
ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE EN ONCO-HÉMATOLOGIE : UNE PLACE POUR CETTE APPROCHE EN MILIEU THERMAL ?

FRÉDÉRIC BAUDUER*

Présentation synthétique des hémopathies malignes

Les hémopathies malignes prises en charge par les onco-hématologistes regroupent de multiples entités hétérogènes sur le plan de la présentation, de la thérapeutique et du pronostic. Il s'agit d'affections touchant le système sanguin essentiellement la moelle, le sang et/ou les ganglions lymphatiques. Elles se distinguent des néoplasies touchant les viscères appelées "tumeurs solides" et dont s'occupent les cancérologues. Elles comprennent (incidences entre parenthèses) les leucémies aiguës de type myéloïde (3,6/10⁵/an) ou lymphoïde (1,3/10⁵/an), la leucémie lymphoïde chronique (4,9/10⁵/an), les lymphomes non hodgkiniens (9/10⁵/an), les lymphomes de Hodgkin (2,5/10⁵/an), le myélome (5,4/10⁵/an), les myélodysplasies (1,8/10⁵/an), et les syndromes myéloprolifératifs (3,3/10⁵/an) [1].

Les modalités thérapeutiques traditionnelles comportent essentiellement les agents chimiothérapeutiques et parfois, dans des indications spécifiques, la radiothérapie. Les transfusions de culots globulaires et de plaquettes, l'injection de facteurs de croissance granulocytaire et d'agents stimulant l'érythropoïèse peuvent être utilisées comme soins de support. Ces dernières années de nouvelles armes thérapeutiques sont apparues, il s'agit des biothérapies ciblées avec divers anticorps monoclonaux, inhibiteurs de la tyrosine kinase (révolutionnant la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique), inhibiteurs du protéasome (myélome)... et des *CAR T cells* (Chimeric Antigen Receptor, lymphocytes T manipulés *ex vivo* pour leur faire détruire des antigènes exprimés par les cellules malignes). Certains patients peuvent bénéficier d'une simple surveillance ou

*Professeur des Universités, Praticien hospitalier ; Service d'Hématologie, CH Côte Basque, Bayonne ; Institut du Thermalisme, Université de Bordeaux, Dax ; Association Côte Basque Sport Santé, Biarritz. Courriel : frederic.bauduer-bordeaux.fr

sont traités à domicile avec peu de conséquences sur leur vie quotidienne, à l'opposé d'autres nécessitent des traitements lourds en milieu hospitalier avec, à l'extrême, des soins intensifs prolongés en secteur stérile lors des inductions de leucémies aiguës ou des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Les progrès constants dans les modalités de traitement ont permis d'améliorer très significativement le devenir de la majorité des patients mais souvent au prix d'effets secondaires altérant la qualité de vie. Ces conséquences peuvent être aiguës ou chroniques : toxicité hématologique (anémie, aplasie fébrile, hémorragies), complications digestives (diarrhée, vomissements, mucites), troubles neurologiques (neuropathie périphérique), toxicités cardiaques, rénales, hépatiques ou cutanées, atteintes de l'audition et du goût, altérations de la gamétogenèse, complications thromboemboliques. La fatigue, symptôme le plus fréquent d'origine multifactorielle, apparaît dès les premiers temps du traitement et persiste souvent à distance de ce dernier. À la différence des tumeurs solides, la plupart des hémopathies malignes sont associées (du fait de la maladie elle-même et/ou du traitement) à des altérations profondes et prolongées des cellules impliquées dans l'immunité (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes) et induisent donc une vulnérabilité particulière aux infections chez les patients. En outre, la baisse fréquente des globules rouges (anémie) et parfois des plaquettes (risque hémorragique) impacte sur la possibilité de pratique de l'activité physique (AP) qui doit être ainsi proposée dans des conditions bien établies.

Hémopathies malignes et activité physique (AP) adaptée

Ces affections, comme c'est le cas dans toutes les pathologies sévères, vont entraîner un déconditionnement physique s'associant à une perte de masse musculaire, une baisse de VO_2 max, et une asthénie chronique. Il existe souvent une décompensation anxio-dépressive, une perte d'appétit, des troubles du sommeil, un isolement social... Toutes ces conséquences délétères sont possiblement corrigibles par la pratique régulière de l'AP adaptée qui a démontré un rôle favorable chez les malades atteints de pathologies chroniques [2]. On rappelle les contre-indications à une AP d'intensité au moins modérée chez un patient atteint d'un cancer [3] et qui peuvent être appliquées au contexte des hémopathies malignes : fatigue extrême (en cas de fatigue importante encourager à pratiquer 10 min d'activité physique de faible intensité par jour), fièvre, anémie significative (hémoglobine ≤ 8 g/dL), syndrome infectieux sévère en cours d'évolution, plaquettes $< 50\ 000/mm^3$, leucocytes $< 1\ 500/mm^3$, suites précoces de chirurgie (risque de déhiscence de cicatrice ou d'hémorragie), décompensation d'une pathologie cardio-pulmonaire, lésions osseuses lytiques du rachis ou des os longs, dénutrition sévère. Une revue systématique sur l'intérêt de l'AP en situation aérobie (exercices en endurance) chez les patients atteints d'hémopathies malignes a été publiée en 2019 [4]. Parmi les 18 études sélectionnées (avec randomisation *versus* un groupe contrôle) aucun effet significatif sur la survie n'a pu être mis en évidence et il n'a pas été possible de conclure concernant d'éventuels bénéfices sur la qualité de vie, les tests

physiques fonctionnels, l'anxiété ou les effets secondaires associés aux traitements de l'hémopathie. De nouveaux essais avec des périodes plus longues de suivi sont donc nécessaires pour affirmer que l'AP joue un rôle positif sur le plan clinique en oncohématologie. Une méta-analyse a retrouvé malgré tout un impact significatif sur la fatigue chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques [5]. En outre, au sein des pathologies d'oncohématologie, l'intérêt de la pratique de l'AP a été particulièrement étudié dans la prise en charge des lymphomes. Au cours d'un suivi de cohorte de plus de 3000 patients aux Etats-Unis, il a été retrouvé chez des patients augmentant leur AP après le diagnostic une amélioration des survies globale et sans récurrence lymphomateuse [6] ainsi que de la qualité de vie [7] à 3 ans. Dans un essai randomisé avec bras contrôle un programme d'exercice aérobie sur 12 semaines induisait à la fin de la procédure une amélioration significative de la qualité de vie, des fonctions physiques, de la fatigue et de l'état dépressif (effets semblant se prolonger à l'évaluation effectuée 6 mois plus tard) [8]. Dans bon nombre de centres d'hématologie, les patients hospitalisés en traitement intensif ont la possibilité de bénéficier d'offres d'AP adaptée afin de préserver leurs capacités fonctionnelles [9]. Dans notre service nous utilisons des bicyclettes ergométriques (fig. 1) ou des steppers au niveau du secteur stérile, avec l'intervention éventuelle de coaches sportifs. Une évaluation précise de cette stratégie est en cours sur de jeunes patients devant recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au Centre Léon Bérard de Lyon (étude Evaade). Après la phase aiguë, durant et après le temps thérapeutique, des programmes d'AP adaptée sont proposés aux patients (dans le cadre d'une unité spécialisée au Centre hospitalier de la Côte basque).



Figure 1. Une patiente hospitalisée en secteur stérile d'hématologie pratiquant une séance d'activité physique adaptée sur bicyclette ergométrique (cliché de l'auteur)

De surcroît, des effets immunomodulateurs bénéfiques très intéressants induits par l'exercice physique ont été démontrés au cours des hémopathies malignes [10]. Ils consistent en une "réparation" des défaillances de nos cellules immunitaires provoquées par la maladie. Schématiquement il s'agit de l'élimination plus rapide des polynucléaires neutrophiles sénescents peu actifs et de leur remplacement par des cellules fraîchement produites plus efficaces, de l'augmentation du ratio macrophages anti-inflammatoires (type M2) / macrophages pro-inflammatoires (type M1), de la baisse de production des radicaux libres toxiques pour nos cellules, et plus généralement d'un renforcement de l'efficacité des polynucléaires neutrophiles, macrophages, lymphocytes T et natural killers dans la reconnaissance et la destruction des cellules tumorales tout en réduisant les phénomènes inflammatoires délétères. Le tableau 1 présente les principales études menées sur les impacts de la pratique de l'AP dans le contexte des hémopathies malignes au niveau de la condition physique et de l'immunité.

Référence Année	Type d'étude	Hémopathies	Type d'exercice	Composés immunitaires examinés	Résultats
[26] 2009	Unicentrique Prospective	Leucémies aiguës	Exercice aérobie et force musculaire (3 fois/ semaine)	IL-6, IL-10, IFN- γ	↑endurance cardiorespiratoire (p : .009), ↓score de fatigue (p : .009), ↓score de dépression (p : .023), ↓IL-6 (p : .059), pas d'impact significatif sur IL-10 (p : .223) ou IFN- γ (p : .882)
[27] 2006	Unicentrique Prospective <i>versus</i> contrôles sains	LAL	Séance unique de 30 min de tapis roulant jusqu'à VO ₂ maximale	Taux et fonction des neutrophiles	↑taux de neutrophiles dans les 2 groupes (p : .011) ↑capacité oxydative qui était abaissée avant exercice pour groupe LAL (p : .029)

[28] 2012	Unicentrique Prospective	LLC	Exercice aérobie sur tapis roulant	Lymphocytes T régulateurs, Th17- et IL-6, TGF- β , IL-2	↓cellules T régulatrices, ↑ cellules Th17, ↑ IL-6 (p : .03), ↑ TGF- β (p : .01)
[29] 2005	Modèle murin	Lymphomes T	Exercice aérobie	Macrophages, IL-1, TNF, NO	↓croissance tumorale (p < .05), ↑ survie, ↑cytotoxicité médiée par les macrophages, ↑ IL-1, TNF, et NO au niveau des macrophages après stimulation par LPS + IFN- γ
[30] 2009	Modèle murin	Lymphomes	Exercice aérobie	IL-1, IL-4, IL-10, TGF- β et IFN- γ , NO, iNOS	↓volume tumoral, ↓expression de VEGF “dose- dépendante” (p < .05) à 30 et 60 min post-exercice. ↓IL-4 (p < .05), IL-10 (p < .05), et TGF- β , ↑IFN- γ et IL-1 (p < .05)
[31] 2004	Modèle murin	Lymphomes	Exercice aérobie	Macrophages et neutrophiles	Retard de croissance tumorale, ↓macrophages et neutrophiles, ↓vascularisation tumorale (p < .006)

[32] 2014	Unicentrique Prospective <i>versus</i> contrôles sains	LNH	Exercice aérobie (30 min de bicyclette)	Macrophages, cellules NK, cellules T CD8+, IL-6	IL-6 plus élevé chez les patients avec LNH par rapport aux sujets contrôles (<i>p</i> : .014), ↑acétylation de l'histone H4K45 des cellules T CD8+ (<i>p</i> : .041) comparée aux sujets contrôles
--------------	--	-----	--	--	--

Tableau 1. Études ayant exploré les effets de l'activité physique sur le système immunitaire dans les hémopathies malignes [10]

iNOS: activité oxyde nitrique synthétase inductible, LAL: leucémie aiguë lymphoblastique, LLC: leucémie lymphoïde chronique, LNH: lymphome non hodgkinien, LPS: lipopolysaccharides, NK: natural killer, NO: oxyde nitrique, VEGF: vascular endothelial growth factor, VO2: consommation d'oxygène.

Intérêts et risques potentiels des cures thermales en oncohématologie

Primum non nocere...

Les dangers potentiels résident surtout sur le péril infectieux chez ces patients immunodéprimés au niveau de l'eau, des soins (massages, utilisation de matériel : boues...), et de la concentration de personnes (favorisant la transmission interhumaine de certains microbes). Concernant ce dernier point il faut néanmoins signaler que la pandémie Covid-19 n'a pas donné lieu à l'émergence de clusters à partir des établissements thermaux français avant leur période de fermeture. L'utilisation de la balnéothérapie en eau thermale nécessite une surveillance sanitaire particulière puisque les systèmes habituels de désinfection chimique des piscines ne sont pas employés afin de ne pas dénaturer l'eau minérale naturelle. La température élevée et la fréquente forte concentration en nutriments organiques et inorganiques de ces eaux facilitent la survie et la croissance d'éventuels micro-organismes contaminants. Il a été cependant argumenté que la communauté microbienne autochtone présente dans l'eau thermale était capable d'éliminer toute contamination externe [11] ce qui n'est pas réalisable en situation réelle étant

donné le grand nombre de curistes fréquentant les bassins. Le protocole sanitaire appliqué en France s'avère efficace ce qui explique la survenue très exceptionnelle de complications infectieuses significatives associées au milieu thermal. Néanmoins les piscines ont un potentiel de transmission d'un large panel d'infections des plus bénignes aux plus graves : verrues plantaires liées aux *Papillomavirus*, folliculites, otites et pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* [12,13], gastroentérites dues à une contamination fécale, pneumopathies à légionelles [14-17] ou méningites amibiennes à *Naegleria fowleri* [18] (les amibes pouvant elles-mêmes constituer des vecteurs de légionelles). La défense immunitaire contre les légionelles repose surtout sur les lymphocytes alors que ce sont les polynucléaires neutrophiles qui sont impliqués dans l'élimination de *Pseudomonas aeruginosa* (d'où le risque de diffusion septicémique grave chez le neutropénique). Outre les bactéries et virus il ne faut pas oublier le risque fongique : présence possible de champignons tels qu'*Epidermophyton* et *Trichophyton* qui peuvent causer des infections des cheveux et des ongles (dermatophytoses) mais surtout pour l'immunodéprimé les agents les plus dangereux sont les *Aspergillus* (*fumigatus*, *flavus* ou *niger*) [19] qui sont pourvoyeurs d'infections invasives avec des atteintes redoutables pulmonaires ou cérébrales grevées d'un fort taux de mortalité chez les patients d'onco-hématologie [20].

Il convient donc de considérer le type d'hémopathie (le risque osseux dans le myélome se rapproche du contexte des tumeurs solides avec métastases osseuses par exemple), le cas particulier de chaque patient et de n'envisager la cure thermale qu'à distance de la phase aiguë (phases de rémission ou de guérison), loin de la période d'aplasie (polynucléaires neutrophiles non abaissés), avec un taux suffisant d'immunoglobulines et une immunité cellulaire correcte (taux de lymphocytes CD4+), en l'absence de traitement immunosuppresseur et de porte d'entrée infectieuse (pas d'altération de la barrière cutanéomuqueuse par exemple). Les soins avec de l'eau pulvérisée (douche) sont à haut risque de contamination par les micro-organismes de type *Legionella*, *Aspergillus*, ou *Pseudomonas*. Il faut enfin préciser que la prise en charge des patients onco-hématologiques nécessiterait idéalement une formation spécifique des personnels car elle inclut des problématiques spécifiques différentes de celles des curistes fréquentant habituellement les installations thermales.

Des bénéfices prouvés ou attendus ?

On retrouve un certain nombre de travaux consacrés aux cures thermales chez les patients atteints de cancer. Cependant une revue récente de la littérature internationale ne tire aucune conclusion claire concernant l'apport de la balnéothérapie dans la prise en charge des tumeurs solides mais évoque un potentiel intérêt dans la réduction de certains effets secondaires liés aux traitements : lymphœdème, limitation des performances physiques, fatigue ou douleur [21]. L'étude française Pacthe avait noté un bénéfice sur le plan de la qualité de vie chez les femmes atteintes de cancer du sein non métastatique à la pratique d'une cure de deux semaines associée à un programme d'éducation thérapeutique [22]. À l'opposé, il n'y a pas à ce jour de données publiées en langues française

ou anglaise concernant l'utilisation des soins thermaux dans les hémopathies malignes à l'exception d'une étude israélienne rapportant un bénéfice des cures à la Mer morte sur les formes non évoluées de mycosis fungoïde, un type particulier de lymphome cutané [23]. Une publication en russe fait état de cures proposées à des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique [24].

Peut-on attendre des bénéfices liés aux soins thermaux chez ces patients ? À ce jour, il n'y a pas d'effet cliniquement significatif démontré de l'eau thermale sur notre système immunitaire à l'exception de modifications observées au niveau cutané chez des patients atteints de psoriasis [25]. Néanmoins, les soins thermaux induisent des bénéfices "extra-immunologiques" en particulier en faisant apparaître un état de bien-être explicable par un certain nombre d'évènements biochimiques. On peut ainsi spéculer sur un impact positif au niveau de la qualité de vie des patients en raison d'un certain nombre de facteurs potentiellement favorables : bénéfices propres du bain, soins hors des murs de l'hôpital, effet "cocooning"/"lâcher prise" et dynamique de groupe. Des études cliniques randomisées seraient évidemment le moyen le plus adapté pour répondre à cette question. Comme dans l'essai Pacthe il pourrait être intéressant d'y associer un programme d'éducation thérapeutique.

Conclusions

Le niveau de preuve quant à l'efficacité de l'AP adaptée comme "médicament" actif dans la prise en charge des hémopathies malignes est à ce jour moins important que dans le contexte des tumeurs solides. Il y a cependant des données (en particulier biologiques) suggérant une justification à sa "prescription" dans ces pathologies. Le milieu thermal pourrait apporter un plus à cette approche mais est associé à de potentiels risques infectieux graves car dans ce type de pathologies l'immunité est plus affectée que dans les tumeurs solides. Ainsi l'intérêt potentiel et la faisabilité du thermalisme en onco-hématologie restent à démontrer à partir de patients et de soins sélectionnés en tenant compte du ratio bénéfice/risque.

Références

- [1] Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the Haemacare project. *Blood* 2010;116: 3724-3734.
- [2] *Activité physique. Prévention et traitement des maladies chroniques*. Éditions EDP Sciences, janvier 2019, 824 pages, collection Expertise collective.
- [3] Institut national du cancer. *Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer. Des connaissances scientifiques aux repères pratiques*. Boulogne-Billancourt: INCa; 2017.
- [4] Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database*

Syst Rev 2019;1:CD009075.

- [5] Oberoi S, Robinson PD, Cataudella D, et al. Physical activity reduces fatigue in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;122:52-59.
- [6] Pophali PA, Ip A, Larson MC, et al. The association of physical activity before and after lymphoma diagnosis with survival outcomes. *Am J Hematol* 2018;93:1543-1550.
- [7] Pophali PA, Larson MC, Rosenthal AC, et al. The association of health behaviors with quality of life in lymphoma survivors. *Leuk Lymphoma* 2021;62:271-280.
- [8] Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:4605-4612.
- [9] Duregon F, Gobbo S, Bullo V, et al. Exercise prescription and tailored physical activity intervention in onco-hematology inpatients, a personalized bedside approach to improve clinical best practice. *Hematol Oncol* 2019;37:277-284.
- [10] Sitlinger A, Brander DM, Bartlett DB. Impact of exercise on the immune system and outcomes in hematologic malignancies. *Blood Adv* 2020;4:1801-1811.
- [11] Varga C. To treat or not to treat? Misbeliefs in spa water disinfection. *Int J Biometeorol* 2019;63:1135-1138.
- [12] Mena KD, Gerba CP. Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. *Rev Environ Contam Toxicol* 2009;201:71-115.
- [13] Germinario C, Tafuri S, Napoli C, Martucci V, Termite S, Pedote P, Montagna MT, Quarto M. An outbreak of pneumonia in a thermal water spa contaminated with *Pseudomonas aeruginosa*: an epidemiological and environmental concern. *Afr J Microbiol Res* 2012;6:1978-1984.
- [14] Costa J, da Costa MS, Veríssimo A. Colonization of a therapeutic spa with *Legionella* spp.: a public health issue. *Res Microbiol* 2010;161:18-25.
- [15] Walczak, M., Krawiec, A. & Lalke-Porczyk, E. *Legionella pneumophila* bacteria in a thermal saline bath. *Ann Agric Environ Med* 2013;20:649-652.
- [16] Ahmed M, Mustafa N. Hot tub *Legionella* pneumonia outbreak. *Eur Resp J* 2014;44:1379-1381.
- [17] Leoni E, Sanna T, Zanetti F, Dallolio L. Controlling *Legionella* and *Pseudomonas aeruginosa* re-growth in therapeutic spas: implementation of physical disinfection treatments, including UV/ultrafiltration, in a respiratory hydrotherapy system. *J Water Health* 2015;13:996-1005.
- [18] Heggie TW. Swimming with death: *Naegleria fowleri* infections in recreational waters. *Travel Med Infect Dis* 2010;8:201-206.
- [19] Richardson M, Rautemaa-Richardson R. Exposure to *Aspergillus* in home and healthcare facilities' water environments: focus on biofilms. *Microorganisms*

2019;7:7.

- [20] Nicolle MC, Bénét T, Thiebaut A, Bienvenu AL, Voirin N, Duclos A, Sobh M, Cannas G, Thomas X, Nicolini FE, De Monbrison F, Piens MA, Picot S, Michallet M, Vanhems P. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica* 2011;96:1685-91.
- [21] Reger M, Kutschan S, Freuding M, Schmidt T, Josfeld L, Huebner J. Water therapies (hydrotherapy, balneotherapy or aqua therapy) for patients with cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148:1277-1297.
- [22] Kwiatkowski F, Mouret-Reynier MA, Duclos M, et al. Long term improved quality of life by a 2-week group physical and educational intervention shortly after breast cancer chemotherapy completion. Results of the 'Programme of Accompanying women after breast Cancer treatment completion in Thermal resorts' (PACThe) randomised clinical trial of 251 patients. *Eur J Cancer* 2013;49:1530-1538.
- [23] Hodak E, Gottlieb AB, Segal T, et al. An open trial of climatotherapy at the Dead Sea for patch stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:33-38.
- [24] Filippov EG, Bukhny AF, Finogenova NA, Khan MA, Dmitriev IN. [Experience in using hydrotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia at a sanatorium] *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury* 1995;3:14-16.
- [25] Chiarini A, Dal Pra I, Pacchiana R, Zumiani G, Zanoni M, Armato U: Comano's (Trentino) thermal water interferes with interleukin-6 production and secretion and with cytokeratin-16 expression by cultured human psoriatic keratinocytes: Further potential mechanisms of its anti-psoriatic action. *Int J Mol Med* 2006;18:1073-1079.
- [26] Battaglini CL, Hackney AC, Garcia R, Groff D, Evans E, Shea T. The effects of an exercise program in leukemia patients. *Integr Cancer Ther* 2009;8:130-138.
- [27] Ladha AB, Courneya KS, Bell GJ, Field CJ, Grundy P. Effects of acute exercise on neutrophils in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: a pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:671-677.
- [28] Perry C, Herishanu Y, Hazan-Halevy I, et al. Reciprocal changes in regulatory T cells and Th17 helper cells induced by exercise in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1807-1810.
- [29] Singh MP, Singh G, Singh SM. Role of host's antitumor immunity in exercise-dependent regression of murine T-cell lymphoma. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2005;28:231-248.
- [30] Verma VK, Singh V, Singh MP, Singh SM. Effect of physical exercise on tumor growth regulating factors of tumor microenvironment: implications in exercise-dependent tumor growth retardation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2009;31:274-282.

- [31] Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol* 2004;96:2249-2256.
- [32] Zimmer P, Baumann FT, Bloch W, et al. Impact of exercise on pro inflammatory cytokine levels and epigenetic modulations of tumor-competitive lymphocytes in non-Hodgkin-lymphoma patients-randomized controlled trial. *Eur J Haematol* 2014;93: 527-532.