vascularity in pancreatic tumor patients. *Scientific Reports.* 27 sept 2019;9(1):1-8.
22. Kurz E, Hirsch CA, Dalton T, Shadaloey SA, Khodadadi-Jamayran A, Miller G, et al. Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell.* 11 juill 2022;40(7):720-737.e5.
23. Zheng X, Cui XX, Huang MT, Liu Y, Shih WJ, Lin Y, et al. Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreas Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice. *Oncol Rep.* juin 2008;19(6):1583-8.
24. Kitaoka Y, Miyazaki M, Kikuchi S. Voluntary exercise prevents abnormal muscle mitochondrial morphology in cancer cachexia mice. *Physiol Rep.* août 2021;9(16):e15016.

25. Vanderveen BN, Fix DK, Counts BR, Carson JA. The Effect of Wheel Exercise on Functional Indices of Cachexia in Tumor-bearing Mice. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. nov 2020;52(11):2320-30.
26. Arthur ST, Noone JM, Van Doren BA, Roy D, Blanchette CM. One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA. *Drugs Context*. 31 juill 2014;3:212265.
27. Ali R, Baracos VE, Sawyer MB, Bianchi L, Roberts S, Assenat E, et al. Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Med*. avr 2016;5(4):607-16.
28. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 15 avr 2009;15(8):2920-6.
29. Sasaki S, Oki E, Saeki H, Shimose T, Sakamoto S, Hu Q, et al. Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A). *Int J Clin Oncol*. oct 2019;24(10):1204-13.
30. Mattson MP, Allison DB, Fontana L, Harvie M, Longo VD, Malaisse WJ, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 nov 2014;111(47):16647-53.
31. Puppa MJ, Murphy EA, Fayad R, Hand GA, Carson JA. Cachectic skeletal muscle response to a novel bout of low-frequency stimulation. *J Appl Physiol* (1985). 15 avr 2014;116(8):1078-87.
32. Toledo M, Penna F, Busquets S, López-Soriano FJ, Argilés JM. Distinct Behaviour of Sorafenib in Experimental Cachexia-Inducing Tumours: The Role of STAT3. *PLoS One*. 1 déc 2014;9(12):e113931.
33. Zhang G, Liu Z, Ding H, Zhou Y, Doan HA, Sin KWT, et al. Tumor induces muscle wasting in mice through releasing extracellular Hsp70 and Hsp90. *Nat Commun*. 19 sept 2017;8(1):589.
34. Martin A, Castells J, Allibert V, Emerit A, Zolotoff C, Cardot-Ruffino V, et al. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis activation and glucocorticoid-responsive gene expression in skeletal muscle and liver of Apc mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13(3):1686-703.
35. Brown JL, Rosa-Caldwell ME, Lee DE, Blackwell TA, Brown LA, Perry RA, et al. Mitochondrial degeneration precedes the development of muscle atrophy in progression of cancer cachexia in tumour-bearing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. déc 2017;8(6):926-38.
36. Morigny P, Kaltenecker D, Zuber J, Machado J, Mehr L, Tsokanos FF, et al. Association of circulating PLA2G7 levels with cancer cachexia and assessment of darapladib as a therapy. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021;12(5):1333-51.
37. Baretta M, Pulluri B, Tsai HL, Blackford AL, Wolfgang CL, Laheru D, et al. The Significance of Ascites in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. avr 2019;48(4):585-9.

38. Murphy RA, Wilke MS, Perrine M, Pawlowicz M, Mourtzakis M, Lieffers JR, et al. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clin Nutr.* août 2010;29(4):482-7.
39. Dalal S. Lipid metabolism in cancer cachexia. *Annals of Palliative Medicine.* janv 2019;8(1):133-123.
40. Alves CRR, das Neves W, Tobias GC, de Almeida NR, Barreto RF, Melo CM, et al. High-intensity interval training slows down tumor progression in mice bearing Lewis lung carcinoma. *JCSM Rapid Communications.* 2018;1(2):1-10.

Discussion

Discussion

Au cours de ce travail de thèse, nous avons cherché à mieux comprendre les effets de l'AP sur le CaP et ses traitements, en étudiant non seulement l'impact sur la tumeur, mais aussi sur les organes à distance et les capacités physiques des souris. Nous avons également mis en lumière l'importance d'explorer les effets de différents paramètres d'exercice. Les résultats obtenus pourraient contribuer à l'optimisation de la prise en charge des patients par l'AP. De plus, cette thèse a permis d'examiner la mise en place d'une prise en charge par l'AP via la télémédecine, avec pour objectif d'augmenter le taux de pratique chez ces patients. Ces travaux ont également permis d'identifier les formats de prise en charge les plus adaptés aux préférences des patients.

- Effets de l'AP sur la croissance tumorale :

Les résultats de l'effet de l'AP sur la croissance tumorale sur différents types de cancer, incluant le CaP, restent, à ce jour, controversés. Ces effets semblent dépendre du type de modèle de CaP, de l'espèce animale ou encore de l'initiation et de la modalité d'AP (Ashcraft et al., 2016). Lors des précédentes études menées au laboratoire M2S ainsi que lors de mes différents travaux de thèse, nous avons pu montrer que l'ET permettait de réduire la croissance tumorale sur différents modèles de CaP, incluant un modèle de rat R3327 AT1 (Gueritat et al., 2014), des modèles de xénogreffes (PC-3 et PPC-1), chez des souris immunodéficientes nudes (Dufresne et al., 2020, 2021), mais également dans un modèle syngénique de CaP (TRAMP-C2) chez des souris C57BL/6 immunocompétentes. Pour tous ces modèles, les cellules ont été injectées en sous-cutanée afin de suivre précisément la croissance tumorale. Bien que ces différentes études aient montré des bénéfices similaires sur la croissance tumorale, les mécanismes d'action de l'AP qui ont pu être identifiés diffèrent légèrement. Chez les rats R3327 AT1, la diminution de la croissance tumorale était accompagnée d'une diminution de la prolifération cellulaire identifiée par le marquage Ki67 en IHC dans les tumeurs, avec également une diminution du ratio pERK1/2:ERK1/2, voie de signalisation moléculaire favorisant la survie et le développement cellulaire (Gueritat et al., 2014). Il est toutefois complexe de comparer ce modèle de CaP chez le rat avec ceux utilisés chez la souris. De plus, nous avons également observé certaines disparités entre les modèles murins PPC-1 et TRAMP-C2, bien que des protocoles expérimentaux similaires aient été appliqués. Chez les souris portant le modèle PPC-1, aucune modification de l'apoptose n'a été observée, mais une réduction de la prolifération cellulaire a été notée sous l'effet de l'exercice physique (Dufresne et al., 2020). Tandis que dans le modèle TRAMP-C2, une augmentation de l'apoptose à travers l'expression de la Caspase 3 clivée a été observée en Western Blot, ainsi qu'une forte augmentation de l'expression de AMPKa dans la tumeur des souris pratiquant l'ET. AMPKa est une protéine qualifiée de « gardien du métabolisme » et est augmentée lorsqu'il y a la présence d'un

stress énergétique (Hojman et al., 2018), et cette augmentation semble provoquée par l'ET dans notre étude. L'activation d'AMPKa participe à la reprogrammation métabolique au sein de la tumeur, à travers ses effets inhibiteurs sur les voies de synthèse et de croissance protéique, telles que PI3k/AKT/mTOR et activateurs de voies de catabolisme comme l'autophagie (Herzig & Shaw, 2018; Cardoso et al., 2021; Mamouni et al., 2021). Cependant, aucune de nos études n'a montré d'effet de l'exercice sur l'expression de la protéine AKT. Des analyses complémentaires seront nécessaires pour identifier l'impact de cette augmentation de AMPKa associé à l'ET, sur la progression du CaP.

- **Impact de l'AP sur les organes distants et les conditions physiques en présence de cancer**

Outre l'impact de l'AP sur la croissance tumorale, un des objectifs de cette thèse est également d'évaluer ses effets sur l'état de santé général ainsi que la condition physique. Pour cela, nous avons adopté une approche plus holistique, évaluant les effets de l'AP sur différents organes clés ainsi que sur les capacités physiques, incluant la force et les capacités cardiorespiratoires. Dans l'étude n°2 présentée au sein de ces travaux de thèse, nous avons montré que l'ET avait permis de ralentir la croissance tumorale, de réduire l'inflammation systémique, de réduire la perte de poids induite par le CaP à travers un maintien du tissu adipeux et un maintien de la force, mais n'avait pas permis de maintenir la masse musculaire. En effet, dans ce modèle de CaP (PPC-1), le développement tumoral a engendré une importante perte de poids, dont une perte de la masse musculaire chez nos souris. De plus, il est aujourd'hui connu que la perte de masse musculaire chez les patients atteints de cancer est associée à un mauvais pronostic (K. C. H. Fearon et al., 2012; Penna et al., 2019). Dans notre troisième étude sur le CaP menée chez le modèle murin TRAMP-C2, bien que l'ET ait permis de réduire la croissance tumorale, elle n'a pas permis de modifier les altérations métaboliques dans le muscle ainsi que l'inflammation systémique induite par le CaP. Enfin, dans l'étude n°5 menée dans un modèle murin de cancer du pancréas, l'AP volontaire sur roue a permis de ralentir la croissance tumorale, de limiter la cachexie à travers des bénéfices sur la masse musculaire, sur la prise alimentaire et sur le métabolisme hépatique connu pour être altéré dans le cas de cancer cachectique. Néanmoins, l'AP sur roue n'a pas permis de réduire la perte de masse grasse engendrée par la cachexie, et semble due au brunissement du tissu adipeux. Dans ces différentes études, l'ET pour le cancer de la prostate et l'AP volontaire sur roue pour le cancer du pancréas ont apporté divers bénéfices, mais n'ont pas permis de contrer l'ensemble des effets délétères induits par le cancer.

Ces résultats soulignent l'importance d'étudier non seulement les effets de l'AP sur les organes distants potentiellement impliqués dans la progression tumorale, mais également sur les conditions physiques des animaux. Cependant, à ce jour, la majorité des études précliniques se concentrent principalement

sur les effets de l'exercice sur le développement tumoral, négligeant souvent ces autres aspects cruciaux.

- **L'importance des différents paramètres d'exercices dans la lutte contre le cancer**

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons également mis en avant l'impact de différents paramètres d'exercices sur le CaP.

Dans les études précliniques, nous retrouvons deux principales modalités d'exercice : l'ET, ainsi que l'AP volontaire sur roue, toutes deux à dominante aérobie. L'ET se caractérise par des sessions avec une durée et une intensité déterminée, où les animaux sont placés sur le tapis et sont contraints de réaliser l'exercice. Ainsi, pour cette modalité d'exercice, toutes les composantes du FITT sont contrôlées et imposées aux animaux, incluant le temps, l'intensité, le type et la fréquence. Cela représente un entraînement structuré et régulier, contrairement à l'AP volontaire sur roue. En effet, pour cette modalité, les animaux ont accès à une roue d'AP en permanence dans leur cage. Ainsi, les animaux peuvent réaliser de l'AP spontanément et quand ils le veulent, donnant alors lieu à des périodes d'AP courtes avec de nombreuses pauses. Bien qu'une étude chez des souris saines n'ait montré que peu de différences sur l'impact de ces deux modalités sur le métabolisme et la condition physique des animaux (Y. J. Kim et al., 2020), il semblerait qu'elles agissent différemment dans un contexte pathologique comme le cancer.

Lors des précédentes études et dans ces travaux de thèse, nous avons mis en évidence que l'ET apportait davantage de bénéfices sur le CaP dans nos modèles murins. Dans deux modèles de xéno greffes de CaP, PPC-1 et PC-3, l'ET a permis de ralentir significativement la croissance tumorale, contrairement à l'AP volontaire sur roue (Dufresne et al., 2021, étude n°1). De plus, dans l'étude n°2 présentée dans cette thèse, nous avons montré que l'ET avait également permis de limiter la perte de poids induite par le cancer, de réduire l'inflammation systémique et de maintenir la force des souris. Tandis que l'AP volontaire sur roue n'a induit aucun de ces bénéfices, excepté un maintien de la force. Nous avons tout de même mis en avant une grande disparité dans la quantité d'AP réalisée chez les souris ayant accès à la roue, et davantage d'impact de l'AP chez les souris ayant réalisé le plus de tours de roue tout au long du programme. Ces résultats mettent en avant l'hypothèse d'une certaine dose minimale d'AP à réaliser afin d'apporter des bénéfices contre le cancer. Cela a aussi été mis en évidence chez les patients atteints de CaP, où des niveaux d'AP post-diagnostic plus élevés semblent engendrer davantage de bénéfices sur la mortalité liée au CaP (Kenfield, Stampfer, Giovannucci, et al., 2011b; Richman et al., 2011; Bonn et al., 2015; Friedenreich et al., 2016).

Les bénéfices obtenus en fonction de ces deux modalités d'exercices semblent également dépendre du type de cancer. Dans le modèle de cancer du pancréas décrit dans l'étude n°5, nous avons obtenu

des résultats opposés en comparaison avec le CaP. Chez les souris atteintes de cancer du pancréas, l'ET n'a pas permis de ralentir la croissance tumorale, ni de contrer la cachexie cancéreuse. De plus, l'ET a aggravé la perte de poids des souris. L'AP volontaire sur roue, qui s'est avérée peu efficace contre le CaP, semble plus favorable dans le cas du cancer du pancréas. Contrairement à l'ET, l'AP volontaire sur roue a permis d'apporter différents bénéfices incluant un ralentissement de la croissance tumorale, une diminution de la cachexie, à travers un maintien de la masse musculaire et de la prise alimentaire, mais n'a pas donné la possibilité de prévenir de la perte de tissu adipeux. Nous avons précédemment évoqué l'hypothèse d'une dose minimale d'AP nécessaire afin d'apporter des bénéfices contre le cancer, mais au vu des résultats obtenus dans le cas du cancer du pancréas, une dose trop importante pourrait avoir un effet inverse, et entraîner des effets délétères. Ce postulat a été renforcé suite aux résultats obtenus dans notre étude ayant recours au modèle de CaP TRAMP-C2 (Etude n°3). Dans cette étude, l'ET a apporté différents bénéfices sur la tumeur, mais a entraîné une légère perte de poids et un déclin de la force. Nous avons donc observé une certaine fatigue chez les souris suivant l'ET, nous avons dû diminuer la durée des sessions d'exercice ; passant d'une heure à 45 minutes avec une vitesse de 16m/min et une pente de 10%, cinq fois par semaine, durant la dernière semaine de l'expérimentation, mettant en évidence un entraînement probablement trop intense. Alors que dans les modèles PC-3 et PPC-1, les souris ont maintenu un entraînement d'une durée d'une heure avec une vitesse de 18m/min et une pente de 10%, cinq fois par semaine, tout au long du programme. Ces divergences peuvent s'expliquer du fait de l'utilisation de différentes lignées cellulaires de CaP ou encore des animaux, avec l'utilisation de souris immunodéficientes avec les cellules PC-3 et PPC-1 et les souris C57BL/6 avec les modèles TRAMP-C2. Contrairement aux résultats obtenus dans notre étude sur le cancer du pancréas, une récente étude également menée dans un modèle murin de cancer du pancréas a montré que l'ET pouvait ralentir la croissance tumorale (Kurz et al., 2022). Dans cette étude, l'ET réalisé par les souris est de basse intensité, avec cinq séances de 30 minutes par semaine, à une vitesse de 15 cm/seconde, soit 9m/min. Tandis que dans notre étude sur le cancer du pancréas où l'ET a eu un impact négatif sur la cachexie, nous avons réalisé un entraînement à 16m/min pendant 40 minutes avec une pente de 10%, cinq fois par semaine.

Ces deux modalités d'exercice, l'ET et l'AP volontaire sur roue, ne semblent pas entraîner la même dépense énergétique, engendrant alors des modifications différentes chez les souris porteuses de cancer. Les différences que nous avons observé sur l'effet de ces deux modalités sur le CaP et le cancer du pancréas peuvent être liées au métabolisme tumoral et à la dépense énergétique associée. Le cancer du pancréas induit une importante cachexie, entraînant une importante perte de poids et une inflammation systémique, accompagnée d'une nette augmentation de la dépense énergétique au repos, dû au cancer (Staal-van den Brekel et al., 1995; K. Fearon et al., 2011; Friesen et al., 2015).

L'accumulation de cette dépense, additionnée à celle induite par un exercice trop intense, peut dépasser les capacités énergétiques de l'organisme, dérégulant alors la balance énergétique et pouvant entraîner des effets délétères (Allan et al., 2022), comme nous avons pu l'observer dans notre étude sur le cancer du pancréas, avec l'ET. De plus, l'exercice aigu provoque une réaction pro-inflammatoire post-exercice due aux macrophages qui activent le recrutement de cellules satellites afin de réparer le tissu musculaire et engendrer des adaptations à l'exercice (Peake et al., 2017). Ce phénomène de réparation et d'adaptation musculaire peut être perturbé par le contexte pathologique de la cachexie cancéreuse, demandant des périodes de récupérations plus longues, et cela davantage si l'exercice est plus intense (Allan et al., 2022). Cependant, avec l'entraînement régulier, les capacités énergétiques peuvent être améliorées, entraînant une meilleure tolérance à l'exercice (Biro et al., 2020; Allan et al., 2022). Ainsi, des niveaux d'AP trop élevés peuvent être défavorables, tandis qu'une AP trop faible peut être insuffisante pour apporter des bénéfices. Il est par conséquent important d'identifier les doses optimales d'AP, tout en respectant la balance énergétique, et cela en fonction du type de cancer. Une évaluation du métabolisme tumoral à l'aide du SeaHorse (Real Time Cell Metabolic Analysis, Agilent, Santa Clara, United States) des différentes lignées cancéreuses utilisées lors de cette thèse est en cours de réalisation et permettra de déterminer si la réponse à l'exercice est dépendante du métabolisme basal des cellules.

Au-delà d'identifier la dose optimale, il serait également intéressant d'étudier d'autres types d'AP. Comme nous l'avons énoncé, les deux modalités principalement utilisées dans la recherche préclinique en oncologie sont l'ET et l'AP volontaire sur roue, deux modalités d'exercice à dominantes aérobies. Quelques études commencent à émerger avec l'utilisation d'exercices de renforcement musculaire chez les rongeurs (Martín-Ruiz et al., 2020b; Wood et al., 2022; Neves et al., 2023; Rincón-Castanedo et al., 2023). Les exercices de renforcement musculaire peuvent apporter des adaptations complémentaires à celles perçues par les exercices aérobies, telles qu'un gain de la force, une angiogenèse ou encore une hypertrophie musculaire. Ces deux différents types d'AP peuvent donc apporter des bénéfices complémentaires, suscitant la nécessité d'évaluer leurs effets sur le cancer (Galvão et al., 2010c, 2014; Nilsen et al., 2015; Wall et al., 2017; Taaffe et al., 2018; Bordignon et al., 2022c; Tsitkanou et al., 2022a). D'autant plus que chez les patients, les recommandations actuelles indiquent la nécessité de combiner exercices à dominante aérobie et renforcement. De plus, les patients atteints de CaP, semblent préférer réaliser des exercices de renforcement musculaire (Harrington et al., 2013; Sattar et al., 2021).

Le moment d'initiation de l'AP apparaît également comme un paramètre important pour apporter de meilleurs bénéfices sur le CaP. Bien que la pratique d'AP n'apparaisse pas comme un facteur direct de prévention du CaP, différentes études précliniques ont montré que la pratique d'AP volontaire sur roue

avant l'inoculation des cellules cancéreuses (Zheng et al., 2008) ou avant la formation de la tumeur réduisait la croissance tumorale (Esteves et al., 2021; Yang et al., 2023). Or, dans nos études la roue est débutée après la formation de la tumeur (environ 10 jours après injection) et elle n'a pas permis de ralentir la croissance de la tumeur. Par ailleurs, dans une étude récente menée au laboratoire M2S à laquelle j'ai participé (données non publiées), il a été démontré que, dans le modèle de CaP TRAMP-C2, l'initiation plus précoce de l'ET (4 jours après l'inoculation des cellules) ralentissait davantage la croissance tumorale comparativement à notre étude n° 2, où l'ET a débuté 13 jours après l'injection des cellules cancéreuses. Ces résultats mettent en avant l'importance du moment d'initiation de l'AP.

- L'impact de AP sur l'efficacité des traitements contre le cancer

Les effets bénéfiques que peuvent induire l'AP vont également interagir avec les traitements contre le cancer. L'impact de l'AP sur le MT peut améliorer la réponse aux traitements, tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou encore l'immunothérapie. Ces bénéfices passent par l'effet de l'AP sur la vascularisation tumorale ainsi que l'amélioration de la réponse immunitaire (Ashcraft et al., 2019; Schumacher et al., 2021). Il a été démontré que l'AP a permis d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie dans un modèle de CaP (Dufresne et al., 2020), de la chimiothérapie dans des modèles de cancer du sein (Betof et al., 2015), du pancréas et du mélanome (Schadler et al., 2016), et de l'immunothérapie dans un modèle du cancer du pancréas (Kurz et al., 2022). Cela a aussi été démontré avec la combinaison de la radiothérapie avec l'immunothérapie dans un modèle de cancer du sein (Wennerberg et al., 2020), ou encore la combinaison de la chimiothérapie avec l'immunothérapie dans un modèle de cancer du côlon (Gouez et al., 2024). L'AP semble alors prometteuse afin d'améliorer l'efficacité de ces traitements à travers des bénéfices sur le remodelage du MT pour différents types de cancer, dont le CaP. Ce dernier est qualifié de tumeur froide, avec un MT immunosuppresseur accompagné d'une vascularisation anormale favorisant l'hypoxie. Ces caractéristiques de la tumeur prostatique causent une résistance importante à l'immunothérapie, sur laquelle pourrait agir l'AP (Fiuza-Luces et al., 2021; Hapuarachi et al., 2023).

Dans notre étude sur le modèle de CaP TRAMP-C2, la combinaison de l'ET avec un traitement par immunothérapie via des anti-PD1 a permis de ralentir davantage la croissance tumorale que l'ET seule, en comparaison avec le groupe contrôle. De plus, nous avons montré que le traitement en Anti-PD1 seule n'avait eu aucun effet sur la croissance tumorale, confirmant alors la résistance du CaP à ce traitement (Fay & Graff, 2020). Bien que l'ET semble avoir favorisé la réponse à l'immunothérapie, nous n'avons pas observé de modification sur le remodelage vasculaire, que cela soit en IHC avec un marquage des vaisseaux par CD31 couplé à aSMA, ou encore au niveau de l'expression de différents gènes clés impliqués dans l'angiogenèse ou le remodelage vasculaire tels que *Vegfa*. Tandis que

différentes études ont démontré que l'AP avait permis d'apporter de tels bénéfices sur la vascularisation au sein du MT dans différents types de cancer (Ashcraft et al., 2019), mais aussi pour le CaP (Jones et al., 2012; McCullough et al., 2013, 2014; O. Schumacher et al., 2021), et participant à l'amélioration de la réponse aux traitements du cancer.

Des études récentes ont également montré que l'AP, en améliorant la réponse immunitaire au sein du MT, pouvait sensibiliser les tumeurs aux traitements par immunothérapie. Cela contribue à réduire le caractère immunosuppresseur des "tumeurs froides", augmentant ainsi leur réactivité aux thérapies immunitaires. (Fiuza-Luces et al., 2021; Hapuarachi et al., 2023). Cela notamment avec une augmentation de l'activation et de l'infiltration de cellules immunitaires cytotoxiques tels que les cellules NK ou les lymphocytes T CD4 et CD8 (Hojman et al., 2018; Ashcraft et al., 2019; J.-S. Kim et al., 2021). Dans notre étude sur le modèle TRAMP-C2, ainsi que dans le modèle PPC-1 (Dufresne et al., 2020), l'ET n'a pas favorisé l'infiltration des cellules immunitaires cytotoxiques au sein du MT. De plus, nous avons observé que dans le modèle TRAMP-C2, la présence de lymphocytes T était extrêmement faible, caractérisant ainsi une "tumeur froide" à faible infiltration immunitaire. Des résultats similaires ont été obtenus dans des modèles PDX de cancer du sein et de mélanome, où l'AP volontaire sur roue, débutée après la formation de la tumeur, comme dans notre étude, n'a pas permis d'augmenter l'infiltration immunitaire (Buss et al., 2021). Les auteurs de cette étude suggèrent qu'il est nécessaire de débiter le programme d'exercice en aval de la formation de la tumeur afin de favoriser la réponse immunitaire intra-tumorale, comme il a été observé dans d'autres études (P. L et al., 2016; Q.-B. Zhang et al., 2016; Turbitt et al., 2019; Gomes-Santos et al., 2021b). Cependant, dans un modèle de cancer du sein, l'ET initié après la formation tumorale a permis d'augmenter l'activation des lymphocytes T CD8 et des cellules NK, tout en réduisant la présence des cellules MDSC dans le MT. Ces effets bénéfiques ont également contribué à renforcer l'efficacité d'un traitement combiné de radiothérapie et d'immunothérapie (Wennerberg et al., 2020). Ces résultats suggèrent que l'impact de l'activité physique sur l'immunité tumorale et ainsi la réponse aux traitements pourrait varier en fonction du type de cancer.

Dans notre étude n°3, malgré une faible infiltration de lymphocytes T, une forte présence de TAMs a été observée. Selon leur phénotype, les TAMs peuvent exercer des effets soit pro-inflammatoires et antitumoraux (M1), soit immunosuppresseurs et pro-tumoraux (M2) (Schmid & Varner, 2012). Bien que les mécanismes sous-jacents à la polarisation des macrophages vers les phénotypes M1 ou M2 demeurent mal compris, certaines études suggèrent que les anti-PD1 pourraient favoriser la polarisation vers un phénotype M1, ce qui pourrait contribuer à une meilleure réponse antitumorale. Dans notre étude, les anti-PD1 semblent influencer favorablement ces macrophages, augmentant le

nombre de macrophages CD11b+, souvent associés à un phénotype pro-inflammatoire et susceptibles de renforcer la réponse immunitaire antitumorale (Schmid et al., 2018).

Bien que l'ET n'ait pas modifié la réponse immunitaire dans le MT, il a néanmoins conduit à une augmentation significative de l'expression d'AMPKa. AMPKa pourrait moduler l'expression de PD-L1 dans la tumeur, soit par l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR, soit par la phosphorylation directe de PD-L1, ce qui pourrait également contribuer à l'amélioration de la réponse immunitaire au sein du MT (F. Han et al., 2018; X. Dai et al., 2021; Quan et al., 2022). Cependant, les interactions complexes entre AMPKa, la signalisation PI3K/AKT/mTOR et l'expression de PD-L1 restent encore peu comprises, notamment dans le contexte du CaP, et nécessitent des recherches supplémentaires pour être pleinement élucidées.

Ainsi, les bénéfices de l'AP sur le MT et l'efficacité des traitements semblent dépendre du type de cancer et des thérapies employées. Si l'AP s'avère prometteuse pour sensibiliser les tumeurs prostatiques à l'immunothérapie, des recherches supplémentaires sont indispensables pour mieux comprendre ses mécanismes et optimiser son utilisation. Ces résultats soulignent l'importance de l'AP chez les patients atteints de cancer, non seulement pour freiner la progression tumorale, améliorer la qualité de vie, mais aussi pour améliorer la réponse aux traitements, renforçant ainsi son rôle complémentaire dans les stratégies thérapeutiques.

- **Faisabilité du déploiement de l'APA par télémédecine pour les patients atteints de CaP**

Bien que de nombreux bénéfices de l'AP ont pu être identifiés pour les patients atteints de CaP, à travers des études précliniques, mais aussi cliniques, l'engagement à long terme dans la pratique pour ces patients reste un défi. En effet, la majorité des patients atteints de CaP n'atteignent pas les recommandations d'AP mis en place par l'OMS (Chipperfield et al., 2013a; Keogh et al., 2014b; A. Patel et al., 2021; Sattar et al., 2021). Bien que celles-ci ne soient pas propres au CaP et présentent certaines limites, elles représentent tout de même une base sur laquelle les patients atteints de cancer peuvent s'appuyer pour augmenter leurs pratiques régulières.

Différentes études chez des patients atteints de CaP ont mis en évidence que ces patients adhèrent peu aux programmes d'AP proposés dans les hôpitaux ou autres établissements de soins, avec des EAPA. Une étude préliminaire a été menée au CHU de Pontchaillou à Rennes au sein du service d'urologie, évaluant la faisabilité de la mise en place de programme d'APA pour les patients atteints de CaP (Veni et al., 2018). Les résultats obtenus au cours de cette étude révèlent bien la difficulté de faire pratiquer ces patients, en effet, presque aucun patient n'a accepté de suivre le programme d'APA proposé au sein du CHU de Pontchaillou. Dans plus de 75% des cas, le refus de suivre les séances au CHU était lié à la distance entre leur domicile et l'hôpital. Cela rejoint les barrières à la pratique d'AP

qui ont été identifiées chez les patients atteints de CaP. Les symptômes du CaP, les effets secondaires des traitements, l'âge avancé, les contraintes liées à leur environnement telle que la distance de leur domicile, la motivation ou encore le manque de temps ou d'argent représentent les principales barrières identifiées chez ces patients concernant l'engagement à long terme et la pratique d'AP (Keogh et al., 2014b; A. Patel et al., 2021; Sattar et al., 2021).

L'émergence de nouvelles technologies a donné lieu à une projection dans l'élaboration de programmes d'APA à domicile avec un monitoring. La télémédecine a été identifiée comme un outil avantageux afin de proposer de l'AP personnalisée à domicile tout en suivant l'état de santé des patients atteints de CaP (Agochukwu et al., 2018; Corbel et al., 2022). De plus, suite au contexte de pandémie liée au COVID-19, davantage d'études se sont intéressées à l'utilisation de la télémédecine afin de prescrire et suivre la pratique d'AP chez les patients atteints de différents cancers. La télémédecine apparaît alors comme un outil favorable pour prescrire de l'exercice aux patients atteints de cancer, pouvant apporter des bénéfices sur le niveau d'AP des patients, leur fatigue, leurs symptômes ainsi que leur qualité de vie (A. L. Roberts et al., 2017; Morrison et al., 2020; Hasenoehrl et al., 2022; Toohey et al., 2022). Une étude s'est aussi intéressée à l'utilisation de la télémédecine dans le cas de la réhabilitation, afin de proposer des séances d'AP personnalisées, un suivi nutritionnel, un soutien psychologique et un suivi médical avant traitement. Dans cette étude, les auteurs ont démontré que ce type de programme génère des bénéfices sur la santé perçue par les patients, la fatigue et a permis de réduire les symptômes post intervention (F. Wu et al., 2021).

De nombreuses études ont aussi été menées chez des femmes atteintes du cancer du sein pendant et après traitement, montrant que l'utilisation de la télémédecine est favorable afin d'augmenter les capacités physiques des patientes, leur qualité de vie et réduire la fatigue (X. Peng et al., 2018; Johnson et al., 2021; Y. Peng et al., 2022; Beenhakker et al., 2022; Henkin et al., 2023).

Dans ce contexte, la télémédecine offre une solution adaptée pour proposer de l'AP à domicile et surveiller la santé des patients atteints de CaP. Cependant, dans notre étude (étude n°4) menée chez des patients atteints de CaP, sur les 104 patients que nous avons recrutés, seulement 12% ont suivi et complété notre programme d'AP via la télémédecine. De plus, les patients ayant adhéré au programme TELE étaient globalement plus jeunes et déjà physiquement actifs au début du programme, comparés aux patients ayant suivi le programme STAND. Le principal frein relevé à l'utilisation du programme TELE est lié à l'utilisation plus spécifiquement de l'ordinateur. Ainsi, la majorité des patients ont préféré adhérer et ont complété le programme STAND, dans lequel nous retrouvons les mêmes séances que celle proposées par la télémédecine, mais en format papier. De plus, les questionnaires IPAQ et TTM ont été administrés par consultations téléphoniques, apportant un suivi et un soutien humain qui

semble favorable pour la motivation des patients. Le groupe TELE a en revanche rempli les questionnaires en autonomie sur la plateforme de télémédecine. Bien que l'utilisation de la télémédecine parût comme favorable afin de faire pratiquer les patients atteints de CaP, l'utilisation de l'ordinateur représente un grand frein dans cette population. D'autres formes de télémédecine pourraient cependant être envisagées pour ces patients. Différentes études ont ainsi montré l'efficacité d'autres interventions digitales, telles que l'utilisation de podomètres, de montres connectées ou encore de smartphone. Ces outils permettent de motiver les patients et de monitorer avec précision leur niveau d'AP quotidienne (A. L. Roberts et al., 2017; Trinh et al., 2018; Kenfield et al., 2019; B. J. Lee et al., 2019). L'utilisation de tels outils en complément de notre programme STAND, qui comprend des séances d'APA personnalisées en version papier ainsi qu'un suivi téléphonique, représente une stratégie prometteuse pour ces patients. De plus, dans ces études, l'utilisation de montres connectées, de podomètre ou de smartphone a permis de réduire la sédentarité des patients, ce que notre programme STAND n'a pas permis de faire malgré une augmentation de la quantité d'AP réalisée.

Enfin, étant donné la très faible adhésion au programme TELE, il n'a pas été possible d'évaluer efficacement l'impact de notre programme d'AP sur le CaP ou sur les effets secondaires associés au traitement. Cette limitation a empêché d'établir des liens pertinents entre les études réalisées chez la souris et les observations cliniques chez les patients, limitant ainsi la portée de l'étude et l'extrapolation de ses résultats.

Suite à ces résultats, une autre étude a été initiée et est actuellement en cours, également en association avec le CHU de Pontchaillou, à Rennes. Dans celle-ci, les patients atteints de CaP ont accès à notre programme d'AP sur fiches, comprenant différentes séances avec différents niveaux d'intensité afin d'adapter et de personnaliser au mieux les séances. Afin de monitorer l'AP réalisée et suivre l'état de santé des patients, ces derniers ont à leur disposition des montres connectées à des tablettes. Les montres ont été spécialement choisies pour leur simplicité d'utilisation, tout en permettant de collecter les données nécessaires, telles que la fréquence cardiaque, le nombre de pas et encore l'estimation de la dépense énergétique. Ainsi, lors de cette étude, en plus d'évaluer la faisabilité d'un tel programme, nous allons analyser les effets de la prise en charge sur la condition physique des patients, la fatigue et les symptômes perçus. De plus, la réalisation des questionnaires aura lieu par consultation téléphonique, comme dans le programme STAND, le rapport humain et le suivi que cela induit semble plus favorable pour les patients, et permet d'obtenir des réponses d'autant plus fiables aux différents questionnaires.

Ainsi, l'utilisation de nouveaux outils simples d'utilisation tels que les montres connectées, couplé au programme STAND qui a permis d'améliorer le niveau d'AP des patients et leur engagement dans la pratique à long terme, semble être une stratégie prometteuse pour les patients atteints de CaP

Conclusion

Conclusion

Les travaux réalisés au cours de cette thèse mettent en lumière l'importance d'examiner l'impact de divers paramètres d'exercice physique sur le CaP, ainsi que sur d'autres types de cancers. Comme nous l'avons démontré, l'ET a permis de ralentir la croissance tumorale dans différents modèles de CaP, contrairement à l'AP volontaire sur roue. Cependant, l'impact de ces deux formes d'exercice aérobie s'est révélé opposé dans un modèle murin de cancer du pancréas, ce qui montre que les effets de l'AP sur la croissance tumorale varient non seulement en fonction des paramètres d'exercice, mais également selon le type de cancer et possiblement son métabolisme. Par ailleurs, la réponse aux traitements, influencée par les effets de l'AP sur le MT, semble aussi dépendre des modalités d'exercice et du type de cancer.

L'identification des paramètres optimaux d'AP ainsi que de la dose adéquate constitue un enjeu majeur pour affiner les recommandations destinées aux patients atteints de cancer.

Les données cliniques recueillies au cours de cette thèse montrent que très peu de patients atteints de CaP ont adhéré au programme d'AP via la télémédecine, en grande partie en raison de l'utilisation d'ordinateurs. À l'inverse, la majorité de ces patients ont préféré suivre le programme STAND, qui proposait le même contenu d'AP que le programme TELE, mais sous format papier, avec un suivi téléphonique mensuel pour remplir les questionnaires. Ce type de programme semble prometteur et pourrait être renforcé par l'utilisation d'outils de suivi simples, tels que des montres connectées. Il sera également nécessaire d'évaluer les effets de ce type de programme sur les capacités physiques des patients ainsi que sur la progression de leur maladie.

En somme, cette thèse met en avant l'importance de personnaliser les interventions d'AP en fonction du type de cancer et du contexte thérapeutique, tout en soulignant la nécessité de proposer des programmes d'AP pratiques et accessibles pour maximiser l'engagement des patients.

Références

Références

- Abate-Shen, C., & Shen, M. M. (2000). Molecular genetics of prostate cancer. *Genes & Development*, *14*(19), 2410-2434. <https://doi.org/10.1101/gad.819500>
- Adam, S., Thong, M. S. Y., Martin-Diener, E., Camey, B., Egger Hayoz, C., Konzelmann, I., Mousavi, S. M., Herrmann, C., Rohrmann, S., Wanner, M., Staehelin, K., Strebel, R. T., Randazzo, M., John, H., Schmid, H.-P., Feller, A., & Arndt, V. (2021). Identifying classes of the pain, fatigue, and depression symptom cluster in long-term prostate cancer survivors—Results from the multi-regional Prostate Cancer Survivorship Study in Switzerland (PROCAS). *Supportive Care in Cancer*, *29*(11), 6259-6269. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06132-w>
- Adeloye, D., David, R. A., Aderemi, A. V., Iseolorunkanmi, A., Oyedokun, A., Iweala, E. E. J., Omoregbe, N., & Ayo, C. K. (2016). An Estimate of the Incidence of Prostate Cancer in Africa : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *11*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153496>
- Agochukwu, N. Q., Skolarus, T. A., & Wittmann, D. (2018). Telemedicine and prostate cancer survivorship : A narrative review. *mHealth*, *4*, 45. <https://doi.org/10.21037/mhealth.2018.09.08>
- Ahtiainen, J. P., Pakarinen, A., Alen, M., Kraemer, W. J., & Häkkinen, K. (2003). Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *European Journal of Applied Physiology*, *89*(6), 555-563. <https://doi.org/10.1007/s00421-003-0833-3>
- Al Olama, A. A., Kote-Jarai, Z., Berndt, S. I., Conti, D. V., Schumacher, F., Han, Y., Benlloch, S., Hazelett, D. J., Wang, Z., Saunders, E., Leongamornlert, D., Lindstrom, S., Jugurnauth-Little, S., Dadaev, T., Tymrakiewicz, M., Stram, D. O., Rand, K., Wan, P., Stram, A., ... Haiman, C. A. (2014). A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nature Genetics*, *46*(10), 1103-1109. <https://doi.org/10.1038/ng.3094>
- Alberti, A., Nicoletti, R., Castellani, D., Yuan, Y., Maggi, M., Dibilio, E., Resta, G. R., Makrides, P., Sessa, F., Sebastianelli, A., Serni, S., Gacci, M., Nunzio, C. D., Teoh, J. Y. C., & Campi, R. (2024). Patient-reported Outcome Measures and Experience Measures After Active Surveillance Versus Radiation Therapy Versus Radical Prostatectomy for Prostate Cancer : A Systematic Review of Prospective Comparative Studies. *European Urology Oncology*, *0*(0). <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.05.008>
- Algethami, J. S., El-Wahed, A. A. A., Elashal, M. H., Ahmed, H. R., Elshafiey, E. H., Omar, E. M., Naggar, Y. A., Algethami, A. F., Shou, Q., Alsharif, S. M., Xu, B., Shehata, A. A., Guo, Z., Khalifa, S. A. M., Wang, K., & El-Seedi, H. R. (2022). Bee Pollen : Clinical Trials and Patent Applications. *Nutrients*, *14*(14). <https://doi.org/10.3390/nu14142858>
- Allan, J., Buss, L. A., Draper, N., & Currie, M. J. (2022). Exercise in People With Cancer : A Spotlight on Energy Regulation and Cachexia. *Frontiers in Physiology*, *13*, 836804. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.836804>
- Álvarez-Artime, A., García-Soler, B., Sainz, R. M., & Mayo, J. C. (2021). Emerging Roles for Browning of White Adipose Tissue in Prostate Cancer Malignant Behaviour. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(11), 5560. <https://doi.org/10.3390/ijms22115560>

- Alves, C. R. R., Neves, W. das, de Almeida, N. R., Eichelberger, E. J., Jannig, P. R., Voltarelli, V. A., Tobias, G. C., Bechara, L. R. G., de Paula Faria, D., Alves, M. J. N., Hagen, L., Sharma, A., Slupphaug, G., Moreira, J. B. N., Wisloff, U., Hirshman, M. F., Negrão, C. E., de Castro Jr, G., Chammas, R., ... Brum, P. C. (2020). Exercise training reverses cancer-induced oxidative stress and decrease in muscle COPS2/TRIP15/ALIEN. *Molecular Metabolism*, 39, 101012. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101012>
- Ancellin, R., & Gaillot-de Saintignon, J. (2017). Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer : Des connaissances scientifiques aux repères pratiques. *Oncologie*, 19(3), 95-107. <https://doi.org/10.1007/s10269-017-2703-3>
- André, N., Gastinger, S., & Rébillard, A. (2021). Chronic Fatigue in Cancer, Brain Connectivity and Reluctance to Engage in Physical Activity : A Mini-Review. *Frontiers in Oncology*, 11, 774347. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.774347>
- Aoi, W., Naito, Y., Takagi, T., Tanimura, Y., Takanami, Y., Kawai, Y., Sakuma, K., Hang, L. P., Mizushima, K., Hirai, Y., Koyama, R., Wada, S., Higashi, A., Kokura, S., Ichikawa, H., & Yoshikawa, T. (2013). A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut*, 62(6), 882-889. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300776>
- Argillander, T. E., Zanden, V. van der, Zaag-Loonen, H. J. van der, Paarlberg, K. M., Meijer, W. J., Kruse, A.-J., Westreenen, H. L. van, Duijvendijk, P. van, Mourits, M. J. E., & Munster, B. C. van. (2022). Preoperative physical activity and frailty in older patients undergoing cancer surgery – PREsurgery study. *Journal of Geriatric Oncology*, 13(3), 384-387. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2021.09.008>
- Asadmanesh, E., Koushkie Jahromi, M., Daryanoosh, F., Neamati, J., & Mojtahedi, Z. (2019). The Effect of Six Week Resistance Training on Muscle Regeneration in Tumor- Bearing BALB-C Mice. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*, 9(3), 1507-1514.
- Ashcraft, K. A., Peace, R. M., Betof, A. S., Dewhirst, M. W., & Jones, L. W. (2016). Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis : A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer research*, 76(14), 4032-4050. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0887>
- Ashcraft, K. A., Warner, A. B., Jones, L. W., & Dewhirst, M. W. (2019). Exercise as adjunct therapy in cancer. *Seminars in radiation oncology*, 29(1), 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.10.001>
- Audia, J. E., & Campbell, R. M. (2016). Histone Modifications and Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(4), a019521. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019521>
- Aus, G., Robinson, D., Rosell, J., Sandblom, G., Varenhorst, E., & South-East Region Prostate Cancer Group. (2005). Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up : Results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer*, 103(5), 943-951. <https://doi.org/10.1002/cncr.20855>
- Baguley, B. J., Bolam, K. A., Wright, O. R. L., & Skinner, T. L. (2017). The Effect of Nutrition Therapy and Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Men with Prostate Cancer : A Systematic Review. *Nutrients*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/nu9091003>

- Baley, P. A., Yoshida, K., Qian, W., Sehgal, I., & Thompson, T. C. (1995). Progression to androgen insensitivity in a novel in vitro mouse model for prostate cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *52*(5), 403-413. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00001-g](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00001-g)
- Baracos, V. E., Martin, L., Korc, M., Guttridge, D. C., & Fearon, K. C. H. (2018). Cancer-associated cachexia. *Nature Reviews. Disease Primers*, *4*, 17105. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.105>
- Barisic, A., Leatherdale, S. T., & Kreiger, N. (2011). Importance of frequency, intensity, time and type (FITT) in physical activity assessment for epidemiological research. *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne De Sante Publique*, *102*(3), 174-175. <https://doi.org/10.1007/BF03404889>
- Barker, H. E., Paget, J. T. E., Khan, A. A., & Harrington, K. J. (2015). The Tumour Microenvironment after Radiotherapy : Mechanisms of Resistance and Recurrence. *Nature reviews. Cancer*, *15*(7), 409-425. <https://doi.org/10.1038/nrc3958>
- Bates-Fraser, L. C., Riley, S., Stopforth, C., Moertl, K., Edgar, K., Stoner, L., & Hanson, E. D. (2023). Home-based exercise improves quality of life in breast and prostate cancer survivors : A meta-analysis. *PloS One*, *18*(4), e0284427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284427>
- Baumann, F. T., Zopf, E. M., & Bloch, W. (2012). Clinical exercise interventions in prostate cancer patients—A systematic review of randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer*, *20*(2), 221-233. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1271-0>
- Beenhakker, L., Witteveen, A., Wijlens, K. A. E., Siemerink, E. J. M., van der Lee, M. L., Bode, C., Siesling, S., & Vollenbroek-Hutten, M. M. R. (2022). Patient preference attributes in eHealth interventions for cancer-related fatigue : A scoping review. *European Journal of Cancer Care*, *31*(6), e13754. <https://doi.org/10.1111/ecc.13754>
- Ben-Shlomo, Y., Evans, S., Ibrahim, F., Patel, B., Anson, K., Chinegwundoh, F., Corbishley, C., Dorling, D., Thomas, B., Gillatt, D., Kirby, R., Muir, G., Nargund, V., Popert, R., Metcalfe, C., Persad, R., & PROCESS study group. (2008). The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom : The PROCESS cohort study. *European Urology*, *53*(1), 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.02.047>
- Benzo, R. M., Moreno, P. I., Fox, R. S., Silvera, C. A., Walsh, E. A., Yanez, B., Balise, R. R., Oswald, L. B., & Penedo, F. J. (2023). Comorbidity burden and health-related quality of life in men with advanced prostate cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, *31*(8), 496. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07962-6>
- Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M. A., Escalante, C. P., Jacobsen, P. B., Jankowski, C., LeBlanc, T., Liguori, J. A., Loggers, E. T., Mandrell, B., Murphy, B. A., Palesh, O., Pirl, W. F., ... National comprehensive cancer network. (2015). Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, *13*(8), 1012-1039. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0122>
- Berger, F. F., Leitzmann, M. F., Hillreiner, A., Sedlmeier, A. M., Prokopidi-Danisch, M. E., Burger, M., & Jochem, C. (2019). Sedentary Behavior and Prostate Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, *12*(10), 675-688. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0271>

- Berntsen, S., Aaronson, N. K., Buffart, L., Börjeson, S., Demmelmaier, I., Hellbom, M., Hojman, P., Igelström, H., Johansson, B., Pingel, R., Raastad, T., Velikova, G., Åsenlöf, P., & Nordin, K. (2017). Design of a randomized controlled trial of physical training and cancer (Phys-Can)—The impact of exercise intensity on cancer related fatigue, quality of life and disease outcome. *BMC Cancer*, *17*(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3197-5>
- Betof, A. S., Lascola, C. D., Weitzel, D., Landon, C., Scarbrough, P. M., Devi, G. R., Palmer, G., Jones, L. W., & Dewhirst, M. W. (2015). Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *Journal of the National Cancer Institute*, *107*(5). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv040>
- Biernacka, K. M., Uzoh, C. C., Zeng, L., Persad, R. A., Bahl, A., Gillatt, D., Perks, C. M., & Holly, J. M. P. (2013). Hyperglycaemia-induced chemoresistance of prostate cancer cells due to IGFBP2. *Endocrine-Related Cancer*, *20*(5), 741-751. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0077>
- Bigaran, A., Zopf, E., Gardner, J., La Gerche, A., Murphy, D. G., Howden, E. J., Baker, M. K., & Cormie, P. (2021). The effect of exercise training on cardiometabolic health in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy : A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, *24*(1), 35-48. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-00273-5>
- Birch, J., & Gil, J. (2020). Senescence and the SASP : Many therapeutic avenues. *Genes & Development*, *34*(23-24), 1565-1576. <https://doi.org/10.1101/gad.343129.120>
- Biro, P. A., Thomas, F., Ujvari, B., & Beckmann, C. (2020). Can Energetic Capacity Help Explain Why Physical Activity Reduces Cancer Risk? *Trends in Cancer*, *6*(10), 829-837. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.06.001>
- Boing, L., Vieira, M. de C. S., Moratelli, J., Bergmann, A., & Guimarães, A. C. de A. (2020). Effects of exercise on physical outcomes of breast cancer survivors receiving hormone therapy – A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, *141*, 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.06.022>
- Bonaventura, P., Shekarian, T., Alcazer, V., Valladeau-Guilemond, J., Valsesia-Wittmann, S., Amigorena, S., Caux, C., & Depil, S. (2019). Cold Tumors : A Therapeutic Challenge for Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, *10*, 168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00168>
- Bonkhoff, H. (2018). Estrogen receptor signaling in prostate cancer : Implications for carcinogenesis and tumor progression. *The Prostate*, *78*(1), 2-10. <https://doi.org/10.1002/pros.23446>
- Bonkhoff, H., & Berges, R. (2009). The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *European Urology*, *55*(3), 533-542. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.10.035>
- Bonn, S. E., Sjölander, A., Lagerros, Y. T., Wiklund, F., Stattin, P., Holmberg, E., Grönberg, H., & Bälter, K. (2015). Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *24*(1), 57-64. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0707>
- Bonorden, M. J. L., Grossmann, M. E., Ewing, S. A., Rogozina, O. P., Ray, A., Nkhata, K. J., Liao, D. J., Grande, J. P., & Cleary, M. P. (2012). Growth and Progression of TRAMP Prostate Tumors in

- Relationship to Diet and Obesity. *Prostate Cancer*, 2012, 543970.
<https://doi.org/10.1155/2012/543970>
- Bordignon, C., dos Santos, B. S., & Rosa, D. D. (2022a). Impact of Cancer Cachexia on Cardiac and Skeletal Muscle : Role of Exercise Training. *Cancers*, 14(2), 342.
<https://doi.org/10.3390/cancers14020342>
- Boyle, P., Severi, G., & Giles, G. G. (2003). The epidemiology of prostate cancer. *The Urologic Clinics of North America*, 30(2), 209-217. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(02\)00181-7](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(02)00181-7)
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263.
<https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Brizel, D. M., Dodge, R. K., Clough, R. W., & Dewhurst, M. W. (1999). Oxygenation of head and neck cancer : Changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiotherapy and Oncology*, 53(2), 113-117. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(99\)00102-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(99)00102-4)
- Brown, M., Rébillard, A., Hart, N. H., O'Connor, D., Prue, G., O'Sullivan, J. M., & Jain, S. (2022). Modulating Tumour Hypoxia in Prostate Cancer Through Exercise : The Impact of Redox Signalling on Radiosensitivity. *Sports Medicine - Open*, 8, 48. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00436-9>
- Brureau, L., Emeville, E., Helissey, C., Thome, J. P., Multigner, L., & Blanchet, P. (2020). Endocrine disrupting-chemicals and biochemical recurrence of prostate cancer after prostatectomy : A cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *International Journal of Cancer*, 146(3), 657-663. <https://doi.org/10.1002/ijc.32287>
- Bubendorf, L., Schöpfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N., Gasser, T. C., & Mihatsch, M. J. (2000). Metastatic patterns of prostate cancer : An autopsy study of 1,589 patients. *Human Pathology*, 31(5), 578-583. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>
- Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., Carty, C., Chaput, J.-P., Chastin, S., Chou, R., Dempsey, P. C., DiPietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, C. M., Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, P. T., ... Willumsen, J. F. (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>
- Buss, L. A., Williams, T., Hock, B., Ang, A. D., Robinson, B. A., Currie, M. J., & Dachs, G. U. (2021). Effects of exercise and anti-PD-1 on the tumour microenvironment. *Immunology Letters*, 239, 60-71. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.08.005>
- Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., Zucker, D. S., Matthews, C. E., Ligibel, J. A., Gerber, L. H., Morris, G. S., Patel, A. V., Hue, T. F., Perna, F. M., & Schmitz, K. H. (2019a). Exercise Guidelines for Cancer Survivors : Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(11), 2375-2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>
- Cantelmo, A. R., Conradi, L.-C., Brajic, A., Goveia, J., Kalucka, J., Pircher, A., Chaturvedi, P., Hol, J., Thienpont, B., Teuwen, L.-A., Schoors, S., Boeckx, B., Vriens, J., Kuchnio, A., Veys, K., Cruys, B., Finotto, L., Treps, L., Stav-Noraas, T. E., ... Carmeliet, P. (2016). Inhibition of the glycolytic activator pfkfb3 in endothelial cells induces tumor vessel normalization, impairs metastasis

- and improves chemotherapy. *Cancer cell*, 30(6), 968-985.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.006>
- Cao, Y., & Ma, J. (2011). Body-mass index, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence : A systematic review and meta-analysis. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 4(4), 486-501. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0229>
- Cardenas, E., & Ghosh, R. (2013). Vitamin E : A dark horse at the crossroad of cancer management. *Biochemical Pharmacology*, 86(7), 845-852. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.07.018>
- Cardoso, H. J., Carvalho, T. M. A., Fonseca, L. R. S., Figueira, M. I., Vaz, C. V., & Socorro, S. (2021). Revisiting prostate cancer metabolism : From metabolites to disease and therapy. *Medicinal Research Reviews*, 41(3), 1499-1538. <https://doi.org/10.1002/med.21766>
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness : Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports (Washington, D.C.: 1974)*, 100(2), 126-131.
- Castanares, M. A., Copeland, B. T., Chowdhury, W. H., Liu, M. M., Rodriguez, R., Pomper, M. G., Lupold, S. E., & Foss, C. A. (2016). Characterization of a novel metastatic prostate cancer cell line of LNCaP origin. *The Prostate*, 76(2), 215-225. <https://doi.org/10.1002/pros.23115>
- Catz, S. D., & Johnson, J. L. (2003). BCL-2 in prostate cancer : A minireview. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, 8(1), 29-37.
<https://doi.org/10.1023/a:1021692801278>
- CCAFU. (2022). *Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : Cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée - Urofrance.*
<https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-cancer-de-la-prostate-diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-maladie-localise/>
- Cerbone, L., Regine, G., & Calabrò, F. (s. d.). Active surveillance in low- and intermediate-risk prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 10.4103/aja202423. <https://doi.org/10.4103/aja202423>
- Chaabane, W., User, S. D., El-Gazzah, M., Jaksik, R., Sajjadi, E., Rzeszowska-Wolny, J., & Łos, M. J. (2013). Autophagy, Apoptosis, Mitoptosis and Necrosis : Interdependence Between Those Pathways and Effects on Cancer. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 61(1), 43-58. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0205-y>
- Chandrasekar, T., Yang, J. C., Gao, A. C., & Evans, C. P. (2015). Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Translational Andrology and Urology*, 4(3), 365-380.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02>
- Chen, Z., Trotman, L. C., Shaffer, D., Lin, H.-K., Dotan, Z. A., Niki, M., Koutcher, J. A., Scher, H. I., Ludwig, T., Gerald, W., Cordon-Cardo, C., & Pandolfi, P. P. (2005). Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature*, 436(7051), 725-730. <https://doi.org/10.1038/nature03918>
- Chen, Z., Zhang, Y., Lu, C., Zeng, H., Schumann, M., & Cheng, S. (2019). Supervised Physical Training Enhances Muscle Strength but Not Muscle Mass in Prostate Cancer Patients Undergoing

- Androgen Deprivation Therapy : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*, 10, 843. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00843>
- Cheng, S., Zheng, Q., Ding, G., & Li, G. (2019). Mediterranean dietary pattern and the risk of prostate cancer : A meta-analysis. *Medicine*, 98(27), e16341. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016341>
- Chipperfield, K., Brooker, J., Fletcher, J., & Burney, S. (2014). The impact of physical activity on psychosocial outcomes in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer : A systematic review. *Health Psychology*, 33(11), 1288-1297. <https://doi.org/10.1037/hea0000006>
- Chipperfield, K., Fletcher, J., Millar, J., Brooker, J., Smith, R., Frydenberg, M., Oh, T., & Burney, S. (2013). Factors associated with adherence to physical activity guidelines in patients with prostate cancer. *Psycho-Oncology*, 22(11), 2478-2486. <https://doi.org/10.1002/pon.3310>
- Churchill, T. W., Smith, M. R., Michaelson, M. D., Lee, R. J., Guseh, J. S., Wasfy, M. M., Meneely, E., Olivier, K., Baggish, A. L., & Saylor, P. J. (2024). Cardiac Structural Changes and Declining Cardiorespiratory Fitness During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 37(7), 706-708. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2024.03.006>
- Cicero, A. F. G., Allkanjari, O., Busetto, G. M., Cai, T., Larganà, G., Magri, V., Perletti, G., Cuna, F. S. R. D., Russo, G. I., Stamatiou, K., Trinchieri, A., & Vitalone, A. (2019). Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Archivio Italiano Di Urologia e Andrologia*, 91(3), Article 3. <https://doi.org/10.4081/aiua.2019.3.139>
- Clarke, N. W., Hart, C. A., & Brown, M. D. (2009). Molecular mechanisms of metastasis in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 11(1), 57-67. <https://doi.org/10.1038/aja.2008.29>
- Clinton, S. K., Giovannucci, E. L., & Hursting, S. D. (2020). The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer : Impact and Future Directions. *The Journal of Nutrition*, 150(4), 663-671. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>
- Conforti, F., Pala, L., Bagnardi, V., Pas, T. D., Martinetti, M., Viale, G., Gelber, R. D., & Goldhirsch, A. (2018). Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex : A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 19(6), 737-746. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30261-4)
- Corbel, A., Leroy, V., Vesval, Q., Rébillard, A., & Mathieu, R. (2022). [Connected APA tools and prostate cancer : Literature review and experience feedback]. *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, 32(13), 880-887. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2022.09.012>
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- Cox, A., Lucas, G., Marcu, A., Piano, M., Grosvenor, W., Mold, F., Maguire, R., & Ream, E. (2017). Cancer Survivors' Experience With Telehealth : A Systematic Review and Thematic Synthesis. *Journal of Medical Internet Research*, 19(1), e11. <https://doi.org/10.2196/jmir.6575>

- Crawford, E. D. (2009). Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*, *73*(5 Suppl), S4-10.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.03.001>
- Cushen, S. J., Power, D. G., Murphy, K. P., McDermott, R., Griffin, B. T., Lim, M., Daly, L., MacEneaney, P., Sullivan, K. O., Prado, C. M., & Ryan, A. M. (2016). Impact of body composition parameters on clinical outcomes in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with docetaxel. *Clinical Nutrition ESPEN*, *13*, e39-e45.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.04.001>
- Cutrizzolà, F., Giardina, G., Marani, M., Macone, A., Paiardini, A., Rinaldo, S., & Paone, A. (2017). Glucose Metabolism in the Progression of Prostate Cancer. *Frontiers in Physiology*, *8*, 97.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00097>
- Dai, W. S., Gutai, J. P., Kuller, L. H., & Cauley, J. A. (1988). Cigarette smoking and serum sex hormones in men. *American Journal of Epidemiology*, *128*(4), 796-805.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115033>
- Dai, X., Bu, X., Gao, Y., Guo, J., Hu, J., Jiang, C., Zhang, Z., Xu, K., Duan, J., He, S., Zhang, J., Wan, L., Liu, T., Zhou, X., Hung, M.-C., Freeman, G. J., & Wei, W. (2021). Energy status dictates PD-L1 protein abundance and anti-tumor immunity to enable checkpoint blockade. *Molecular cell*, *81*(11), 2317-2331.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.037>
- Dalla Via, J., Andrew, C. R., Baguley, B. J., Stewart, N., Hodgson, J. M., Lewis, J. R., Stanley, M., & Kennedy, M. A. (2024). Exercise and diet support in breast and prostate cancer survivors : Findings from focus groups. *Supportive Care in Cancer*, *32*(7), 440.
<https://doi.org/10.1007/s00520-024-08652-7>
- Daou, H. N. (2020). Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia : A focus on interleukin-6 regulation. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *318*(2), R296-R310. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00147.2019>
- Dar, T. B., Henson, R. M., & Shiao, S. L. (2019). Targeting Innate Immunity to Enhance the Efficacy of Radiation Therapy. *Frontiers in Immunology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03077>
- Del Bianco, N., Borsati, A., Toniolo, L., Ciurnielli, C., Belluomini, L., Insolda, J., Sposito, M., Milella, M., Schena, F., Pilotto, S., & Avancini, A. (2024). What is the role of physical exercise in the era of cancer prehabilitation? A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *198*, 104350. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104350>
- Demaria, S., Golden, E. B., & Formenti, S. C. (2015). Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncology*, *1*(9), 1325-1332.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2756>
- Dermani, F. K., Samadi, P., Rahmani, G., Kohlan, A. K., & Najafi, R. (2019). PD-1/PD-L1 immune checkpoint : Potential target for cancer therapy. *Journal of Cellular Physiology*, *234*(2), 1313-1325. <https://doi.org/10.1002/jcp.27172>
- Desai, K., McManus, J. M., & Sharifi, N. (2021). Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocrine Reviews*, *42*(3), 354-373. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab002>
- Draisma, G., Etzioni, R., Tsodikov, A., Mariotto, A., Wever, E., Gulati, R., Feuer, E., & de Koning, H. (2009). Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening : Importance of

- methods and context. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(6), 374-383.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djp001>
- Drillon, P., Desvergée, A., Prevost, V., & Blaizot, X. (2023). Impact de l'activité physique adaptée sur les douleurs articulaires induites sous hormonothérapie adjuvante du cancer du sein : Une revue de la littérature. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 81(1), 1-12.
<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2022.06.003>
- Duan, Q., Zhang, H., Zheng, J., & Zhang, L. (2020). Turning Cold into Hot : Firing up the Tumor Microenvironment. *Trends in Cancer*, 6(7), 605-618.
<https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.02.022>
- Dufresne, S., Guéritat, J., Chiavassa, S., Noblet, C., Assi, M., Rioux-Leclercq, N., Rannou-Bekono, F., Lefeuvre-Orfila, L., Paris, F., & Rébillard, A. (2020). Exercise training improves radiotherapy efficiency in a murine model of prostate cancer. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(4), 4984-4996.
<https://doi.org/10.1096/fj.201901728R>
- Dufresne, S., Richard, C., Dieumegard, A., Orfila, L., Delpon, G., Chiavassa, S., Martin, B., Rouvière, L., Escoffre, J.-M., Oujagir, E., Denis de Senneville, B., Bouakaz, A., Rioux-Leclercq, N., Potiron, V., & Rébillard, A. (2021). Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer : The Importance of Physical Activity Modalities? *Cancers*, 13(21), 5402. <https://doi.org/10.3390/cancers13215402>
- Elagizi, A., Kachur, S., Carbone, S., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2020). A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Current Obesity Reports*, 9(4), 571-581.
<https://doi.org/10.1007/s13679-020-00403-z>
- Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A., & Grading Committee. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma : Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(2), 244-252. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>
- Erdman, J. W., Ford, N. A., & Lindshield, B. L. (2009). Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 483(2), 229-235.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.10.022>
- Esau, P. J., Gittemeier, E. M., Opoku-Acheampong, A. B., Rollins, K. S., Baumfalk, D. R., Poole, D. C., Musch, T. I., Behnke, B. J., & Copp, S. W. (2017). Prostate cancer reduces endurance exercise capacity in association with reductions in cardiac and skeletal muscle mass in the rat. *American Journal of Cancer Research*, 7(12), 2566-2576.
- Esser, K. A., Harpole, C. E., Prins, G. S., & Diamond, A. M. (2009). Physical activity reduces prostate carcinogenesis in a transgenic model. *The Prostate*, 69(13), 1372-1377.
<https://doi.org/10.1002/pros.20987>
- Esteves, M., Silva, C., Pereira, S. S., Morais, T., Moreira, Â., Costa, M. M., Monteiro, M. P., & Duarte, J. A. (2021). Regular Voluntary Running Inhibits Androgen-Independent Prostate Cancer Growth in Mice. *Journal of Physical Activity & Health*, 18(6), 653-659.
<https://doi.org/10.1123/jpah.2020-0761>

- Fay, E. K., & Graff, J. N. (2020). Immunotherapy in Prostate Cancer. *Cancers*, *12*(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/cancers12071752>
- Fearon, K. C. H., Glass, D. J., & Guttridge, D. C. (2012). Cancer Cachexia : Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metabolism*, *16*(2), 153-166. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.011>
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia : An international consensus. *The Lancet. Oncology*, *12*(5), 489-495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
- Filson, C. P., Marks, L. S., & Litwin, M. S. (2015). Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *65*(4), 264-282. <https://doi.org/10.3322/caac.21278>
- Fisher, D. T., Chen, Q., Skitzki, J. J., Muhitch, J. B., Zhou, L., Appenheimer, M. M., Vardam, T. D., Weis, E. L., Passanese, J., Wang, W.-C., Gollnick, S. O., Dewhirst, M. W., Rose-John, S., Repasky, E. A., Baumann, H., & Evans, S. S. (2011). IL-6 trans-signaling licenses mouse and human tumor microvascular gateways for trafficking of cytotoxic T cells. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(10), 3846-3859. <https://doi.org/10.1172/JCI44952>
- Fitzpatrick, J. M., & de Wit, R. (2014). Taxane mechanisms of action : Potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Urology*, *65*(6), 1198-1204. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.022>
- Fiuza-Luces, C., Valenzuela, P. L., Castillo-García, A., & Lucia, A. (2021). Exercise Benefits Meet Cancer Immunosurveillance : Implications for Immunotherapy. *Trends in Cancer*, *7*(2), 91-93. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.12.003>
- Florez Bedoya, C. A., Cardoso, A. C. F., Parker, N., Ngo-Huang, A., Petzel, M. Q., Kim, M. P., Fogelman, D., Romero, S. G., Wang, H., Park, M., Katz, M. H. G., & Schadler, K. L. (2019). Exercise during preoperative therapy increases tumor vascularity in pancreatic tumor patients. *Scientific Reports*, *9*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49582-3>
- Fondation ARC, *Cancers de la prostate : Les symptômes et le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*. (s. d.-a). <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/symptomes-diagnostic-cancer>
- Fondation ARC, *Cancers de la prostate : Les traitements | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*. (s. d.-b). <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-prostate/traitement-cancer>
- Formaggio, N., Rubin, M. A., & Theurillat, J.-P. (2021). Loss and revival of androgen receptor signaling in advanced prostate cancer. *Oncogene*, *40*(7), 1205-1216. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01598-0>
- Fortunato, R. S., & Louzada, R. A. (2020). Muscle Redox Signaling : Engaged in Sickness and in Health. *Antioxidants & Redox Signaling*, *33*(8), 539-541. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8095>
- Foster, B. A., Gingrich, J. R., Kwon, E. D., Madias, C., & Greenberg, N. M. (1997). Characterization of prostatic epithelial cell lines derived from transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate (TRAMP) model. *Cancer Research*, *57*(16), 3325-3330.

- Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P., & Cussenot, O. (2004). [Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology]. *Annales D'urologie*, 38(5), 187-206. <https://doi.org/10.1016/j.anuro.2004.07.001>
- Frambati, L., Weber, K. M., Canuto, A., Miralbell, R., Zilli, T., Pichard, C., Joly, C., Voison, N., & Santos, J. F. A. D. (2013). Cancer de la prostate et déprivation androgénique : Bénéfices d'un accompagnement psychologique. *Revue médicale suisse*, 9(373), 369.
- Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., & Lynch, B. M. (2010). State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 46(14), 2593-2604. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.028>
- Friedenreich, C. M., Stone, C. R., Cheung, W. Y., & Hayes, S. C. (2020). Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectrum*, 4(1), pkz080. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz080>
- Friedenreich, C. M., Wang, Q., Neilson, H. K., Kopciuk, K. A., McGregor, S. E., & Courneya, K. S. (2016). Physical Activity and Survival After Prostate Cancer. *European Urology*, 70(4), 576-585. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.032>
- Friesen, D. E., Baracos, V. E., & Tuszynski, J. A. (2015). Modeling the energetic cost of cancer as a result of altered energy metabolism : Implications for cachexia. *Theoretical Biology & Medical Modelling*, 12, 17. <https://doi.org/10.1186/s12976-015-0015-0>
- Fuentes, E., Fuentes, F., Vilahur, G., Badimon, L., & Palomo, I. (2013). Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation*, 2013, 136584. <https://doi.org/10.1155/2013/136584>
- Fujiki, H., Suganuma, M., Okabe, S., Sueoka, N., Komori, A., Sueoka, E., Kozu, T., Tada, Y., Suga, K., Imai, K., & Nakachi, K. (1998). Cancer inhibition by green tea. *Mutation Research*, 402(1-2), 307-310. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(97\)00310-2](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(97)00310-2)
- Fujita, K., Hayashi, T., Matsushita, M., Uemura, M., & Nonomura, N. (2019). Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 201. <https://doi.org/10.3390/jcm8020201>
- Fuss, J., Ben Abdallah, N. M.-B., Vogt, M. A., Touma, C., Pacifici, P. G., Palme, R., Witzemann, V., Hellweg, R., & Gass, P. (2010). Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis. *Hippocampus*, 20(3), 364-376. <https://doi.org/10.1002/hipo.20634>
- Gabrilovich, D. I., & Nagaraj, S. (2009). Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews. Immunology*, 9(3), 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
- Galvão, D. A., Newton, R. U., Gardiner, R. A., Girgis, A., Lepore, S. J., Stiller, A., Occhipinti, S., & Chambers, S. K. (2015). Compliance to exercise-oncology guidelines in prostate cancer survivors and associations with psychological distress, unmet supportive care needs, and quality of life. *Psycho-Oncology*, 24(10), 1241-1249. <https://doi.org/10.1002/pon.3882>
- Galvão, D. A., Spry, N., Denham, J., Taaffe, D. R., Cormie, P., Joseph, D., Lamb, D. S., Chambers, S. K., & Newton, R. U. (2014). A multicentre year-long randomised controlled trial of exercise training targeting physical functioning in men with prostate cancer previously treated with

- androgen suppression and radiation from TROG 03.04 RADAR. *European Urology*, 65(5), 856-864. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.041>
- Galvão, D. A., Taaffe, D. R., Spry, N., Cormie, P., Joseph, D., Chambers, S. K., Chee, R., Peddle-McIntyre, C. J., Hart, N. H., Baumann, F. T., Denham, J., Baker, M., & Newton, R. U. (2018). Exercise Preserves Physical Function in Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 50(3), 393-399. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001454>
- Galvão, D. A., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., & Newton, R. U. (2010). Combined Resistance and Aerobic Exercise Program Reverses Muscle Loss in Men Undergoing Androgen Suppression Therapy for Prostate Cancer Without Bone Metastases : A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(2), 340-347. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2488>
- Gan, J., Harris, A., & Green, J. (2015). Quantifying the risk of malignancy in patients with visible haematuria presenting to the emergency department. *Journal of Clinical Urology*, 8(2), 132-138. <https://doi.org/10.1177/2051415814548913>
- Gandaglia, G., Albers, P., Abrahamsson, P.-A., Briganti, A., Catto, J. W. F., Chapple, C. R., Montorsi, F., Mottet, N., Roobol, M. J., Sønksen, J., Wirth, M., & van Poppel, H. (2019). Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer : The European Association of Urology Position in 2019. *European Urology*, 76(2), 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.033>
- Gannon, N. P., Vaughan, R. A., Garcia-Smith, R., Bisoffi, M., & Trujillo, K. A. (2015). Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *International Journal of Cancer*, 136(4), E197-202. <https://doi.org/10.1002/ijc.29142>
- Gao, S., Zheng, M., Ren, X., Tang, Y., & Liang, X. (2016). Local hyperthermia in head and neck cancer : Mechanism, application and advance. *Oncotarget*, 7(35), 57367-57378. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10350>
- Garritson, J., Krynski, L., Haverbeck, L., Haughian, J. M., Pullen, N. A., & Hayward, R. (2020). Physical activity delays accumulation of immunosuppressive myeloid-derived suppressor cells. *PLOS ONE*, 15(6), e0234548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234548>
- Gelman, I. H. (2016). How the TRAMP Model Revolutionized the Study of Prostate Cancer Progression. *Cancer Research*, 76(21), 6137-6139. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2636>
- Gibson, T. M., Ferrucci, L. M., Tangrea, J. A., & Schatzkin, A. (2010). Epidemiological and clinical studies of nutrition. *Seminars in Oncology*, 37(3), 282-296. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.05.011>
- Gleason, D. F. (1992). Histologic grading of prostate cancer : A perspective. *Human Pathology*, 23(3), 273-279. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90108-f](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90108-f)
- Gogacz, M., Peszke, J., Natorska-Chomicka, D., Makuch-Kocka, A., & Szewczyk, K. D. S. (2022). Anticancer Effects of Propolis Extracts Obtained with the Cold Separation Method on PC-3 and DU-145 Prostate Cancer Cell Lines. *Molecules*, 27(23). <https://doi.org/10.3390/molecules27238245>

- Goh, J., Kirk, E. A., Lee, S. X., & Ladiges, W. C. (2012). Exercise, physical activity and breast cancer : The role of tumor-associated macrophages. *Exercise Immunology Review*, *18*, 158-176.
- Golan, T., Milella, M., Ackerstein, A., & Berger, R. (2017). The changing face of clinical trials in the personalized medicine and immuno-oncology era : Report from the international congress on clinical trials in Oncology & Hemato-Oncology (ICTO 2017). *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, *36*, 192. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0668-0>
- Gomes-Santos, I. L., Amoozgar, Z., Kumar, A. S., Ho, W. W., Roh, K., Talele, N. P., Curtis, H., Kawaguchi, K., Jain, R. K., & Fukumura, D. (2021). Exercise training improves tumor control by increasing CD8+ T-cell infiltration via CXCR3 signaling and sensitizes breast cancer to immune checkpoint blockade. *Cancer immunology research*, *9*(7), 765-778. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0499>
- Gondos, A., Bray, F., Brewster, D. H., Coebergh, J. W. W., Hakulinen, T., Janssen-Heijnen, M. L. G., Kurtinaitis, J., Brenner, H., & EUNICE Survival Working Group. (2008). Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004 : A model-based period analysis from 12 cancer registries. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *44*(10), 1463-1475. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.03.010>
- Gong, J., Payne, D., Caron, J., Bay, C. P., McGregor, B. A., Hainer, J., Partridge, A. H., Neilan, T. G., Di, C. M., Nohria, A., & Groarke, J. D. (2020). Reduced Cardiorespiratory Fitness and Increased Cardiovascular Mortality After Prolonged Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *JACC: CardioOncology*, *2*(4), 553-563. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.08.011>
- Gong, Y., Chippada-Venkata, U. D., & Oh, W. K. (2014). Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Natural Inhibitors in Prostate Cancer Progression. *Cancers*, *6*(3), 1298-1327. <https://doi.org/10.3390/cancers6031298>
- Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., Campisi, J., Collado, M., Evangelou, K., Ferbeyre, G., Gil, J., Hara, E., Krizhanovsky, V., Jurk, D., Maier, A. B., Narita, M., Niedernhofer, L., Passos, J. F., Robbins, P. D., ... Demaria, M. (2019). Cellular Senescence : Defining a Path Forward. *Cell*, *179*(4), 813-827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
- Gouez, M., Rébillard, A., Thomas, A., Beaumel, S., Matera, E.-L., Gouraud, E., Orfila, L., Martin, B., Pérol, O., Chaveroux, C., Chirico, E. N., Dumontet, C., Fervers, B., & Pialoux, V. (2024). Combined effects of exercise and immuno-chemotherapy treatments on tumor growth in MC38 colorectal cancer-bearing mice. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1368550. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1368550>
- Graff, J. N., Alumkal, J. J., Thompson, R. F., Moran, A., Thomas, G. V., Wood, M. A., Drake, C. G., Slotke, R., & Beer, T. M. (2018). Pembrolizumab (Pembro) plus enzalutamide (Enz) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) : Extended follow up. *Journal of Clinical Oncology*, *36*(15_suppl), 5047-5047. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5047
- Graff, J. N., Antonarakis, E. S., Hoimes, C. J., Tagawa, S. T., Hwang, C., Kilari, D., Ten Tije, A., Omlin, A. G., McDermott, R. S., Vaishampayan, U. N., Elliott, A., Wu, H., Kim, J., Schloss, C., & De Bono, J. S. (2020). Pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) for enza-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) : KEYNOTE-199 cohorts 4-5. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(6_suppl), 15-15. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.15

- Graham, M. K., & Meeker, A. (2017). Telomeres and telomerase in prostate cancer development and therapy. *Nature reviews. Urology*, *14*(10), 607-619. <https://doi.org/10.1038/nrurrol.2017.104>
- Grande, A. J., Silva, V., Sawaris Neto, L., Teixeira Basmage, J. P., Peccin, M. S., & Maddocks, M. (2021). Exercise for cancer cachexia in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2021*(3), CD010804. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010804.pub3>
- Grasmann, G., Smolle, E., Olschewski, H., & Leithner, K. (2019). Gluconeogenesis in cancer cells – repurposing of a starvation-induced metabolic pathway? *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, *1872*(1), 24-36. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.05.006>
- Gray, L., Sindall, P., & Pearson, S. J. (2024). Does resistance training ameliorate cancer-related fatigue in cancer survivors? A systematic review with meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*, *46*(11), 2213-2222. <https://doi.org/10.1080/09638288.2023.2226408>
- Griffith, K., Wenzel, J., Shang, J., Thompson, C., Stewart, K., & Mock, V. (2009). Impact of a walking intervention on cardiorespiratory fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. *Cancer*, *115*(20), 4874-4884. <https://doi.org/10.1002/cncr.24551>
- Grotta, A., Bottai, M., Adami, H.-O., Adams, S. A., Akre, O., Blair, S. N., Mariosa, D., Nyrén, O., Ye, W., Stattin, P., Bellocco, R., & Trolle Lagerros, Y. (2015). Physical activity and body mass index as predictors of prostate cancer risk. *World Journal of Urology*, *33*(10), 1495-1502. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1464-5>
- Grozescu, T., & Popa, F. (2017). Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *Journal of Medicine and Life*, *10*(1), 5-12.
- Gueritat, J., Lefevre-Orfila, L., Vincent, S., Cretual, A., Ravanat, J.-L., Gratas-Delamarche, A., Rannou-Bekono, F., & Rebillard, A. (2014). Exercise training combined with antioxidant supplementation prevents the antiproliferative activity of their single treatment in prostate cancer through inhibition of redox adaptation. *Free Radical Biology and Medicine*, *77*, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.009>
- Guo, S., Huang, Y., Zhang, Y., Huang, H., Hong, S., & Liu, T. (2020). Impacts of exercise interventions on different diseases and organ functions in mice. *Journal of Sport and Health Science*, *9*(1), 53-73. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.07.004>
- Gurfein, B. T., Stamm, A. W., Bacchetti, P., Dallman, M. F., Nadkarni, N. A., Milush, J. M., Touma, C., Palme, R., Di Borgo, C. P., Fromentin, G., Lown-Hecht, R., Konsman, J. P., Acree, M., Premenko-Lanier, M., Darcel, N., Hecht, F. M., & Nixon, D. F. (2012). The Calm Mouse : An Animal Model of Stress Reduction. *Molecular Medicine*, *18*(4), 606-617. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00053>
- Ha, C., & Rc, V. (2018). Radiotherapy and immune response : The systemic effects of a local treatment. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *73*(suppl 1). <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e557s>
- Haffner, M. C., Guner, G., Taheri, D., Netto, G. J., Palsgrove, D. N., Zheng, Q., Guedes, L. B., Kim, K., Tsai, H., Esopi, D. M., Lotan, T. L., Sharma, R., Meeker, A. K., Chinnaiyan, A. M., Nelson, W. G., Yegnasubramanian, S., Luo, J., Mehra, R., Antonarakis, E. S., ... De Marzo, A. M. (2018). Comprehensive Evaluation of Programmed Death-Ligand 1 Expression in Primary and

- Metastatic Prostate Cancer. *The American Journal of Pathology*, 188(6), 1478-1485.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.02.014>
- Haileamlak, A. (s. d.). *Physical Inactivity : The Major Risk Factor for Non-Communicable Diseases*. 1.
- Halliday, L. J., Doganay, E., Wynter-Blyth, V. A., Hanna, G. B., & Moorthy, K. (2021). The Impact of Prehabilitation on Post-operative Outcomes in Oesophageal Cancer Surgery : A Propensity Score Matched Comparison. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 25(11), 2733-2741.
<https://doi.org/10.1007/s11605-020-04881-3>
- Han, F., Li, C.-F., Cai, Z., Zhang, X., Jin, G., Zhang, W.-N., Xu, C., Wang, C.-Y., Morrow, J., Zhang, S., Xu, D., Wang, G., & Lin, H.-K. (2018). The critical role of AMPK in driving Akt activation under stress, tumorigenesis and drug resistance. *Nature Communications*, 9, 4728.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07188-9>
- Han, J.-H., Lee, J., Jeon, S.-J., Choi, E.-S., Cho, S.-D., Kim, B.-Y., Kim, D.-J., Park, J.-H., & Park, J.-H. (2013). In vitro and in vivo growth inhibition of prostate cancer by the small molecule imiquimod. *International Journal of Oncology*, 42(6), 2087-2093.
<https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1898>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer : New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hanlon, P., Daines, L., Campbell, C., McKinstry, B., Weller, D., & Pinnock, H. (2017). Telehealth Interventions to Support Self-Management of Long-Term Conditions : A Systematic Metareview of Diabetes, Heart Failure, Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Cancer. *Journal of Medical Internet Research*, 19(5), e172. <https://doi.org/10.2196/jmir.6688>
- Hapuarachi, B., Danson, S., Wadsley, J., & Muthana, M. (2023). Exercise to transform tumours from cold to hot and improve immunotherapy responsiveness. *Frontiers in Immunology*, 14, 1335256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1335256>
- Harrington, J. M., Schwenke, D. C., & Epstein, D. R. (2013). Exercise preferences among men with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy. *Oncology Nursing Forum*, 40(5), E358-367. <https://doi.org/10.1188/13.ONF.E358-E367>
- Harris, W. P., Mostaghel, E. A., Nelson, P. S., & Montgomery, B. (2009). Androgen deprivation therapy : Progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nature clinical practice. Urology*, 6(2), 76-85. <https://doi.org/10.1038/ncpuro1296>
- Hartung, T. J., Brähler, E., Faller, H., Härter, M., Hinz, A., Johansen, C., Keller, M., Koch, U., Schulz, H., Weis, J., & Mehnert, A. (2017). The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population : Prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 72, 46-53.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.017>

- HAS. (2022). *Consultation et prescription médicale d'Activité Physique à des fins de santé chez les adultes*.
- Hasenoehrl, T., Palma, S., & Crevenna, R. (2022). Challenges of telemedical exercise management for cancer survivors during the COVID-19 pandemic. *Supportive Care in Cancer*, *30*(12), 9701-9702. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07055-w>
- Hegde, P. S., & Chen, D. S. (2020). Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*, *52*(1), 17-35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.011>
- Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., Mottet, N., & European Association of Urology. (2014). EAU guidelines on prostate cancer. Part II : Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*, *65*(2), 467-479. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.002>
- Helmkink, B. A., Khan, M. A. W., Hermann, A., Gopalakrishnan, V., & Wargo, J. A. (2019). The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nature Medicine*, *25*(3), 377-388. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0377-7>
- Henkin, J. S., Botton, C. E., Simon, M. S., Rocha, G. G., Silveira, C. B., Gehrke, R. S., Freitas, G. B., Trajano, G. S., Pinto, R. S., & Pinto, S. S. (2023). Telehealth multicomponent exercise and health education in breast cancer patients undergoing primary treatment : Rationale and methodological protocol for a randomized clinical trial (ABRACE: Telehealth). *Trials*, *24*(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-07015-z>
- Herbst, R. S., Soria, J.-C., Kowanzetz, M., Fine, G. D., Hamid, O., Gordon, M. S., Sosman, J. A., McDermott, D. F., Powderly, J. D., Gettinger, S. N., Kohrt, H. E. K., Horn, L., Lawrence, D. P., Rost, S., Leabman, M., Xiao, Y., Mokatrinn, A., Koeppen, H., Hegde, P. S., ... Hodi, F. S. (2014). Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*, *515*(7528), 563-567. <https://doi.org/10.1038/nature14011>
- Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018). AMPK : Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *19*(2), 121. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- Hienrich, A. E., Mijwel, S., Bargiela, D., Wengström, Y., May, A. M., & Rundqvist, H. (2021). Inflammation Mediates Exercise Effects on Fatigue in Patients with Breast Cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *53*(3), 496-504. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002490>
- Higgins, K. A., Park, D., Lee, G. Y., Curran, W. J., & Deng, X. (2014). Exercise-induced lung cancer regression : Mechanistic findings from a mouse model. *Cancer*, *120*(21), 3302-3310. <https://doi.org/10.1002/cncr.28878>
- Hirashima, K., Migita, T., Sato, S., Muramatsu, Y., Ishikawa, Y., & Seimiya, H. (2013). Telomere Length Influences Cancer Cell Differentiation In Vivo. *Molecular and Cellular Biology*, *33*(15), 2988-2995. <https://doi.org/10.1128/MCB.00136-13>
- Hojan, K., Kwiatkowska-Borowczyk, E., Leporowska, E., Górecki, M., Ozga-Majchrzak, O., Milecki, T., & Milecki, P. (2016). Physical exercise for functional capacity, blood immune function, fatigue, and quality of life in high-risk prostate cancer patients during radiotherapy : A prospective, randomized clinical study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, *52*(4), 489-501.

- Hojman, P., Dethlefsen, C., Brandt, C., Hansen, J., Pedersen, L., & Pedersen, B. K. (2011). Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 301(3), E504-510. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00520.2010>
- Hojman, P., Gehl, J., Christensen, J. F., & Pedersen, B. K. (2018). Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metabolism*, 27(1), 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>
- Hosain, G. M. M., Sanderson, M., Du, X. L., Chan, W., & Strom, S. S. (2011). Racial/ethnic differences in predictors of PSA screening in a tri-ethnic population. *Central European Journal of Public Health*, 19(1), 30-34. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3622>
- Houben, L. H. P., Overkamp, M., VAN Kraaij, P., Trommelen, J., VAN Roermund, J. G. H., DE Vries, P., DE Laet, K., VAN DER Meer, S., Mikkelsen, U. R., Verdijk, L. B., VAN Loon, L. J. C., Beijer, S., & Beelen, M. (2023). Resistance Exercise Training Increases Muscle Mass and Strength in Prostate Cancer Patients on Androgen Deprivation Therapy. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 55(4), 614-624. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003095>
- Hrafnkelsdóttir, S. M., Torfadóttir, J. E., Aspelund, T., Magnusson, K. T., Tryggvadóttir, L., Gudnason, V., Mucci, L. A., Stampfer, M., & Valdimarsdóttir, U. A. (2015). Physical Activity from Early Adulthood and Risk of Prostate Cancer : A 24-Year Follow-Up Study among Icelandic Men. *Cancer Prevention Research*, 8(10), 905-911. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0035>
- Huang, L., LaBonte, M. J., Craig, S. G., Finn, S. P., & Allott, E. H. (2022). Inflammation and Prostate Cancer : A Multidisciplinary Approach to Identifying Opportunities for Treatment and Prevention. *Cancers*, 14(6), 1367. <https://doi.org/10.3390/cancers14061367>
- Huang, Q., Wu, M., Wu, X., Zhang, Y., & Xia, Y. (2022). Muscle-to-tumor crosstalk : The effect of exercise-induced myokine on cancer progression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1877(5), 188761. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188761>
- Humpel, N., & Iverson, D. C. (2007). Depression and quality of life in cancer survivors : Is there a relationship with physical activity? *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 4, 65. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-4-65>
- Humphrey, P. A. (2017). Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030411>
- Huncharek, M., Haddock, K. S., Reid, R., & Kupelnick, B. (2010). Smoking as a risk factor for prostate cancer : A meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American Journal of Public Health*, 100(4), 693-701. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.150508>
- Igawa, T., Lin, F.-F., Lee, M.-S., Karan, D., Batra, S. K., & Lin, M.-F. (2002). Establishment and characterization of androgen-independent human prostate cancer LNCaP cell model. *The Prostate*, 50(4), 222-235. <https://doi.org/10.1002/pros.10054>
- INCa. (2010). *Les traitements du cancer de la prostate*.
- Inserm_ *Activité physique : Prévention et traitement des maladies chroniques*. (s. d.-b). Inserm - La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives/activite-physique-prevention-et-traitement-maladies-chroniques>

- Inserm_ *RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlordécone_2019.pdf*.
(s. d.). https://www.inserm.fr/sites/default/files/2019-06/Inserm_RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlord%C3%A9cone_2019.pdf
- INCa, *Le cancer de la prostate—Les cancers les plus fréquents*. (s. d.). <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
- INCa Institut National du Cancer, Inc. (2017). *Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer—Des connaissances aux repères pratiques—Ref : ECTACTPHYRA17*. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-cancer-Des-connaissances-aux-reperes-pratiques>
- Jamaspishvili, T., Berman, D. M., Ross, A. E., Scher, H. I., De Marzo, A. M., Squire, J. A., & Lotan, T. L. (2018). Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nature Reviews. Urology*, *15*(4), 222-234. <https://doi.org/10.1038/nrrol.2018.9>
- Jiang, W., Zhu, Z., & Thompson, H. J. (2013). Effects of limiting energy availability via diet and physical activity on mammalian target of rapamycin-related signaling in rat mammary carcinomas. *Carcinogenesis*, *34*(2), 378-387. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs350>
- Jm, H., A, L., M, M., Ht, C., Cl, T., J, H., P, C., E, S., S, L., L, Z., A, D., A, M., & G, M. (2024). Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate-risk prostate cancer : Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy: A 9-year update. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110381>
- Johnson, B. A., Lindgren, B. R., Blaes, A. H., Parsons, H. M., LaRocca, C. J., Farah, R., & Hui, J. Y. C. (2021). The New Normal? Patient Satisfaction and Usability of Telemedicine in Breast Cancer Care. *Annals of Surgical Oncology*, *28*(10), 5668-5676. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10448-6>
- Jones, L. W., Antonelli, J., Masko, E. M., Broadwater, G., Lascola, C. D., Fels, D., Dewhirst, M. W., Dyck, J. R. B., Nagendran, J., Flores, C. T., Betof, A. S., Nelson, E. R., Pollak, M., Dash, R. C., Young, M. E., & Freedland, S. J. (2012). Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. *Journal of Applied Physiology*, *113*(2), 263-272. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01575.2011>
- Jones, L. W., Viglianti, B. L., Tashjian, J. A., Kothadia, S. M., Keir, S. T., Freedland, S. J., Potter, M. Q., Jung Moon, E., Schroeder, T., Herndon, J. E., & Dewhirst, M. W. (2010). Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. *Journal of Applied Physiology*, *108*(2), 343-348. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00424.2009>
- Kang, D.-W., Fairey, A. S., Boulé, N. G., Field, C. J., Wharton, S. A., & Courneya, K. S. (2021). Effects of Exercise on Cardiorespiratory Fitness and Biochemical Progression in Men With Localized Prostate Cancer Under Active Surveillance : The ERASE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, *7*(10), 1487-1495. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3067>
- Kay, J., Thadhani, E., Samson, L., & Engelward, B. (2019). Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair*, *83*, 102673. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102673>

- Kazerouni, N., Sinha, R., Hsu, C. H., Greenberg, A., & Rothman, N. (2001). Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 39(5), 423-436. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(00\)00158-7](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(00)00158-7)
- Ke, H., Df, P., Z, Z., Lc, H., R, C., Aa, L., Dd, J., An, L., M, G., As, H., Xc, W., Le, P., A, S., Mr, C., M, H., Bb, O., Sh, K., S, G., T, K., & Da, B. (2020). Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA*, 323(2). <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20675>
- Kenfield, S. A., Stampfer, M. J., Chan, J. M., & Giovannucci, E. (2011). Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. *JAMA*, 305(24), 2548-2555. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.879>
- Kenfield, S. A., Stampfer, M. J., Giovannucci, E., & Chan, J. M. (2011). Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(6), 726-732. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.5226>
- Kenfield, S. A., Van Blarigan, E. L., Ameli, N., Lavaki, E., Cedars, B., Paciorek, A. T., Monroy, C., Tantum, L. K., Newton, R. U., Signorell, C., Suh, J. H., Zhang, L., Cooperberg, M. R., Carroll, P. R., & Chan, J. M. (2019). Feasibility, Acceptability, and Behavioral Outcomes from a Technology-enhanced Behavioral Change Intervention (Prostate 8) : A Pilot Randomized Controlled Trial in Men with Prostate Cancer. *European Urology*, 75(6), 950-958. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.12.040>
- Keogh, J. W. L., Patel, A., MacLeod, R. D., & Masters, J. (2013). Perceptions of physically active men with prostate cancer on the role of physical activity in maintaining their quality of life : Possible influence of androgen deprivation therapy. *Psycho-Oncology*, 22(12), 2869-2875. <https://doi.org/10.1002/pon.3363>
- Keogh, J. W. L., Patel, A., MacLeod, R. D., & Masters, J. (2014). Perceived barriers and facilitators to physical activity in men with prostate cancer : Possible influence of androgen deprivation therapy. *European Journal of Cancer Care*, 23(2), 263-273. <https://doi.org/10.1111/ecc.12141>
- Khalifa, S. A. M., Elashal, M. H., Yosri, N., Du, M., Musharraf, S. G., Nahar, L., Sarker, S. D., Guo, Z., Cao, W., Zou, X., Abd El-Wahed, A. A., Xiao, J., Omar, H. A., Hegazy, M.-E. F., & El-Seedi, H. R. (2021). Bee Pollen : Current Status and Therapeutic Potential. *Nutrients*, 13(6), 1876. <https://doi.org/10.3390/nu13061876>
- Khan, R., Pari, B., & Puszynski, K. (2024). Comprehensive Bioinformatic Investigation of TP53 Dysregulation in Diverse Cancer Landscapes. *Genes*, 15(5), 577. <https://doi.org/10.3390/genes15050577>
- Khandrika, L., Kumar, B., Koul, S., Maroni, P., & Koul, H. K. (2009). Role of Oxidative Stress in Prostate Cancer. *Cancer Letters*, 282(2), 125. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.12.011>
- Kim, J.-S., Galvão, D. A., Newton, R. U., Gray, E., & Taaffe, D. R. (2021). Exercise-induced myokines and their effect on prostate cancer. *Nature Reviews. Urology*, 18(9), 519-542. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00476-y>

- Kim, Y. J., Kim, H. J., Lee, W. J., & Seong, J. K. (2020). A comparison of the metabolic effects of treadmill and wheel running exercise in mouse model. *Laboratory Animal Research*, 36(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s42826-019-0035-8>
- Ku, S.-Y., Gleave, M. E., & Beltran, H. (2019). Towards precision oncology in advanced prostate cancer. *Nature Reviews. Urology*, 16(11), 645-654. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0237-8>
- Kumar, B., Koul, S., Khandrika, L., Meacham, R. B., & Koul, H. K. (2008). Oxidative stress is inherent in prostate cancer cells and is required for aggressive phenotype. *Cancer Research*, 68(6), 1777-1785. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5259>
- Kurz, E., Hirsch, C. A., Dalton, T., Shadaloey, S. A., Khodadadi-Jamayran, A., Miller, G., Pareek, S., Rajaei, H., Mohindroo, C., Baydogan, S., Ngo-Huang, A., Parker, N., Katz, M. H. G., Petzel, M., Vucic, E., McAllister, F., Schadler, K., Winograd, R., & Bar-Sagi, D. (2022). Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 40(7), 720-737.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.006>
- L, A., A, X., & J, X. (2020). Roles of PD-1/PD-L1 Pathway : Signaling, Cancer, and Beyond. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1248. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3266-5_3
- L, P., M, I., Gh, O., B, L., I, N., Rh, H., Hh, J., Jc, B., Ks, P., C, D., J, N., J, G., Bk, P., P, T. S., & P, H. (2016). Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metabolism*, 23(3). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.011>
- Lamy, P.-J., Trétarre, B., Rebillard, X., Sanchez, M., Cénée, S., & Ménégaux, F. (2018). Family history of breast cancer increases the risk of prostate cancer : Results from the EPICAP study. *Oncotarget*, 9(34), 23661-23669. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25320>
- Lautert-Dutra, W., Melo, C. M., Chaves, L. P., Sousa, F. C., Crozier, C., Dion, D., Avante, F. S., Saggiaro, F. P., dos Reis, R. B., Archangelo, L. F., Bayani, J., & Squire, J. A. (2024). Investigating the Role of SNAI1 and ZEB1 Expression in Prostate Cancer Progression and Immune Modulation of the Tumor Microenvironment. *Cancers*, 16(8), 1480. <https://doi.org/10.3390/cancers16081480>
- Lee, B. J., Park, Y. H., Lee, J. Y., Kim, S. J., Jang, Y., & Lee, J. I. (2019). Smartphone Application Versus Pedometer to Promote Physical Activity in Prostate Cancer Patients. *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association*, 25(12), 1231-1236. <https://doi.org/10.1089/tmj.2018.0233>
- Lee, C., Safdie, F. M., Raffaghello, L., Wei, M., Madia, F., Parrella, E., Hwang, D., Cohen, P., Bianchi, G., & Longo, V. D. (2010). Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Research*, 70(4), 1564-1572. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3228>
- Lee, I.-M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide : An analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*, 380(9838), 219-229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9)
- Lee, S., & Schmitt, C. A. (2019). The dynamic nature of senescence in cancer. *Nature Cell Biology*, 21(1), 94-101. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0249-2>

- Lee, S. Y., Ju, M. K., Jeon, H. M., Jeong, E. K., Lee, Y. J., Kim, C. H., Park, H. G., Han, S. I., & Kang, H. S. (2018). Regulation of Tumor Progression by Programmed Necrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 3537471. <https://doi.org/10.1155/2018/3537471>
- Lesourd, M., Roumiguié, M., & Beauval, J.-B. (2019). Récidive biologique après prostatectomie totale dans le cancer de la prostate : Quel bilan et quel traitement en 2019 ? *Progrès en Urologie - FMC*, 29(1), F13-F17. <https://doi.org/10.1016/j.fpurol.2018.08.002>
- Licciulli, S. (2022, janvier 21). New Dimensions in Cancer Biology : Updated Hallmarks of Cancer Published. *American Association for Cancer Research (AACR)*. <https://www.aacr.org/blog/2022/01/21/new-dimensions-in-cancer-biology-updated-hallmarks-of-cancer-published/>
- Lin, P.-H., Liu, J.-M., Hsu, R.-J., Chuang, H.-C., Chang, S.-W., Pang, S.-T., Chang, Y.-H., Chuang, C.-K., & Lin, S.-K. (2018). Depression Negatively Impacts Survival of Patients with Metastatic Prostate Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph15102148>
- Lin, W.-Y., Chang, Y.-H., Lin, C.-L., Kao, C.-H., & Wu, H.-C. (2017). Erectile dysfunction and the risk of prostate cancer. *Oncotarget*, 8(32), 52690-52698. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17082>
- Liu, F., Wang, J., Wu, H.-L., Wang, H., Wang, J.-X., Zhou, R., & Zhu, Z. (2018). Leisure time physical activity and risk of prostate cancer : A dose-response meta-analysis. *Minerva Urologica E Nefrologica = The Italian Journal of Urology and Nephrology*, 70(2), 152-161. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.17.02874-0>
- Liu, Y., Yan, Q., Zhou, J., Yao, X., Ye, X., Chen, W., Cai, J., Jiang, H., & Li, H. (2024). Identification of distinct symptom profiles in prostate cancer patients with cancer-related cognitive impairment undergoing androgen deprivation therapy : A latent class analysis. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 11(6), 100497. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2024.100497>
- Llaverias, G., Danilo, C., Wang, Y., Witkiewicz, A. K., Daumer, K., Lisanti, M. P., & Frank, P. G. (2010). A Western-Type Diet Accelerates Tumor Progression in an Autochthonous Mouse Model of Prostate Cancer. *The American Journal of Pathology*, 177(6), 3180-3191. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100568>
- Lopez, P., Taaffe, D. R., Newton, R. U., Buffart, L. M., & Galvão, D. A. (2021). What is the minimal dose for resistance exercise effectiveness in prostate cancer patients? Systematic review and meta-analysis on patient-reported outcomes. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 24(2), 465-481. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-00301-4>
- Lopez, P., Taaffe, D. R., Newton, R. U., & Galvão, D. A. (2021). Resistance Exercise Dosage in Men with Prostate Cancer : Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 53(3), 459-469. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002503>
- Louzada, R. A., Bouviere, J., Matta, L. P., Werneck-de-Castro, J. P., Dupuy, C., Carvalho, D. P., & Fortunato, R. S. (2020). Redox Signaling in Widespread Health Benefits of Exercise. *Antioxidants & Redox Signaling*. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7949>
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265-275.

- Lowsley, O. S. (1915). The Prostate Gland In Old Age. *Annals of Surgery*, 62(6), 716.
- Lynch, B. m., Dunstan, D. w., Winkler, E., Healy, G. n., Eakin, E., & Owen, N. (2011). Objectively assessed physical activity, sedentary time and waist circumference among prostate cancer survivors : Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (2003–2006). *European Journal of Cancer Care*, 20(4), 514-519. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2010.01205.x>
- Ma, Z., Zhang, W., Dong, B., Xin, Z., Ji, Y., Su, R., Shen, K., Pan, J., Wang, Q., & Xue, W. (2022). Docetaxel remodels prostate cancer immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Theranostics*, 12(11), 4965-4979. <https://doi.org/10.7150/thno.73152>
- Mallick, S., Blanchet, P., & Multigner, L. (2005). Prostate cancer incidence in guadeloupe, a French Caribbean archipelago. *European Urology*, 47(6), 769-772. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.02.020>
- Mamouni, K., Kallifatidis, G., & Lokeshwar, B. L. (2021). Targeting Mitochondrial Metabolism in Prostate Cancer with Triterpenoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2466. <https://doi.org/10.3390/ijms22052466>
- Mandair, D., Rossi, R. E., Pericleous, M., Whyand, T., & Caplin, M. E. (2014). Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements : A systematic review. *Nutrition & Metabolism*, 11, 30. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-30>
- Marçais, A., Cherfils-Vicini, J., Viant, C., Degouve, S., Viel, S., Fenis, A., Rabilloud, J., Mayol, K., Tavares, A., Bienvenu, J., Gangloff, Y.-G., Gilson, E., Vivier, E., & Walzer, T. (2014). The metabolic checkpoint kinase mTOR is essential for IL-15 signaling during the development and activation of NK cells. *Nature Immunology*, 15(8), 749-757. <https://doi.org/10.1038/ni.2936>
- Maréchal, R. (2019). *Effet d'un programme d'exercice mixte sur la capacité fonctionnelle et la sédentarité chez des personnes âgées en traitement contre le cancer*. <http://hdl.handle.net/11143/14663>
- Maroulakou, I. G., Anver, M., Garrett, L., & Green, J. E. (1994). Prostate and mammary adenocarcinoma in transgenic mice carrying a rat C3(1) simian virus 40 large tumor antigen fusion gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(23), 11236-11240. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.11236>
- Martin, J. D., Seano, G., & Jain, R. K. (2019). Normalizing Function of Tumor Vessels : Progress, Opportunities, and Challenges. *Annual Review of Physiology*, 81, 505-534. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114700>
- Martin, R. M., Vatten, L., Gunnell, D., Romundstad, P., & Nilsen, T. I. L. (2008). Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer : The HUNT 2 Cohort, Norway. *International Journal of Cancer*, 123(8), 1924-1928. <https://doi.org/10.1002/ijc.23713>
- Martín-Ruiz, A., Fiuza-Luces, C., Rincón-Castaneda, C., Fernández-Moreno, D., Gálvez, B. G., Martínez-Martínez, E., Martín-Acosta, P., Coronado, M. J., Franco-Luzón, L., González-Murillo, Á., Ramírez, M., Provencio, M., & Lucia, A. (2020). Benefits of exercise and immunotherapy in a murine model of human non-small-cell lung carcinoma. *Exercise Immunology Review*, 26, 100-115.

- Matsushita, M., Fujita, K., Hatano, K., De Velasco, M. A., Uemura, H., & Nonomura, N. (2022). Connecting the Dots Between the Gut–IGF-1–Prostate Axis : A Role of IGF-1 in Prostate Carcinogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.852382>
- Mazzoleni, S., Jachetti, E., Morosini, S., Grioni, M., Piras, I. S., Pala, M., Bulfone, A., Freschi, M., Bellone, M., & Galli, R. (2013). Gene Signatures Distinguish Stage-Specific Prostate Cancer Stem Cells Isolated From Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate Lesions and Predict the Malignancy of Human Tumors. *Stem Cells Translational Medicine*, *2*(9), 678-689. <https://doi.org/10.5966/sctm.2013-0041>
- McClintock, T., Landenberg, N. von, Cole, A., Lipsitz, S., Gild, P., Sun, M., Fletcher, S., Roghmann, F., Menon, M., Nguyen, P., Noldus, J., Choueiri, T., Kibel, A., & Trinh, Q.-D. (2019). Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Prior to Radical Prostatectomy : Recent Trends in Utilization and Association with Postoperative Surgical Margin Status. *Annals of surgical oncology : the official journal of the Society of Surgical Oncology*, *26*(1), 297-305.
- McCullough, D. J., Nguyen, L. M.-D., Siemann, D. W., & Behnke, B. J. (2013). Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *Journal of Applied Physiology*, *115*(12), 1846-1854. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00949.2013>
- McCullough, D. J., Stabley, J. N., Siemann, D. W., & Behnke, B. J. (2014). Modulation of Blood Flow, Hypoxia, and Vascular Function in Orthotopic Prostate Tumors During Exercise. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *106*(4), dju036. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju036>
- McKenzie, S., & Kyprianou, N. (2006). Apoptosis evasion : The role of survival pathways in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Journal of Cellular Biochemistry*, *97*(1), 18-32. <https://doi.org/10.1002/jcb.20634>
- McNeal, J. E. (1968). Regional Morphology and Pathology of The Prostate. *American Journal of Clinical Pathology*, *49*(3), 347-357. <https://doi.org/10.1093/ajcp/49.3.347>
- McNeal, J. E. (1969). Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*, *23*(1), 24-34. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196901\)23:1<24::aid-cnrcr2820230103>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196901)23:1<24::aid-cnrcr2820230103>3.0.co;2-1)
- McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. *The American Journal of Surgical Pathology*, *12*(8), 619-633. <https://doi.org/10.1097/00000478-198808000-00003>
- McTiernan, A., Friedenreich, C. M., Katzmarzyk, P. T., Powell, K. E., Macko, R., Buchner, D., Pescatello, L. S., Bloodgood, B., Tennant, B., Vaux-Bjerke, A., George, S. M., Troiano, R. P., Piercy, K. L., & 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. (2019). Physical Activity in Cancer Prevention and Survival : A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *51*(6), 1252-1261. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001937>
- Melo, C. M., Vidotto, T., Chaves, L. P., Lautert-Dutra, W., dos Reis, R. B., & Squire, J. A. (2021). The Role of Somatic Mutations on the Immune Response of the Tumor Microenvironment in Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(17), 9550. <https://doi.org/10.3390/ijms22179550>
- Merriel, S. W. D., Funston, G., & Hamilton, W. (2018). Prostate Cancer in Primary Care. *Advances in Therapy*, *35*(9), 1285-1294. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0766-1>

- Michael, C. M., Lehrer, E. J., Schmitz, K. H., & Zaorsky, N. G. (2021). Prehabilitation exercise therapy for cancer : A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*, *10*(13), 4195-4205. <https://doi.org/10.1002/cam4.4021>
- Midzak, A. S., Chen, H., Papadopoulos, V., & Zirkin, B. R. (2009). Leydig cell aging and the mechanisms of reduced testosterone synthesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *299*(1), 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.07.016>
- Mihaylova, M. M., & Shaw, R. J. (2011). The AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway coordinates cell growth, autophagy, & metabolism. *Nature cell biology*, *13*(9), 1016-1023. <https://doi.org/10.1038/ncb2329>
- Miller, N. E., Lally, P., Conway, R., Steptoe, A., Frank, P., Beeken, R. J., & Fisher, A. (2024). Psychological distress and health behaviours in people living with and beyond cancer : A cross-sectional study. *Scientific Reports*, *14*, 15367. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66269-6>
- Mitra, T., Mahapatra, S. S., Mishra, B., Panda, V. K., Malhotra, D., Roychowdhury, A., & Kundu, G. C. (2023). Hypoxia and Its Biological Implications for Cancer Therapy. In S. Mukherjee & J. R. Kanwar (Éds.), *Hypoxia in Cancer : Significance and Impact on Cancer Therapy* (p. 1-18). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-981-99-0313-9_1
- Mohamad, H., McNeill, G., Haseen, F., N'Dow, J., Craig, L. C. A., & Heys, S. D. (2015). The effect of dietary and exercise interventions on body weight in prostate cancer patients : A systematic review. *Nutrition and Cancer*, *67*(1), 43-60. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.976313>
- Montanari, M., Rossetti, S., Cavaliere, C., D'Aniello, C., Malzone, M. G., Vanacore, D., Di Franco, R., La Mantia, E., Iovane, G., Piscitelli, R., Muscariello, R., Berretta, M., Perdonà, S., Muto, P., Botti, G., Bianchi, A. A. M., Veneziani, B. M., & Facchini, G. (2017). Epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer : An overview. *Oncotarget*, *8*(21), 35376-35389. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15686>
- Moreira, Â., Pereira, S. S., Costa, M., Morais, T., Pinto, A., Fernandes, R., & Monteiro, M. P. (2015). Adipocyte Secreted Factors Enhance Aggressiveness of Prostate Carcinoma Cells. *PLOS ONE*, *10*(4), e0123217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123217>
- Morgan, K. M., Riviere, P., Nelson, T. J., Guram, K., Deshler, L. N., Sabater Minarim, D., Duran, E. A., Banegas, M. P., & Rose, B. S. (2024). Androgen Deprivation Therapy and Outcomes After Radiation Therapy in Black Patients With Prostate Cancer. *JAMA Network Open*, *7*(6), e2415911. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.15911>
- Morrison, K. S., Paterson, C., & Toohey, K. (2020). The Feasibility of Exercise Interventions Delivered via Telehealth for People Affected by Cancer : A Rapid Review of the Literature. *Seminars in Oncology Nursing*, *36*(6), 151092. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2020.151092>
- Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Fossati, N., Gross, T., Henry, A. M., Joniau, S., Lam, T. B., Mason, M. D., Matveev, V. B., Moldovan, P. C., van den Bergh, R. C. N., Van den Broeck, T., van der Poel, H. G., van der Kwast, T. H., Rouvière, O., ... Cornford, P. (2017). EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1 : Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, *71*(4), 618-629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>

- Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Fanti, S., Fossati, N., Gandaglia, G., Gillissen, S., Grivas, N., Grummet, J., Henry, A. M., van der Kwast, T. H., Lam, T. B., Lardas, M., Liew, M., Mason, M. D., Moris, L., ... Cornford, P. (2021). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1 : Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*, *79*(2), 243-262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
- Murphy, R. M., Watt, M. J., & Febbraio, M. A. (2020). Metabolic communication during exercise. *Nature Metabolism*, *2*(9), 805-816. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0258-x>
- Murray, L. K., & Bennett, E. K. (2020). The short-term effects of resistance training on quality of life, cancer related fatigue, body composition, and physical function in men with advanced and metastatic prostate cancer receiving androgen deprivation therapy : A pilot study. *Physical Therapy Reviews*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10833196.2020.1784570>
- Nader, R., El Amm, J., & Aragon-Ching, J. B. (2018). Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, *20*(3), 221-229. https://doi.org/10.4103/aja.aja_40_17
- Nader, S., Massoud, A., Al-Obeidat, F., Mohamed, W. F., Hafez, W., Rashid, A., Yousef, O. A. E., Gador, M., Ahmed, S., Jose, M., Abdelrahman, A., Abdelshakour, M., Fathey, S., Osorio, M. F., Robles-Velasco, K., & Cherrez-Ojeda, I. (2024). Impact of aerobic and resistance training on fatigue, quality of life, and physical activity in prostate cancer patients : A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery (London, England)*. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000982>
- Namekawa, T., Ikeda, K., Horie-Inoue, K., & Inoue, S. (2019). Application of Prostate Cancer Models for Preclinical Study : Advantages and Limitations of Cell Lines, Patient-Derived Xenografts, and Three-Dimensional Culture of Patient-Derived Cells. *Cells*, *8*(1). <https://doi.org/10.3390/cells8010074>
- Nassar, Z. D., Aref, A. T., Miladinovic, D., Mah, C. Y., Raj, G. V., Hoy, A. J., & Butler, L. M. (2018). Peri-prostatic adipose tissue : The metabolic microenvironment of prostate cancer. *BJU International*, *121*(S3), 9-21. <https://doi.org/10.1111/bju.14173>
- Nebbioso, A., Tambaro, F. P., Dell'Aversana, C., & Altucci, L. (2018). Cancer epigenetics : Moving forward. *PLoS Genetics*, *14*(6), e1007362. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007362>
- Neves, M. B., Silva Junior, U. N. da, Gonçalves, A. de F., Fagundes, L. S., Abreu, A. C. de, Takita, L. C., Aydos, R. D., & Ramalho, R. T. (2023). The effect of aerobic and resistance exercise on the progression of colorectal cancer in an animal model. *Acta Cirurgica Brasileira*, *38*, e384923. <https://doi.org/10.1590/acb384923>
- Newton, R. U., Jeffery, E., Galvão, D. A., Peddle-McIntyre, C. J., Spry, N., Joseph, D., Denham, J. W., & Taaffe, D. R. (2018). Body composition, fatigue and exercise in patients with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *BJU International*, *122*(6), 986-993. <https://doi.org/10.1111/bju.14384>
- Nilsen, T. S., Raastad, T., Skovlund, E., Courneya, K. S., Langberg, C. W., Lilleby, W., Fosså, S. D., & Thorsen, L. (2015). Effects of strength training on body composition, physical functioning, and quality of life in prostate cancer patients during androgen deprivation therapy. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, *54*(10), 1805-1813. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1037008>

- Nilsson, H., Angerås, U., Bock, D., Börjesson, M., Onerup, A., Fagevik Olsen, M., Gellerstedt, M., Haglind, E., & Angenete, E. (2016). Is preoperative physical activity related to post-surgery recovery? A cohort study of patients with breast cancer. *BMJ Open*, *6*(1), e007997. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007997>
- Oei, A. L., Kok, H. P., Oei, S. B., Horsman, M. R., Stalpers, L. J. A., Franken, N. a. P., & Crezee, J. (2020). Molecular and biological rationale of hyperthermia as radio- and chemosensitizer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *163-164*, 84-97. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.01.003>
- Oh, M., Alkushaym, N., Fallatah, S., Althagafi, A., Aljadeed, R., Alsowaida, Y., Jeter, J., Martin, J. R., Babiker, H. M., McBride, A., & Abraham, I. (2019). The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality : A meta-analysis. *The Prostate*, *79*(8), 880-895. <https://doi.org/10.1002/pros.23795>
- Onerup, A., Bock, D., Börjesson, M., Fagevik Olsén, M., Gellerstedt, M., Haglind, E., Nilsson, H., & Angenete, E. (2016). Is preoperative physical activity related to post-surgery recovery?-a cohort study of colorectal cancer patients. *International Journal of Colorectal Disease*, *31*(6), 1131-1140. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2551-4>
- Opoku-Acheampong, A. B., Baumfalk, D. R., Horn, A. G., Kunkel, O. N., Ganta, C. K., McCullough, D. J., Siemann, D. W., Muller-Delp, J., & Behnke, B. J. (2019). Prostate cancer cell growth characteristics in serum and prostate-conditioned media from moderate-intensity exercise-trained healthy and tumor-bearing rats. *American Journal of Cancer Research*, *9*(4), 650-667.
- Overkamp, M., Houben, L. H. P., Aussieker, T., van Kranenburg, J. M. X., Pinckaers, P. J. M., Mikkelsen, U. R., Beelen, M., Beijer, S., van Loon, L. J. C., & Snijders, T. (2023). Resistance Exercise Counteracts the Impact of Androgen Deprivation Therapy on Muscle Characteristics in Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *108*(10), e907-e915. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad245>
- Ozdemir, K., Keser, I., Sen, I., & Ozgur Tan, M. (2019). Investigating the relationships between quality of life, fatigue and leisure time physical activity in prostate cancer patients. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, *32*(3), 497-503. <https://doi.org/10.3233/BMR-181220>
- Papadopoulos, E., Brahmabhatt, P., Alibhai, S. M. H., Tomlinson, G. A., Matthew, A. G., Nesbitt, M., Jones, J. M., Randall, I., Sellers, D., Finelli, A., Fleshner, N., & Santa Mina, D. (2022). The Relationship Between Preoperative Physical Activity With American Society of Anesthesiologists Score and Postoperative Length of Stay in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Journal of Physical Activity & Health*, *19*(1), 29-36. <https://doi.org/10.1123/jpah.2021-0314>
- Patel, A., Schofield, G. M., & Keogh, J. W. (2021). Barriers to physical activity in prostate cancer survivors. *The New Zealand Medical Journal*, *134*(1545), 60-67.
- Patel, A. V., Friedenreich, C. M., Moore, S. C., Hayes, S. C., Silver, J. K., Campbell, K. L., Winters-Stone, K., Gerber, L. H., George, S. M., Fulton, J. E., Denlinger, C., Morris, G. S., Hue, T., Schmitz, K. H., & Matthews, C. E. (2019). American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *51*(11), 2391-2402. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002117>

- Patel, D. I., Abuchowski, K., Bedolla, R., Rivas, P., Musi, N., Reddick, R., & Kumar, A. P. (2019). Nexrutine and exercise similarly prevent high grade prostate tumors in transgenic mouse model. *PLoS One*, *14*(12), e0226187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226187>
- Patel, D. I., Abuchowski, K., Sheikh, B., Rivas, P., Musi, N., & Kumar, A. P. (2019). Exercise preserves muscle mass and force in a prostate cancer mouse model. *European Journal of Translational Myology*, *29*(4), 8520. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2019.8520>
- Patel, S. P., & Kurzrock, R. (2015). PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, *14*(4), 847-856. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0983>
- Paterson, D. H., Cunningham, D. A., Koval, J. J., & St Croix, C. M. (1999). Aerobic fitness in a population of independently living men and women aged 55-86 years. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *31*(12), 1813-1820. <https://doi.org/10.1097/00005768-199912000-00018>
- Patt, D., Wilfong, L., Kanipe, K., & Paulson, R. S. (2020). Telemedicine for cancer care : Implementation across a multicenter community oncology practice. *The American Journal of Managed Care*, *26*(10 Spec No.), SP330-SP332. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.88560>
- Peake, J. M., Neubauer, O., Della Gatta, P. A., & Nosaka, K. (2017). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *122*(3), 559-570. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00971.2016>
- Pedersen, L., Christensen, J. F., & Hojman, P. (2015). Effects of Exercise on Tumor Physiology and Metabolism. *The Cancer Journal*, *21*(2), 111. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000096>
- Pedersen, L., Idorn, M., Olofsson, G. H., Lauenborg, B., Nookaew, I., Hansen, R. H., Johannesen, H. H., Becker, J. C., Pedersen, K. S., Dethlefsen, C., Nielsen, J., Gehl, J., Pedersen, B. K., thor Straten, P., & Hojman, P. (2016). Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metabolism*, *23*(3), 554-562. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.011>
- Peng, X., Su, Y., Hu, Z., Sun, X., Li, X., Dolansky, M. A., Qu, M., & Hu, X. (2018). Home-based telehealth exercise training program in Chinese patients with heart failure. *Medicine*, *97*(35), e12069. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012069>
- Peng, Y., Zhang, K., Wang, L., Peng, Y., Liu, Z., Liu, L., Luo, Y., & Gu, C. (2022). Effect of a telehealth-based exercise intervention on the physical activity of patients with breast cancer : A systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, *9*(12), 100117. <https://doi.org/10.1016/j.apjon.2022.100117>
- Penna, F., Ballarò, R., Martínez-Cristobal, P., Sala, D., Sebastian, D., Busquets, S., Muscaritoli, M., Argilés, J. M., Costelli, P., & Zorzano, A. (2019). Autophagy Exacerbates Muscle Wasting in Cancer Cachexia and Impairs Mitochondrial Function. *Journal of Molecular Biology*, *431*(15), 2674-2686. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.032>
- Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M., & Mucci, L. A. (2018). The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *8*(12), a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>

- Pezaro, C., Woo, H. H., & Davis, I. D. (2014). Prostate cancer : Measuring PSA. *Internal Medicine Journal*, 44(5), 433-440. <https://doi.org/10.1111/imj.12407>
- Piguet, A.-C., Saran, U., Simillion, C., Keller, I., Terracciano, L., Reeves, H. L., & Dufour, J.-F. (2015). Regular exercise decreases liver tumors development in hepatocyte-specific PTEN-deficient mice independently of steatosis. *Journal of Hepatology*, 62(6), 1296-1303. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.017>
- Pirl, W. F., Siegel, G. I., Goode, M. J., & Smith, M. R. (2002). Depression in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer : A Pilot Study. *Psycho-Oncology*, 11(6), 518-523. <https://doi.org/10.1002/pon.592>
- Ploussard, G., Roubaud, G., Barret, E., Beauval, J.-B., Brureau, L., Créhange, G., Dariane, C., Fiard, G., Fromont, G., Gauthé, M., Renard-Penna, R., Rozet, F., Ruffion, A., Sargos, P., Mathieu, R., Rouprêt, M., & Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie, groupe prostate. (2022). French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024 : Prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance. *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, 32(15), 1373-1419. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2022.07.147>
- Poole, D. C., Copp, S. W., Colburn, T. D., Craig, J. C., Allen, D. L., Sturek, M., O'Leary, D. S., Zucker, I. H., & Musch, T. I. (2020). Guidelines for animal exercise and training protocols for cardiovascular studies. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 318(5), H1100-H1138. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00697.2019>
- Porzycki, P., & Ciszkowicz, E. (2020). Modern biomarkers in prostate cancer diagnosis. *Central European Journal of Urology*, 73(3), 300-306. <https://doi.org/10.5173/ceju.2020.0067R>
- Pour, P. M. (1981). A new prostatic cancer model : Systemic induction of prostatic cancer in rats by a nitrosamine. *Cancer Letters*, 13(4), 303-308. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(81\)90058-6](https://doi.org/10.1016/0304-3835(81)90058-6)
- Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1982). Transtheoretical therapy : Toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*. <https://doi.org/10.1037/h0088437>
- Quan, Z., Yang, Y., Zheng, H., Zhan, Y., Luo, J., Ning, Y., & Fan, S. (2022). Clinical implications of the interaction between PD-1/PD-L1 and PI3K/AKT/mTOR pathway in progression and treatment of non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer*, 13(13), 3434-3443. <https://doi.org/10.7150/jca.77619>
- Rahota, R.-G., Salin, A., Gautier, J.-R., Almeras, C., Garnault, V., Tollon, C., Loison, G., Beauval, J.-B., & Ploussard, G. (2022). A prehabilitation programme implemented before robot-assisted radical prostatectomy improves peri-operative outcomes and continence recovery. *BJU International*, 130(3), 357-363. <https://doi.org/10.1111/bju.15666>
- Rajaram, P., Rivera, A., Muthima, K., Olveda, N., Muchalski, H., & Chen, Q.-H. (2020). Second-Generation Androgen Receptor Antagonists as Hormonal Therapeutics for Three Forms of Prostate Cancer. *Molecules*, 25(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/molecules25102448>
- Ramos-Casals, M., Brahmer, J. R., Callahan, M. K., Flores-Chávez, A., Keegan, N., Khamashta, M. A., Lambotte, O., Mariette, X., Prat, A., & Suárez-Almazor, M. E. (2020). Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>

- Randall, J., Haque, W., Butler, E. B., & Teh, B. S. (2019). Cancer related fatigue in prostate cancer. *Translational Andrology and Urology*, 8(Suppl 1), S106-S108. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.12.06>
- Randazzo, M., & Grobholz, R. (2019). Prostata : Anatomie und Physiologie. *Urologie in der Praxis*, 21(3), 92-97. <https://doi.org/10.1007/s41973-019-0064-9>
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, 10(2), 63-89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
- Rébillard, A., Richard, C., & Dufresne, S. (2022). Exercise : A Strategy to Target Oxidative Stress in Cancer. In *Oxidative Eustress in Exercise Physiology*. CRC Press.
- Rice, S. M., Oliffe, J. L., Kelly, M. T., Cormie, P., Chambers, S., Ogrodniczuk, J. S., & Kealy, D. (2018). Depression and Prostate Cancer : Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. *American Journal of Men's Health*, 12(6), 1864-1872. <https://doi.org/10.1177/1557988318784395>
- Richman, E. L., Kenfield, S. A., Stampfer, M. J., Paciorek, A., Carroll, P. R., & Chan, J. M. (2011). Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression : Data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer Research*, 71(11), 3889-3895. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3932>
- Richter, S. H., Gass, P., & Fuss, J. (2014). Resting Is Rusting : A Critical View on Rodent Wheel-Running Behavior. *The Neuroscientist*, 20(4), 313-325. <https://doi.org/10.1177/1073858413516798>
- Rigamonti, N., & Bellone, M. (2012). Prostate cancer, tumor immunity and a renewed sense of optimism in immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 61(4), 453-468. <https://doi.org/10.1007/s00262-012-1216-6>
- Rincón-Castanedo, C., Martín-Ruiz, A., Zazo, S., Luis Huertas, A. L., Valenzuela, P. L., Morán, M., Fleck, S. J., Santos-Lozano, A., Ramírez, M., Rojo, F., Lucia, A., González-Murillo, Á., & Fiuzza-Luces, C. (2023). Combined exercise intervention in a mouse model of high-risk neuroblastoma : Effects on physical, immune, tumor and clinical outcomes. *Exercise Immunology Review*, 29, 86-110.
- Roberts, A. L., Fisher, A., Smith, L., Heinrich, M., & Potts, H. W. W. (2017). Digital health behaviour change interventions targeting physical activity and diet in cancer survivors : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*, 11(6), 704-719. <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0632-1>
- Roberts, C. J., Stuhr, K. L., & Hillard, C. J. (2012). Swim stress differentially affects limbic contents of 2-arachidonoylglycerol and 2-oleoylglycerol. *Neuroscience*, 204, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.065>
- Rock, C. L., Doyle, C., Demark-Wahnefried, W., Meyerhardt, J., Courneya, K. S., Schwartz, A. L., Bandera, E. V., Hamilton, K. K., Grant, B., McCullough, M., Byers, T., & Gansler, T. (2012). Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(4), 243-274. <https://doi.org/10.3322/caac.21142>
- Rock, C. L., Thomson, C. A., Sullivan, K. R., Howe, C. L., Kushi, L. H., Caan, B. J., Neuhouser, M. L., Bandera, E. V., Wang, Y., Robien, K., Basen-Engquist, K. M., Brown, J. C., Courneya, K. S., Crane, T. E., Garcia, D. O., Grant, B. L., Hamilton, K. K., Hartman, S. J., Kenfield, S. A., ...

- McCullough, M. L. (2022). American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(3), 230-262. <https://doi.org/10.3322/caac.21719>
- Rodallec, A., Sicard, G., Fanciullino, R., Benzekry, S., Lacarelle, B., Milano, G., & Ciccolini, J. (2018). Turning cold tumors into hot tumors : Harnessing the potential of tumor immunity using nanoparticles. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14(11), 1139-1147. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1540588>
- Rohrmann, S., Platz, E. A., Kavanaugh, C. J., Thuita, L., Hoffman, S. C., & Helzlsouer, K. J. (2007). Meat and dairy consumption and subsequent risk of prostate cancer in a US cohort study. *Cancer Causes & Control: CCC*, 18(1), 41-50. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0082-y>
- Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Després, J.-P., Franklin, B. A., Haskell, W. L., Kaminsky, L. A., Levine, B. D., Lavie, C. J., Myers, J., Niebauer, J., Sallis, R., Sawada, S. S., Sui, X., Wisløff, U., American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, ... Stroke Council. (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice : A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(24), e653-e699. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>
- Rundqvist, H., Veliça, P., Barbieri, L., Gameiro, P. A., Bargiela, D., Gojkovic, M., Mijwel, S., Reitzner, S. M., Wulliman, D., Ahlstedt, E., Ule, J., Östman, A., & Johnson, R. S. (2020). Cytotoxic T-cells mediate exercise-induced reductions in tumor growth. *eLife*, 9, e59996. <https://doi.org/10.7554/eLife.59996>
- Russell, P. J., Russell, P., Rudduck, C., Tse, B. W. C., Williams, E. D., & Raghavan, D. (2015). Establishing prostate cancer patient derived xenografts : Lessons learned from older studies. *The Prostate*, 75(6), 628-636. <https://doi.org/10.1002/pros.22946>
- Ryan, C., Wefel, J. S., & Morgans, A. K. (2020). A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 23(2), 207-219. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0195-5>
- Rycaj, K., Li, H., Zhou, J., Chen, X., & Tang, D. G. (2017). Cellular determinants and microenvironmental regulation of prostate cancer metastasis. *Seminars in cancer biology*, 44, 83-97. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.03.009>
- Sabbagh, A., Mohamad, O., Lichter, K. E., & Hope, T. A. (2022). Management of Patients with Recurrent and Metachronous Oligometastatic Prostate Cancer in the Era of PSMA PET. *Cancers*, 14(24), Article 24. <https://doi.org/10.3390/cancers14246194>
- Saedmocheshi, S., Saghebjo, M., Vahabzadeh, Z., & Sheikholeslami-Vatani, D. (2019). Aerobic Training and Green Tea Extract Protect against N-methyl-N-nitrosourea-induced Prostate Cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(11), 2210-2216. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002054>
- Safi, S., Gysan, M. R., Weber, D., Behnisch, R., Muley, T., Allgäuer, M., Winter, H., Hoffmann, H., & Eichhorn, M. (2024). Peri- and postoperative morbidity and mortality in older patients with non-small cell lung cancer : A matched-pair study. *World Journal of Surgical Oncology*, 22, 213. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03491-6>

- Saini, S. (2016). PSA and beyond : Alternative prostate cancer biomarkers. *Cellular Oncology (Dordrecht)*, 39(2), 97-106. <https://doi.org/10.1007/s13402-016-0268-6>
- Sakamoto, R., Okura, K., Nagaki, Y., Wakita, A., & Sato, Y. (2024). Prevention of Sarcopenia and Maintenance of Exercise Tolerance by Individualized Prehabilitation in a Patient With Esophageal Cancer During Preoperative Adjuvant Therapy : A Case Report. *Cureus*, 16(7), e64633. <https://doi.org/10.7759/cureus.64633>
- Salomon, L., Bastide, C., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., Hennequin, C., Mongiat-Artus, P., Peyromaure, M., Ploussard, G., Renard-Penna, R., Rozet, F., Azria, D., Coloby, P., Molinié, V., Ravery, V., Rebillard, X., Richaud, P., Villers, A., & Soulié, M. (2013). Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 23, S69-S101. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(13\)70048-4](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(13)70048-4)
- Santiago, K. B., Rodrigues, J. C. Z., Cardoso, E. de O., Conte, F. L., Tasca, K. I., Romagnoli, G. G., Aldana-Mejía, J. A., Bastos, J. K., & Sforcin, J. M. (2023). Brazilian red propolis exerts a cytotoxic action against prostate cancer cells and upregulates human monocyte functions. *Phytotherapy Research*, 37(2), 399-409. <https://doi.org/10.1002/ptr.7618>
- Satoh-Takayama, N., Lesjean-Pottier, S., Vieira, P., Sawa, S., Eberl, G., Vosshenrich, C. A. J., & Di Santo, J. P. (2010). IL-7 and IL-15 independently program the differentiation of intestinal CD3-NKp46+ cell subsets from Id2-dependent precursors. *The Journal of Experimental Medicine*, 207(2), 273-280. <https://doi.org/10.1084/jem.20092029>
- Sattar, S., Haase, K. R., Bradley, C., Papadopoulos, E., Kuster, S., Santa Mina, D., Tippe, M., Kaur, A., Campbell, D., Joshua, A. M., Rediger, C., Souied, O., & Alibhai, S. (2021). Barriers and facilitators related to undertaking physical activities among men with prostate cancer : A scoping review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 24(4), 1007-1027. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00399-0>
- Schadler, K. L., Thomas, N. J., Galie, P. A., Bhang, D. H., Roby, K. C., Addai, P., Till, J. E., Sturgeon, K., Zaslavsky, A., Chen, C. S., & Ryeom, S. (2016). Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget*, 7(40), 65429-65440. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11748>
- Schmid, M. C., Khan, S. Q., Kaneda, M. M., Pathria, P., Shepard, R., Louis, T. L., Anand, S., Woo, G., Leem, C., Faridi, M. H., Geraghty, T., Rajagopalan, A., Gupta, S., Ahmed, M., Vazquez-Padron, R. I., Cheresch, D. A., Gupta, V., & Varner, J. A. (2018). Integrin CD11b activation drives anti-tumor innate immunity. *Nature Communications*, 9(1), 5379. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07387-4>
- Schmid, M. C., & Varner, J. A. (2012). Myeloid cells in tumor inflammation. *Vascular Cell*, 4(1), 14. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-4-14>
- Schumacher, F. R., Al Olama, A. A., Berndt, S. I., Benlloch, S., Ahmed, M., Saunders, E. J., Dadaev, T., Leongamornlert, D., Anokian, E., Cieza-Borrella, C., Goh, C., Brook, M. N., Sheng, X., Fachal, L., Dennis, J., Tyrer, J., Muir, K., Lophatananon, A., Stevens, V. L., ... Genetic Associations and Mechanisms in Oncology (GAME-ON)/Elucidating Loci Involved in Prostate Cancer Susceptibility (ELLIPSE) Consortium. (2018). Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nature Genetics*, 50(7), 928-936. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0142-8>

- Schumacher, O., Galvão, D. A., Taaffe, D. R., Chee, R., Spry, N., & Newton, R. U. (2021). Exercise modulation of tumour perfusion and hypoxia to improve radiotherapy response in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 24(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0245-z>
- Schwartz, R. H. (1992). Costimulation of T lymphocytes : The role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell*, 71(7), 1065-1068. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80055-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80055-8)
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C., & Hoffmann, G. (2017). Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer : An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 9(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/nu9101063>
- Secomb, T. W., Hsu, R., Ong, E. T., Gross, J. F., & Dewhirst, M. W. (1995). Analysis of the effects of oxygen supply and demand on hypoxic fraction in tumors. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 34(3), 313-316. <https://doi.org/10.3109/02841869509093981>
- SEER *Cancer Statistics Review, 1975-2018*. (s. d.). SEER. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/index.html
- Seim, I., Jeffery, P. L., Thomas, P. B., Nelson, C. C., & Chopin, L. K. (2017). Whole-Genome Sequence of the Metastatic PC3 and LNCaP Human Prostate Cancer Cell Lines. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 7(6), 1731-1741. <https://doi.org/10.1534/g3.117.039909>
- Seisen, T., Rouprêt, M., Faix, A., & Droupy, S. (2012). La prostate : Une glande au carrefour uro-génital. *Progrès en Urologie*, 22, S2-S6. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(12\)70028-3](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(12)70028-3)
- Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle–Organ Crosstalk : The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, 41(4), 594-609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
- Shen, M. M., & Abate-Shen, C. (2010). Molecular genetics of prostate cancer : New prospects for old challenges. *Genes & Development*, 24(18), 1967-2000. <https://doi.org/10.1101/gad.1965810>
- Shibata, M. A., Ward, J. M., Devor, D. E., Liu, M. L., & Green, J. E. (1996). Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive carcinoma in C3(1)/SV40 large T antigen transgenic mice : Histopathological and molecular biological alterations. *Cancer Research*, 56(21), 4894-4903.
- Shibata, M.-A., Jorcyk, C. L., Liu, M.-L., Yoshidome, K., Gold, L. G., & Green, J. E. (1998). The C3(1)/SV40 T Antigen Transgenic Mouse Model of Prostate and Mammary Cancer. *Toxicologic Pathology*, 26(1), 177-182. <https://doi.org/10.1177/019262339802600121>
- Shore, N. D., Moul, J. W., Pienta, K. J., Czernin, J., King, M. T., & Freedland, S. J. (2024). Biochemical recurrence in patients with prostate cancer after primary definitive therapy : Treatment based on risk stratification. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 27(2), 192-201. <https://doi.org/10.1038/s41391-023-00712-z>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., & Jemal, A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(1), 9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>

- Simons, B. W., Cannella, F., Rowley, D. T., & Viscidi, R. P. (2020). Bovine papillomavirus prostate cancer antigen virus-like particle vaccines are efficacious in advanced cancers in the TRAMP mouse spontaneous prostate cancer model. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *69*(4), 641-651. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02493-z>
- Singh, F., Newton, R. U., Taaffe, D. R., Lopez, P., Thavaseelan, J., Brown, M., Ooi, E., Nosaka, K., Hayne, D., & Galvão, D. A. (2023). Prehabilitative versus rehabilitative exercise in prostate cancer patients undergoing prostatectomy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *149*(18), 16563-16573. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05409-3>
- Sinha, R., Park, Y., Graubard, B. I., Leitzmann, M. F., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., & Cross, A. J. (2009). Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *American Journal of Epidemiology*, *170*(9), 1165-1177. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp280>
- Sirintrapun, S. J., & Lopez, A. M. (2018). Telemedicine in Cancer Care. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, *38*, 540-545. https://doi.org/10.1200/EDBK_200141
- Smith, M. R., Saad, F., Egerdie, B., Sieber, P. R., Tammela, T. L. J., Ke, C., Leder, B. Z., & Goessl, C. (2012). Sarcopenia During Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(26), 3271-3276. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8850>
- Société Canadienne du cancer, *La prostate—Société canadienne du cancer*. (s. d.). www.cancer.ca. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate/?region=qc>
- Staal-van den Brekel, A. J., Dentener, M. A., Schols, A. M., Buurman, W. A., & Wouters, E. F. (1995). Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *13*(10), 2600-2605. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.10.2600>
- Stewart, G. D., Ross, J. A., McLaren, D. B., Parker, C. C., Habib, F. K., & Riddick, A. C. P. (2010). The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. *BJU International*, *105*(1), 8-13. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08921.x>
- Stultz, J., & Fong, L. (2021). How to turn up the heat on the cold immune microenvironment of metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, *24*(3), 697-717. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00340-5>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- T, N., K, G., G, L., T, D., E, B., H, N. R., Mn, B., N, H., D, K., A, L., R, M., A, M., A, M., A, O., R, R., Z, K.-J., R, E., & Ac, A. (2019). Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk. *European Urology*, *75*(5). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.015>
- Taaffe, D. R., Buffart, L. M., Newton, R. U., Spry, N., Denham, J., Joseph, D., Lamb, D., Chambers, S. K., & Galvão, D. A. (2018). Time on androgen deprivation therapy and adaptations to exercise : Secondary analysis from a 12-month randomized controlled trial in men with prostate cancer. *BJU International*, *121*(2), 194-202. <https://doi.org/10.1111/bju.14008>

- Takemura, N., Chan, S. L., Smith, R., Cheung, D. S. T., & Lin, C.-C. (2021). The effects of physical activity on overall survival among advanced cancer patients : A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, *21*(1), 242. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07988-1>
- Taylor, R. A., Farrelly, S. G., Clark, A. K., & Watt, M. J. (2020). Early intervention exercise training does not delay prostate cancer progression in Pten^{-/-} mice. *The Prostate*, *80*(11), 906-914. <https://doi.org/10.1002/pros.24024>
- Teo, M. Y., Rathkopf, D. E., & Kantoff, P. (2019). Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annual Review of Medicine*, *70*, 479-499. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051517-011947>
- Testa, M. T. de J., Cella, P. S., Marinello, P. C., Frajacomo, F. T. T., Padilha, C. de S., Perandini, P. C., Moura, F. A., Duarte, J. A., Cecchini, R., Guarnier, F. A., & Deminice, R. (2022). Resistance Training Attenuates Activation of STAT3 and Muscle Atrophy in Tumor-Bearing Mice. *Frontiers in Oncology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.880787>
- Thaker, P. H., Han, L. Y., Kamat, A. A., Arevalo, J. M., Takahashi, R., Lu, C., Jennings, N. B., Armaiz-Pena, G., Bankson, J. A., Ravoori, M., Merritt, W. M., Lin, Y. G., Mangala, L. S., Kim, T. J., Coleman, R. L., Landen, C. N., Li, Y., Felix, E., Sanguino, A. M., ... Sood, A. K. (2006). Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nature Medicine*, *12*(8), 939-944. <https://doi.org/10.1038/nm1447>
- Theriau, C. F., Shpilberg, Y., Riddell, M. C., & Connor, M. K. (2016). Voluntary physical activity abolishes the proliferative tumor growth microenvironment created by adipose tissue in animals fed a high fat diet. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *121*(1), 139-153. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00862.2015>
- Thomas, S., Izard, J., Walsh, E., Batich, K., Chongsathidkiet, P., Clarke, G., Sela, D. A., Muller, A. J., Mullin, J. M., Albert, K., Gilligan, J. P., DiGuilio, K., Dilbarova, R., Alexander, W., & Prendergast, G. C. (2017). The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health : A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer Research*, *77*(8), 1783-1812. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2929>
- Thompson, H. J., Jiang, W., & Zhu, Z. (2009). Candidate mechanisms accounting for effects of physical activity on breast carcinogenesis. *IUBMB Life*, *61*(9), 895-901. <https://doi.org/10.1002/iub.233>
- Tk, P., Et, F., & Rj, E. (2018). Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1096*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99286-0_2
- Toohey, K., Paterson, C., Moore, M., & Hunter, M. (2022). Towards best practice in the delivery of prescribed exercise via telehealth for individuals diagnosed with cancer : A randomised controlled trial protocol. *Contemporary Clinical Trials*, *119*, 106833. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106833>
- Torres, C. M., Biran, A., Burney, M. J., Patel, H., Henser-Brownhill, T., Cohen, A.-H. S., Li, Y., Ben-Hamo, R., Nye, E., Spencer-Dene, B., Chakravarty, P., Efroni, S., Matthews, N., Misteli, T., Meshorer, E., & Scaffidi, P. (2016). The linker histone H1.0 generates epigenetic and functional intratumor heterogeneity. *Science (New York, N.Y.)*, *353*(6307), aaf1644. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1644>

- Traish, A. M., & Morgentaler, A. (2009). Epidermal growth factor receptor expression escapes androgen regulation in prostate cancer : A potential molecular switch for tumour growth. *British Journal of Cancer*, *101*(12), 1949-1956. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605376>
- Tremblay, M. S., Aubert, S., Barnes, J. D., Saunders, T. J., Carson, V., Latimer-Cheung, A. E., Chastin, S. F. M., Altenburg, T. M., Chinapaw, M. J. M., & SBRN Terminology Consensus Project Participants. (2017). Sedentary Behavior Research Network (SBRN)—Terminology Consensus Project process and outcome. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *14*(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0525-8>
- Trinh, L., Arbour-Nicitopoulos, K. P., Sabiston, C. M., Berry, S. R., Loblaw, A., Alibhai, S. M. H., Jones, J. M., & Faulkner, G. E. (2018). RiseTx : Testing the feasibility of a web application for reducing sedentary behavior among prostate cancer survivors receiving androgen deprivation therapy. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *15*, 49. <https://doi.org/10.1186/s12966-018-0686-0>
- Tsitkanou, S., Murach, K. A., Washington, T. A., & Greene, N. P. (2022). Exercise Counteracts the Deleterious Effects of Cancer Cachexia. *Cancers*, *14*(10), 2512. <https://doi.org/10.3390/cancers14102512>
- Tuoheti, T., Rasheed, H. A., Meng, L., & Dong, M. S. (2020). High hydrostatic pressure enhances the anti-proliferative properties of lotus bee pollen on the human prostate cancer PC-3 cells via increased metabolites. *Journal of Ethnopharmacology*, *261*, 113057. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113057>
- Turbitt, W. J., Xu, Y., Sosnoski, D. M., Collins, S. D., Meng, H., Mastro, A. M., & Rogers, C. J. (2019). Physical Activity Plus Energy Restriction Prevents 4T1.2 Mammary Tumor Progression, MDSC Accumulation, and an Immunosuppressive Tumor Microenvironment. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, *12*(8), 493-506. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0233>
- Turner, M. J., Kleeberger, S. R., & Lightfoot, J. T. (2005). Influence of genetic background on daily running-wheel activity differs with aging. *Physiological Genomics*, *22*(1), 76-85. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00243.2004>
- Twum-Ampofo, J., Fu, D.-X., Passaniti, A., Hussain, A., & Siddiqui, M. M. (2016). Metabolic Targets for Potential Prostate Cancer Therapeutics. *Current opinion in oncology*, *28*(3), 241-247. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000276>
- Umlauff, L., Weber, M., Freitag, N., Fairman, C. M., Heidenreich, A., Bloch, W., & Schumann, M. (2022). Dietary interventions to improve body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer : A solution for the growing problem? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, *25*(2), 149-158. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00411-7>
- van Bokhoven, A., Varella-Garcia, M., Korch, C., Hessels, D., & Miller, G. J. (2001). Widely used prostate carcinoma cell lines share common origins. *The Prostate*, *47*(1), 36-51. <https://doi.org/10.1002/pros.1045>
- van Breemen, R. B., & Pajkovic, N. (2008). Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Letters*, *269*(2), 339-351. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.016>
- Vandenbos, F., Chevallier, D., & Michiels, J.-F. (2004). Cancers de la prostate : Classification histopathologique. *ONCOLOGIE*, *6*(6), 385-393. <https://doi.org/10.1007/s10269-004-0104-x>

- van Hooren, L., Sandin, L. C., Moskalev, I., Ellmark, P., Dimberg, A., Black, P., Tötterman, T. H., & Mangsbo, S. M. (2017). Local checkpoint inhibition of CTLA-4 as a monotherapy or in combination with anti-PD1 prevents the growth of murine bladder cancer. *European Journal of Immunology*, 47(2), 385-393. <https://doi.org/10.1002/eji.201646583>
- van Soest, R. J., & de Wit, R. (2015). Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer : Results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. *BMC Medicine*, 13(1), 304. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0543-9>
- Varella-Garcia, M., Boomer, T., & Miller, G. J. (2001). Karyotypic similarity identified by multiplex-FISH relates four prostate adenocarcinoma cell lines : PC-3, PPC-1, ALVA-31, and ALVA-41. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 31(4), 303-315. <https://doi.org/10.1002/gcc.1149>
- Vaupel, P., Thews, O., & Hoeckel, M. (2001). Treatment resistance of solid tumors : Role of hypoxia and anemia. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 18(4), 243-259. <https://doi.org/10.1385/MO:18:4:243>
- Veni, T., Khene, Z., Leroy, V., Bensalah, K., Verhoest, G., Vincendeau, S., Rebillard, A., & Mathieu, R. (2018). Mise en place d'un programme d'activité physique adaptée dans un service d'urologie pour les patients atteints d'un cancer de la prostate traités par hormonothérapie : Étude de faisabilité. *Progrès en Urologie*, 28(13), 614-615. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.07.014>
- Venturini, N. J., & Drake, C. G. (2019). Immunotherapy for Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(5), a030627. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030627>
- Veras, A. S. C., Batista, V. R. G., Correia, R. R., de Almeida Tavares, M. E., Rubira, R. J. G., Tavares, E. R., Giometti, I. C., Maranhão, R. C., & Teixeira, G. R. (2024). Integrated aerobic exercise with LDE-docetaxel treatment : A novel approach to combat prostate cancer progression. *Scientific Reports*, 14, 9626. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60138-y>
- Verze, P., Cai, T., & Lorenzetti, S. (2016). The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews. Urology*, 13(7), 379-386. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.89>
- Wall, B. A., GALVÃO, D. A., Fatehee, N., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., Hebert, J. J., & Newton, R. U. (2017). Exercise Improves V'O2max and Body Composition in Androgen Deprivation Therapy-treated Prostate Cancer Patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(8), 1503-1510. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001277>
- Wang, B., Kohli, J., & Demaria, M. (2020). Senescent Cells in Cancer Therapy : Friends or Foes? *Trends in Cancer*, 6(10), 838-857. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.05.004>
- Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., & DePinho, R. A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & Development*, 32(17-18), 1105-1140. <https://doi.org/10.1101/gad.315739.118>
- Wang, S., Gao, J., Lei, Q., Rozengurt, N., Pritchard, C., Jiao, J., Thomas, G. V., Li, G., Roy-Burman, P., Nelson, P. S., Liu, X., & Wu, H. (2003). Prostate-specific deletion of the murine Pten tumor suppressor gene leads to metastatic prostate cancer. *Cancer Cell*, 4(3), 209-221. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00215-0](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00215-0)
- Wang, X. S., & Woodruff, J. F. (2015). Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecologic Oncology*, 136(3), 446-452. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.013>

- Wang, Y., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M., Maliniak, M. L., Gansler, T., McCullough, M. L., Stevens, V. L., & Patel, A. V. (2017). Recreational Physical Activity in Relation to Prostate Cancer-specific Mortality Among Men with Nonmetastatic Prostate Cancer. *European Urology*, 72(6), 931-939. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.037>
- Watson, P. A., Arora, V. K., & Sawyers, C. L. (2015). Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 15(12), 701-711. <https://doi.org/10.1038/nrc4016>
- WCRF/AICR. 2018. (s. d.). *WCRF/AICR. 2018. "Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, Nutrition, Physical Activity and Prostate Cancer.*
- Weller, S., Oliffe, J. L., & Campbell, K. L. (2019). Factors associated with exercise preferences, barriers and facilitators of prostate cancer survivors. *European Journal of Cancer Care*, 28(5), e13135. <https://doi.org/10.1111/ecc.13135>
- Wen, Y., Huang, H., Huang, B., & Liao, X. (2022). HSA-miR-34a-5p regulates the SIRT1/TP53 axis in prostate cancer. *American Journal of Translational Research*, 14(7), 4493-4504.
- Wennerberg, E., Lhuillier, C., Rybstein, M. D., Dannenberg, K., Rudqvist, N.-P., Koelwyn, G. J., Jones, L. W., & Demaria, S. (2020). Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. *Oncotarget*, 11(4), 452-461. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27464>
- Wenzel, M., Lutz, M., Hoeh, B., Koll, F., Cano Garcia, C., Siech, C., Steuber, T., Graefen, M., Tilki, D., Kluth, L. A., Banek, S., Chun, F. K. H., & Mandel, P. (2024). Influence of Tumor Characteristics and Time to Metastatic Disease on Oncological Outcomes in Metachronous Metastatic Prostate Cancer Patients. *Clinical Genitourinary Cancer*, 22(5), 102158. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102158>
- West, R. (2017). Tobacco smoking : Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology & Health*, 32(8), 1018-1036. <https://doi.org/10.1080/08870446.2017.1325890>
- Wiegert, E. V. M., de Oliveira, L. C., Calixto-Lima, L., Borges, N. A., Rodrigues, J., da Mota e Silva Lopes, M. S., & Peres, W. A. F. (2020). Association between low muscle mass and survival in incurable cancer patients : A systematic review. *Nutrition*, 72, 110695. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110695>
- Wong, S. K., Mohamad, N.-V., Giaze, T. R., Chin, K.-Y., Mohamed, N., & Ima-Nirwana, S. (2019). Prostate Cancer and Bone Metastases : The Underlying Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/ijms20102587>
- Wood, N. R., Garritson, J., Mathias, A., Haughian, J. M., & Hayward, R. (2022). Moderate Intensity Endurance and Resistance Exercise Attenuates Cachexia in Tumor-bearing Mice. *Anticancer Research*, 42(1), 397-405. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15498>
- Wu, F., Rotimi, O., Laza-Cagigas, R., & Rampal, T. (2021). The Feasibility and Effects of a Telehealth-Delivered Home-Based Prehabilitation Program for Cancer Patients during the Pandemic. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 28(3), 2248-2259. <https://doi.org/10.3390/curroncol28030207>

- Wu, I., & Modlin, C. S. (2012). Disparities in prostate cancer in African American men : What primary care physicians can do. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 79(5), 313-320. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11001>
- Yang, Z., Gao, Y., He, K., Sui, X., Chen, J., Wang, T., Chen, M., Wang, Z., Yi, J., & Zhao, L. (2023). Voluntarily wheel running inhibits the growth of CRPC xenograft by inhibiting HMGB1 in mice. *Experimental Gerontology*, 174, 112118. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112118>
- Yuan, F., Wang, Y., Xiao, X., Zhang, X., Jing, M., Kamecki, H., Tan, Y. G., Barreras, S. G., Aragon-Ching, J. B., Ma, Z., Zhang, P., Chang, D., & You, Y. (2023). A systematic review evaluating the effectiveness of exercise training on physical condition in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy. *Translational Andrology and Urology*, 12(8), 1336-1350. <https://doi.org/10.21037/tau-23-272>
- Zen, M., Canova, M., Campana, C., Bettio, S., Nalotto, L., Rampudda, M., Ramonda, R., Iaccarino, L., & Doria, A. (2011). The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmunity Reviews*, 10(6), 305-310. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.11.009>
- Zeng, L., Biernacka, K. M., Holly, J. M. P., Jarrett, C., Morrison, A. A., Morgan, A., Winters, Z. E., Foulstone, E. J., Shield, J. P., & Perks, C. M. (2010). Hyperglycaemia confers resistance to chemotherapy on breast cancer cells : The role of fatty acid synthase. *Endocrine-Related Cancer*, 17(2), 539-551. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0221>
- Zeng, Y., & Chen, T. (2019). DNA Methylation Reprogramming during Mammalian Development. *Genes*, 10(4), 257. <https://doi.org/10.3390/genes10040257>
- Zhang, D., Spiropoulos, K. A., Wijayabahu, A., Christou, D. D., Karanth, S. D., Anton, S. D., Leeuwenburgh, C., Liang, M., Wheeler, M., Yang, D., Livingstone, A.-P., Mankowski, R. T., Cheng, T.-Y. D., Zhang, H., Siegel, E. M., Penedo, F. J., Licht, J. D., & Braithwaite, D. (2023). Low muscle mass is associated with a higher risk of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality in cancer survivors. *Nutrition*, 107, 111934. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111934>
- Zhang, N., Qu, X., Zhang, X., Sun, X., & Kang, L. (s. d.). Immunotherapy-Induced Hypophysitis Following Treatment With Tislelizumab in an Elderly Patient With Bladder Cancer and Prostate Cancer : A Case Report. *Cureus*, 15(12), e51015. <https://doi.org/10.7759/cureus.51015>
- Zhang, Q.-B., Zhang, B.-H., Zhang, K.-Z., Meng, X.-T., Jia, Q.-A., Zhang, Q.-B., Bu, Y., Zhu, X.-D., Ma, D.-N., Ye, B.-G., Zhang, N., Ren, Z.-G., Sun, H.-C., & Tang, Z.-Y. (2016). Moderate swimming suppressed the growth and metastasis of the transplanted liver cancer in mice model : With reference to nervous system. *Oncogene*, 35(31), 4122-4131. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.484>
- Zhang, Z., Zhou, H., Liu, Y., Ren, J., Wang, J., Sang, Q., Lan, Y., Wu, Y., Yuan, H., Ni, W., & Tai, G. (2021). Anti-PD1 antibody enhances the anti-tumor efficacy of MUC1-MBP fusion protein vaccine via increasing Th1, Tc1 activity and decreasing the proportion of MDSC in the B16-MUC1 melanoma mouse model. *International Immunopharmacology*, 101, 108173. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108173>
- Zhao, J., Li, J., Fan, T. W. M., & Hou, S. X. (2017). Glycolytic reprogramming through PCK2 regulates tumor initiation of prostate cancer cells. *Oncotarget*, 8(48), 83602-83618. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18787>

- Zheng, X., Cui, X.-X., Avila, G. E., Huang, M.-T., Liu, Y., Patel, J., Kong, A. N. T., Paulino, R., Shih, W. J., Lin, Y., Rabson, A. B., Reddy, B. S., & Conney, A. H. (2007). Atorvastatin and Celecoxib Inhibit Prostate PC-3 Tumors in Immunodeficient Mice. *Clinical Cancer Research*, *13*(18), 5480-5487. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0242>
- Zheng, X., Cui, X.-X., Gao, Z., Zhao, Y., Shi, Y., Huang, M.-T., Liu, Y., Wagner, G. C., Lin, Y., Shih, W. J., Rao, C. V., Yang, C. S., & Conney, A. H. (2011). Inhibitory effect of dietary atorvastatin and celecoxib together with voluntary running wheel exercise on the progression of androgen-dependent LNCaP prostate tumors to androgen independence. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *2*(2), 221-228. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.203>
- Zheng, X., Cui, X.-X., Huang, M.-T., Liu, Y., Shih, W. J., Lin, Y., Lu, Y. P., Wagner, G. C., & Conney, A. H. (2008). Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreas Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice. *Oncology reports*, *19*(6), 1583-1588.
- Zheng, X., Cui, X.-X., Huang, M.-T., Liu, Y., Wagner, G. C., Lin, Y., Shih, W. J., Lee, M.-J., Yang, C. S., & Conney, A. H. (2012). Inhibition of progression of androgen-dependent prostate LNCaP tumors to androgen independence in SCID mice by oral caffeine and voluntary exercise. *Nutrition and Cancer*, *64*(7), 1029-1037. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.716899>

Annexes



ARTHUR DIEUMEGARD

Doctorant au laboratoire M2S

FORMATION

2021-2024 ◆ Doctorat au laboratoire M2S Mouvement Sport et Santé, Rennes 2 "Sport et cancer à l'ère du numérique."

2019-2021 ◆ Master APPCM (Approche Pluridisciplinaire des Pathologies Chroniques et Motrices) - UFR STAPS - Université Rennes 2

2016-2019 ◆ Licence APAS (Activités Physiques Adaptées et Santé) - UFR STAPS - Université Rennes 2

2015 ◆ Baccalauréat Scientifique - Lycée l'Institution - Saint -Malo

STAGES

2021 ● **STAGE DE RECHERCHE**
Laboratoire M2S, Université Rennes 2 / 3 mois
Impact de la modalité d'Activité Physique sur le cancer de la prostate chez le modèle animal. Physiologie de l'exercice, biologie, biochimie, suivi et évaluation de la condition physique des animaux.

2020 ● **STAGE DE RECHERCHE**
Laboratoire M2S, Université Rennes 2 / en distanciel
Rattaché au projet de thèse : Activité Physique et la cachexie liée au cancer du pancréas chez le modèle animal.

2019 ● **STAGE DE RECHERCHE**
Laboratoire M2S, Université Rennes 2 / 35h
Stage optionnel d'observation et de découverte au laboratoire M2S de Rennes.

2019 ● **STAGE EAPA**
Polyclinique Saint-Laurent, Rennes / 105h
Stage d'intervention en tant qu'EAPA (Enseignant en Activité Physique Adaptée).

2018 ● **STAGE EAPA**
Clinique Saint-Yves, Rennes / 105h
Stage d'intervention en tant qu'EAPA.

2018 ● **STAGE EAPA**
Centre du Patis Fraux, Vern-sur-Seiche / 35h
Stage d'observation auprès d'EAPA.

EMPLOIS SAISONNIERS

Été 2018 à 2021 ◆ Vendeur à USHIP Saint Briac Nautic, Magasin de nautisme.

Été 2017 ◆ Nettoyage de sanitaires au camping le Pont Laurin, Saint-Briac-sur-Mer.

Été 2016 ◆ Travail d'ostréiculteur à Cancale, Saint-Malo.

Été 2015 ◆ Responsable des locations et cours particuliers de voile au club de voile le Windschool, Saint-Enogat.

Été 2014 ◆ Vendeur en prêt à porter à Trésor des océans, Dinard.

CONTACT

arthur.dieumegard@gmail.com
07 86 52 44 63
270 avenue du Général G. Patton
35700 Rennes

PROFIL

27 ans
Permis B
Français, Anglais

COMPÉTENCES, FORMATIONS

- Excel
- Biostatistique avec R
- Analyse d'images avec Qupath
- Biochimie (Western Blot, RT qPCR, ELISA...),
- Expérimentation animale
- Enseignant à l'UFR STAPS de Rennes

CENTRES D'INTERETS

- Sport : Planche à voile, escalade, surf, randonnée, volley-ball
- Voyages
- Loisirs : dessin, nautisme

Formations Doctorales

Année 2021 :

- Formation expérimentation animale : concepteur de procédures expérimentales – Modèle rat et souris (60h), Université de Rennes 1, ED SVS.

Année 2022 :

- Formation Varioskan (3h), Thermo Fisher Scientific.

Année 2023 :

- Introduction à la statistique avec R (30h), plateforme MOOC, Université Paris Saclay.
- Doctoriales 2023 (40h), Collège doctorale de Bretagne.
- Formation en biostatistique de niveau 1 (12h), Université de Rennes 1, ED SVS.
- Formation « Débat : Ethique et Ecologie transdisciplinaire » (3h), INRIA

Année 2024 :

- Workshop Whole-Slide Image Analysis ans Quantitative Pathology with Qupath (12h), Université de Rennes, Biosit.

Publications Scientifiques

Article publié :

Dufresne S., Richard C., **Dieumegard A.**, Orfila L., Delpon G., Chiavassa S., Martin B., Rouvière L., Escoffre J., Oujagir E., Denis de Senneville B., Bouakaz A., Rioux-Leclercq N., Potiron V., Rébillard A., Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer : The Importance of Physical Activity Modalities? *Cancers (Basel)*, 13 (21), 5402, 2021.

Article soumis en révision :

Dieumegard A., Dufresne S., Richard C., Orfila L., Martin B., Rouvière L., Rodrigues Oliveira A., Croyal M., Mathieu R., Rébillard A. Structured Treadmill Training as a Strategy to Mitigate Tumor Growth and Preserve Adipose Tissue and Muscle Strength in Prostate Tumor Bearing Mice. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.

Article soumis :

Richard C., **Dieumegard A.**, Orfila L., Martin B., Rouvière L., Servais S., Vlach L., Angenard G., Ribault C., Corlu A., Loyer P., Rébillard A., Investigating Exercise Intervention for Cancer Cachexia : Insights from a Preclinical Model of Pancreatic Tumor-Bearing Mice. *Journal of sport and health sciences*, special issue Cancer as a cancer treatment

Conférences et Congrès

Communications orales :

- 7^{èmes} rencontres du GIS Nutrition – Alimentation – Métabolisme – Sport – Santé NAM2S à Rennes le 07/12/2021 : « La course volontaire sur roue n’améliore pas l’efficacité de la radiothérapie dans un modèle préclinique de cancer de la prostate : l’importance de la modalité d’Activité Physique ».
- 2^{ème} journée scientifique du réseau Cancer des Tissus Hormono-dépendants, Cancéropôle Grand Ouest à Nantes le 08/12/2021 : « La course volontaire sur roue n’améliore pas l’efficacité de la radiothérapie dans un modèle préclinique de cancer de la prostate : l’importance de la modalité d’Activité Physique ».
- Journée NACRe/ Partenariat 2022, réseau National Alimentation Cancer Recherche (NACRe) à Paris le 14/12/2022 : « Effet d’un entraînement en course sur la réponse à l’immunothérapie dans un modèle murin de cancer de la prostate ».
- 17^{ème} journée du Cancéropôle Grand Ouest, à Vannes le 29 et 30 juin 2023 : « Effet d’un entraînement en course sur la réponse à l’immunothérapie dans un modèle murin de cancer de la prostate ».
- 22^{ème} journée JEFAPA Journées d’Etudes Francophones en Activité Physique Adaptée à Besançon du 15 au 17 mai 2024 : « Faisabilité d’un programme d’Activité Physique par télémedecine pour des patients atteints de cancer de la prostate traité par hormonothérapie »

Poster :

- 8^{èmes} rencontres du GIS Nutrition – Alimentation – Métabolisme – Sport – Santé NAM2S à Rennes le 29/11/2022 : « Effet d’un entraînement en course sur la réponse à l’immunothérapie dans un modèle murin de cancer de la prostate ».

Enseignements

Année universitaire 2022 – 2023 et 2023 – 2024 :

- Base de données et gestion bibliographiques Zotero, UFR STAPS, Master 1 Approche Pluridisciplinaire des Pathologies Chroniques et Motrices et Ingénierie et Ergonomie de l’Activité Physique (3h), Université Rennes 2.
- Vieillesse au travail, UFR STAPS, Licence 3 Ergonomie du Sport et Performance Motrice (6h), Université Rennes 2.
- Environnement Physique, UFR STAPS, Licence 2 Ergonomie du Sport et Performance Motrice (16h), Université Rennes 2.

- AP prévention et prise en charge : Asthme Allergie HTA, UFR STAPS, Licence 2 Ergonomie du Sport et Performance Motrice (12h), Université Rennes 2.
- Handicap, mouvement et travail, UFR STAPS, Licence 3 Ergonomie du Sport et Performance Motrice (8h), Université Rennes 2.
- Prise en charge en APA : Cancer, UFR STAPS, Licence 3 Activité Physique Adaptée et Santé (8h), Université de Rennes 2.



Titre : Impact de l'Activité Physique sur la Cancer de la Prostate : de l'identification des mécanismes moléculaires à l'amélioration de la prise en charge des patients

Mots clés : cancer de la prostate, exercice, activité physique, immunothérapie, télémédecine

Résumé : En oncologie, L'Activité physique (AP) est reconnue pour ses bénéfices psychosociaux et physiologiques. Elle peut également réduire la mortalité spécifique au cancer de la prostate (CaP). De nombreuses études précliniques ont cherché à identifier l'impact de l'AP sur la croissance tumorale et les traitements du cancer. Cependant les résultats restent controversés en raison de la diversité des protocoles expérimentaux. Au-delà de l'identification des mécanismes d'action de l'AP, il est essentiel de développer des stratégies afin d'augmenter la pratique d'AP chez les patients atteints de CaP. En effet, plus de 50% de ces patients n'atteignent pas les recommandations d'AP mise en place par l'OMS. La télémédecine apparaît comme une stratégie favorable pour encourager l'engagement dans l'AP. Les travaux de cette thèse visent à évaluer l'impact de différents

paramètres d'exercices sur la croissance tumorale et la réponse au traitement dans des modèles précliniques de CaP. Le second objectif est d'évaluer l'efficacité d'une prise en charge en AP via la télémédecine chez des patients atteints de CaP. Les résultats de cette thèse démontrent que les effets de l'AP sur la croissance tumorale et l'efficacité des traitements varient selon les paramètres d'exercices. L'identification des modalités d'AP optimales constitue un enjeu majeur afin de préciser les recommandations d'AP pour les patients. Par ailleurs, très peu de patients ont adhéré au programme d'AP par télémédecine, contrairement au programme standard proposant des fiches d'AP à réaliser à domicile ainsi qu'un suivi téléphonique. Ce programme a permis d'améliorer la quantité d'AP quotidienne et le profil motivationnel des patients.

Title : Impact of Physical Activity on Prostate Cancer: from identifying molecular mechanisms to enhancing patient care.

Keywords : prostate cancer, exercise, physical activity, immunotherapy, telehealth

Abstract : Physical activity (PA) is widely recognized for its psychosocial and physiological benefits. Additionally, PA has been shown to reduce prostate cancer (PCa)-specific mortality. Numerous preclinical studies have investigated the effects of PA on tumor growth and cancer treatment efficacy, although the findings remain inconsistent due to variations in experimental protocols. Beyond elucidating the underlying mechanisms of PA, it is essential to develop strategies to enhance PA participation among PCa patients. Notably, over 50% of these patients fail to meet the PA guidelines established by the WHO. Telemedicine has emerged as a promising approach to facilitate and promote sustained PA engagement. The aim of this thesis is to evaluate the impact of different exercise

parameters on tumor growth and treatment response in preclinical models of PCa. A secondary objective is to assess the effectiveness of a telemedicine-based PA program in patients with PCa. The findings demonstrate that the effects of PA on tumor growth and treatment efficacy vary according to the exercise parameters used. Identifying the optimal PA modalities is crucial for refining exercise recommendations for PCa patients. Moreover, adherence to the telemedicine-based PA program was low, in contrast to the higher compliance observed in a standard program that provided home-based PA sheet and regular telephone follow-up. This approach led to an improvement in both the daily PA levels and the motivational profiles of the patients.