

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Bc. Monika Hrdoušková

Úroveň motorických dovedností dětských pacientů po léčbě akutní lymfoblastické leukémie a korelace s časovými faktory léčby, ramenem léčebného protokolu, mírou periferní neuropatie a přítomností aseptické nekrózy

Diplomová práce

Praha 2022

Autor práce: **Bc. Monika Hrdoušková**

Vedoucí práce: **Mgr. MgA. Filip Jevič**

Oponent práce: **Doc. MUDr. Lucie Šrámková, Ph.D.**

Datum obhajoby: **2022**

Bibliografický záznam

HRDOUŠKOVÁ, Monika. Úroveň motorických dovedností dětských pacientů po léčbě akutní lymfoblastické leukémie a korelace s časovými faktory léčby, ramenem léčebného protokolu, mírou periferní neuropatie a přítomností aseptické nekrózy. Praha: Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, 2. Lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2021. 99 s., přílohy. Vedoucí bakalářské práce Mgr. MgA. Filip Jevič.

Abstrakt

Cílem diplomové práce bylo zhodnotit motorické dovednosti pediatrických pacientů po dokončení léčby akutní lymfoblastické leukémie (ALL). Dílčími cíli bylo vyhodnotit vliv neuropatie, kumulativní dávky vinkristinu, doby od ukončení léčby, věku v době diagnózy a vlivu přítomnosti avaskulární nekrózy na motorické dovednosti. Pro hodnocení motorických dovedností byl použit The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition (BOT-2). Hodnocení přítomnosti a míry vinkristinem indukované periferní neuropatie bylo provedeno pomocí klinického dotazníku the Pediatric-modified Total Neuropathy Score a pomocí nervových kondukčních studií. Výsledky studie ukázaly, že pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší celkové skóre BOT-2 v porovnání s normativními daty zdravé populace.

Klíčová slova

Akutní lymfoblastická leukémie, vinkristinem indukovaná periferní neuropatie, the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition, the Pediatric-modified Total Neuropathy Score, nervové kondukční studie

Bibliographic record

HRDOUSKOVA, Monika. Level of motor skills in paediatric patients after treatment of acute lymphoblastic leukaemia and correlation with time factors of treatment, treatment protocol, rate of peripheral neuropathy and presence of aseptic necrosis. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2022. 99 p., Appendixes. Supervisor of the work Mgr. MgA. Filip Jevič.

Abstract

The aim of this diploma thesis was to evaluate the motor skills of pediatric patients after completing the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). The partial objectives were to evaluate the effect of neuropathy, the cumulative dose of vincristine, the time since the end of treatment, the age at the time of diagnosis and the effect of the presence of avascular necrosis on motor skills. The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition (BOT-2) was used to assess motor skills. Evaluation of the presence and rate of vincristine-induced peripheral neuropathy was performed using the Pediatric-modified Total Neuropathy Score and using neural conduction studies. The results of the study showed that patients with ALL did not show a significantly worse overall BOT-2 score compared to the normative data of the healthy population.

Keywords

Acute Lymphoblastic Leukemia, Vincristine-induced Peripheral Neuropathy, The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition, the Pediatric-modified Total Neuropathy Score, Nerve Conduction Studies

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením Mgr. MgA. Filipa Jeviče, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita pro k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 16. 5. 2022

Monika Hrdoušková

Poděkování

Ráda bych poděkovala Mgr. MgA Filipu Jevičovi za přínosné odborné rady, trpělivost a čas věnovaný konzultacím. Poděkování patří také MUDr. Josefu Krausovi, CSc. za elektromyografické vyšetření pacientů na Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol. Děkuji lékařkám, lékařům a zdravotním sestřičkám z Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol za vstřícnou spolupráci při organizaci měření. V neposlední řadě bych ráda poděkovala Mgr. Martinu Modrákovi, Ph.D. z Ústavu bioinformatiky 2. LF UK za provedení statistické analýzy dat.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK.....	5
ÚVOD.....	7
1 PŘEHLED TEORETICKÝCH POZNATKŮ.....	8
1.1 AKUTNÍ LYMFOLASTICKÁ LEUKÉMIE.....	8
1.1.1 Etiopatogeneze.....	8
1.1.2 Klasifikace.....	9
1.1.3 Diagnostika.....	10
1.1.4 Léčebný protokol v České republice.....	11
1.1.5 Obecné nežádoucí účinky léčby.....	12
1.2 VINKRISTINEM INDUKOVANÁ PERIFERNÍ NEUROPATIE.....	14
1.2.1 Farmakokinetika a farmakodynamika VCR.....	14
1.2.2 Patogeneze VIPN.....	15
1.2.3 Klinické příznaky VIPN.....	16
1.2.4 Rizikové faktory rozvoje VIPN.....	17
1.3 THE TOTAL NEUROPATHY SCORE.....	19
1.3.1 Položky a hodnocení TNS.....	20
1.3.2 The Pediatric-modified Total Neuropathy Score.....	20
1.4 THE BRUININKS-OSERETSKY TEST OF MOTOR PROFICIENCY – SECOND EDITION.....	22
1.4.1 Subtesty BOT-2.....	22
1.4.2 Klinické vlastnosti BOT-2.....	23
1.5 PSYCHOMOTORICKÝ VÝVOJ DĚTÍ.....	26
1.5.1 Teorie motorického vývoje.....	26
1.5.2 Vlivy výchovy rodičů na rozvoj dětí.....	27
1.5.3 Výchova dětí s vážným onemocněním.....	29
2 CÍLE A HYPOTÉZY.....	31
2.1 CÍL PRÁCE.....	31
2.1.1 Dílčí cíle.....	31
2.2 HYPOTÉZY.....	31
2.3 VEDLEJŠÍ HYPOTÉZY.....	32
3 METODIKA.....	34
3.1 CHARAKTERISTIKA VÝZKUMNÉHO SOUBORU.....	34
3.2 METODIKA VYŠETŘENÍ.....	34
3.2.1 The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition.....	35
3.2.2 The Pediatric-modified Total Neuropathy Score.....	36
3.2.3 Nervové indukční studie.....	38
4 VÝSLEDKY.....	41
4.1 VÝBĚR DAT.....	41
4.2 VÝZKUMNÝ SOUBOR.....	43
4.3 VÝSLEDKY THE BRUININKS-OSERETSKY TEST OF MOTOR PROFICIENCY SECOND EDITION.....	44
4.3.1 Testování hypotézy č. 1.....	45
4.3.2 Testování hypotézy č. 2.....	45
4.3.3 Testování hypotézy č. 3.....	45
4.3.4 Celkové skóre motoriky.....	46
4.3.5 Jemná motorika.....	46
4.3.6 Manuální koordinace.....	47
4.3.7 Koordinace těla.....	48
4.3.8 Síla a obratnost.....	48
4.4 VÝSLEDKY THE PEDIATRIC-MODIFIED TOTAL NEUROPATHY SCORE.....	49
4.5 VÝSLEDKY NERVOVÉ KONDUKČNÍ STUDIE.....	50
4.6 TESTOVÁNÍ VEDLEJŠÍCH HYPOTÉZ.....	52
4.6.1 Vedlejší hypotéza č. 1.....	52

4.6.2	Vedlejší hypotéza č. 2	53
4.6.3	Vedlejší hypotéza č. 3	54
4.6.4	Vedlejší hypotéza č. 4	55
4.6.5	Vedlejší hypotéza č. 5	57
4.6.6	Vedlejší hypotéza č. 6	58
4.6.7	Vedlejší hypotéza č. 7	59
4.6.8	Vedlejší hypotéza č. 8	60
4.6.9	Vedlejší hypotéza č. 9	61
5	DISKUZE	63
5.1	DISKUZE K VÝSLEDKŮM THE BRUININKS-OSERETSKY TEST OF MOTOR PROFICIENCY SECOND EDITION	63
5.2.1	Jemná motorika	64
5.2.2	Síla a obratnost	64
5.2.3	Manuální koordinace	64
5.2.4	Koordinace těla	65
5.2	DISKUZE K VÝSLEDKŮM THE PEDIATRIC-MODIFIED TOTAL NEUROPATHY SCORE	65
5.3	DISKUZE K VÝSLEDKŮM NERVOVÉ KONDUKČNÍ STUDIE	66
5.4	DISKUZE K VEDLEJŠÍM HYPOTÉZÁM	66
	ZÁVĚR	69
	REFERENČNÍ SEZNAM	70
	SEZNAM OBRÁZKŮ	80
	SEZNAM TABULEK	81
	SEZNAM GRAFŮ	82
	SEZNAM PŘÍLOH	84
	PŘÍLOHY	85

SEZNAM ZKRATEK

6MWT	the 6-minute Walk Test
AIEOP	Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica
ALL	akutní lymfoblastická leukémie
AMP	amplituda
B-ALL	B-lymfoblastická ALL
BCP-ALL	B-buněčné prekurzorové linie ALL
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BMI	Body Mass Index
BOT-2	The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition
BOTMP	the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency
CBCL	the Child Behaviour Checklist
CF	kompletní forma (complete form)
CIPN	chemoterapeutiky indukovaná periferní neuropatie
cm	centimetr
CMAP	the Compound Muscle Action Potential
CNS	centrální nervový systém
CTCAE	The Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	rychlost
č.	číslo
DNA	deoxyribonukleová kyselina
dx.	dexter
EGIL	European Group for the Immunological Characterization of Leukemia
FAB	French American British
GHQ-30	the General Health Questionnaire
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	vysoké riziko (high risk)
m.	musculus
m/s	metry za sekundu
ms	milisekundy
mV	milivolty
MABC-2	the Movement Assessment Battery for Children-2
MMSE	The Modified Mini-Mental State Examination

MR	střední riziko (medium risk)
MRC	Medical Research Council guidelines
N	počet (number)
n.	nervus
NCI	národní institut pro výzkum rakoviny (The National Cancer Institute)
NCI-CTC	The National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NCS	nervové kondukční studie
NGST	teorie výběru neuronálních skupin
NMT	neuromaturační teorie
PAQ-C	the Physical Activity Questionnaire for Older Children
Ped-mTNS	The Pediatric-modified Total Neuropathy Score
PedsQL4.0	the Paediatric Quality of Life version 4.0 Generic Core Scales
QST	Quantitative Sensory Testing
ROS	reaktivní formy kyslíku
rPed-mTNS	redukováná forma The Pediatric-modified Total Neuropathy Score
SD	směrodatná odchylka
SDQ	the Strength and Difficulties Questionnaire
SF	krátká forma (short form)
sin.	sinister
SNAP	the Sensory Nerve Action Potential
SR	standardní riziko (standard risk)
VA	vinca alkaloidy
VCR	vinkristin
VIPN	vinkristinem indukovaná periferní neuropatie
T-ALL	T-buněčné prekurzorové linie ALL
TDS	teorie dynamických systémů
TNS	The Total Neuropathy Score
TNSc	the Total Neuropathy Score – Clinical
TNS-PV	the Total Neuropathy Score-pediatric vincristine
YSR	the Youth Self-Report

ÚVOD

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je jedním z nejčastějších onkologických onemocnění dětského věku. Chemoterapeutická léčba s sebou přináší nežádoucí účinky a komplikace, které vznikají na základě neselektivní inhibice buněčné proliferace a mohou mít vliv na úroveň motorických dovedností v krátkodobém i dlouhodobém časovém horizontu. Výsledky dosavadních studií hodnotící motorické dovednosti u pacientů po léčbě ALL se neshodují na jednotném závěru.

V přehledu poznatků se čtenář dozví o etiopatogenezi, klasifikaci a léčbě ALL, dále je představena patogeneze vinkristinem indukované periferní neuropatie, její klinická manifestace a rizikové faktory. Jsou zde uvedeny dosavadní studie zabývající se problematikou hodnocení motorických dovedností u pacientů s ALL. V poslední teoretické části práce jsou uvedeny informace o psychomotorickém vývoji a možných specifických výchovy u dětí s vážným onemocněním.

Praktická část práce zahrnuje hodnocení motorických dovedností u pacientů s ALL pomocí the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition (BOT-2). Pro klasifikaci VIPN klinicky byl použit dotazník the Pediatric-modified Total Neuropathy Score a pro elektromyografické hodnocení nervové kondukční studie. V rámci metodiky práce jsme shromáždili data pro vyhodnocení možných vlivů na výsledky BOT-2 skóre, jako jsou kumulativní dávka vinkristinu, doba od ukončení léčby, věk v době diagnózy, stratifikace rizika pacientů a přítomnost avaskulární nekrózy.

1 PŘEHLED TEORETICKÝCH POZNATKŮ

1.1 Akutní lymfoblastická leukémie

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je maligní transformace a proliferace lymfoidních progenitorových buněk v kostní dřeni, krvi i extramedulárně. Incidence onemocnění má dva vrcholy – jeden v dětství a druhý v dospělosti kolem 50 let věku, s tím, že 80 % všech ALL je diagnostikováno dětem (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017). ALL je u pediatrických pacientů nejčastějším typem nádorového onemocnění (Cho et al., 2021).

1.1.1 Etiopatogeneze

Leukémie a další malignity sdružuje stejná biologická charakteristika, kterou je klonalita buněk. Změny na molekulární úrovni jsou nutné pro vznik a vývoj rakovinného onemocnění a mohou měnit komponenty signální molekulové dráhy, což může vést k potenci proliferace, buněčnému růstu, další replikaci deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a buněčnému dělení. Pokud je onkogen aktivován mutací, zakódovaný protein je strukturálně modifikován a obecně značí zvýšenou transformační aktivitu. Následně protein vysílá signály prostřednictvím interakce tyrosinů a/nebo threonin kinázou. Tyto signály indukují stálou buněčnou proliferaci (Fujita et al., 2021).

Patogenezi ALL představuje abnormální proliferace a diferenciací klonální populace lymfoidních buněk. ALL vzniká častěji z B-buněčné prekurzorové linie (BCP-ALL, 85 %), méně často z T-buněčné prekurzorové linie (T-ALL, 15 %) (Nabizadeh et al., 2022; Iacobucci & Mullighan, 2017).

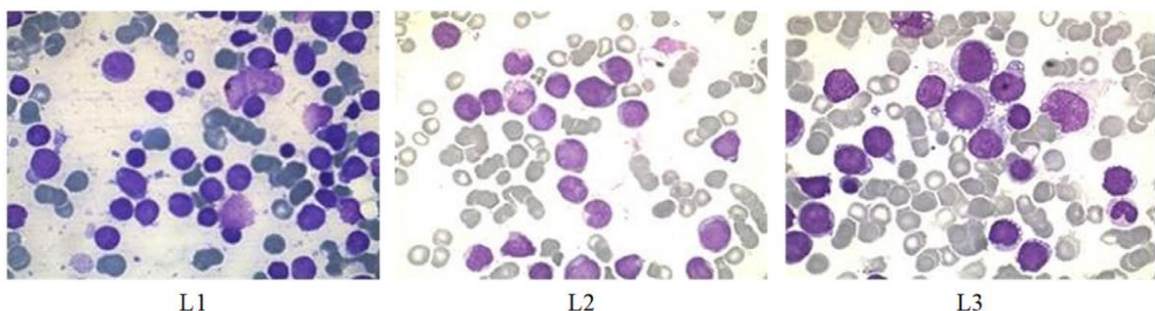
Studie pediatrické populace označily některé genetické syndromy jako predispoziční pro projev ALL. Jsou jimi Downův syndrom, Fanconiho anemie, Bloomův syndrom, Nijmegen breakage syndrom (známý též jak syndrom Seemanové). Dalšími predispozičními faktory jsou expozice ionizujícímu záření, pesticidům, rozpouštědlům a virům, jako jsou Epstein-Barrové virus a Human Immunodeficiency Virus (HIV). Potencionální expozice ionizujícímu záření již v gestačním věku nebo v postnatálním období může mít vliv na projev onemocnění (Fujita et al., 2021; Terwilliger & Abdul-Hay, 2017). U naprosté majority pacientů se ale malignita objevuje de novo, u dříve zdravých jedinců. Chromozomální aberace jsou charakteristickým znakem ALL, ale nejsou příčinou vzniku leukemie (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

Klinické projevy onemocnění prezentují akumulaci maligních, málo diferencovaných lymfoidních buněk v kostní dřeni, periferní krvi a extramedulární tkáni. Projevy ALL mohou být nespecifické s kombinací symptomů a známek selhání funkce kostní dřene – anemie, trombocytopenie, leukopenie. Častými příznaky jsou „B symptomy“, mezi něž patří horečka, ubývání na váze, noční pocení, dále snadno tvořící se hematomy, únava, dušnost a opakované infekce. Asi u 20 % pacientů se může objevit lymfadenopatie, splenomegalie nebo hepatomegalie. Centrální nervový systém je zasažen asi u 5-8 % pacientů v době diagnózy a projevuje se deficitem funkce hlavových nervů nebo jako meningismus (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

1.1.2 Klasifikace

Klasifikujeme ALL na T-lymfoblastickou a B-lymfoblastickou (B-ALL) leukemii. B-lymfoblastická leukémie se dále klasifikuje na dva subtypy. B-ALL s rekurentními genetickými abnormalitami a B-ALL blíže nespecifikovaná (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017; Arber et al., 2016).

French American British (FAB) klasifikace ALL byla původně založena na morfologii a cytochemii (Bain & Estcourt, 2013). FAB rozděluje ALL na tři subtypy dle tvaru buněk – L1, L2 a L3. Typ L1 sestává z pravidelného tvaru jádra s homogenním chromatinem, malými jádřičkami a nepatrnou bazofilní cytoplazmou, je malé velikosti. Typ L2 se vyznačuje nepravidelným tvarem jádra s variabilním chromatinem. Typ L3 se jeví jako velké nebo středně velké buňky s výraznými cytoplazmatickými vakuolami, které mají dvě nebo tři jádřičky a alespoň jedno má kulaté až oválné jádro (Rehman et al., 2018).



Obrázek 1. Subtypy ALL (Rehman et al., 2018)

Klasifikace dle *European Group for the Immunological Characterization of Leukemia* (EGIL) je založena na imunofenotypu maligních buněk, který se zjišťuje průtokovou cytometrií a zhruba odpovídá stupni zralosti lymfoblastů:

- B-linie (CD19+ a/nebo CD79a+ a/nebo CD22+)

- pro-B ALL: CD10+,
- common-B ALL: CD10+, cIg– (nejčastější),
- pre-B ALL: CD10+, cytoplazmatické cIg+, povrchové Ig–,
- T-linie (CD3+)
 - pro-T ALL: CD7+, CD2–, CD5–, CD8–, CD1a–,
 - pre-T ALL: CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+,
 - thymic-T ALL: CD1a+ (Folber et al., 2015).

1.1.3 Diagnostika

Primární krokem ke stanovení diagnózy je vyšetření krevního obrazu pro určení diferenciálního rozpočtu leukocytů. U akutní leukémie je v krevním obrazu příznačná přítomnost blastů a zbylé populace zralých granulocytů při absenci středních vývojových linií – tzv. *hiatus leucaemicus*. Celkově je počet leukocytů různý – u většiny pacientů je přítomna leukocytóza, avšak celkový počet leukocytů může být normální či dokonce snížen (Šálek, 2012).

	Lymphoblasts	Myeloblasts
General characteristics	Blast population tends to be homogeneous	Blast population tends to be heterogeneous, with the exception of the undifferentiated form
Size	Variable, mainly small	Variable, mainly large
Nucleus	Central, mainly round; sometimes indented, particularly in the form in adults Nucleocytoplasmic ratio very high in the form that occurs in children Nucleocytoplasmic ratio lower in the form that occurs in adults	Tending to be eccentric, round, oval or angulated; sometimes convoluted, particularly in the form with a monocytic component Nucleocytoplasmic ratio high in undifferentiated blast cells and in some megakaryoblasts Nucleocytoplasmic ratio mainly low in the form with differentiation
Chromatin	Fine, with dispersed condensation Very condensed in small lymphoblasts	Fine, granular, delicately dispersed
Nucleoli	Absent in small lymphoblasts Sometimes indistinct	Almost always present, often large and prominent, double or triple
Cytoplasm	Scanty, basophilic Sometimes with a single long projection ('hand-mirror cell')	Variable Abundant in monoblasts With protrusions in erythroblasts and megakaryoblasts
Granules	Rarely present, azurophilic and always negative for peroxidase, esterases and toluidine blue	Present in forms with differentiation and positive with cytochemical stains – peroxidase in the neutrophil and eosinophil lineages – nonspecific esterase in the monocyte lineage – toluidine blue in the basophil lineage
Auer rods	Always absent	Can be present Typically present in the hypergranular promyelocytic form
Vacuolation	Can be present	Can be present Almost always present in forms with a monocytic component

Obrázek 2. Morfologická charakteristika blastů – akutní lymfoblastická a myeloidní leukémie (Chiaretti et al., 2014)

Diagnostika začíná zkoumáním morfologie a cytochemie buněk. Morfologické vyšetření kostní dřeně představuje první krok při diagnostice, a to pro primární rozlišení ALL a akutní myeloidní leukemie, u které ale není pravidlem projev patologického nálezu v kostní dřeni (Chiaretti et al., 2014).

Diagnóza je stanovena za přítomnosti 20 % a více leukemických blastů v kostní dřeni nebo periferní krvi. Hodnocení morfologie, průtokové cytometrie, imunofenotypizace a cytogenetické vyšetření je cenným parametrem pro potvrzení diagnózy a stratifikaci rizika. Lumbální punkce s CSF je standardním testem v době diagnózy pro vyšetření CNS. Pokud je CNS postižen, měla by být provedena magnetická rezonance mozku (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017). ALL je častěji diagnostikována u chlapců, než u dívek a to v poměru 1,3:1 (Inaba & Pui, 2021).

1.1.4 Léčebný protokol v České republice

U dětí s ALL se pro léčbu využívá kombinovaná chemoterapie, která dosahuje remise u 99 % dětí. Přežití bez relapsu nemoci u 80 % dětí a celkové přežití 85 %. Cytostatika zapříčiňují odlišnými mechanismy apoptózu leukemických blastů (Starý, 2010).

Pacienti jsou v České republice léčeni dle Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protokolu. Léčba probíhá dle fází (bloků), během nichž jsou pacientům podávána různá cytostatika v rozdílných kombinacích. První fáze léčebného protokolu je fáze indukční, která má vymýtit více než 99 % blastů z kostní dřeně a obnovit tím hematopoézu. Trvá asi měsíc. Druhá fáze je konsolidační a pozdní intenzifikace. Po skončení intenzivní fáze léčby, po 6-9 měsících, následuje udržovací léčba, která obsahuje denní orální podání merkaptopurinu a metotrexátu. Celkově léčba trvá dva roky (Starý, 2010).

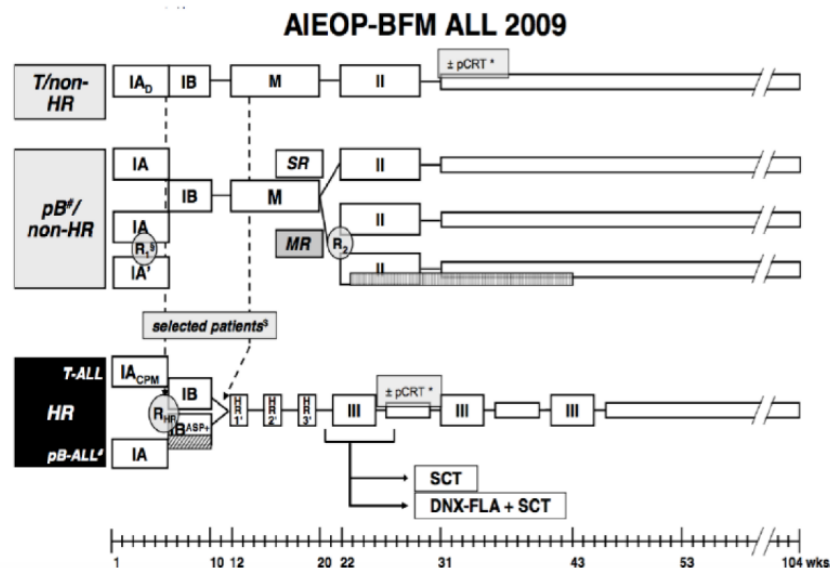
Intenzita léčby je dána na základě zařazení pacientů dle stratifikace do tří rizikových skupin. Rozhodnutí o intenzitě léčby tvoří posouzení faktorů, jež jsou predikcí pacienta k zvýšené nebo snížené šanci na vyléčení. Hlavními prognostickými jsou biologické a genetické znaky leukemických buněk, klinické příznaky přítomné při diagnostice a časná odpověď na léčbu (Longo et al. 2015).

Pacienti zařazení do naší studie byli léčeni dle protokolu AIEOP-BFM ALL 2009 - *Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica - Berlin-Frankfurt-Münster*,

znázorněn na obrázku 3. Intenzivní fázi léčby, která trvá 9 týdnů, podstupují všichni pacienti bez ohledu na rizikové skupiny, jedná se o protokol I (Starý et al., 2011).

Pacienti se standardním rizikem (SR) nebo středním rizikem (MR) pokračují 8 týdnů tzv. M protokolem a dále 7 týdnů protokolem II. Jednotlivé části oddělují dvoutýdenní přestávky. Udržovací fáze léčby je zahájena po protokolu II (Starý et al., 2011).

U pacientů s vysokým rizikem (HR) následují po protokolu I tři velmi intenzivní HR bloky, kdy každý z nich trvá 3 týdny. Dále pokračují protokolem III, který následuje třikrát po sobě po dobu čtyř týdnů a je zakončen udržovací fází léčby trvající 4 týdny (Starý et al., 2011).



Obrázek 3. Léčebný protokol AIEOP-BFM ALL 2009 (Starý et al., 2011)

1.1.5 Obecné nežádoucí účinky léčby

Současná léčba vede k vyléčení přes více než 90 % dětí a adolescentů s maligní diagnózou. Vzhledem ke své toxicitě s sebou přináší velké riziko komplikací (Pui et al., 2009). V rámci léčby pacienta je ale nutné porozumět jejím krátkodobým a dlouhodobým vedlejším účinkům (Den Hoed et al., 2015).

V čase zahájení léčby jsou pediatričtí pacienti ohroženi renálním selháním, krvácením do mozku, bakteriálními sepsami a systémovými mykózami (Starý, 2010).

Mezi krátkodobé následky onkologické léčby patří nevolnost, zvracení, ztráta hmotnosti, alopecie, únava, imunosuprese a s ní spojené častější infekční onemocnění. Dále se může vyskytovat změna ve vnímání vlastního těla a snížená schopnost

soustředění (Hinds et al., 2007; Stevens et al., 2004). Mezi nejčastější nehematologický toxický účinek, kterým je limitující dle dávky cytostatika (tzv. dose limiting toxicity), se řadí chemoterapií indukovaná periferní neuropatie (CIPN). CIPN je popisována jako zánět, jakékoli poranění či degenerace periferních nervů, která je způsobená chemoterapeutikem (Park et al., 2013).

Pozdní následky onkologické léčby mohou vzniknout po všech způsobech léčby (po operaci, radioterapii i chemoterapii) a postihují celý organismus. Chronické následky léčby vedou u pacientů k vyšší morbiditě a mortalitě (Ness et al., 2014). Definice pozdních nežádoucích následků se liší dle autorů publikací a pracovišť. Někteří klasifikují pozdní následky jako všechny ty, které po skončení léčby přetrvávají, nebo se kdykoli po jejím konci projeví. Další hodnotí a sledují pozdní následky od dvou let dále od ukončení intenzivní fáze onkologické terapie (Danyi, 2009).

Mezi časté pozdní následky léčby se řadí poruchy muskuloskeletálního systému – nejčastěji avaskulární nekróza, bolesti, osteoporóza, fraktury, muskulární hypotrofie a snížená svalová síla. Dále se objevují kardiopulmonální poruchy – kardiomyopatie, hypertenze, časnější rozvoj aterosklerózy, obezita. Mezi další pozdní následky řadíme endokrinopatie, poruchy metabolismu a neurokognitivní deficit (Chytrá, 2017).

Některé pozdní následky léčby dětských onkologických onemocnění významně negativně ovlivňují kvalitu života této stále početnější populační skupiny. Některé následky jsou ovlivnitelné včasnou intervencí, a proto je stále častější tendence implementovat možné ovlivnění komplikací do léčebných protokolů. Problematika dlouhodobých následků onkologické léčby musí být řešena multioborovou spoluprací jednotlivých odborností (Danyi, 2009).

1.1.5.1 Avaskulární nekróza

Avaskulární nekróza (AVN) je častou a závažnou komplikací léčby ALL. Společně s AVN se u pacientů objevuje snížená kostní denzita. Oba tyto pozdní následky mohou vést k bolestem, zlomeninám a následné pohybové disabilitě. AVN je stav, který je způsoben narušenou vaskularizací kosti, která vede k lokálním procesům v kosti jako je řídnutí trabekulární kostní tkáně, strukturálnímu narušení kosti, edému kosti, lokální nekróze a riziku následné destrukce kloubu. Přestože jsou některé složky antileukemické léčby (především podávání glukokortikoidů) považovány za rozhodující v etiologii AVN, patogeneze není plně objasněna (Den Hoed et al., 2015).

V dostupných studiích se incidence a rizikové faktory rozvoje AVN liší. Jako jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů rozvoje AVN se nejčastěji objevuje adolescentní věk, přičemž pacienti starší 10 let mají riziko vyšší (Kunstreich et al., 2016).

Faktory, které jsou spojené s možným rozvojem AVN se mohou dělit na ty spojené s léčbou a další. Glukokortikoidy hrají podstatnou roli v rozvoji AVN, kdy větší kumulativní dávka koreluje s častějším rozvojem AVN. Dále asparaginasa a metotrexát mohou modifikovat riziko prevalence AVN. Pacienti, kteří podstupují transplantaci hematopoetických kmenových buněk a celotělovou iradiaci, mají také vyšší riziko rozvoje AVN. U dívek mezi 10. a 14. rokem, zatímco u chlapců až po 15. roku života se AVN manifestuje častěji. Výsledky studií neprokázaly jasně shodné závěry v rozdílu rizika rozvoje AVN mezi pohlavím či vlivu obezity a *Body Mass Index* (BMI) (Kunstreich et al., 2016; Mattano et al., 2000).

1.2 Vinkristinem indukovaná periferní neuropatie

Vinca alkaloidy byly historicky poprvé použity u pacientů s diabetem pro jejich hypoglykemický efekt. Vinkristin (VCR) je nejčastěji používaným vinca alkaloidem u pediatrických pacientů. VCR způsobuje neurotoxicitu, která může vést k závažným motorickým, senzorickým a autonomním příznakům periferní neuropatie, jež významně ovlivňují kvalitu života pacientů. Vinkristinem indukovaná periferní neuropatie (VIPN) se nejčastěji projevuje porušením nejdelších nervových vláken s přítomností symptomů primárně v distálních částech dolních a méně často horních končetin (Mora et al., 2016; Courtemanche et al., 2015)

1.2.1 Farmakokinetika a farmakodynamika VCR

VCR a ostatní vinca alkaloidy (VA) jsou sloučeninami se složitou molekulární strukturou. Jsou podávány intravenózně a jejich distribuce je částečně vázána na plazmatické proteiny a částečně na krevní destičky. Průnik VCR do buněk je zajišťován mechanismy, jako jsou pasivní difúze a aktivní transport, tedy prostřednictvím mechanismů závislých na energii a teplotě. V momentě, kdy se VCR dostane do buněk, spouští se jeho antineoplastická funkce pomocí vazby na mikrotubuly a dochází k inhibici jejich funkcí (Triarico et al., 2021).

Po intravenózním podání se VCR velice rychle distribuuje do většiny tkání. Špatně prostupuje přes hematoencefalickou bariéru, avšak je velice neurotoxický a při intratekálním podání může být dopad fatální, protože rychle vyvolává leptomeningitidu

a ventrikulitidu. Metabolismus VCR probíhá v játrech za účasti cytochromu p450. Poločas rozpadu VCR je 85 hodin a primárně je eliminován žlučovými cestami a vylučován stolicí. Z tohoto důvodu je nutné sledovat u pacientů přítomnost hyperbilirubinémie (Uittenboogaard et al., 2022; Martino et al., 2018).

1.2.2 Patogeneze VIPN

Patogeneze VIPN je striktně spojena s mechanismem účinku VCR. VCR primárně působí na změnu funkce mikrotubulů, jak bylo zmíněno v kapitole Farmakokinetiky a farmakodynamiky VCR (1.2.1), kde blokuje mitózu a následně programuje buněčnou smrt (Triarico et al., 2021).

V neuronech se mikrotubuly nepodílejí na konstituci mitotického vřeténka, jelikož tyto buňky nemají aktivní replikaci. Mikrotubuly jsou v neuronech hojně zastoupeny jako strukturální části axonů a dendritů a vytváří jim tímto specifickou morfologii (Martino et al., 2018; Bass et al., 2016). Kromě strukturální funkce mají za úkol transportovat proteiny a organely v axonech i dendritech neuronů. Tato funkce je důležitá pro přenos nervového impulsu. Tím, že se VCR váže na mikrotubuly, dochází ke změně tvaru neuronů a jejich stability. Tento proces zapříčiňuje retrográdnímu a anterográdnímu axonálnímu transportu s následnou Wallerovou degenerací, která spočívá v reabsorpci distálního segmentu nervu po jeho poškození a tím také způsobuje změnu přenosu nervových vzruchů a neuronální smrt (Starobova & Vetter, 2017).

Jelikož jsou mikrotubuly základními složkami oligodendrocytů, hrají zásadní roli při myelinizaci nervových vláken. Dle studie, kterou provedli Lee & Hur (2020), VCR destabilizuje mikrotubuly a tím mění strukturu a funkci oligodendrocytů. Dochází pak k abnormální myelinizaci a ztrátě periferního senzorkého vlákna (Lee & Hur, 2020).

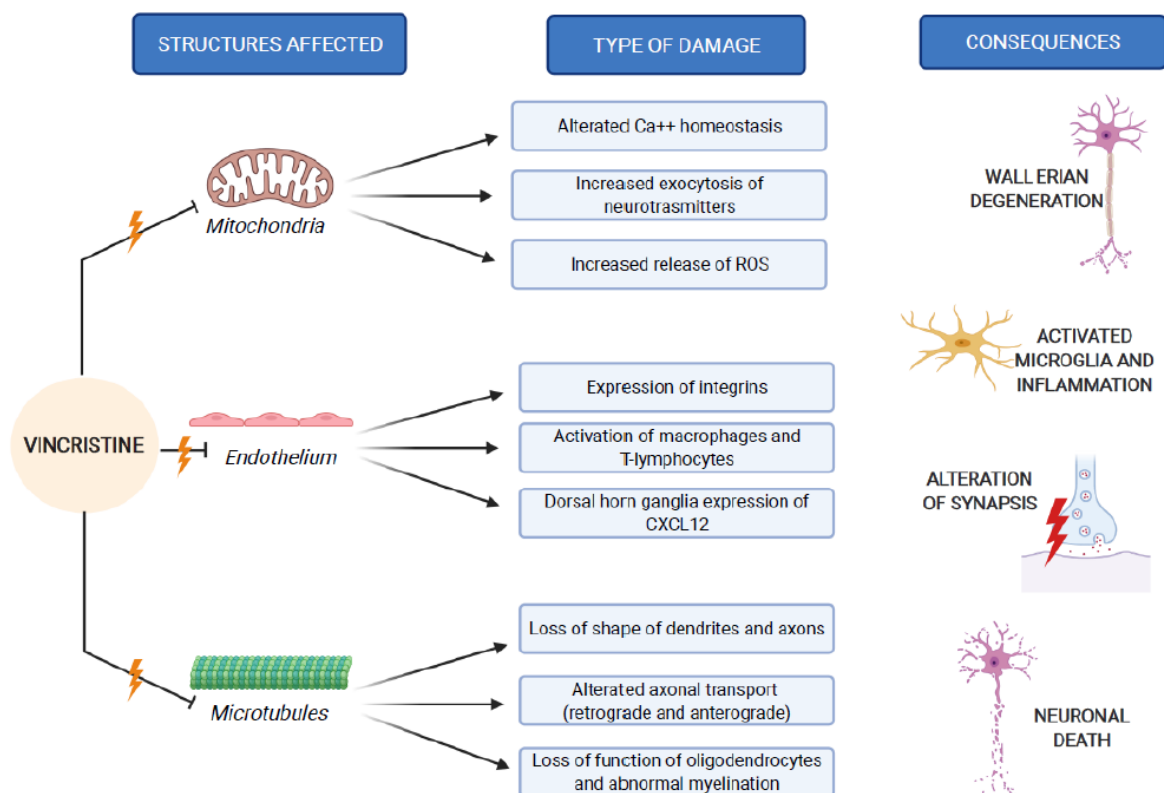
Kromě přímého strukturálního a funkčního porušení nervových buněk, VCR také indukuje expresi integrinů na povrchu endotelu buněk. To umožňuje makrofágům exprimovat receptor CX3CR pro adhezi k endotelu a migraci do nervové tkáně. Tímto procesem dochází k výrobě reaktivních forem kyslíku (ROS), které působí jako chemický mediátor pro imunitně-neuronální komunikaci pomocí aktivace přechodného receptorového potenciálu a ve výsledku tím způsobuje bolest (Old et al., 2014).

Další patogenezi je to, že VCR usnadňuje vazbu převodního signálu a aktivátoru transkripce 3 (STAT 3) na promotor genu CXCL12 v gangliích dorzálního míšního rohu (Aggarwal et al., 2009). CXCL12 je integrin, který působí jako ligand CXCR4, jež zvyšuje intracelulární koncentraci vápníku. Zvýšená koncentrace vápníku má za následek

chemotaxi T-lymfocytů a monocytů. Tento sled událostí vede k začátku zánětlivého procesu v periferním nervovém systému s následným zhoršením neurologického obrazu pacienta (Xu et al., 2017).

Dalším mechanismem vzniku periferní neuropatie je poškození mitochondrií. Bylo zjištěno, že VCR může ovlivnit vstup vápníku přes membránu mitochondrií. Jednak ve smyslu snížení množství a rychlosti absorpce, tak i snížením efluxu. Modifikací mitochondriální absorpce a koncentrace mění VCR funkci mitochondrií s následným snížením exocytózy neurotransmiterů a uvolněním ROS. Tyto změny vedou ke snížení excitability neuronů a gliových funkcí a naopak k aktivaci apoptózy (Marchi et al., 2018; Starobova & Vetter, 2017; Canta et al., 2015).

Tyto mechanismy neurologického poškození buněk se navzájem ovlivňují. Jsou podmíněny rizikovými faktory u každého pacienta individuálně a zároveň rizikovými faktory spojenými s léčbou (Triarico et al., 2021).



Obrázek 4. VIPN patogeneze (Triarico et al., 2021)

1.2.3 Klinické příznaky VIPN

Klinické příznaky VIPN můžeme rozdělit do tří kategorií, které zahrnují následující symptomy:

- senzorní neuropatie – parestázie, snížené čítí, zhoršená senzitivita k teplu a doteku, rozeznání vibrací, neuropatická bolest a někdy také bolesti čelisti;
- motorická neuropatie – slabost svalů končetin, obtížná chůze, zhoršená výbavnost reflexů, zhoršená jemná motorika, porucha rovnováhy a svalové křeče;
- autonomní neuropatie – obstipace, paralytický ileus, inkontinence, retence moči a ortostatická hypotenze (Triarico et al., 2021; Madsen et al., 2019).

Přestože je průnik VCR přes hematoencefalickou bariéru nízký, byly popsány některé příznaky při toxicitě centrálního nervového systému (CNS) a hlavových nervů. Jsou jimi ptóza očního víčka, oftalmoplegie, deficit barevného vidění, rozmazané vidění až slepota, diplopie, strabismus, paréza očních svalů, horší motorika čelisti a svalů obličeje, ztráta sluchu a ototoxicita, snížená pohyblivost jazyka, stridor, perzistentní kašel, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu a encefalopatie se záchvaty, dezorientací, afázií a hemiplegií (Triarico et al., 2021; Nazir et al., 2017)

1.2.4 Rizikové faktory rozvoje VIPN

Věk, pohlaví a etnicita představují tři faktory, které mohou ovlivnit přítomnost VIPN. Van de Velde et al. (2017) uvádí, že nejsou jasně doložena data o vlivu věku na patogenezi VIPN, ale připouští možný vliv nižšího věku dítěte jako rizikovější pro vznik VIPN. Důvodem může být nekompletní maturace a myelinizace periferního nervového systému. Děti, které mají dědičnou demyelinizační formu Charcot-Marie-Tooth onemocnění, mohou mít predispozici k VIPN vyšší (Stadelmann et al., 2019; Van de Velde et al., 2017).

Díky změně funkce oligodendrocytů, může u mladších dětí docházet k abnormalitám myelinizace, což může vést k projevu VIPN (Lee & Hur, 2020). Na druhou stranu věk může ovlivnit farmakokinetiku a VCR metabolismus. Mladší děti mají větší a rychlejší schopnost metabolizovat VCR, než děti starší. V důsledku toho adaptace na dávku u mladších dětí může být prevencí toxické hladiny VCR v plasmě. I přesto jsou inkompletní maturace a myelinizace periferního nervového systému spolu s rychlejším metabolismem VCR dva faktory, které se ovlivňují navzájem. Z tohoto důvodu studie, zabývající se věkem jako rizikovým faktorem pro rozvoj VIPN, uvádí rozdílné výsledek (Crom et al., 1995; De Graaf et al., 1995).

Dále Van de Velde et al. (2017) uvádí, že není zjištěna jasná souvislost mezi vlivem pohlaví na rozvoj VIPN. Naopak etnicita se zdá být zásadním rizikovým faktorem pro rozvoj VIPN a to z důvodu, že ovlivňuje funkci cytochromu p450 3A (CYP3A), který hraje zásadní roli v metabolismu VCR. Konkrétně cytochrom p450 3A5 snižuje eliminační funkci hladiny VCR a vede k většímu riziku rozvoje VIPN (Wright et al., 2019; Egbelakin et al., 2011).

Existují další genetické polymorfismy, které mohou ovlivnit rozvoj vzniku VIPN (Triarico et al., 2021).

Mezi rizikové faktory rozvoje VIPN by mohl být zařazen i nízký BMI a snížený příjem vitamínu B12, železa a folátů ze stravy, ale přímá souvislost nebyla dokázána (Dudeja et al., 2019). Naopak dle Sajdyka et al. (2020), kteří prováděli studii u 49 pediatrických probandů, se prokázala signifikantní souvislost mezi rozvojem VIPN a obezitou. Lze si tento fakt vysvětlit i tím, že u obézních lidí jsou zvýšeny prozánětlivé cytokiny v adipózní tkáni, což může mít za následek neurotoxicitu VCR. Dalším z možných vysvětlení může být zvýšené ukládání VCR v buňkách adipocytů, které je tím následně déle vystaveno působení i pro periferní nervy (Sajdyk et al., 2020).

Národní institut pro výzkum rakoviny (NCI) vydal stupnici *The Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), která může být použita jako nástroj pro hodnocení periferní neuropatie. Ukázalo se však, že tento nástroj má nízkou senzitivitu pro detekci motorické a senzitivní neuropatie (NCI-CTCAE version 4.03, 2010).

1.2.4.1 Rizikové faktory rozvoje VIPN spojené s léčbou

Obecně mezi rizikové faktory výskytu a rozvoje VIPN při léčbě ALL lze zařadit dávku VCR, časový harmonogram podání léčby, způsoby podání léčby a současné podání VCR s jinými léčivy (Triarico et al., 2021).

Prolongovaná léčba a vyšší jednotlivé dávky VCR se zdají být rizikovým faktorem pro rozvoj VIPN u dospělých pacientů. Studie u pediatrických pacientů neprokázaly jasnou souvislost mezi vyšší dávkou VCR a rozvojem VIPN. Doporučená dávka VCR je 0,05-0,065 mg/kg u kojenců a 1,5 mg/sqm u dětí s maximem 2 mg/dávku a minimálním intervalem jednoho týdne mezi dávkami (Lavoie Smith et al., 2015).

Rosca et al. (2018) ve své studii uvádí, že u dětí s *low-grade* gliomy léčenými carboplatinou a VCR, se častěji rozvíjela VIPN během indukční fáze léčby, kdy je VCR

podáván v těsnějším časovém odstupu. To naznačuje souvislost mezi zvýšeným rizikem VIPN a intenzitou infuze VCR (Rosca et al., 2018).

Vliv na rozvoj VIPN může mít také způsob podání VCR ve smyslu, zda dochází k podání infuzně nebo injekčně (Van de Velde et al., 2017). Van de Velde et al. (2020) prováděli randomizovanou studii u pacientů léčených vinca alkaloidy. Konkrétně šlo o skupinu pediatrických pacientů léčených VCR s diagnózami ALL, Hodgkinovým lymfomem, nefroblastomem, meduloblastomem, rhabdomyoblastomem a *low-grade* gliomem. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin, kdy jedné skupině byl podáván VCR jedno-hodinovou infuzí a druhé injekčně. Ve studii se neprokázal odlišný rozvoj VIPN u jedné nebo druhé skupiny pacientů. Avšak pokud byl VCR podán spolu s antimykotiky v infuzi, byl výskyt rozvoje VIPN nižší v porovnání se skupinou pacientů, kterým byl VCR podán injekčně (Van de Velde et al., 2020).

Roli ve výskytu VIPN mohou hrát i inhibitory cytochromu p450, jako jsou azolová antimykotika (která jsou sama o sobě neurotoxická) (Nikanjam et al., 2018). U flukonazolu byla pozorována nižší neurotoxicita, než u jiných azolových antimykotik. Proto by se ve spojení s léčbou VCR měl spíše používat flukonazol. Nejhorší interakce byla zjištěna u intrakonazolu, triazolu spolu s VCR. Tato kombinace může způsobit až život ohrožující neurotoxicitu, protože inhibuje nejen cytochrom p450, ale i eflux P-glykoproteinu s následnou zvýšenou intracelulární koncentrací VCR (Triarico et al., 2021; Thackray et al., 2017; Moriyama et al., 2012; Van Schie et al., 2011).

Rozpoznání rizikových faktorů VIPN by lékařům umožnilo identifikaci konkrétních ohrožených pacientů a zároveň by to přispělo k vhodnějšímu a individuálnějšímu způsobu léčby onkologických pacientů. Pro možnou profylaxi a léčbu VIPN bylo zkoumáno několik molekul, jako je gabapentin, pyridoxin, kyselina glutamová a glutamin. Avšak stále chybí jednotné *guidelines* pro jejich využití a tedy léčbu VIPN (Triarico et al., 2021).

Kvůli nedostatku definitivních fází III v klinických studiích nejsou pohybová terapie a cvičení oficiálně doporučovány jako léčba chemoterapeutiky indukované periferní neuropatie (CIPN). Ačkoli existuje několik desítek studií, které prokazují účinnost cvičení jako vhodnou součást léčby CIPN (Chung et al., 2022).

1.3 The Total Neuropathy Score

The Total Neuropathy Score (TNS) je validním a spolehlivým nástrojem pro hodnocení a kvantifikaci CIPN (Smith et al., 2008; Cornblath et al., 1999). Z dostupných

testů a nástrojů, které hodnotí CIPN, je TNS nejkompexnější. TNS slouží k posouzení objektivních i subjektivních aspektů funkce periferních nervů a hodnotí přítomnost, charakteristiku a oblast projevu symptomů ve smyslu distálním či proximálním (Smith et al., 2008).

Cavaletti et al. (2007) zkoumali korelaci hodnocení CIPN pomocí TNS a *The National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) 2.0. Ve studii došli k závěru, že TNS je sensitivnějším nástrojem při sledování změn CIPN než NCI-CTC 2.0, přestože se NCI-CTC 2.0 využívá k vyšetření častěji (Cavaletti et al., 2007). Ke stejnému závěru došli Frigeni et al. (2011), kteří uvádí, že TNS vede k lepší detekci a klasifikaci typu CIPN v porovnání s použitím NCI-CTC.

1.3.1 Položky a hodnocení TNS

Neurologické symptomy jsou rozděleny do tří kategorií – sensorické, motorické a autonomní.

Lokalizace výskytu sensorických příznaků distálně či proximálně je hodnocena skóre 0-4 v závislosti na třech podkategoriích – parestézie, snížená senzitivita a neuropatická bolest. Pokud se u pacienta symptomy neprojevují, hodnotíme skórem 0 a naopak skóre 4 značí symptomy vyskytující se až v oblasti kolenního nebo loketního kloubu. Příznaky se hodnotí vždy bilaterálně, a pokud jsou asymetrické, zapisujeme vždy vyšší skóre (Smith et al., 2020).

Mezi hodnocenými neurologickými příznaky jsou bolestivé a vibrační cití, svalová síla, hluboké šlachoosticové reflexy, kvantitativní hodnocení termického a vibračního prahu a nervové kondukční studie. Položky jsou hodnoceny v bodovém rozsahu 0-4. Stejně jako u sensorických příznaků vyšetřujeme vždy bilaterálně a v případě asymetrie zapisujeme vyšší dosažené skóre. Pro hodnocení vibračního cití se používá ladička s frekvencí 128 Hz (Smith et al., 2020).

1.3.2 The Pediatric-modified Total Neuropathy Score

The Pediatric-modified Total Neuropathy Score (Ped-mTNS) je komplexní nástroj pro hodnocení příznaků CIPN u pediatrických pacientů ve věku 5 let a vyšším. Ped-mTNS má 8 položek a hodnotí tři typy symptomů pomocí dotazníkové metody a vyšetření – sensorické (snížená senzitivita, brnění a bolest, motorické (obtížné zapínání knoflíků a zipů, chůze a chůze do schodů) a autonomní (závratě, teplé nebo studené ruce a nohy). Pomocí semi-objektivního vyšetření hodnotíme povrchové cití (jemný

a bolestivý dotek), vibrační cití, svalovou sílu a hluboké šlachookosticové reflexy (Smith et al., 2020).

Ve studii Gilchrist & Tanner (2013) bylo testováno 41 probandů s ALL, lymfomem nebo solidním tumorem. Testovaní pacienti byli ve věku 5 až 18 let a jejich léčba zahrnovala chemoterapii VCR a cisplatinou. V této studii byla prokázána validita a reliabilita Ped-mTNS pro hodnocení CIPN u dětských pacientů. Zároveň výsledky ukazují, že probandi dosahovali signifikantně vyššího skóre Ped-mTNS, které ukazuje na závažnější formu neuropatie v porovnání se zdravou populací kontrol ($p < 0,001$). Ve studii také autoři uvádí negativní korelaci skóre Ped-mTNS se subtesty rovnováhy a manuální zručnosti BOT-2 ($p < 0,001$).

V průřezové studii si Lieber et al. (2018) dali za cíl zjistit a popsat toxicitu nervových vláken a bolest u pediatrických pacientů s ALL. Pro hodnocení použili redukovanou formu Ped-mTNS (rPed-mTNS) a Quantitative Sensory Testing (QST), jehož výsledky porovnávali se zdravými kontrolami. Pro hodnocení neuropatie silně myelinizovaných nervových vláken použili autoři nervové kondukční studie (NCS), kdy výsledky byly porovnávány s referenčními normami. Léčba u testovaných probandů probíhala dle protokolů ALL BFM-2000 nebo AIEOP-BFM ALL 2009 a pacienti byli vybráni ze skupiny standard nebo medium risk ALL. Kumulativní dávka VCR byla u všech pacientů 12 mg/m^2 . Ze 46 testovaných mělo 15 probandů abnormální výsledky rPed-mTNS a 5 probandů uvedlo přítomnost bolestí. QST výsledky ukázaly signifikantně sníženou funkci silně myelinizovaných vláken a větší symptomy bolestí u celé skupiny probandů s ALL v porovnání se zdravou populací. Jen u 7 probandů se prokázala patologie dle NCS. Výsledky NCS, žádný parametr QST ani rPed-mTNS neprokázaly korelaci se známými rizikovými faktory pro rozvoj CIPN, jako je věk v době diagnózy, pohlaví, nebo časový interval od ukončené chemoterapie. Navíc autoři uvádí, že fyzioterapeutická ani ergoterapeutická intervence nemá vliv na incidenci CIPN (Lieber et al., 2018).

Smith et al. (2013) ve své studii hodnotili pediatrickou variantu TNS u pacientů s ALL, jejichž léčba zahrnovala podání VCR – the Total Neuropathy Score-pediatric vincristine (TNS-PV). Ve studii bylo vyšetřeno 65 dětí ve věku 1-18 let. TNS-PV se od ped-mTNS liší ve čtyřech vyšetřeních. Pro hodnocení funkčního vedení tenkými nervovými vlákny bylo místo bolestivého podnětu vyšetřováno tepelné cití. Vyšetření monofilamenty pro povrchové cití bylo vynecháno. Navíc byly hodnoceny příznaky paralýzy laryngeálního nervu a obštipace, které se vyskytují u VIPN. Vyšetření pomocí

TNS-PV probíhalo na začátku léčby a po každém podání VCR. Výsledky ukázaly silnou reliabilitu a konstruktivní validitu pro hodnocení VIPN pomocí TNS-PV u dětí ve věku šesti let a starších. Zároveň studie ukázala silnou korelaci mezi hodnocení pomocí TNS-PV a *The Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (Smith et al., 2013). Na rozdíl od absence korelace hodnocení CIPN pomocí Ped-mTNS a CTCAE dle studie Gilchrist et al. (2014), kdy autoři uvádí, že při hodnocení CIPN pomocí Ped-mTNS bylo identifikováno větší procento subjektů s periferní neurotoxicitou než při použití CTCAE, a proto doporučují užití Ped-mTNS.

1.4 The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition

The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition (BOT-2) je nástroj pro hodnocení motorických schopností u dětí a mladých dospělých ve věku od 4 do 21 let a 11 měsíců. BOT-2 je individuálně standardizován a normován. Používá se pro plánování a hodnocení léčby na klinických pracovištích, ale i ve školních zařízeních a pro výzkumné účely. Test je užitečný zejména pro fyzioterapeuty, ergoterapeuty, pediatry a učitele (Macy et al., 2013; Bruininks & Bruininks, 2005).

1.4.1 Subtesty BOT-2

BOT-2 se skládá ze čtyř podkategorií, které společně vyhodnocují celkové skóre testu:

- jemná motorika – zahrnuje hodnocení koordinace distálního svalstva horních končetin,
- manuální koordinace – zahrnuje hodnocení volní motoriky a koordinace horních končetin spolu s manipulací s předměty,
- koordinace těla – zahrnuje hodnocení trupového svalstva pro posturální držení,
- síla a obratnost – zahrnuje hodnocení kondice a koordinace při běžných denních činnostech a sportovní aktivitě (Deitz et al., 2009).

Normativní vzorek pro porovnávání výsledků tvořil 1520 dětí a mladistvých. Výsledky jsou uvedeny pro 12 věkových kategorií. Ve věku 4 až 12 let jsou normativní údaje vyhodnocovány v jednoletých intervalech, pro věk 13 a 14 let jsou normativní data interpretována ve dvouletých intervalech a pro věk 17 až 21 let je používán interval

pětiletý. Do normativního vzorku byly náhodně zařazeny děti dle pohlaví, etnické příslušnosti a socioekonomického statusu pro každou věkovou skupinu. Konečný vzorek byl geograficky rozptýlen napříč Spojenými Státy a zahrnoval různou etnickou a rasovou příslušnost, včetně kategorie „další“, kde byli testováni američtí Indiáni nebo asijsí Američani. Zároveň normativní vzorek zahrnoval děti s různými typy disability jako jsou hyperaktivita, specifické poruchy učení, opožděný vývoj nebo poruchy řeči. Naopak z normativního vzorku byly vyřazeny děti s vývojovou koordinační poruchou, autismem a s mírně až středně těžkou mentální retardací (Deitz et al., 2009).

1.4.2 Klinické vlastnosti BOT-2

BOT-2 existuje také ve formě krátké verze (*short form*, SF) testování, která trvá jen 15-20 minut v porovnání s dlouhou formou (*complete form*, CF) 45-60 minut, a je tedy pro výzkumné účely často používána. SF představuje vybrané dílčí testy z jednotlivých motorických podkategorií (Jírovec et al., 2019). Dle výsledků studie Wang et al. (2009) se reliabilita testu krátkou formou pohybuje od 0,90 do 0,97. Navíc dle autorů BOT-2 se korelace mezi krátkou a dlouhou formou testu pohybuje mezi 0,80 a 0,87 (Bruininks & Bruininks, 2005).

Jírovec et al. (2019) ve své studii ověřovali, zda stupeň psychomotorického vývoje hodnocený pomocí SF je srovnatelný s výsledky CF u 153 dětí školního věku v rozpětí 8-11 let s ohledem na věk a pohlaví. Autoři došli k závěru, že SF neposkytuje významný rozdíl výsledků ve srovnání s CF. Navíc nízká specifická SF ukazuje, že může být užitečným nástrojem pro odhalení především psychomotoricky opožděných dětí, ale naopak nerozpozná psychomotoricky nadprůměrné děti (Jírovec et al., 2019).

Wang et al. (2012) zkoumali validitu BOT-2 a *the Movement Assessment Battery for Children-2* (MABC-2), kdy došli k závěru, že oba testy mají stejnou vypovídající hodnotu při hodnocení motorických dovedností. BOT-2 má ale oproti MABC-2 tu výhodu, že lze hodnotit motoriku u širšího věkového spektra dětí (Wang et al., 2012).

De Luca et al. (2013) ve své studii zjišťovali motorické dovednosti u 37 dětí po léčbě ALL. Probandi byli ve věku 2,5-5 let a byli léčeni čtyřmi různými protokoly zahrnující VCR a metotrexát. Motorika byla hodnocena pomocí MABC-2 a BOT-2 SF. Výsledky ukázaly, že celkové skóre pro obě měření se významně nelišilo od skóre běžné populační normy. Zároveň nebyla nalezena žádná významná souvislost s výsledky motorických skóre mezi věkem v době diagnózy, věkem v době měření nebo dočasným

přerušením léčby. Stejně tak výsledky neukazují na vliv pohlaví na výsledky motorických testů (De Luca et al., 2013).

Ve své studii Ramchandren et al. (2009) uvádí, že u 37 dětí po dokončené léčbě ALL byla pozorována negativní lineární souvislost mezi časem od ukončení léčby a BOT-2 výsledky, kdy byla použita krátká forma testu. Zároveň uvádí, že pouze u 2 chlapců byl výsledek motorických dovedností nižší než u běžné populace. Dívky dosahovaly vyšších výsledků BOT-2 SF. V této studii také zkoumali korelaci výsledků mezi BOT-2 SF, TNS, celkovou dávkou VCR a nervovými kondukčními studiemi (NCS), kdy se neprokázaly žádné signifikantní korelace mezi výsledky (Ramchandren et al., 2009).

Studie, která se zabývala porovnáním míry schopnosti rovnováhy u skupiny probandů s ALL diagnostikovanou v dětském věku s kontrolní zdravou skupinou, hodnotila tuto motorickou dovednost pomocí první verze *the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency* (BOTMP). Do studie byli zařazeni pacienti minimálně jeden rok po skončení léčby. Testy rovnováhy BOTMP byly signifikantně nižší u skupiny probandů s ALL. Dále také autoři upozorňují na výsledky u probandů s nadváhou a ozářením crania, které uvádí jako predisponující faktory pro poruchu rovnováhy. Delší čas léčby koreluje s větším rizikem pro poruchu rovnováhy (Wright et al., 2005).

Výsledky studie porovnávající motorické a kognitivní funkce u skupiny dětí s ALL v průběhu udržovací, nebo konsolidační léčby se zdravou kohortou dětí, ukázaly nižší výsledky celkového skóre i jednotlivých subtestů BOT-2 SF a Devíti-kolíkového testu. Na druhé straně výsledky kognitivních funkcí sledované pomocí *The Modified Mini-Mental State Examination* (MMSE) neprokázaly signifikantní rozdíly u žádné ze skupin probandů (Yildiz Kabak et al., 2021).

Tay et al. (2017) hodnotili míru prevalence VIPN a její vliv na motorické dovednosti a kvalitu života u ALL probandů ve věku od 4 do 18 let po léčbě dva roky nebo déle. Pro hodnocení VIPN bylo použito *the Total Neuropathy Score – Clinical* (TNSc) a NCS. Motorické funkce byly hodnoceny BOT-2 SF a kvalita života pomocí dotazníku *the Paediatric Quality of Life version 4.0 Generic Core Scales* (PedsQL4.0). Ve skupině 101 probandů se prokázalo u 27 abnormální skóre TNSc a u 69 z nich byla zaznamenána elektrofyziologická neuropatie. Probandi, kteří byli zařazeni do studie ze skupiny *intermediate* nebo *high-risk* stratifikace ramena léčby, měli vyšší riziko rozvoje VIPN. U probandů s VIPN byla signifikantně prokázána nižší kvalita života v rámci fyzické a sociální sféry v porovnání se skupinou bez VIPN. Naopak nebyla prokázána souvislost s motorickým deficitem (Tay et al., 2017).

Průřezová studie hodnotící jemnou motoriku u dětí s ALL ve věku 4-7 let pro zjištění této funkce použila kompletní formu BOT-2. Pacienti byli klasifikováni, dle jejich léčby, jako *low* a *standard risk*. U dětí s ALL byla významně snížena schopnost jemné motoriky v porovnání s normativním vzorkem dětí ($P < 0.00001$). Výsledky studie dále uvádí, že nebyla prokázána signifikantní korelace mezi odlišnými kumulativními dávkami chemoterapeutik a žádným z provedených subtestů jemné motoriky ($P > 0.05$) (Hanna et al., 2020).

Snížená pohybová aktivita, motorická dovednost a výkon, fyzické funkce jsou častým jevem u pediatrických pacientů po léčbě ALL. Průřezová studie zkoumající, zda je úroveň fyzické aktivity spojena s motorickým výkonem a funkcí u dětí ve věku 8-13 let v odstupu 3-36 měsíců od léčby, využívala pro hodnocení fyzické aktivity the Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C), pro hodnocení motorického výkonu BOT-2 SF a pro vyhodnocení kondice the 6-minute Walk Test (6MWT). Míra fyzické aktivity dle výsledků Hung et al. (2017) nekoreluje s motorickým výkonem dle BOT-2 a kondicí dle 6MWT. U dětí, které měly vyšší BMI, se prokázaly horší výsledky 6MWT, ale zároveň u nich nebyla zaznamenána nižší pohybová aktivita dle PAQ-C. V souvislosti s tím autoři navrhuji možné častější monitorování kondice a častější fyzioterapeutickou intervenci u pacientů, kteří po léčbě ALL mají vyšší BMI (Hung et al., 2017).

V pilotní studii prováděné Esbenshade et al. (2014) byly děti po dobu šesti měsíců instruovány v domácím prostředí pomocí písemné i video instruktáže k fyzické aktivitě pohybovým terapeutem. Intervence zahrnovala specifické pohybové tréninky, progresivní strečink, posilování a aerobní cvičení. Tréninkový plán byl navržen tak, aby se zaměřil na sedm běžných neuromuskulárních deficitů pozorovaných u pacientů s ALL – snížený rozsah pohybu v hlezenním kloubu, distální sníženou svalovou sílu dolních končetin, proximální sníženou svalovou sílu dolních končetin, distální sníženou svalovou sílu horních končetin, zhoršenou schopnost rovnováhy, zhoršenou celkovou kondici a aerobní zdatnost. Pacienti byli instruováni pro provádění cvičební jednotky trvající 30-45 minut třikrát týdně. Kromě jiných testů byla použita BOT-2 SF pro hodnocení motorických funkcí. Výsledky ukazují, že po pravidelné intervenci došlo ke zvýšení svalové síly dolních končetin, zvýšení mobility hlezenních kloubů a zlepšení výsledků 6MWT. U 33 % probandů se zlepšily výsledky BOT-2 SF (Esbenshade et al., 2014; Huang & Ness, 2011).

1.5 Psychomotorický vývoj dětí

Vývoj dítěte je komplexní proces biologických interakcí, který různým způsobem ovlivňuje prostředí a zkušenosti dítěte. Stálý rozvoj motoriky dětí vede k získání schopnosti a samostatné interakci ve fyzickém a sociálním prostředí. Motorické dovednosti a kognitivní procesy se navzájem ovlivňují a jsou projevem různých behaviorálních modalit (Formiga & Linhares, 2015).

Pohyb je základní potřebou dítěte a je spojen s rozvojem tělesným, psychickým a sociálním, nejen proto je prosazován při výchově dítěte ve všech oblastech (Dvořáková, 2002). Pohyb je spojován nejen s fyzickou stránkou člověka, ale s celou osobností dítěte a je projevem mentální činnosti (Kučera et al., 2011).

1.5.1 Teorie motorického vývoje

Mezi hlavní teoretická východiska pro výzkum dětského motorického vývoje patří perspektivní a ekologické modely. Neuromaturační teorie a kognitivní teorie se řadí mezi perspektivní modely, dynamická teorie a percepční přístup se řadí mezi modely ekologické. Kořeny těchto teorií dávají důležitou otázku pro vývojovou psychologii a to příroda versus výchova (Piek, 2006; Campbell et al., 2012). V textu níže jsou zmíněny vybrané, dnes nejčastěji, popisované teorie.

1.5.1.1 Neuromaturační teorie

Neuromaturační teorie (NMT) byla dominantním pohledem na vysvětlení motorického vývoje v polovině 20. století. Předpokladem bylo, že rozvoj pohybových dovedností se vyvíjí z předem určené sekvence dle toho, jak se u dítěte formuje zralost CNS (Bonney & Smits-Engelsman, 2019). Primárně je vznik motorických dovedností dítěte závislý na inhibici subkortikálních center mozku jako výsledek zrání motorického kortexu (Darrah & Kembhavi, 2022). Pohybové vzory nejsou zásadně ovlivňovány prostředím a velký důraz je kladen na biologický proces (Bonney & Smits-Engelsman, 2019).

1.5.1.2 Teorie dynamických systémů

Teorie dynamických systémů (TDS) je pravděpodobně nejpobulárnější teorií současnosti, kterou vědci a lékaři používají. TDS čerpá z poznatků a myšlenek kognitivní neurovědy a ekologické psychologie. Základním principem TDS je, že motorické chování je funkcí mnoha vzájemně se ovlivňujících systémů – jednotlivců, úkolů a prostředí. K rozvoji pohybových dovedností dochází díky několika koordinujícím systémům, kdy

při změně v jednom z nich dochází k ovlivnění celého pohybového výstupu (Bonney & Smits-Engelsman, 2019).

Pohybové dovednosti dítěte jsou dány tím, jak dobře je dítě schopné využít svou vlastní zkušenost a informace o vnějším prostředí a nárocích na daný pohybový úkol k vytvoření výsledného pohybu. Toto tvrzení naznačuje, že vzorce motorického chování nejsou fixní. Pohybové dovednosti spíše představují pohybová řešení konkrétních úkolů v daném prostředí pro optimalizaci výkonu. Percepční a motorický systém nelze oddělit (Bonney & Smits-Engelsman, 2019).

1.5.1.3 Teorie výběru neuronálních skupin

Teorie výběru neuronálních skupin (NGST) byla popsána jako „můstek“ mezi NMT a TDS, protože popisuje vliv přírody (genetiky) i vliv výchovy (prostředí) na rozvoj motoriky dětí. NGST popisuje, jak procesy dozrávání mozku a nervového systému ovlivňují všechny oblasti vývoje (Darrah & Kembhavi, 2022).

Krubitzer & Kaas (2005) uvádí, že vliv genomu je důležitý zejména v raných fázích vývoje a vliv prostředí se zkušenostmi nabírají na důležitosti ve starším věku.

1.5.2 Vlivy výchovy rodičů na rozvoj dětí

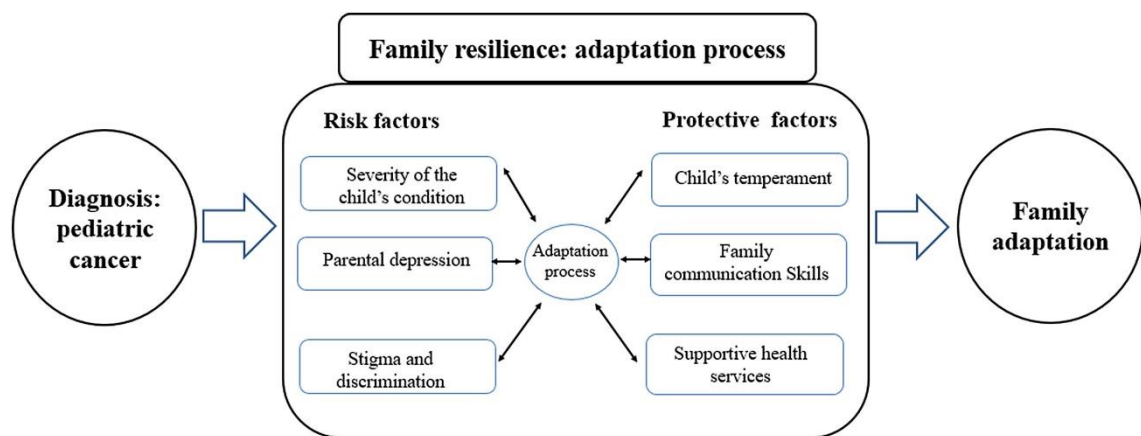
Osobnost a charakter vychovávajícího má vliv na způsob a styl výchovy (Novotný, 1998). Rozlišujeme tři modelové typy výchovy. Prvním je demokratický styl, kdy jsou vychovatelé nároční, pevní a přímý k dětem. Požadavky k dětem jsou formulovány na věcném základě a vychovávající jsou otevření diskuzi o nich. Tento model se jeví jako vyvážený. Druhým stylem výchovy je autoritářský, který preferuje přehnanou poslušnost, a který skrze tresty dítěte řídí jeho jednání. Může mít za následek touhu dítěte bojovat s autoritami. Třetím typem je výchova dovolující (*Laissez-faire*), jež naopak využívá autorit málo, nedostatečně. Důsledkem může být očekávání, že se jedinci v budoucnu všichni přizpůsobí (Čapek & Čapková, 2010, s. 11-14).

Můžeme pozorovat dva vyhraněné přístupy výchovy dětí. Prvním je hyperprotektivní přístup, který v rodině charakterizuje pasivně receptivní postoj, jež dítě nevede k samostatnosti v běžných denních činnostech a v důsledku toho může být dítě znevýhodněno v sociálním prostředí mimo rodinu. Hyperprotektce může vést i k tomu, že rodič nedává dítěti prostor pro jeho možnou prezentaci, tedy supluje dovednosti dítěte a to nemá příležitost k rozvoji samostatnosti a tím brzdí jeho vývoj. Hyperprotektivní rodiče omezují dítě i v provádění pohybových činností, což ve výsledku může vést

k vnímání snížené kvality života dítětem (Vohlídalová, 2011; Kaplanová, 2020). Dle Resslera et al. (2003) se v některých rodinách objevuje trvání tohoto přístupu do pozdního dospělého věku, kdy například rodiče doprovází jejich děti na lékařské kontroly i dlouho po ukončené léčbě.

Druhým extrémním přístupem, který se nejeví jako ideální, je přístup odmítnutí nebo zanedbání dítěte. Často se objevuje u rodin, kde je péče o dítě vyčerpávající a úsilí je bez zjevného efektu. Obvykle jde o latentní přístup a může vést až k rozpadu rodiny (Vágnerová, 2008, s. 55).

Můžeme zde zmínit i pojem resilience, který lze definovat jako pozitivní adaptaci nebo schopnost udržet si duševní zdraví i přes prožívání negativní situace. Zkráceně jde o přirozený vývoj za nepříznivých podmínek (Herrman et al., 2011). Ve studii Parka et al. (2022), které se účastnilo 111 rodin, došli k závěru, že deprese rodičů je rizikovým faktorem a naopak dobrá komunikační dovednost je protektivním faktorem pro rozvoj dobré adaptace a resilience v rodinách s onkologicky nemocným dítětem. Externí intervence může být velice užitečná v rozvoji dobré adaptace rodiny na vzniklou situaci, jelikož jde o dynamický proces (Masten & Monn, 2015).



Obrázek 5. Resilience v rodinách (Park et al., 2022)

Dalším vlivem výchovy na rozvoj dítěte s vážným onemocněním je schopnost vidět a vnímat dítě jako celek. Nikoliv jako diagnózu s používáním slov jako je např. epileptik, astmatik či jiné (Coloroso, 2008, s. 60).

Projekt, který sledoval děti a adolescenty ve věku 7-19 let a zabýval se hodnocením kvality života dětí a adolescentů po léčbě nádorového onemocnění, došli autoři k závěru, že kvalita života není u těchto pacientů signifikantně snížena ve srovnání s kontrolní skupinou. Naopak byla zjištěna nižší míra depresivní symptomatologie u dětí

po onkologické léčbě. Ve studii uvádí, že v predikci emoční pohody se uplatňují faktory pohlaví, konzistence a vělost výchovy, závažnost pozdních následků (Blažková et al., 2017).

1.5.3 Výchova dětí s vážným onemocněním

Výchova dětí je velmi rozsáhlý pojem, který je jednou ze základních funkcí rodiny. Výchovu lze definovat jako proces vlivu na osobnost člověka s cílem dosáhnout v jeho vývoji pozitivních změn (Průcha et al., 2009; Celá, 2006, s. 7).

Správné výchovné vedení dítěte s onkologickým onemocněním by mělo být pro rodiče jednou z nejdůležitějších věcí (Matějček, 2001, s. 64). U dítěte s vážným onemocněním lze někdy pozorovat u rodičů fenomén, že jde výchova stranou. Naopak se ale zmiňují dva cíle výchovy – adaptační a anticipační. U adaptačního záměru cílíme na přizpůsobení se jedince stávajícím podmínkám. V situaci, kdy dítě v rodině onemocní závažnou chorobou, je rychlá adaptace velkou výhodou. Anticipačním cílem se rozumí příprava jedince na budoucí stav a podmínky s ním spojené (Jůva, 1997, s. 35).

Onemocnění dítěte malignitou je vysoce stresová zkušenost, která má vliv na celý rodinný systém. Většina pacientů se této zkušenosti přizpůsobí dobře, ale někteří mohou mít sociální nebo emoční problémy v průběhu či po léčbě (Van Schoorse et al., 2016). Podobně ostatní sourozenci v rodině se často na situaci adaptují, ale někteří mohou vykazovat symptomy posttraumatické stresové poruchy, negativní emocionální reakce a zhoršenou kvalitu života v porovnání s kontrolní skupinou probandů (Alderfer et al., 2009).

Způsob, jakým reaguje rodina jako celek, určuje přizpůsobení dětí dané situaci. Rodiny jsou nuceny se vypořádat se silnými emocemi, komunikovat efektivním způsobem nově a náhle vzniklou situaci, projednat role a odpovědnost k přizpůsobení se nárokům na léčbu. Děti v rodinách, kde tyto hodnoty a schopnosti jsou méně funkční, mají vyšší riziko neadaptovat se na vzniklou situaci (Van Schoorse et al., 2016; Marcus, 2012).

Ve studii, která zkoumala, do jaké míry ovlivňuje temperament dítěte schopnost přizpůsobit se a zvládnout náročnou nově vzniklou životní situaci onkologického onemocnění, došli k následujícím závěrům. Demografické (tj. věk, pohlaví) a faktory související s typem onkologického onemocnění (prognóza, doba od stanovení diagnózy, relaps onemocnění) neměly signifikantní souvislost s přizpůsobením a zvládnutím situace dítětem. Studie sledovala i skupinu s onemocněním postihujícím CNS v porovnání se

skupinou dětí bez postižení CNS a ani v tomto porovnání nebyly prokázány signifikantní rozdíly. Stejně tak u dětí, které byly nově diagnostikovány v porovnání se skupinou dětí s relapsem, nebyla prokázána rozdílná adaptace a s ní spojené horší psychologické aspekty přizpůsobení se (Miller et al., 2009).

Studie, která zkoumala kognitivní funkce u 64 mladých dospělých po léčbě ALL, došli k následujícím závěrům. Pacienti s dříve diagnostikovanou ALL dosahovali celkově nižších skóre, než kontrolní skupina ve všech oblastech neuropsychologických funkcí. Paměťové a motorické funkce sejevily u probandů, kteří v rámci léčby podstoupili i ozáření crania, signifikantně horší (Harila et al., 2009).

Průřezová studie hodnotící duševní zdraví a psychosociální přizpůsobení se dětí ve fázi remise ALL porovnávala tyto kvality se zdravými kontrolami. Studie zároveň hodnotila duševní zdraví rodičů dětí s diagnózou ALL. Děti léčené pro ALL prokazovaly signifikantně více problémů spojených s duševním zdravím, než zdravé kontroly – hodnoceno the Child Behaviour Checklist (CBCL), the Youth Self-Report (YSR) and the Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ). Dále výsledky ukázaly na častější depresivní a úzkostné stavy u otců dětí s ALL – hodnoceno pomocí the General Health Questionnaire (GHQ-30). Výsledky naznačují, že je potřeba věnovat pozornost duševnímu zdraví během rehabilitace (Reinfjell et al., 2009).

2 CÍLE A HYPOTÉZY

2.1 Cíl práce

Cílem práce je zhodnotit motorické dovednosti pediatrických pacientů po dokončení léčby akutní lymfoblastické leukémie (ALL) pomocí Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition (BOT-2).

2.1.1 Dílčí cíle

Vyhodnocení vlivu neuropatie, kumulativní dávky VCR, typu léčebného protokolu, doby od poslední dávky VCR a od ukončení léčby, věku v době diagnózy a vliv přítomnosti avaskulární nekrózy na motorické dovednosti.

2.2 Hypotézy

Hypotéza č. 1

H₀: Pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší celkové skóre BOT-2 v porovnání s normativními daty zdravé populace.

H_A: Pacienti s ALL vykazují signifikantně horší celkové skóre BOT-2 v porovnání s normativními daty zdravé populace.

Hypotéza č. 2

H₀: Pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu jemná motorika v porovnání s normativními daty zdravé populace.

H_A: Pacienti s ALL vykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu jemná motorika v porovnání s normativními daty zdravé populace.

Hypotéza č. 3

H₀: Pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu síla a obratnost v porovnání s normativními daty zdravé populace.

H_A: Pacienti s ALL vykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu síla a obratnost v porovnání s normativními daty zdravé populace.

2.3 Vedlejší hypotézy

Vedlejší hypotéza č. 1

VH₀: Pacienti se závažnějším VIPN dle skóre Ped-mTNS nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti s menší VIPN dle skóre Ped-mTNS.

VH_A: Pacienti se závažnějším VIPN dle skóre Ped-mTNS vykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti s menší VIPN dle skóre Ped-mTNS.

Vedlejší hypotéza č. 2

VH₀: Pacienti s VIPN dle NCS nemají nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti bez VIPN dle NCS.

VH_A: Pacienti s VIPN dle NCS mají nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti bez VIPN dle NCS.

Vedlejší hypotéza č. 3

VH₀: Pacienti, u kterých uplynula delší doba od poslední dávky VCR, nevykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, u kterých uplynula kratší doba od ukončení léčby.

VH_A: Pacienti, u kterých uplynula delší doba od ukončení léčby, vykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, u kterých uplynula kratší doba od ukončení léčby.

Vedlejší hypotéza č. 4

VH₀: Pacienti s větší kumulativní dávkou VCR nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2.

VH_A: Pacienti s větší kumulativní dávkou VCR vykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2.

Vedlejší hypotéza č. 5

VH₀: : Pacienti s nižším kalendářním věkem v době diagnózy nevykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, kteří byli diagnostikováni v pozdějším věku.

VH_A: Pacienti s nižším kalendářním věkem v době diagnózy vykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, kteří byli diagnostikováni v pozdějším věku.

Vedlejší hypotéza č. 6

VH₀: Na výsledky celkového skóre BOT-2 testu nemá pohlaví signifikantní vliv.

VH_A: Na výsledky celkového skóre BOT-2 testu má pohlaví signifikantní vliv.

Vedlejší hypotéza č. 7

VH₀: Pacienti ze skupiny *high-risk* nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2 v porovnání s ostatními skupinami pacientů.

VH_A: Pacienti ze skupiny *high-risk* vykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2 v porovnání s ostatními skupinami pacientů.

Vedlejší hypotéza č. 8

VH₀: Pacienti, kterým byla v průběhu léčby diagnostikována avaskulární nekróza, nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2.

VH_A: Pacienti, kterým byla v průběhu léčby diagnostikována avaskulární nekróza, vykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2.

Vedlejší hypotéza č. 9

VH₀: Pacienti, u kterých byla ALL diagnostikována v kalendářním věku později, nevykazují signifikantně častěji přítomnost avaskulární nekrózy.

VH_A: Pacienti, u kterých byla ALL diagnostikována v kalendářním věku později, vykazují signifikantně častěji přítomnost avaskulární nekrózy.

3 METODIKA

Kapitola metodiky práce popisuje vyšetřovací postupy, které byly použity při vyhodnocení motorických dovedností a VIPN u pacientů po dokončení léčby ALL dle léčebného protokolu AIEOP-BFM ALL 2009. Metodika navazuje na diplomovou práci Mgr. Karolíny Bořilové, která pacienty vyšetřovala v listopadu 2019 až květnu 2020. Kapitola zahrnuje charakteristiku výzkumného souboru, popis jednotlivých metod měření a metodiku statistického zpracování získaných dat.

Probandi byli informováni o účelu vyšetření, jeho průběhu a podepsali informovaný souhlas (příloha 2) s účastí ve studii a se zpracováním naměřených dat v rámci diplomové práce. U jedinců mladších 18 let souhlas stvrdil podpisem zákonný zástupce.

3.1 Charakteristika výzkumného souboru

Do studie byli zařazeni pacienti po dokončení léčby ALL minimálně 6 měsíců a maximálně 6 let od poslední dávky VCR ve věku 4 až 21 let. V rámci spolupráce s Klinikou dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol byli osloveni pacienti z pražského registru. Všichni probandi byli léčeni dle léčebného protokolu AIEOP-BFM ALL 2009.

Mezi vyřazovací kritéria studie se řadil relaps onemocnění, podstoupení transplantace kostní dřeně, indikace pro transplantaci kostní dřeně a přítomnost periferní neuropatie jiné etiologie.

Demografická data zahrnují věk, pohlaví, věk v době stanovení diagnózy, dobu od poslední dávky VCR, kumulativní dávku VCR, fenotyp ALL, rizikovou léčebnou stratifikaci. V rámci studie používáme při zpracování dat specifické kódování pro jednotlivé probandy.

3.2 Metodika vyšetření

Studie zahrnuje měření motorických dovedností pomocí The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2), dále vyšetření klinické přítomnosti periferní neuropatie pomocí the Pediatric-modified Total Neuropathy Score (Ped-mTNS) a nervové kondukční studie (NCS) motorických a senzitivních nervů. Měření motorických dovedností dle BOT-2 a klinické dotazování prostřednictvím Ped-mTNS prováděli zaškolení examinátoři na dětské části Klinice rehabilitace a tělovýchovného

lékařství 2. LF a FN Motol. NCS byly provedeny MUDr. Josefem Krausem, Csc. na Klinice dětské neurologie 2. LF a FN Motol v elektromyografické laboratoři. Probandi v rámci naší části studie byli vyšetřováni jednotlivě během dubna 2021 až prosince 2021 v dopoledních hodinách v rámci kontrolního ambulantního vyšetření na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. LF a FN Motol. Všechna měření probíhala za přítomnosti doprovodu dítěte.

Jednotlivé vyšetřovací postupy byly prováděny, z organizačních důvodů, v různém pořadí. Jedna skupina pacientů nejdříve přicházela na Klinikou dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol a až poté na pediatrickou část Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol a druhá skupina v opačném pořadí.

3.2.1 The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition

BOT-2 je standardizovaným nástrojem, který posuzuje úroveň motoriky jedinců ve věku 4 až 21 let. Výsledky umožňují zařadit jedince do percentilu, který je vztažen vzhledem ke zdravé populaci (Bruininks & Bruininks, 2005). V naší studii byla použita dlouhá forma baterie BOT-2, jež obsahuje 53 testovacích položek. Celkový čas nutný pro realizaci měření je v rozmezí 50 až 70 minut. Pro demonstraci a vysvětlení jednotlivých úkolů je použita verbální komunikace i názorná ukázka či fotografie, které jsou součástí testovací sady.

BOT-2 obsahuje dohromady 8 subtestů, které vyhodnocují jemnou a hrubou motoriku. Subtesty jsou řazeny do čtyř kategorií – jemná motorika (přesnost jemné motoriky, integrace jemné motoriky), manuální koordinace (manuální zručnost, koordinace horních končetin), koordinace těla (bilaterální koordinace, rovnováha), síla a obratnost (sílová zdatnost, rychlost běhu, obratnost).

Před testováním je nutné určit dominantní ruku a nohu pro jednotlivé úkoly. Preference ruky při aktivitách jemné motoriky jako je kreslení, střihání aj., byla určena nakreslením čáry tužkou. Preference ruky pro házení byla určena vyzváním dítěte, aby zdvihlo míček ze stolu a hodilo jej examinátorovi. Preferovaná noha byla určena dle toho, jak proband při vyzvání kopl do míče.

3.2.1.1 Vyhodnocení BOT-2

Výsledky BOT-2 byly zpracovány v online programu Q-Global, který po zadání hodnot vygeneruje percentilový výsledek pro daný věk a pohlaví. Percentil představuje, kolik procent jednotlivců proband překonal ve své věkové skupině. Konkrétně například

pokud se testovaný pacient umístil na 57. percentilu, tak to znamená, že předstihl ve své věkové skupině 57% ostatních jedinců.

3.2.2 The Pediatric-modified Total Neuropathy Score

Ped-mTNS představuje nástroj, který hodnotí CIPN u pediatrických pacientů. Předmětem hodnocení je dotazník, jež se zaměřuje na senzitivní, motorické a autonomní funkce (8 otázek) a dále neurologické vyšetření s pěti částmi, které zahrnuje vyšetření taktilního čítí pomocí Semmes-Weinsteinova monofilamenta, bolestivého čítí pomocí Medipinu, vibračního čítí pomocí Biothesiometru, hodnocení distální svalové síly pomocí svalového testu a vyšetření hlubokých šlachookosticových reflexů. Originální verze Ped-mTNS a přeložená verze do češtiny jsou v přílohách 3 a 4.

Za každou z osmi položek lze získat 0-4 body. Hodnotou „0“ je označen stav bez symptomů v dané položce a hodnota „4“ značí horší symptomy či proximální šíření příznaků. Symptomy jsou hodnoceny bilaterálně. Pokud jsou symptomy asymetrické, je zaznamenáno vždy nejvyšší dosažené skóre, tedy horší symptomy. Vyšší skóre značí přítomnost závažnějších symptomů. Celkové skóre Ped-mTNS je vyhodnoceno součtem bodů všech 8 položek s možným rozsahem skóre 0 až 32 bodů. Přítomnost periferní neuropatie značí skóre ≥ 5 . V případě vyššího skóre vyhodnocujeme míru periferní neuropatie jako závažnější. Časově se jedno měření pohybuje mezi 15 a 20 minutami (Gilchrist & Tanner, 2013).

3.2.2.1 *Taktilní čítí*

Pro vyšetření taktilního čítí jsme použili Semmes-Weinsteinovo monofilamentum. Pacient byl vyšetřován vleže na zádech se zavřenýma očima. Taktilní čítí horních končetin bylo vyšetřováno na palmární straně bříšek ukazováků pomocí monofilamenta o síle 2,83. Pacient byl instruován pokyny, aby odpověděl vždy tehdy, pokud ucítí stimul. Stimul monofilamentem byl opakován třikrát. Taktilní čítí dolních končetin bylo vyšetřováno na plantární straně bříšek palců pomocí monofilamenta o síle 3,61. Vyšetření bylo provedeno vždy bilaterálně. Pokud pacient nezaznamenal všechny tři stimuly distálně na prstech ruky či nohy, bylo taktilní čítí vyšetřeno v proximálnějších segmentech – zápěstí/kotník, loket/koleno. Silnější monofilamentum na dolní končetině je použito z důvodu významného poklesu schopnosti zaznamenání taktilního čítí v případě, kdy bylo použito monofilamentum o síle 2,83 (Bell-Krotoski et al., 1995).

3.2.2.2 *Bolestivé čítí*

Bolestivé čítí bylo vyšetřováno pomocí Medipinu v poloze vleže na zádech, kdy měl pacient zavřené oči. Medipin je nástroj s kuličkou na jedné a s ostrým hrotem na druhé straně. Nejdříve bylo vyšetření demonstrováno na předloktí pacienta a poté zahájeno na distálních částech končetin. Konkrétně bylo vyšetření provedeno na palmární straně bříšek ukazováku ruky a na plantární straně bříšek palců nohy. Vyšetření bylo provedeno vždy bilaterálně. Na každé končetině byly vyhodnoceny 4 stimuly s náhodně střídajícím se tupým nebo ostrým podnětem. Pacient měl vždy za úkol rozlišit, jestli cítí tupý nebo ostrý stimul. V případě, že pacient rozlišil nesprávně ≥ 1 podnět, vyšetření bylo vyhodnoceno jako abnormální. Pokud pacient nerozlišil správně všechny čtyři podněty distálně na bříškách prstů končetin, probíhalo dále vyšetření na proximálních segmentech – dlaň ruky/chodidlo, předloktí/bérec do doby, než pacient určil všechny podněty správně.

3.2.2.3 *Vibrační čítí*

Gilchrist & Tanner (2013) ve studii vyšetřují vibrační čítí pomocí Biothesiometru s vibrací o hodnotě 100 Hz. Napětí je na začátku vyšetření nulové a postupně se zvyšuje do doby, než pacient stimul zaznamená. Před vyšetřením probíhá úvodní testování na předloktí pacienta. Následuje samotné vyšetření distálně na palmárních stranách bříšek ukazováku ruky a na plantárních plochách palců nohy. Vyšetření je provedeno vždy bilaterálně. V případě, že je hodnota > 8 V pro ukazováky a/nebo > 10 V pro palce nohy, provádí se další měření v oblasti radiálního zápěstí/mediálního malleolu a v oblasti mediálního lokte/kolene.

3.2.2.4 *Svalová síla*

Svalová síla byla vyšetřena distálně na svalových skupinách – extensory zápěstí, abduktory prstů ruky, dorzální flexory hlezna a extensory palce nohy. V původní verzi Ped-mTNS použili Gilchrist & Tanner (2013) svalový test dle *Medical Research Council guidelines* (MRC). Pro potřeby našeho vyšetření byl použit svalový test dle Jandy, který je obdobný s MRC. Pokud pacient nevykazoval stupeň svalové síly 5 (svalová síla normální bez patologického a asymetrického nálezu), byla zaznamenána snížená svalová síla.

3.2.2.5 *Hluboké šlachookosticové reflexy*

Vyšetření hlubokých šlachookosticových reflexů bylo prováděno vsedě s volně visícími dolními končetinami. V případě, že nebyly reflexy Achillovy šlachy a patelární vybaveny, byl pro snazší výbavnost využit Jendrassikův manévr. Klasifikace reflexů byla

vyhodnocena dle definice *American Academy of Neurology* – 2+ normální, 1+ snížený reflex, 0 vyhaslý reflex (Bradley, 1994).

3.2.3 Nervové kondukční studie

NCS představují neinvazivní a standardizovaný nástroj poskytující informace o senzitivních a motorických nervových vláknech, o jejich funkčním stavu. Vyšetření NCS senzitivních a motorických vláken na horních a dolních končetinách provedl lékař elektromyografista a vyškolený elektromyografický laborant. Časová náročnost měření se pohybovala mezi 25 až 35 minutami a metodika vyšetření se odvíjela od doporučení v publikaci *Praktická elektromyografie* (Kadaňka et al., 1994).

Při vyšetření bylo zaznamenáno a vyhodnoceno vedení motorickými vlákny, spolu s místy jejich snímání, pro: *nervus (n.) tibialis*, *n. peroneus*, *n. medianus* a *n. ulnaris*. Při vyšetření vedení senzitivními vlákny, včetně místa snímání, byly zaznamenány hodnoty pro: *n. medianus*, *n. ulnaris* a *n. suralis*. Výsledné hodnoty vyšetření byly porovnávány s normami dětské populace, které byly publikovány ve studii Ryan et al. (2019). Pro vydefinování přítomnosti periferní neuropatie dle elektromyografie jsme vyšli ze studie Tay et al. (2017). V této studii se uvádí přítomnost periferní neuropatie na základě jakékoli abnormality na NCS u ≥ 2 nervů. Abnormality zahrnují amplitudu *the Compound Muscle Action Potential* (CMAP), *the Sensory Nerve Action Potential* (SNAP), distální motorickou latenci a/nebo latenci rychlosti vedení senzitivních a/nebo motorických nervových vláken (Whittaker, 2012).

3.2.3.1 Základy vyšetření vedení nervem

Pro stimulaci byla použita povrchová stimulační elektroda se dvěma póly – negativní katodou a pozitivní anodou. K depolarizaci dochází pod katodou a hyperpolarizace se děje pod anodou. Zemnicí elektroda je nedílnou součástí okruhu. Pro stimulaci jsou použity pravoúhlé impulzy s nastavenou intenzitou a délkou impulzu 0,05 – 1,0 ms. Intenzita se zvyšovala do momentu, kdy se amplituda CMAP dále nezvyšovala – tzv. maximální stimulus. K stimulaci byl použit podnět o 20 % vyšší, než podnět maximální.

K zaznamenání byly použity povrchové elektrody. Aktivní snímací elektroda byla umístěna nad svalové břicho do oblasti motorického bodu a referenční snímací elektroda byla umístěna nad šlachy. Pro správné vedení byl mezi elektrodu a kůži aplikován gel.

Pro nutné snížení impedance kůže je při zaznamenání povrchovými elektrodami použito tukové rozpouštědlo.

3.2.3.2 *Zásady vyšetření vedení motorickým nervem*

Vzdálenost mezi katodou stimulační elektrody a aktivní snímací elektrodou je standardizována. Při měření jsme použily následující vzdálenosti: *n. medianus* – 8 cm, *n. ulnaris* – 8 cm, *n. peroneus* – 10 cm, *n. tibialis* – 10 cm. Pro zaznamenání vedení motorickým nervem byly použity povrchové snímací elektrody, které byly lokalizovány nad svalové bříško v místě motorického bodu (aktivní elektroda) a nad úpon svalu (referenční elektroda). V měření jsme zaznamenávali tyto parametry: amplituda CMAP [mV], latence CMAP [ms] a rychlost vedení motorickým nervem [m/s]. Amplituda udává počet aktivních svalových vláken a tím i počet dráždivých axonů.

3.2.3.3 *Základní metody vyšetření motorickými vlákny*

Nervus tibialis: Stimulace motorických vláken *n. tibialis* probíhala mezi *malleolus medialis* a *Achillovou* šlachou. Aktivní povrchová elektroda byla lokalizována nad svalové bříško *musculus (m.) abductor hallucis* pod úrovní *os naviculare*. Referenční elektroda byla umístěna v oblasti I. *metatarsofalangeálního* kloubu. Pacient při měření ležel na břiše a měl dolní končetinu v extenzi.

Nervus peroneus: Stimulace motorických vláken *n. peroneus* probíhala v oblasti nártu v polovině vzdálenosti na spojnici obou *malleolů* (laterálně od šlach *m. tibialis anterior*). Aktivní povrchová elektroda byla lokalizována nad svalové bříško *m. extensor digitorum brevis*. Referenční elektroda byla umístěna na zevní hraně nohy asi v polovině *V. metatarsu*. Pacient při měření ležel na zádech a měl dolní končetinu v extenzi.

Nervus ulnaris: Stimulace motorických vláken *n. ulnaris* probíhala radiálně od šlachy *m. flexor carpi ulnaris*. Aktivní povrchová elektroda byla lokalizována nad svalové bříško *m. abductor digiti minimi* na ulnární hraně ruky asi v polovině vzdálenosti mezi distálním a proximálním koncem *V. metakarpu*. Referenční elektroda byla umístěna v úrovni *V. metakarpofalangeálního* kloubu. Pacient při měření seděl.

3.2.3.4 *Zásady vyšetření vedení senzitivním nervem*

Stimulace senzitivních nervových vláken probíhala pomocí povrchové kroužkové elektrody. Na horních končetinách byly elektrody umístěny na proximální (katoda) a distální (anoda) článek prstu. Pro stimulaci *n. suralis* jsme použili běžnou povrchovou

elektrodu, která se běžně využívá pro stimulaci motorických vláken. Při vyšetření byly použity dvě základní modifikace – ortodromní a antidromní technika. Ortodromní technika měří vedení impulzu z místa distálního stimulu k místu proximální registrace, byla využita pro stimulaci a vyšetření *n. medianus* a *n. ulnaris*. Antidromní technika naopak měří vedení z proximální stimulace a zaznamenává registraci distálně, byla využita pro stimulaci a vyšetření *n. suralis*. Registrace probíhala pomocí povrchových snímacích elektrod. Aktivní elektroda se vždy umístila blíže ke stimulační katodě. Při měření se zaznamenávaly tyto parametry: amplituda SNAP [mV], latence SNAP [ms] a rychlost vedení senzitivním nervem [m/s]. Amplituda SNAP udává počet dráždivých senzitivních vláken, hlavně silně myelinizovaná vlákna Ia, Ib.

3.2.3.5 Základní metody vyšetření senzitivními vlákny

Nervus medianus: Ke stimulaci senzitivních vláken *n. medianus* byly použity kroužkové povrchové elektrody. Katoda byla lokalizována na II., III., IV. proximální *interfalangeální* kloub, anoda kolem II., III., IV. distálního *interfalangeálního* kloubu. Pro zaznamenání byla použita povrchová aktivní elektroda na zápěstí distálně. Referenční povrchová elektroda byla uložena proximálně od aktivní elektrody, která byla umístěna blíže ke stimulační katodě. Pacient byl vyšetřován vsedě.

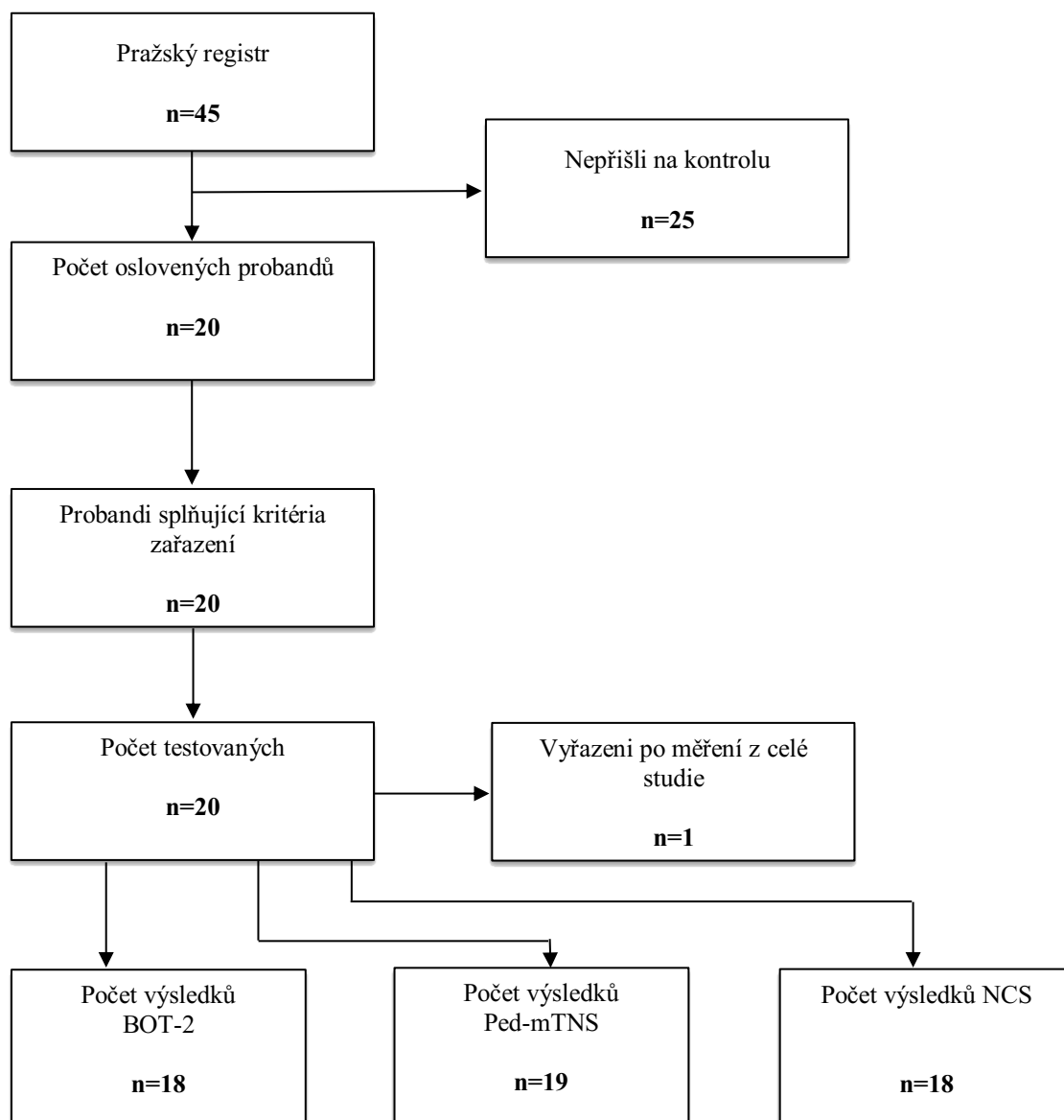
Nervus ulnaris: Ke stimulaci senzitivních vláken *n. ulnaris* byly použity kroužkové povrchové elektrody. Katoda byla lokalizována na IV. a V. proximálním *interfalangeálním* kloubu, anoda byla umístěna kolem distálního IV. a V. *interfalangeálního* kloubu. Pro zaznamenání byla použita aktivní povrchová elektroda na distální části předloktí v průběhu *n. ulnaris*. Referenční povrchová elektroda byla uložena od aktivní elektrody proximálně. Pacient byl vyšetřován vsedě.

Nervus suralis: Ke stimulaci *n. suralis* byl signál snímán ze zadní strany lýtky nad průběhem nervu přibližně 15 cm nad laterálním *malleolem*. Pro zaznamenání byla použita aktivní povrchová elektroda s umístěním pod *malleolus lateralis*. Referenční povrchová elektroda byla lokalizována přibližně 3 cm od aktivní elektrody distálně. Měření pacienta probíhalo vleže na břicho s chodidlem přes okraj lehátka.

4 VÝSLEDKY

4.1 Výběr dat

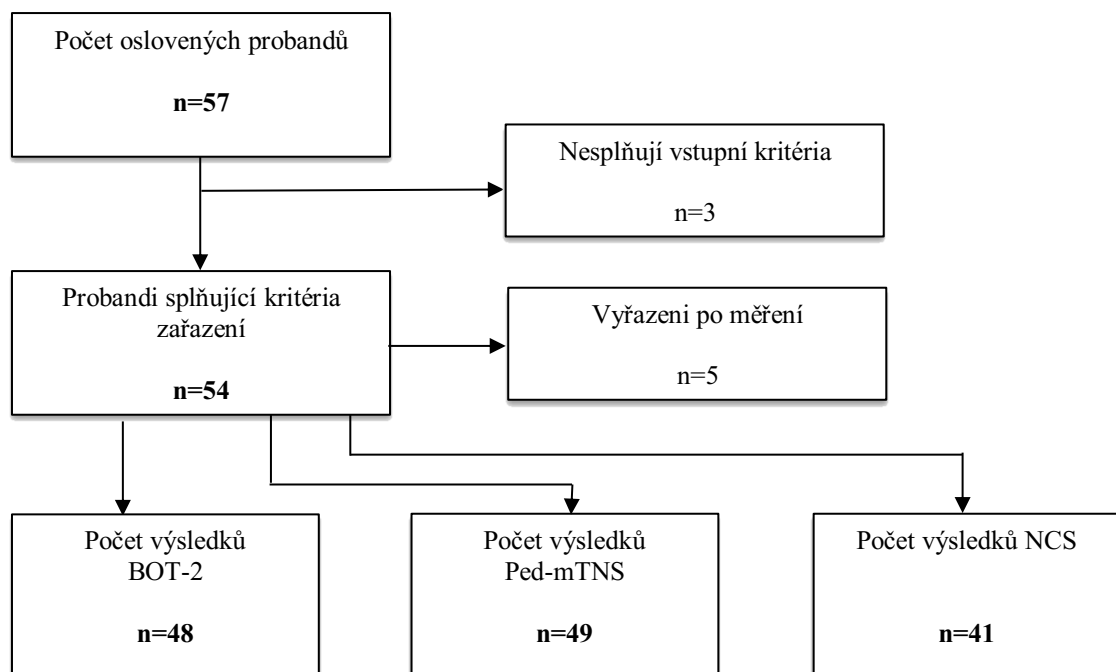
V pražském registru na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. LF a FN Motol bylo vybráno pro naši studii 45 pacientů po dokončené léčbě ALL. V období od dubna 2021 do prosince 2021 bylo osloveno celkem 20 probandů, kteří přišli na kontrolní vyšetření na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. LF a FN Motol. Počet testovaných probandů bylo 20. Jeden proband byl následně po měření vyřazen z celé studie z důvodu přítomnosti autismu.



Pro účely studie byly použity výsledky měření BOT-2 u 18 probandů. U jednoho probanda nebylo možné testování dokončit pro nedostatečné porozumění instruktaže. Klinické hodnocení VIPN pomocí Ped-mTNS bylo provedeno u 19 probandů a u stejného počtu probandů bylo vyhodnoceno. NCS byly provedeny u 18 probandů, u jednoho probanda nebylo možné vyšetření provést z důvodu nepřítomnosti lékaře.

Se souhlasem Mgr. Karolíny Bořilové byly pro účely zpracování této studie připojeny výsledky její diplomové práce. Dohromady v rámci této studie a v rámci studie Mgr. Bořilové bylo osloveno 57 probandů. Vyřazeni byli celkem 3 probandi pro nesplnění vstupních kritérií. Z celé studie bylo po měření a tedy pro statistické zpracování dat vyřazeno 5 probandů. Konkrétně byli probandi vyřazeni z následujících důvodů – proband s diagnózou akutní myeloidní leukémie, proband s poruchou autistického spektra, proband, u něhož se v průběhu měření projevila komunikační jazyková bariéra, proband s relapsem onemocnění a proband s diagnostikovanou neuropatií Charcot-Marie-Tooth. Při vyhodnocení vlivu kumulativní dávky VCR byly vyřazeny hodnoty kumulativní dávky VCR 4,5 nebo 6.

Celkový počet výsledků BOT-2 použitých pro statistické zpracování dat bylo 48. Celkový počet výsledků Ped-mTNS bylo 49. Celkový počet NCS bylo 41.



4.2 Výzkumný soubor

Výzkumný soubor (n=49)		
Dívky	26	
Chlapci	23	
Věk v době měření (roky)	4,5 – 20,8	Průměr 10,1 (SD ± 4,2) Medián 9,0
Věk v době diagnózy ALL (roky)	1,3 – 17,2	Průměr 6,9 (SD ± 4,2) Medián 5,1
Doba od poslední dávky VCR (roky)	0,6 – 5,5	Průměr 2,5 (SD ± 1,2) Medián 2,1
Doba od konce udržovací léčby (roky)	0,01 – 4,0	Průměr 1,3 (SD ± 1,1) Medián 0,8
Kumulativní dávka VCR (mg/m²)	12 – 18	Průměr 13,1 (SD ± 2,6) Medián 12
Fenotyp ALL	pB-ALL	43 probandů (87,8 %)
	T-ALL	6 probandů (12,2 %)
Riziková stratifikace	SR	19 probandů (38,8 %)
	MR	13 probandů (26,5 %)
	non-HR	6 probandů (12,2 %)
	HR	11 probandů (22,4 %)

Tabulka 1. Charakteristika výzkumného souboru

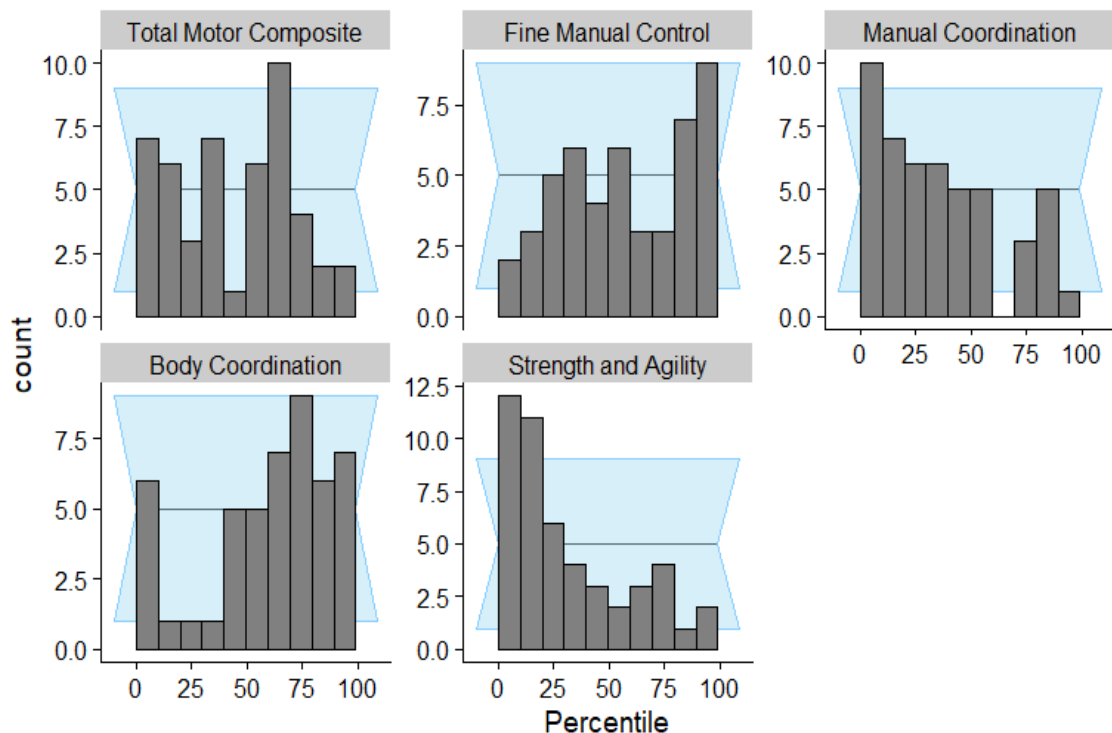
Po sloučení dat s prací Mgr. Bořilové bylo ve výzkumném souboru a tedy pro statistické zpracování dat zařazeno 26 dívek a 23 chlapců (n=49). U 43 probandů (87,8 %) bylo diagnostikováno pB-ALL a u 6 probandů (12,2 %) bylo diagnostikováno T-ALL. Do rizikové skupiny SR bylo stratifikováno 19 probandů (38,8 %), do skupiny MR 13 probandů (26,5 %), do skupiny nonHR 6 probandů (12,2 %) a do skupiny HR 11 probandů (22,4 %).

Průměrný věk probandů po sloučení dat obou prací byl v době měření 10 (SD \pm 4,2) let. Průměrný věk probandů v době stanovení diagnózy ALL byl 6,9 (SD \pm 4,2). Probandi byli průměrně 2,5 (SD \pm 1,2) roků od poslední dávky VCR. Průměrná doba od konce udržovací léčby byla 1,3 (SD \pm 1,1) roku. Celková kumulativní dávka VCR se pohybovala v rozmezí od 12 do 18 mg/m² v závislosti na rizikové léčebné stratifikaci.

4.3 Výsledky the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition

Výsledky byly zpracovány s názvy grafů v angličtině, proto zde uvádíme následující překlad: Total Motor Composite – celkové skóre BOT-2, Fina Manual Control – subskóre jemné motoriky, Manual Coordination – subskóre manuální koordinace, Body Coordination – subskóre koordinace těla, Strength and Agility – subskóre síla a obratnost.

Výsledky BOT-2 jsou zobrazeny pomocí histogramu v grafu 1. Histogram zobrazuje rozložení percentilů celkového skóre a subskóre BOT-2, kdy každý sloupec udává jeden decil. Modrý pruh v pozadí ukazuje přibližné rozmezí, kde bychom očekávali výšky sloupců v 95 % případů, pokud by rozložení dat bylo rovnoměrné (rozložení skóre v měřené populaci by bylo stejné, jako v referenční populaci).



Graf 1. Výsledky the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition

Vidíme, že výsledky subtestů jemné motoriky a koordinace těla jsou nabohaceny na vyšší percentily, tedy že měřená populace má systematicky vyšší skóre, než referenční populace. Výsledky obou těchto subskóre ovšem nevybočují z norem zcela. Dále lze z grafu 1 vyčíst, že výsledky subtestu manuální koordinace a subtestu síly a obratnosti jsou nabohaceny na nižší percentily a vybočují z norem. Výsledky testování P-hodnot pro všechna subskóre jsou uvedeny v tabulce v příloze

4.3.1 Testování hypotézy č. 1

H_0 : Pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší celkové skóre BOT-2 v porovnání s normativními daty zdravé populace.

Pro testování hypotézy č. 1 jsme zvolili Kolmogorov-Smirnov test, ze kterého jsme získali P-hodnotu pro celkové skóre BOT-2, která je $P=0,14$. Dle P-hodnoty lze tvrdit, že pacienti s ALL v naší studii nedosáhli statisticky lepšího skóre v celkovém hodnocení motoriky BOT-2, než referenční populace.

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu H_0 , která říká, že pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší celkové skóre BOT-2 v porovnání s normativními daty zdravé populace.

4.3.2 Testování hypotézy č. 2

H_0 : Pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu jemná motorika v porovnání s normativními daty zdravé populace.

Pro testování hypotézy č. 2 jsme zvolili Kolmogorov-Smirnov test, ze kterého jsme získali P-hodnotu pro subtest jemná motorika, která je $P=0,15$. Dle P-hodnoty lze tvrdit, že pacienti s ALL v naší studii nedosáhli statisticky lepšího skóre v subtestu jemné motoriky, než referenční populace.

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu H_0 , která říká, že pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu jemná motorika v porovnání s normativními daty zdravé populace.

4.3.3 Testování hypotézy č. 3

H_0 : Pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu síla a obratnost v porovnání s normativními daty zdravé populace.

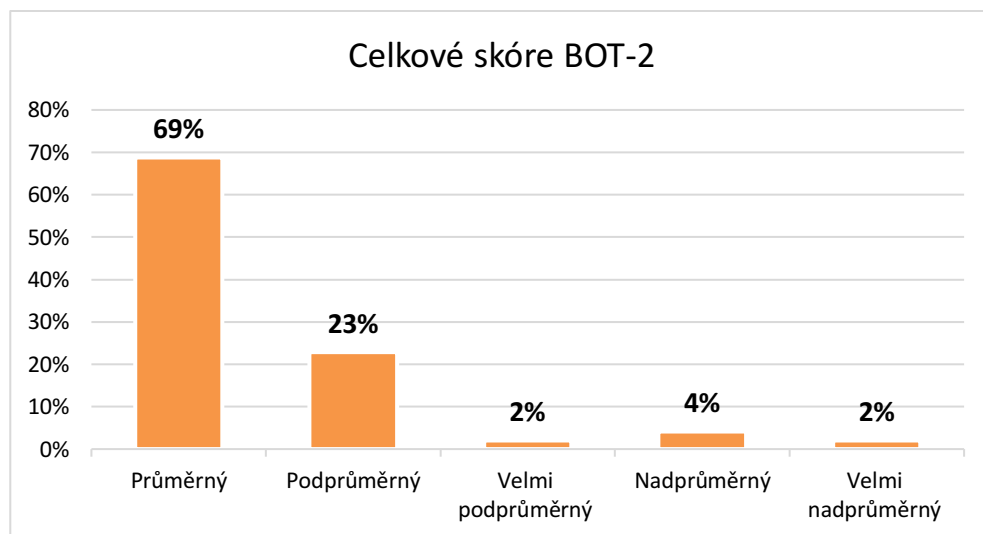
Pro testování hypotézy č. 3 jsme zvolili Kolmogorov-Smirnov test, ze kterého jsme získali P-hodnotu pro subtest síla a obratnost, která je $P=0,00005$, která je statisticky silně významná.

Závěr: zamítáme nulovou hypotézu H_0 a přijímáme alternativní hypotézu H_A , která říká, že pacienti s ALL vykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu síla a obratnost v porovnání s normativními daty zdravé populace.

4.3.4 Celkové skóre motoriky

V této části výsledků studie popisujeme pomocí sloupcových grafů procentuální zastoupení jednotlivých percentilových rozložení výsledků BOT-2, které jsme získali z programu QGlobal.

V celkovém skóre motoriky BOT-2 probandi dosáhli nejčastěji průměrných výsledků 69 % (33/48). Podprůměrné výsledky byly zaznamenány u 23 % (11/48) probandů, nadprůměrných výsledků dosáhly 4 % probandů (2/48). Velmi podprůměrných a velmi nadprůměrných výsledků dosáhl vždy 1 proband (2 %).

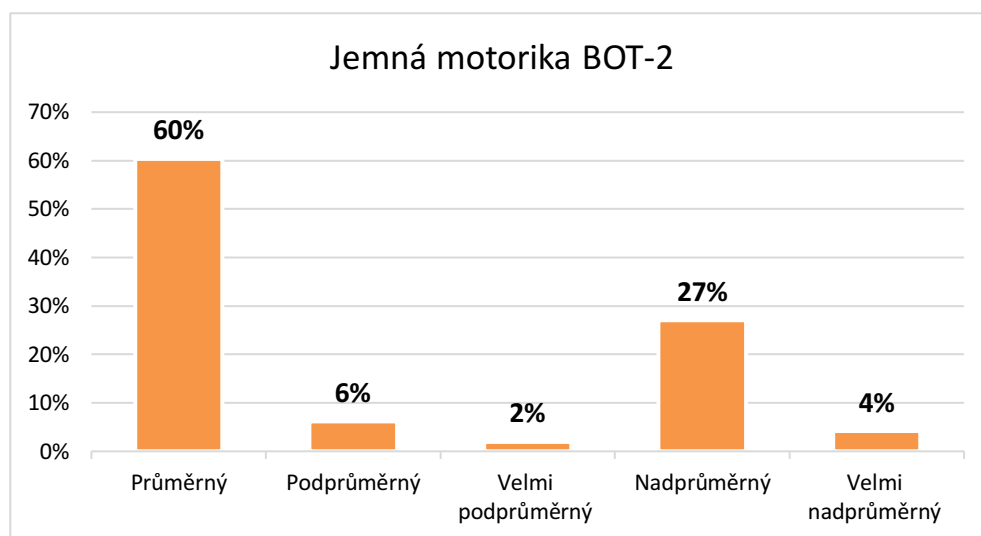


Graf 2. Výsledky celkového skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích

4.3.5 Jemná motorika

Výsledky řízení jemné motoriky dle BOT-2 dosáhli probandi nejčastěji průměrných výsledku v 60 % (29/48). Nadprůměrné výsledky byly zaznamenány u 27 % (13/48) probandů, podprůměrných výsledků dosáhlo 6 % probandů (3/48). Velmi

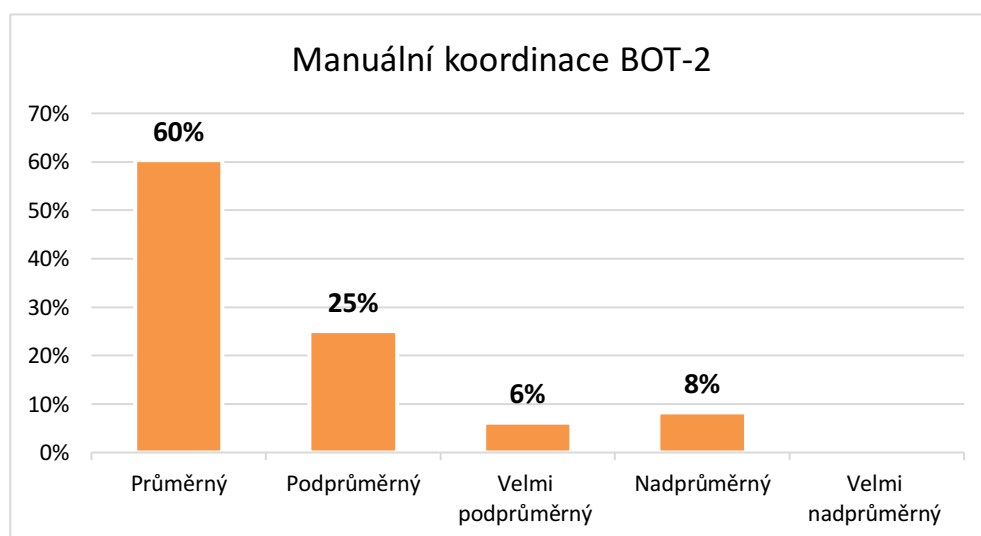
nadprůměrných výsledků dosáhly 4 % (2/48) probandů a velmi podprůměrných 2 % (1/48) probandů.



Graf 3. Výsledky subskóre jemné motoriky the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích

4.3.6 Manuální koordinace

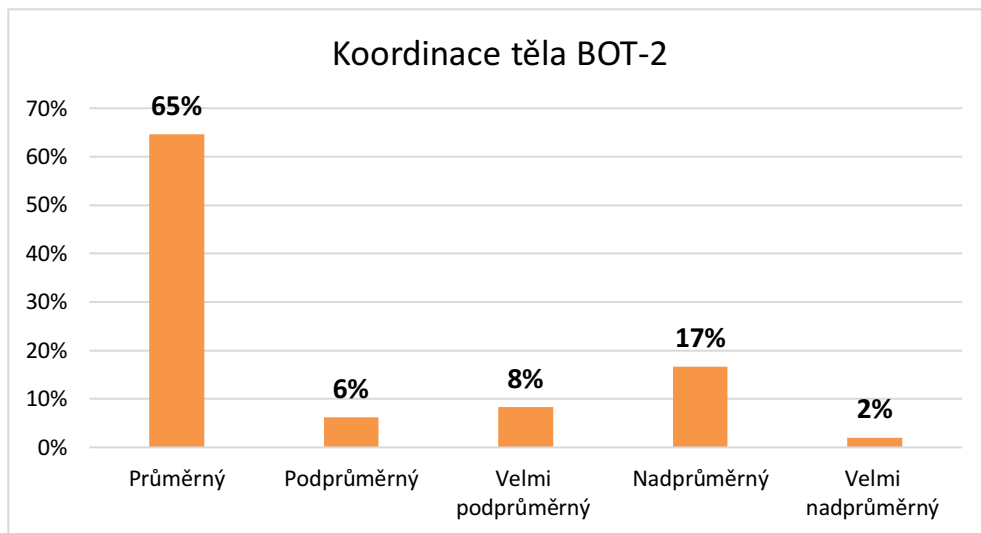
V subtestu manuální koordinace dosahovali probandů nejčastěji průměrných výsledků a to v 60 % (29/48). Podprůměrného skóre dosáhlo 25% (12/48) probandů. Nadprůměrné skóre získalo 8 % (4/48) probandů a velmi podprůměrné skóre dosáhlo 6 % (3/48) probandů. Velmi nadprůměrné skóre se neobjevilo ve výsledcích manuální koordinace vůbec.



Graf 4. Výsledky subskóre manuální koordinace the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích

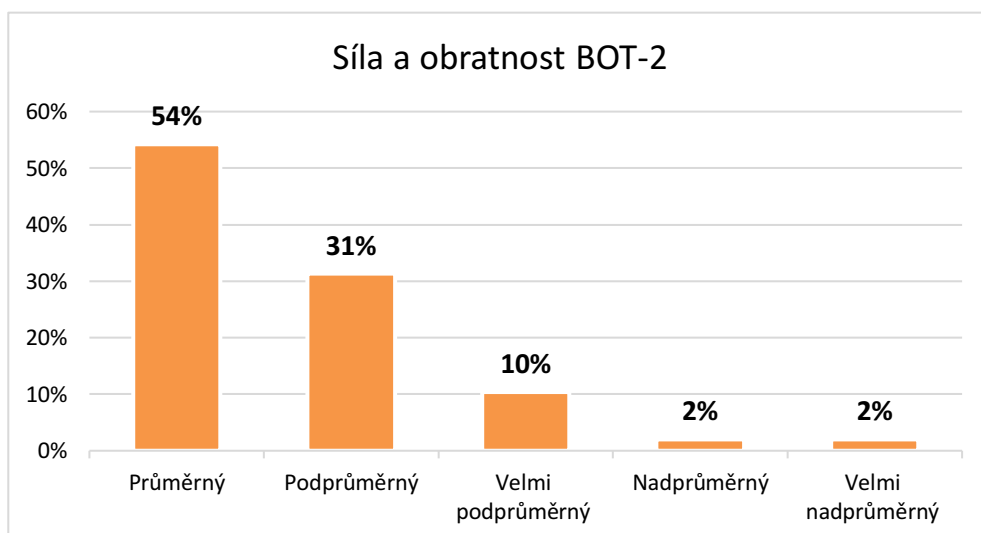
4.3.7 Koordinace těla

Výsledky subtestu koordinace těla byly průměrné u 65 % (31/48) probandů. Nadprůměrných výsledků dosáhlo 17 % (8/48) probandů. Velmi podprůměrné skóre bylo u 8 % (4/48) probandů, podprůměrného výsledků dosáhlo 6 % (3/48) a velmi nadprůměrného skóre 2 % (1/48) probandů.



Graf 5. Výsledky subscore koordinace těla the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích

4.3.8 Síla a obratnost



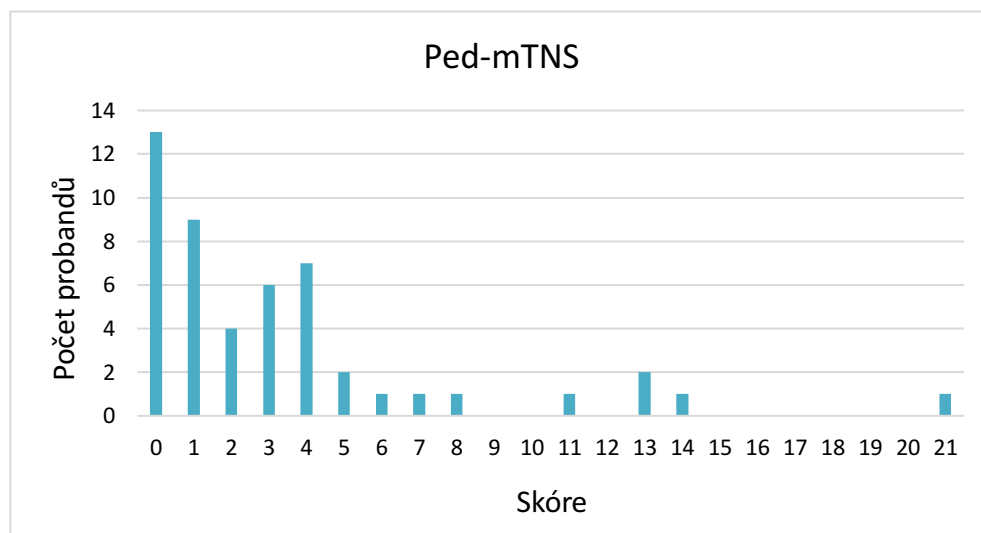
Graf 6. Výsledky subscore síla a obratnost the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích

Výsledky subtestu síly a obratnosti ukázaly průměrné skóre u 54 % (26/48) probandů. Podprůměrného skóre dosáhlo 31 % (15/48) probandů. Velmi podprůměrné skóre bylo vyhodnoceno u 10 % (5/48) probandů. Shodně 2 % (1/48) probandů dosáhli skóre nadprůměrného a velmi nadprůměrného.

4.4 Výsledky the Pediatric-modified Total Neuropathy Score

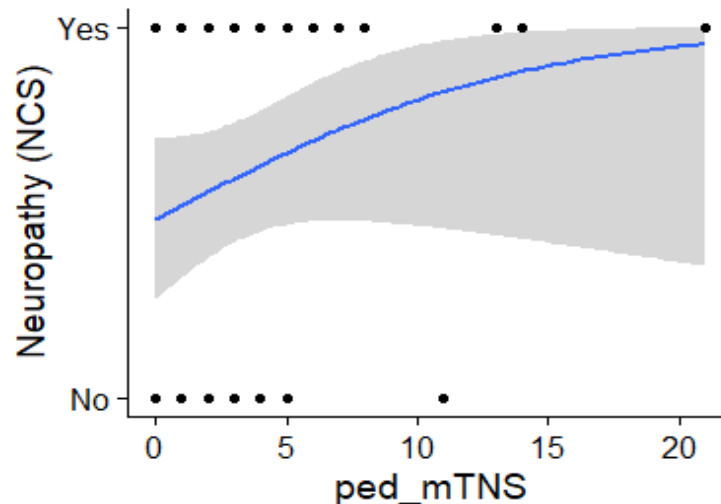
Klinické hodnocení VIPN pomocí Ped-mTNS bylo provedeno u 49 probandů. Průměrné skóre Ped-mTNS bylo 3,4 bodu (SD \pm 4,3), medián 2 body.

Ped-mTNS skóre \geq 1 bod bylo zaznamenáno u 73,5 % (36/49) probandů, celkově se skóre pohybovalo v rozmezí od 0 do 21 bodů. V grafu 7 je znázorněno skóre Ped-mTNS a počet probandů, u kterých bylo dané skóre zaznamenáno. VIPN dle Ped-mTNS byla přítomna u 20,4 % (10/49) probandů, probandů bez přítomnosti VIPN dle Ped-mTNS bylo 79,6 % (39/49).



Graf 7. Výsledky the Pediatric-modified Total Neuropathy Score

Zároveň zde můžeme interpretovat výsledky Ped-mTNS v závislosti na NCS, které lze vidět v grafu 8. Pozorujeme, že výsledky logistické regrese pro závislost neuropatie dle NCS na skóre Ped-mTNS ukazují pozitivní korelaci, tedy že vysoké Ped-mTNS je pravděpodobně asociováno s častější neuropatií dle NCS, kdy $P=0,09$ a konfidenční interval (CI) pro poměr šancí, pokud by se Ped-mTNS zvýšilo o 1 bod je 95% CI=(0,98;1,48). Avšak data jsou konzistentní i s žádnou nebo slabě negativní asociací Ped-mTNS a neuropatie dle NCS, kdy nejistota ohledně síly asociace je z důvodu malého počtu probandů.



Graf 8. Výsledky skóre the Pediatric-modified Total Neuropathy Score v závislosti na přítomnosti neuropatie dle nervových kondukčních studií

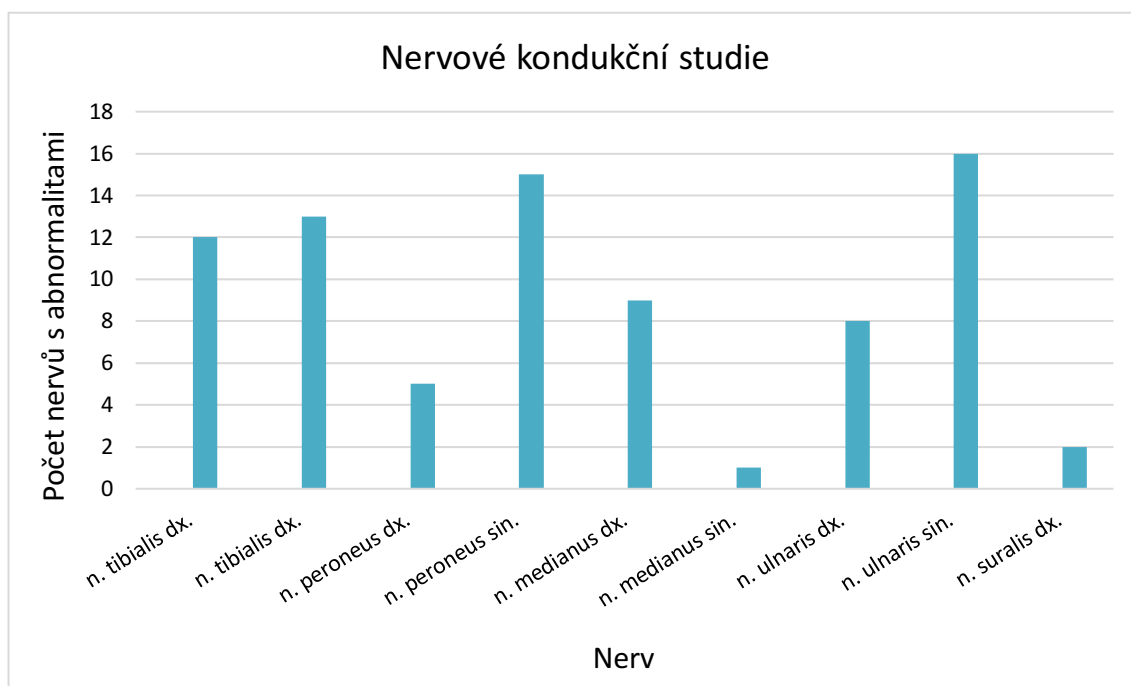
4.5 Výsledky nervové kondukční studie

NCS byly provedeny u 36 probandů. Průměrný věk probandů byl 9,6 let (SD $\pm 3,9$), medián 8,8 let.

Pro vyhodnocení NCS jsme z naměřených hodnot použili ke zpracování výsledků pouze hodnoty rychlosti a amplitudy vedení motorickými nervy. Z naměřených hodnot vedení senzitivními nervy byly použity ke zpracování pouze hodnoty rychlosti a amplitudy vedení n. suralis.

U 61,1 % (22/36) probandů byla zaznamenána přítomnost periferní neuropatie elektromyograficky pomocí NCS na ≥ 2 nervech, celkový počet abnormalit u skupiny probandů s VIPN dle NCS byl 81. Průměrně byl počet zaznamenaných abnormalit u probandů s přítomností periferní neuropatie na 3,4 nervech (SD $\pm 1,5$), medián 3 nervy. Nejčastěji byla abnormalita zaznamenána u n. ulnaris sinister (16/81) a n. peroneus sinister (15/81). Nejméně abnormalit bylo zaznamenáno na n. medianus sinister (1/81) a vůbec žádná abnormalita nebyla zaznamenána na n. suralis sinister. Výsledky zaznamenaných odchylek u probandů s počtem abnormalit dle NCS ≥ 2 nervech a tedy VIPN dle norem Ryan jsou uvedeny v grafu 9 a tabulce 2.

U probandů s přítomností neuropatie dle NCS byly nejčastějšími abnormalitami snížení amplitudy CMAP motorických vláken. Konkrétně nejčastěji byla snížena amplituda CMAP u n. tibialis dexter a sinister, n. peroneus sinister – všechny CMAP 12/81 (14,8 %). Následovalo snížení amplitudy CMAP u n. ulnaris sinister 11/81 (13,6 %). Rychlost vedení nervem bylo sníženo nejčastěji u n. ulnaris sinister 5/81 (6,2 %).



Graf 9. Výsledky nervové kondukční studie

Abnormality NCS		
Počet probandů s abnormalitou NCS ≥ 2 nervech	22 (61,1 %)	
Počet abnormalit u probandů s NCS nálezem na ≥ 2 nervech	81	
Motorické nervy	AMP [mV]	CV [m/s]
n. tibialis dx.	12 (14,8 %)	
n. tibialis sin.	12 (14,8 %)	1 (1,2 %)
n. peroneus dx.	4 (4,9 %)	1 (1,2 %)
n. peroneus sin.	12 (14,8 %)	3 (3,7 %)
n. medianus dx.	9 (11,1 %)	
n. medianus sin.	1 (1,2 %)	
n. ulnaris dx.	7 (8,6 %)	1 (1,2 %)
n. ulnaris sin.	11 (13,6 %)	5 (6,2 %)
Senzitivní nervy	AMP [mV]	CV [m/s]
n. suralis dx.		2 (2,5 %)
n. suralis sin.		

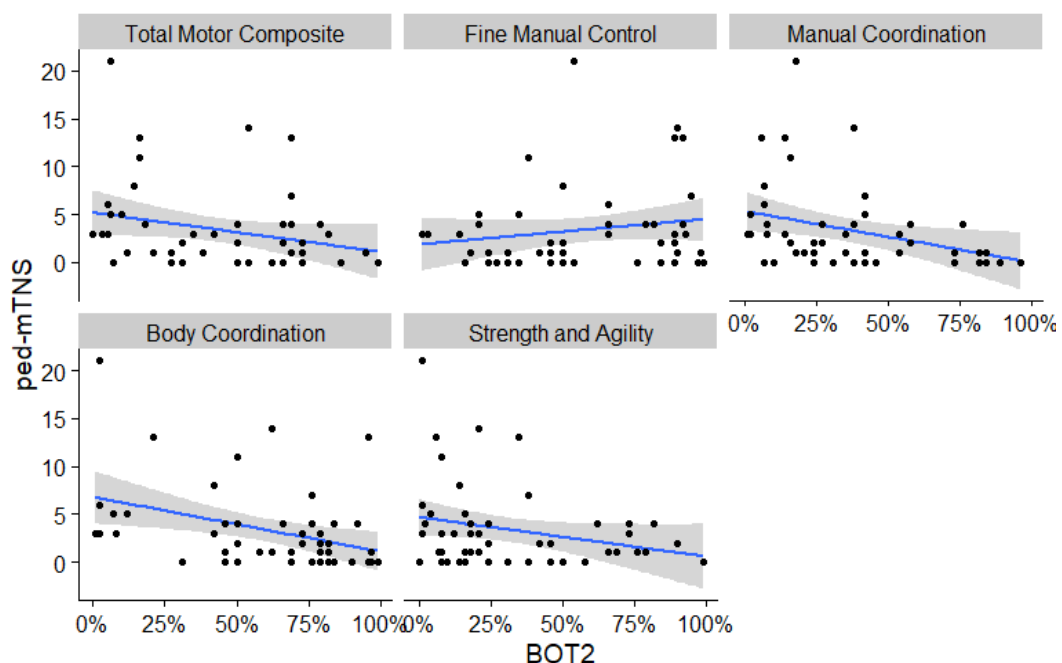
Tabulka 2. Abnormality jednotlivých nervů nervové kondukční studie

4.6 Testování vedlejších hypotéz

4.6.1 Vedlejší hypotéza č. 1

VH₀: Pacienti se závažnějším VIPN dle skóre Ped-mTNS nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti s menší VIPN dle skóre Ped-mTNS.

Z grafu 10 vyplývá, že většina subskóre BOT-2 má negativní korelaci s Ped-mTNS, s výjimkou subtestu jemné motoriky, kde pozorujeme pozitivní korelaci. V grafu 10 je jedna tečka jeden pacient, graf je proložen lineárním trendem – modrá čára a souvisejícím 95% konfidenčním intervalem (CI) – šedivý pruh.



Graf 10. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition a the Pediatric-modified Total Neuropathy Score

Výsledky P-hodnot uvádíme po korekci na násobné porovnání Holmovou metodou. Dle jejich výsledků můžeme s jistou mírou jistoty tvrdit, že nárůst hodnot subskóre manuální koordinace a koordinace těla je asociován s poklesem Ped-mTNS. Celkově lze říci, že v námi testované populaci, měří BOT-2 a Ped-mTNS alespoň mírně překrývající aspekty neuropatie, ale překryv není příliš silný.

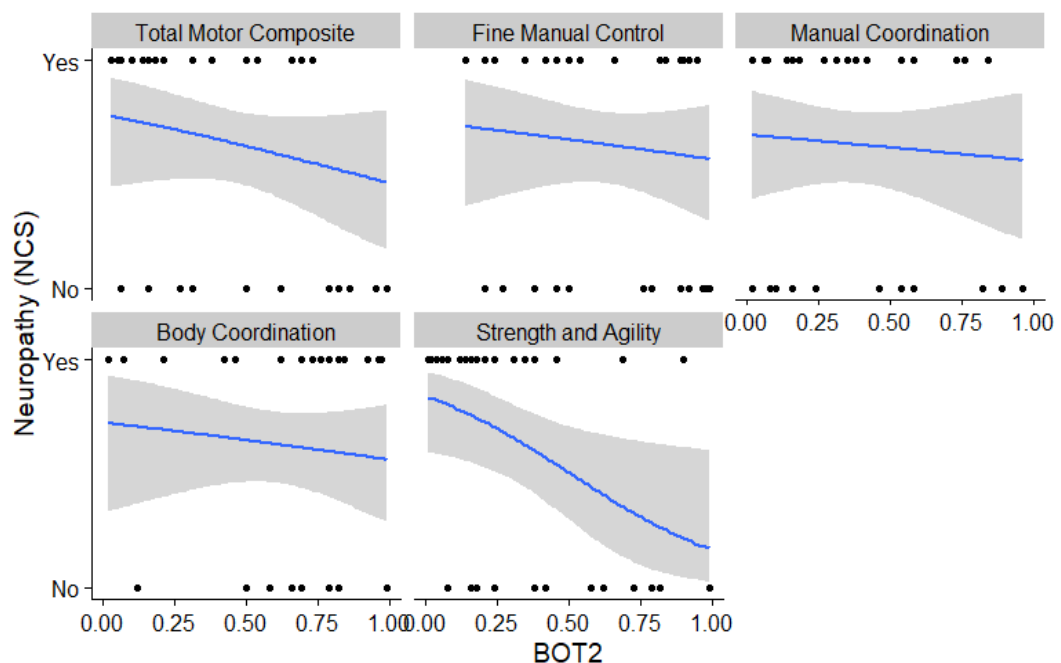
Skóre BOT-2	Anova p Ped-mTNS	95% CI
Celkové skóre	0,14	(0,78; 1,01)
Jemná motorika	0,18	(0,96; 1,24)
Manuální koordinace	0,02	(0,69; 0,92)
Koordinace těla	0,05	(0,77; 0,97)
Síla a obratnost	0,14	(0,77; 0,99)

Tabulka 3. Výsledky přizpůsobení negativního binomického modelu pro závislost Ped-mTNS na skóre BOT-2, 95% CI je pro multiplikativní změnu středního Ped-mTNS, pokud se dílčí skóre BOT2 změní o 10 percentilů

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu VH_0 , která říká, že pacienti se závažnějším VIPN dle skóre Ped-mTNS nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti s menší VIPN dle skóre Ped-mTNS.

4.6.2 Vedlejší hypotéza č. 2

VH_0 : Pacienti s VIPN dle NCS nemají nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti bez VIPN dle NCS.



Graf 11. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition a nervové kondukční studie

Z grafu 11 vyplývá, že probandi s vyšším skóre BOT-2 u všech subskóre mají v průměru nižší pravděpodobnost neuropatie dle NCS. Dle výsledků P-hodnot lze tento trend konstatovat jasněji pouze pro subskóre síly a obratnosti.

Skóre BOT-2	Anova p NCS	95% CI
Celkové skóre	1	(0,68; 1,12)
Jemná motorika	1	(0,71; 1,2)
Manuální koordinace	1	(0,74; 1,2)
Koordinace těla	1	(0,71; 1,18)
Síla a obratnost	0,08	(0,52; 0,94)

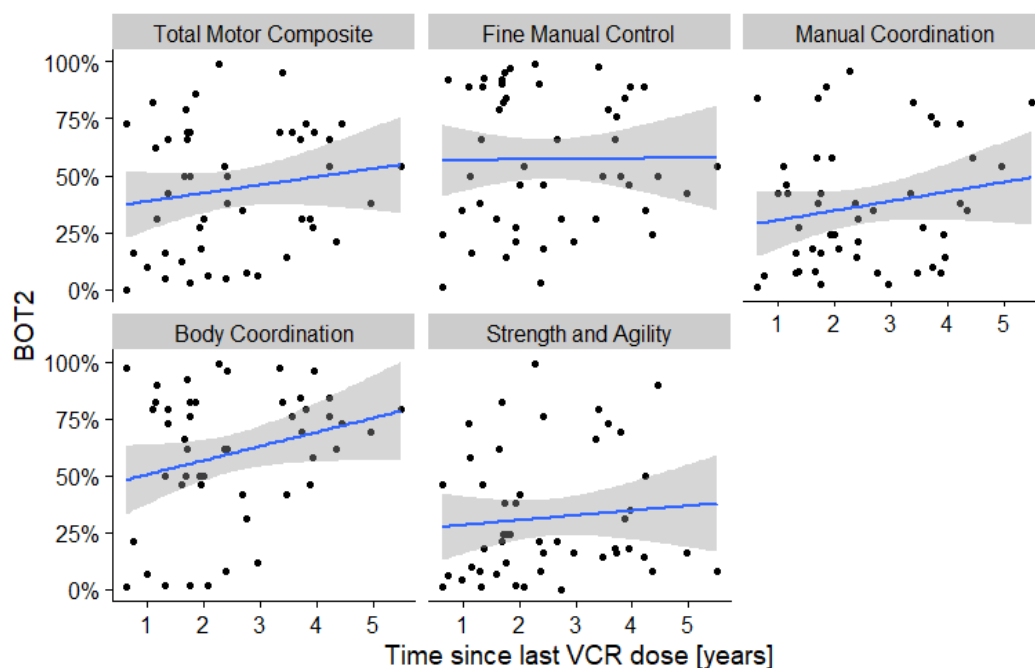
Tabulka 4. Výsledky logistické regrese pro závislost neuropatie dle NCS na jednotlivých subskóre BOT-2, 95% CI je pro *odds ratio* (poměr šancí) pokud by se subskóre zvýšilo o 10 procentilů

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu VH_0 , která říká, že pacienti s přítomností VIPN dle NCS nemají nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti bez VIPN dle NCS.

4.6.3 Vedlejší hypotéza č. 3

VH_0 : Pacienti, u kterých uplynula delší doba od poslední dávky VCR, nevykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, u kterých uplynula kratší doba od ukončení léčby.

Z grafu 12 vyplývá, že data nejsou konzistentní a nevidíme žádnou přesvědčivou asociaci mezi BOT-2 výsledky a časem od ukončení podávání VCR.



Graf 12. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na době od poslední dávky vinkristinu

Skóre BOT-2	Anova p doba od posledního VCR	95% CI
Celkové skóre	0,81	(-0,03; 0,1)
Jemná motorika	1	(-0,07; 0,07)
Manuální koordinace	0,76	(-0,02; 0,1)
Koordinace těla	0,31	(0; 0,13)
Síla a obratnost	1	(-0,04; 0,08)

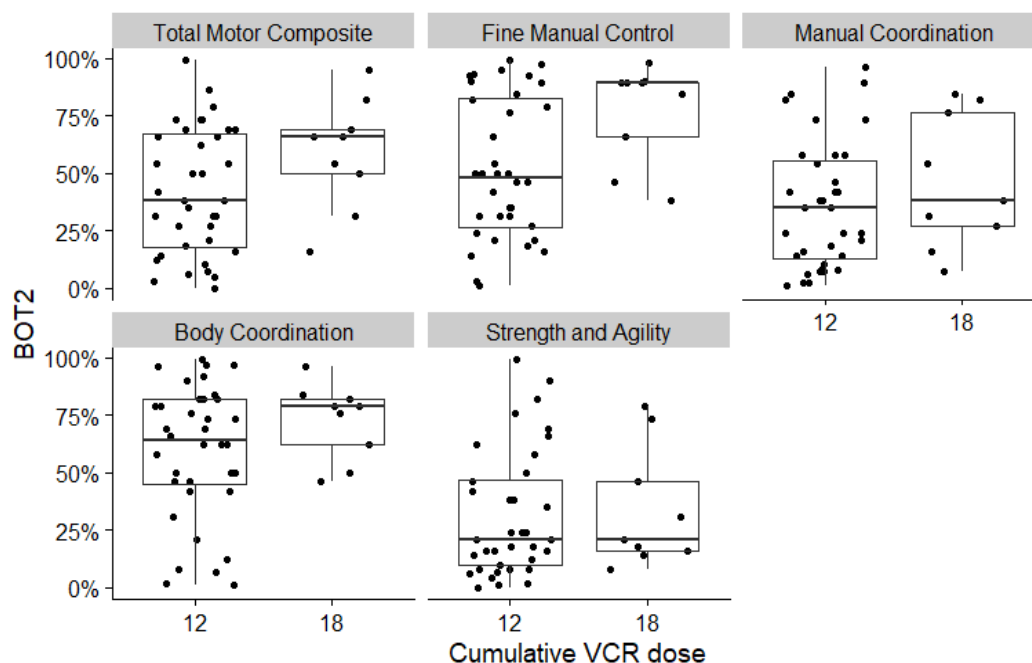
Tabulka 5. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na době od poslední dávky vinkristinu, 95% CI je pro změnu v BOT-2 asociovanou s navýšením doby od poslední dávky o 1 rok

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu VH_0 , která říká, že pacienti, u kterých uplynula delší doba od poslední dávky VCR, nevykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, u kterých uplynula kratší doba od ukončení léčby.

4.6.4 Vedlejší hypotéza č. 4

VH_0 : Pacienti s větší kumulativní dávkou VCR nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2.

Z grafu 13 vyplývá, že nemůžeme konstatovat jasně silný trend ve výsledcích BOT-2 u pacientů s rozdílnou kumulativní dávkou VCR. Můžeme konstatovat trend, že pacienti s vyšší kumulativní dávkou VCR mají vyšší skóre BOT-2. U výsledků subskóre jemné motoriky můžeme konstatovat největší rozdíl v průměrném skóre ve skupinách pacientů s kumulativní dávkou 12 mg/m² a 18 mg/m² – výsledky konfidenčního intervalu v tabulce 6.



Graf 13. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na kumulativní dávce vinkristinu

Skóre BOT-2	Anova p kumulativní dávka VCR	95% CI
Celkové skóre	0,35	(-0,03; 0,37)
Jemná motorika	0,1	(0,04; 0,46)
Manuální koordinace	0,64	(-0,1; 0,31)
Koordinace těla	0,56	(-0,06; 0,33)
Síla a obratnost	0,8	(-0,17; 0,23)

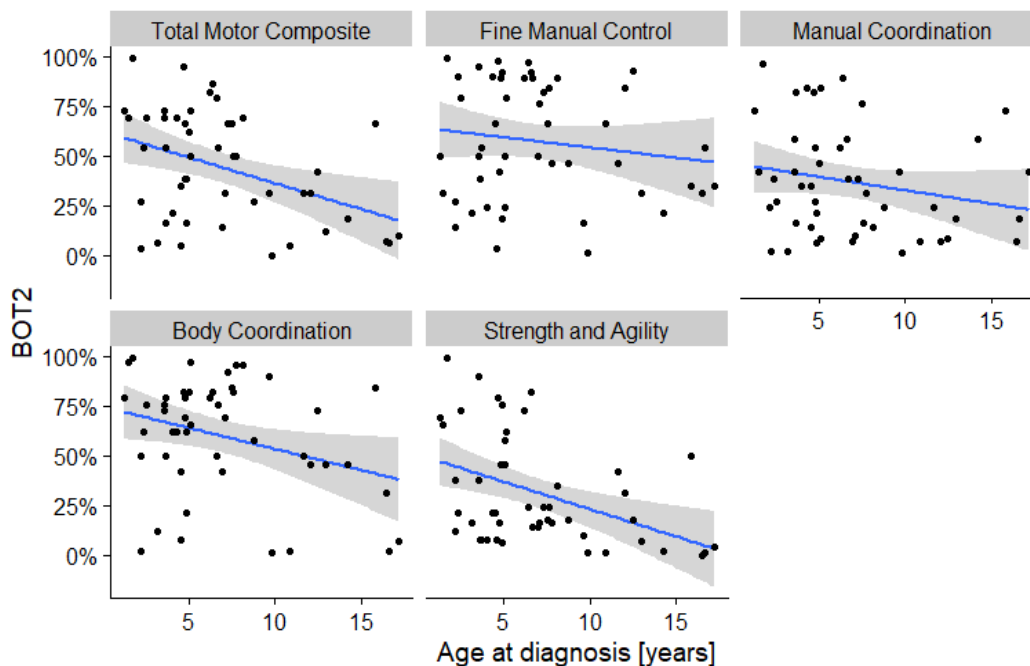
Tabulka 6. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na kumulativní dávce vinkristinu, 95% CI je pro změnu v BOT-2 asociovanou s navýšením dávky z 12 na 18 mg/m²

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu VH_0 , která říká, že pacienti s větší kumulativní dávkou VCR nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2.

4.6.5 Vedlejší hypotéza č. 5

VH₀: : Pacienti s nižším kalendářním věkem v době diagnózy nevykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, kteří byli diagnostikováni v pozdějším věku.

Z grafu 14 vyplývá, že skóre BOT-2 je v průměru negativně korelováno s věkem v době diagnózy. Silně průkazné je toto tvrzení, na základě P-hodnot v tabulce 7, pro výsledky celkového skóre BOT-2 a subskóre síly a obratnosti.



Graf 14. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na věku v době diagnózy

Skóre BOT-2	Anova p věk v době diagnózy	95% CI
Celkové skóre	0,01	(-0,04; -0,01)
Jemná motorika	0,3	(-0,03; 0,01)
Manuální koordinace	0,28	(-0,03; 0)
Koordinace těla	0,07	(-0,04; 0)
Síla a obratnost	< 0,01	(-0,04; -0,01)

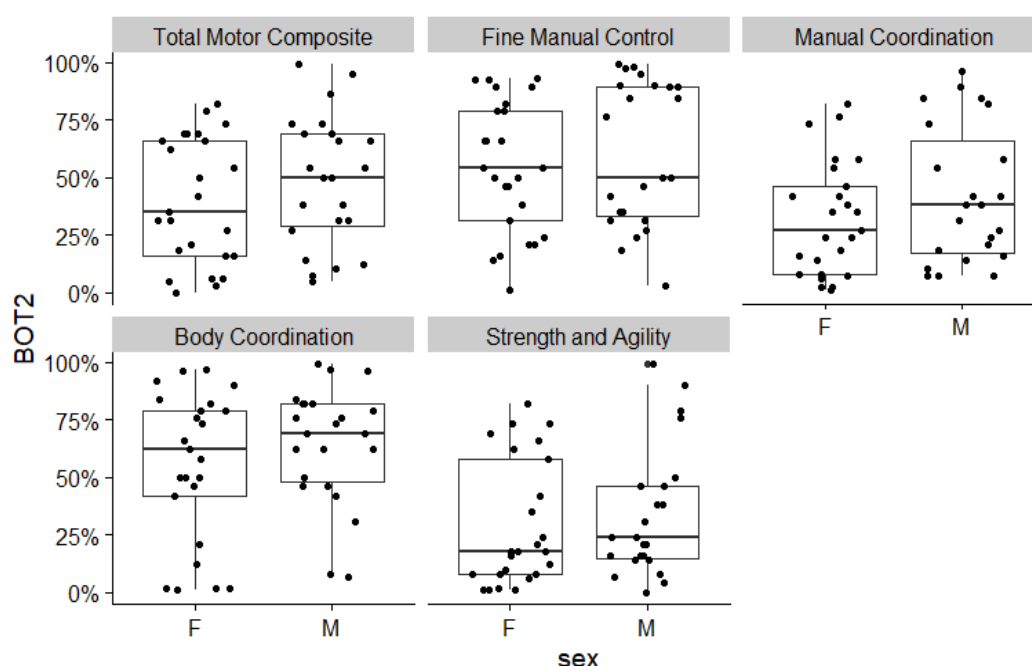
Tabulka 7. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na věku v době diagnózy, 95% CI je pro změnu v BOT-2 asociovanou s o 1 rok vyšším věkem v době diagnózy

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu VH_0 , která říká, že pacienti s nižším kalendářním věkem v době diagnózy nevykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, kteří byli diagnostikováni v pozdějším věku.

4.6.6 Vedlejší hypotéza č. 6

VH_0 : Na výsledky celkového skóre BOT-2 testu nemá pohlaví signifikantní vliv.

Z grafu 15 vyplývá, že rozdíl výsledků skóre BOT-2 není významně rozdílný mezi ženami a muži. Zároveň vidíme, že muži mají průměrně vyšší výsledky BOT-2, kromě subtestu jemné motoriky.



Graf 15. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na pohlaví

Skóre BOT-2	Anova p pohlaví	95% CI
Celkové skóre	1	(-0,07; 0,24)
Jemná motorika	1	(-0,11; 0,23)
Manuální koordinace	1	(-0,05; 0,25)
Koordinace těla	1	(-0,08; 0,25)
Síla a obratnost	1	(-0,11; 0,2)

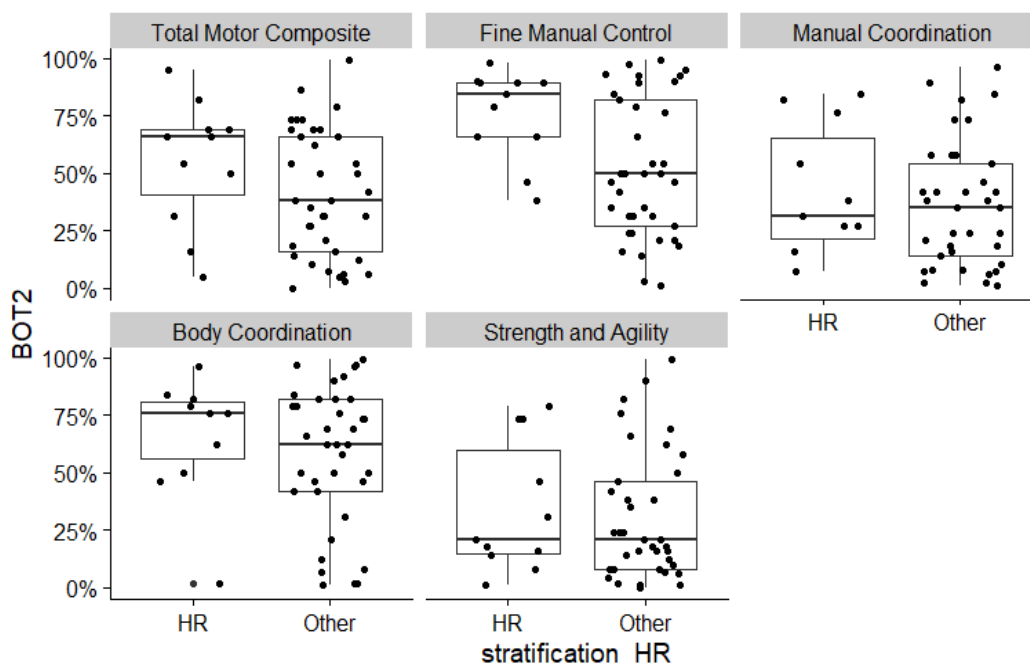
Tabulka 8. Výsledky lineární regrese závislost skóre BOT-2 na pohlaví, 95% CI je pro průměrný rozdíl v BOT-2 mezi muži a ženami.

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu VH_0 , která říká, že na výsledky celkového skóre BOT-2 testu nemá pohlaví signifikantní vliv.

4.6.7 Vedlejší hypotéza č. 7

VH_0 : Pacienti ze skupiny *high-risk* nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2 v porovnání s ostatními skupinami pacientů.

Z grafu 16 vyplývá, že pacienti ze skupiny HR mají spíše tendenci k většímu BOT-2, ale žádný z výsledků není dostatečně průkazný na standardní hladině spolehlivosti pro hodnotu $p < 0,05$ – konkrétně v tabulce 9.



Graf 16. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na stratifikaci pacientů

Skóre BOT-2	Anova p stratifikace	95% CI
Celkové skóre	0,55	(-0,05; 0,33)
Jemná motorika	0,06	(0,05; 0,43)
Manuální koordinace	1	(-0,13; 0,24)
Koordinace těla	1	(-0,11; 0,28)
Síla a obratnost	1	(-0,15; 0,23)

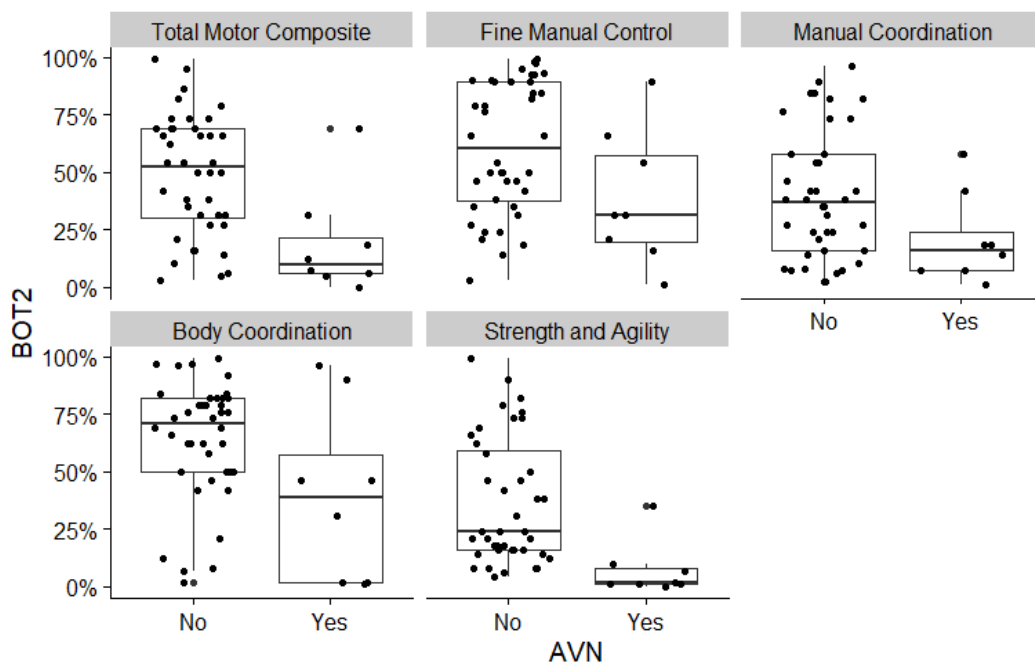
Tabulka 9. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na stratifikaci (binarizované), 95% CI je pro průměrný rozdíl v BOT-2 mezi HR a ostatními skupinami (*Other*) - tj. pozitivní hodnota znamená HR má vyšší BOT-2 než ostatní skupiny

Závěr: přijímáme nulovou hypotézu VH_0 , která říká, že pacienti ze skupiny *high-risk* nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2 v porovnání s ostatními skupinami pacientů.

4.6.8 Vedlejší hypotéza č. 8

VH_0 : Pacienti, kterým byla v průběhu léčby diagnostikována avaskulární nekróza, nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2.

Z grafu 17 vyplývá, že při rozřazení výsledků dle přítomnosti AVN vidíme o něco nižší hodnoty pro pacienty s AVN. Díky malému vzorku to není pro všechna subskóre zcela průkazné, ale u všech subskóre můžeme s velkou mírou jistoty vyloučit jakýkoli znatelný nárůst BOT-2 při AVN. Statisticky významné, dle P-hodnot v tabulce 10, jsou výsledky skóre u celkového skóre BOT-2 a u subtestu síly a obratnosti.



Graf 17. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na přítomnosti avaskulární nekrózy

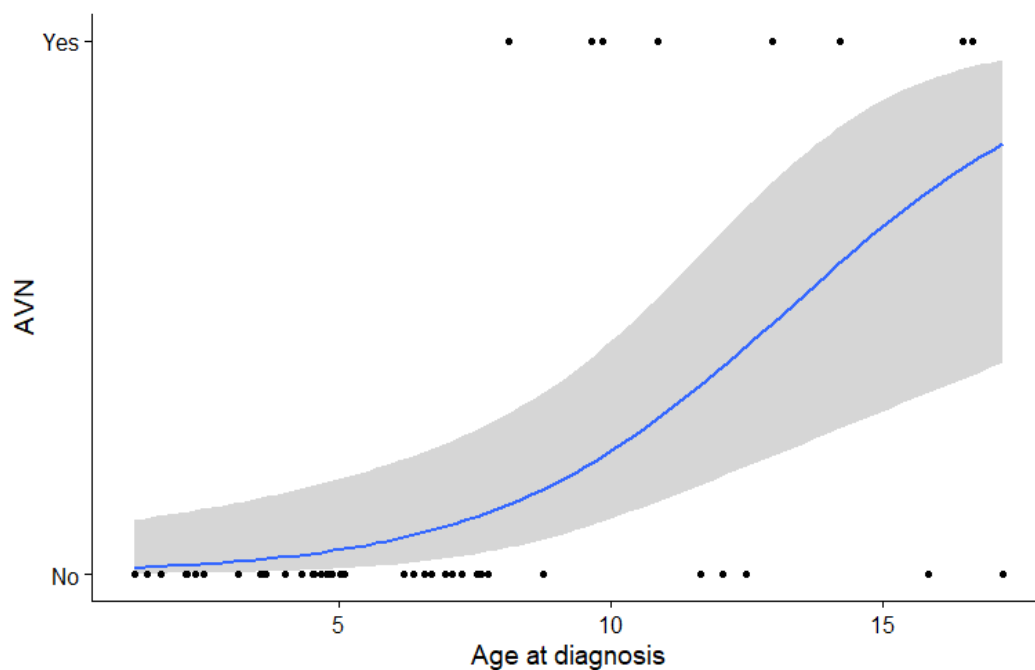
Skóre BOT-2	Anova p přítomnost AVN	95% CI
Celkové skóre	0,01	(-0,5; -0,11)
Jemná motorika	0,09	(-0,44; 0)
Manuální koordinace	0,09	(-0,39; 0,01)
Koordinace těla	0,07	(-0,46; -0,03)
Síla a obratnost	0,01	(-0,49; -0,1)

Tabulka 10. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na přítomnosti avaskulární nekrózy (AVN), 95% CI je pro změnu v BOT-2 v AVN skupině ve srovnání se skupinou bez AVN

Závěr: zamítáme nulovou hypotézu VH_0 a přijímáme alternativní hypotézu VH_A , která říká, že pacienti, kterým byla v průběhu léčby diagnostikována avaskulární nekróza, vykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2.

4.6.9 Vedlejší hypotéza č. 9

H_0 : Pacienti, u kterých byla ALL diagnostikována v kalendářním věku později, nevykazují signifikantně častěji přítomnost avaskulární nekrózy.



Graf 18. Výsledky závislosti přítomnosti avaskulární nekrózy na věku v době diagnózy ALL

Z grafu 18 vyplývá, že můžeme pozorovat silnou asociaci mezi projevem AVN a věkem v době diagnózy pacientů. Toto tvrzení lze kvantifikovat P-hodnotou, která v našem vzorku probandů byla $P=0,00013$.

Závěr: zamítáme nulovou hypotézu VH_0 a přijímáme alternativní hypotézu VH_A , která říká, že pacienti, u kterých byla ALL diagnostikována v kalendářním věku později, vykazují signifikantně častěji přítomnost avaskulární nekrózy.

5 DISKUZE

5.1 Diskuze k výsledkům the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition

Prvním cílem této studie bylo zhodnotit motorické dovednosti pediatrických pacientů po dokončení léčby ALL pomocí BOT-2. Výsledky hypotézy č. 1 říkají, že pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší celkové skóre BOT-2 v porovnání s normativními daty zdravé populace, kdy $P=0,14$. Výsledek se částečně shoduje s výsledky studie Ramchandren et al. (2009), kteří uvádí, že při testování krátkou formou BOT-2 byl výsledek motorických dovedností nižší pouze u 2 chlapců a u žádné z dívek z celkového počtu 37 testovaných probandů.

Dále lze výsledky studie interpretovat rozdělením do kategorií dle výsledků percentilů, které říkají, že celkové skóre motoriky probandů s ALL bylo nejčastěji průměrné a to v 69 %. Podprůměrné výsledky byly zaznamenány u 23 % probandů a velmi podprůměrné u 2 % probandů. Tay et al. (2017) ve své studii uvádí, že u 13 % probandů bylo zaznamenáno podprůměrné a velmi podprůměrné celkové skóre BOT-2 SF.

Můžeme zde podotknout fakt, že při zpracování statistické analýzy jsme zjistili, že některé percentily se opakovaly častěji než ostatní. Tento jev je překvapivý, jelikož při rovnoměrném rozložení výsledků bychom očekávali, že opakování jednotlivých percentilů bude vzácné.

Výsledek celkového skóre BOT-2 není v souladu s našimi domněnkami před zahájením studie. Z důvodu dlouhé a náročné léčby, podávání VCR a glukokortikoidů, fyzické inaktivitě jsme očekávali nižší úroveň motorických dovedností námi měřených probandů v porovnání s referenční zdravou skupinou. Probandi byli v době měření průměrně 2,5 roku od poslední dávky VCR a průměrně 1,3 roku od konce udržovací léčby. Předpokládali jsme, že doba od ukončení léčby může mít vliv na úpravu získaného motorického deficitu, ale výsledky vedlejší hypotézy č. 3 tento předpoklad vyvrátily.

Výsledky motorického testu nemusí být silně relevantní pro pochopení motorických deficitů a potřeb jedince v rámci aktivit běžného denního života.

5.2.1 Jemná motorika

Při testování hypotézy č. 2 jsme došli k závěru, že pacienti s ALL nevykazují signifikantně horší subskóre BOT-2 v subtestu jemná motorika v porovnání s normativními daty zdravé populace, kdy $P=0,15$.

Tyto výsledky můžeme interpretovat rozdělením do kategorií, kdy průměrného skóre dosáhli probandi v 60 %. Podprůměrné výsledky byly vyhodnoceny u 6 % a velmi podprůměrné u 2 % probandů. Naopak nadprůměrných výsledků dosáhlo 27 % probandů. Tento výsledek se neshoduje s výsledky studie dle Hanna et al. (2020), kteří uvádí, že u pacientů s ALL byla významně snížena schopnost jemné motoriky ($P < 0.00001$) dle BOT-2 kompletní formy v porovnání s normativním vzorkem dětí. Stejně tak Goebel et al. (2019) sledovali sníženou schopnost jemné motoriky u ALL pacientů.

Výsledky se naopak shodují se studií Hartman et al. (2007), kteří neshledali významný deficit v rychlosti a kvalitě psaní u pacientů s různým typem nádoru ≤ 1 rok od ukončení léčby v porovnání se zdravou referenční skupinou.

5.2.2 Síla a obratnost

V rámci testování hypotézy č. 3 jsme došli k závěru, že pacienti s ALL vykazují signifikantně významné horší subskóre BOT-2 v subtestu Síla a obratnost, kdy $P=0,00005$, v porovnání se zdravou referenční populací. Výsledky v jednotlivých kategoriích tomuto trendu odpovídají, jelikož probandi nejčastěji ze všech testovaných subtestů dosáhli podprůměrného skóre a to v 31 % a velmi podprůměrného v 10 % probandů. Průměrného skóre v tomto subtestu probandi dosáhli v 54 %.

Tyto výsledky nejsou překvapující vzhledem k inaktivitě pacientů v průběhu léčby a také podávání glukokortikoidů. Zároveň si uvědomujeme, že tento subtest se provádí jako poslední ze všech a mohlo u některých, zejména mladších probandů, dojít ke snížení pozornosti a zvýšené únavě. S některými z těchto tvrzení nekoreluje výsledek studie Hung et al. (2017), kteří zjišťovali, zda míra fyzické aktivity (hodnoceno pomocí aktivity *the Physical Activity Questionnaire for Older Children*) u dětí po léčbě ALL souvisí s motorickým výkonem a funkcemi dle BOT-2. Míra fyzické aktivity dle výsledků Hung et al. (2017) nekoreluje s motorickým výkonem dle BOT-2 a kondicí dle 6MWT.

5.2.3 Manuální koordinace

V subtestu manuální koordinace dosáhli probandi nejčastěji průměrných výsledků a to v 60 %. Statisticky jsou však probandi významně horší v porovnání s normativním

vzorkem dětí, kdy $P=0,002$. Horších výsledků celkového skóre i jednotlivých subtestů BOT-2 SF dosahovali probandi ve studii Yildiz Kabak et al. (2021), kteří navíc prováděli Devíti-kolíkový test, jehož skóre taktéž vyšlo hůře v porovnání se zdravou skupinou kontrol. Je nutno dodat, že Yildiz Kabak et al. (2021) ve své studii testovali pacienty v průběhu udržovací a konsolidační léčby.

5.2.4 Koordinace těla

Výsledky subtestu koordinace těla byly průměrné u 65 % probandů. Nadprůměrných výsledků dosáhlo 17 % probandů a velmi nadprůměrných výsledků dosáhlo 2 % probandů. Tyto lepší výsledky v porovnání se skupinou referenční populace můžeme považovat za statisticky významné na hladině $P=0,01$. Vzhledem k jednotlivým úkolům v tomto subtestu, může mít na výsledky vliv pohybová aktivita, které se děti volnočasově věnují.

Van Brussel et al. (2009) ve své studii uvádí, že pacienti s ALL vykazovali horší výsledky koordinace horních končetin v míčových dovednostech pomocí m-ABC v době 5 až 6 let od ukončení léčby. Vzhledem k dobré validitě BOT-2 a MABC-2 dle Wang et al. (2012) můžeme tyto výsledky považovat za relevantní.

5.2 Diskuze k výsledkům the Pediatric-modified Total Neuropathy Score

Klinické hodnocení VIPN pomocí Ped-mTNS bylo provedeno u 49 probandů. Průměrné skóre Ped-mTNS bylo 3,4 bodu ($SD \pm 4,3$), medián 2 body. VIPN dle Ped-mTNS byla přítomna u 20,4 % probandů, probandů bez přítomnosti VIPN dle Ped-mTNS bylo 79,6 %.

Testování CIPN pomocí Ped-mTNS je validní a reliabilní dle studie Gilchrist & Tanner (2013). Avšak je nutné dodat, že skupina probandů ze studie Gilchrist & Tanner (2013) nebyli jen pacienti s ALL, ale také pacienti s diagnózou solidního tumoru a lymfomem.

Zásadní limitací pro tvrzení signifikantních výsledků naší studie považujeme fakt, že měření dat prováděné Mgr. Bořilovou nezahrnovalo vyšetření vibračního čítí pomocí Biothesiometru a výsledky tímto faktem mohou být zkresleny.

Výsledky shrnující závislost Ped-mTNS a NCS ukazují, že tyto dvě měření mezi sebou pozitivně korelují, tedy že vysoké Ped-mTNS je pravděpodobně asociováno s častější neuropatií dle NCS, kdy $P=0,09$. Tento závěr nelze považovat za silný trend pro

nízký počet probandů. Průřezová studie dle Lieber et al. (2018) hodnotila míru toxicity nervových vláken u pediatrických pacientů po léčbě ALL pomocí redukované formy Ped-mTNS a NCS, avšak ve studii neuvádí vzájemnou korelaci těchto dvou vyšetření.

Při vyšetření jsme pozorovali ne vždy zcela jasné porozumění otázkám a s tím související do jisté míry nejisté odpovědi, zejména u mladších dětí.

5.3 Diskuze k výsledkům nervové kondukční studie

Nervové kondukční studie byly provedeny u 36 probandů. U 61% probandů byla zaznamenána přítomnost periferní neuropatie elektromyograficky pomocí NCS na ≥ 2 nervech. U probandů s přítomností neuropatie dle NCS byly nejčastějšími abnormalitami snížení amplitudy CMAP motorických vláken. Čistě senzitivní neuropatie se neprokázala u žádného z vyšetřovaných probandů. Tento jev může být způsoben tím, že jsme v rámci hodnocení výsledků zkoumali pouze hodnoty vyšetření *n. suralis* a považujeme to za značnou limitaci studie. Zároveň můžeme poukázat na výsledky studií dle Courtemanche et al. (2015) a Yildiz et al. (2016), kteří uvádí častější motorické příznaky VIPN u pacientů v průběhu léčby.

Dále je nutné poukázat na rozdílnou definici VIPN dle různých norem a to jak v pediatrické, tak dospělé populaci. Ve výsledku se tak může výskyt VIPN mezi studii lišit. Například Tay et al. (2017) udává výskyt motorických odchylek při vyšetření NCS pouze u 18,8% probandů, avšak musíme zmínit, že při hodnocení výsledků v této studii vycházeli z norem pro dospělou populaci.

5.4 Diskuze k vedlejším hypotézám

Testování vedlejší hypotézy č. 1 ukázalo, že pacienti se závažnějším VIPN dle skóre Ped-mTNS nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2, než pacienti s menším VIPN dle skóre Ped-mTNS. Konkrétněji naše studie ukazuje, že většina subskóre BOT-2 má negativní korelaci s Ped-mTNS, s výjimkou subtestu Fine Manual Control, kde pozorujeme pozitivní korelaci. Dále dle výsledků P-hodnot můžeme s jistou mírou jistoty tvrdit, že nárůst hodnot subskóre manuální koordinace ($p=0,02$) a koordinace těla ($p=0,05$) je asociován s poklesem Ped-mTNS. Ve studii Gilchrist & Tanner (2013) uvádí negativní korelaci skóre Ped-mTNS se subtesty rovnováhy a manuální zručnosti BOT-2 ($p < 0,001$).

Výsledky vedlejší hypotézy č. 2 ukazují, že vyšší skóre BOT-2 má u všech subskóre v průměru nižší pravděpodobnost neuropatie dle NCS. Toto tvrzení můžeme

jasněji konstatovat pouze pro subtest síly a obratnosti, kdy $p=0,08$. Tento trend není překvapující a shoduje se s výsledky studie dle Tay et al. (2017), kteří uvádí, že neprokázali souvislost mezi celkovým skóre BOT-2 SF a pacienty s VIPN a bez VIPN dle NCS.

Výsledky vedlejší hypotézy č. 3 ukazují, že pacienti, u kterých uplynula delší doba od poslední dávky VCR, nevykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, u kterých uplynula kratší doba od ukončení léčby.

Tomuto výsledku neodpovídá studie dle Ramchandren et al. (2009), kteří uvádí, že při testování motoriky byla pozorována negativní lineární souvislost mezi dobou od ukončení léčby a BOT-2 SF výsledky. Můžeme zde upozornit i na výsledek studie dle Lieber et al. (2018), jež uvádí, že v jejich souboru probandů po léčbě ALL nebyla prokázána korelace rozvoje CIPN a intervalem od ukončení chemoterapie.

Výsledky vedlejší hypotézy č. 4 ukazují, že pacienti s větší kumulativní dávkou VCR nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2. Můžeme konstatovat překvapivý trend, že pacienti s vyšší kumulativní dávkou VCR mají vyšší skóre BOT-2. U výsledků subskóre jemné motoriky můžeme konstatovat největší rozdíl ve skupinách pacientů s kumulativní dávkou 12 mg/m² a 18 mg/m². Zde můžeme zmínit výsledky studie Courtemanche et al. (2015) a Smith et al. (2013), kteří uvádí, že přítomnost VIPN byla u pacientů s ALL již při kumulativní dávce VCR 4,3 mg/ m².

Výsledky studie dle Hanna et al., 2020 uvádí, že nebyla prokázána signifikantní korelace mezi odlišnými kumulativními dávkami chemoterapeutik a žádným z provedených subtestů jemné motoriky ($P > 0.05$). Ke stejnému závěru došli i ve studii Ramchandren et al. (2009).

Výsledky vedlejší hypotézy č. 5 ukazují, že pacienti s nižším kalendářním věkem v době diagnózy nevykazují signifikantně vyšší celkové skóre BOT-2 v porovnání se skupinou pacientů, kteří byli diagnostikováni v pozdějším věku. Naopak můžeme pozorovat, že starší pacienti měli horší výsledky skóre BOT-2. Tento trend si vysvětlujeme častějším projevem AVN u starších pacientů. Výsledky studie De Luca et al. (2013) uvádějí, že nebyla zjištěna žádná souvislost mezi výsledky BOT-2 a věkem v době stanovení diagnózy.

Výsledky vedlejší hypotézy č. 6 ukazují, že na celkové skóre BOT-2, ani jiný ze subtestů, nemá pohlaví signifikantní vliv. Tento trend nás nepřekvapil. Zároveň z výsledků můžeme konstatovat, že muži mají průměrně vyšší výsledky BOT-2, kromě subtestu jemné motoriky. Výsledky naší studie jsou v souladu se studiemi dle De Luca

et al. (2013), naopak nekoreluje s výsledky studie dle Ramchandren et al. (2009), kde výsledky ukazují, že dívky dosahovaly průměrně vyšších skóre BOT-2 SF.

Výsledky vedlejší hypotézy č. 7 ukazují, že pacienti ze skupiny *high-risk* nevykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2 v porovnání s ostatními skupinami pacientů. Zároveň z grafického zobrazení výsledků a vyplývá, že pacienti ze skupiny HR mají spíše tendenci k většímu BOT-2, ale žádný z výsledků není dostatečně průkazný na standardní hladině spolehlivosti pro hodnotu $P < 0,05$. Tay et al. (2017) ve své studii uvádí, že probandi, kteří byli zařazeni do skupin *intermediate* nebo *high-risk* stratifikace ramena léčby měli vyšší riziko rozvoje VIPN dle TNSc. Naopak nebyla prokázána souvislost VIPN s motorickým deficitem (Tay et al., 2017).

Výsledky vedlejší hypotézy č. 8 ukazují, že pacienti, kterým byla v průběhu léčby diagnostikována avaskulární nekróza, vykazují signifikantně nižší celkové skóre BOT-2. Statisticky významné jsou výsledky u celkového skóre ($P=0,01$) a u subtestu síly a obratnosti ($P= 0,01$). Tyto výsledky nejsou vzhledem k pohybové disabilitě (Den Hoed et al., 2015) spojené s léčebným režimem AVN překvapující.

Výsledky vedlejší hypotézy č. 9 prokazují, že pacienti, u kterých byla ALL diagnostikována v kalendářním věku později, vykazují signifikantně častěji přítomnost avaskulární nekrózy. Toto tvrzení lze kvantifikovat P-hodnotou, která v našem vzorku probandů byla $p=0,00013$. Tento výsledek se shoduje se studií Mattano et al. (2000), kteří uvádí, že pacienti s ALL mezi 10. a 20. rokem života mají signifikantně vyšší riziko pro rozvoj AVN. Lackner et al. (2005) uvádí výsledky své studie, kdy závěry ukazují, že pacienti starší 10 let měli významně vyšší riziko manifestace AVN. Navíc studie upozorňuje na vliv léčby kortikosteroidy a na to, že včasná intervence může zapříčinit závažnější morbiditu AVN (Lackner et al., 2005).

ZÁVĚR

Cílem práce bylo zhodnotit motorické dovednosti pediatrických pacientů po dokončené léčbě akutní lymfoblastické leukémie. Výsledky ukazují, že pacienti s ALL nejsou signifikantně horší v celkovém skóre hodnocení motoriky pomocí BOT-2 oproti zdravé referenční populaci. Jednoznačně horší se jevílo subskóre BOT-2 v rámci subtestu síly a obratnosti v porovnání s referenční populací. Dále pacienti dosahovali signifikantně nižších subskóre BOT-2 v subtestu manuální koordinace, i když signifikantně méně průkazně než v subtestu síly a obratnosti. Statisticky významně lepších výsledků než referenční populace, dosahovali probandi v subtestu koordinace těla. Výsledky subtestu jemné motoriky nebyly u pacientů významně horší.

Výsledky naší studie poukázaly na následující vztahy. Není silná korelace mezi mírou VIPN a výsledky celkového skóre i jednotlivých subskóre BOT-2, a to při hodnocení VIPN dle NCS i Ped-mTNS. Dále pacienti s vyšší kumulativní dávkou VCR nemají horší celkové skóre ani žádné ze subskóre BOT-2. Pacienti, kteří jsou kratší dobu od ukončení léčby, nemají horší výsledky BOT-2. Pacienti s HR protokolem léčby, tedy pacienti s vyšší kumulativní dávkou VCR a tedy náročnější léčbou, nemají nižší celkové skóre ani žádné ze subskóre BOT-2.

Naopak výsledky prokázaly korelaci mezi AVN a BOT-2 výsledky v celkovém skóre i v jednotlivých subskóre. Taktéž výsledky ukázaly na korelaci, že u starších pacientů se vyskytuje častěji AVN.

V rámci této problematiky zůstává nezodpovězen vliv kortikoidní léčby na motorické výsledky. Dále není známo, proč pacienti v naší studii dosahovali signifikantně lepších výsledků v subtestu koordinace těla. Výsledky studie nám umožňují úvahu nad rehabilitačními cíli a intervencí, které by měly být u většiny pacientů nastaveny směrem k zvýšení svalové síly a zlepšení kondice.

REFERENČNÍ SEZNAM

AGGARWAL, Bharat B., Ajaikumar B. KUNNUMAKKARA, Kuzhuvilil B. HARIKUMAR, Shan R. GUPTA, Sheeja T. THARAKAN, Cemile KOCA, Sanjit DEY a Bokyoung SUNG, 2009. Signal Transducer and Activator of Transcription-3, Inflammation, and Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. **1171**(1), 59-76 [cit. 2022-03-12]. ISSN 00778923. Dostupné z: doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04911.x

ALDERFER, Melissa A., Neha NAVSARIA a Anne E. KAZAK, 2009. Family functioning and posttraumatic stress disorder in adolescent survivors of childhood cancer. *Journal of Family Psychology* [online]. **23**(5), 717-725 [cit. 2022-03-13]. ISSN 1939-1293. Dostupné z: doi:10.1037/a0015996

ARBER, Daniel A., Attilio ORAZI, Robert HASSERJIAN, et al., 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [online]. **127**(20), 2391-2405 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0006-4971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2016-03-643544

BAAS, Peter W., Anand N. RAO, Andrew J. MATAMOROS a Lanfranco LEO, 2016. Stability properties of neuronal microtubules. *Cytoskeleton* [online]. **73**(9), 442-460 [cit. 2022-03-12]. ISSN 19493584. Dostupné z: doi:10.1002/cm.21286

BAIN, B.J. a L. ESTCOURT, 2013. FAB Classification of Leukemia. *Brenner's Encyclopedia of Genetics* [online]. Elsevier, 2013, s. 5-7 [cit. 2022-03-05]. ISBN 9780080961569. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-374984-0.00515-5

BELL-KROTOSKI, Judith A., Elaine Ewing FESS, John H. FIGAROLA a Danell HILTZ, 1995. Threshold Detection and Semmes-Weinstein Monofilaments. *Journal of Hand Therapy* [online]. **8**(2), 155-162 [cit. 2022-03-13]. ISSN 08941130. Dostupné z: doi:10.1016/S0894-1130(12)80314-0

BONNEY, Emmanuel a Bouwien SMITS-ENGELSMAN, 2019. Movement Skill Assessment in Children: Overview and Recommendations for Research and Practice. *Current Developmental Disorders Reports* [online]. **6**(2), 67-77 [cit. 2022-04-07]. ISSN 2196-2987. Dostupné z: doi:10.1007/s40474-019-00160-2

BLAŽKOVÁ, Tereza, Marek BLATNÝ, Martin JELÍNEK, Veronika KOUTNÁ a Tomáš KEPÁK. Zvládání u dětí a dospívajících po léčbě onkologického onemocnění a jeho vztah k výskytu depresivní symptomatologie. *Československá psychologie* [online]. Praha: Institute of Psychology, Academy of Science, 2017, **61**(1), 43-83 [cit. 2022-03-14]. ISSN 0009-062X.

BRADLEY, W. G., 1994. Myotatic reflex scale. *Neurology* [online]. **44**(10), 1984-1984 [cit. 2022-03-13]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.44.10.1984-a

CANTA, Annalisa, Eleonora POZZI a Valentina CAROZZI, 2015. Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Toxics* [online]. **3**(2), 198-223 [cit. 2022-03-12]. ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics3020198

BRUININKS, Robert H., et al. *Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency: BOT-2*. Minneapolis, MN:: NCS Pearson/AGS, 2005.

CAVALETTI, Guido, Barbara FRIGENI, Francesca LANZANI, et al., 2007. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *Journal of the Peripheral Nervous System* [online]. **12**(3), 210-215 [cit. 2022-03-20]. ISSN 10859489. Dostupné z: doi:10.1111/j.1529-8027.2007.00141.x

- CAMPBELL, K. Suzanne, PALISANO, J. Robert, a MARGO, N. Orlin. *Physical therapy for children*. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2012. 4th ed. ISBN 978-1-4160-6626-2
- CELÁ, J. (2006). *Kapitoly z teorie výchovy*. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- COLOROSO, Barbara, 2008. *Krizové situace v rodině: jak pomoci dětem překonat smrt blízkého člověka, nemoc, rozvod a traumata adoptce*. V Praze: Ikar. ISBN 978-80-249-1027-7.
- CORNBLATH, D. R., V. CHAUDHRY, K. CARTER, D. LEE, M. SEYSEDADR, M. MIERNICKI a T. JOH, 1999. Total neuropathy score: Validation and reliability study. *Neurology* [online]. **53**(8), 1660-1660 [cit. 2022-03-20]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.53.8.1660
- COURTEMANCHE, Hélène, Armelle MAGOT, Yolaine OLLIVIER, Fanny RIALLAND, Laurene LECLAIR-VISONNEAU, Guillemette FAYET, Jean-Philippe CAMDESSANCHÉ a Yann PÉREON, 2015. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle & Nerve* [online]. **52**(6), 981-985 [cit. 2022-03-12]. ISSN 0148639X. Dostupné z: doi:10.1002/mus.24647
- CROM, William R., Siebold S.N. DE GRAAF, Timothy SYNOLD, et al., 1994. Pharmacokinetics of vincristine in children and adolescents with acute lymphocytic leukemia. *The Journal of Pediatrics* [online]. **125**(4), 642-649 [cit. 2022-03-12]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-3476(94)70027-3
- ČAPEK, J., ČAPKOVÁ, M. (2010). *Pozitivní výchova sourozenců v rodině: rádci pro rodiče a vychovatele*. Praha: Portál.
- DANYI, Pavel. *Pozdní následky onkologické léčby v dětském věku – potřeba multidisciplinární spolupráce*, 2009.
- DARRAH, Johanna; KEMBHAVI, Gayatri. *Theories of motor development*. 2022.
- DEITZ, Jean Crosetto, Deborah KARTIN a Kay KOPP, 2009. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics* [online]. **27**(4), 87-102 [cit. 2022-04-01]. ISSN 0194-2638. Dostupné z: doi:10.1080/J006v27n04_06
- DE LUCA, Cinzia R., Maria MCCARTHY, Jane GALVIN, Jessica L. GREEN, Alexandra MURPHY, Sarah KNIGHT a Jacqueline WILLIAMS, 2013. Gross and fine motor skills in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Developmental Neurorehabilitation* [online]. **16**(3), 180-187 [cit. 2022-04-01]. ISSN 1751-8423. Dostupné z: doi:10.3109/17518423.2013.771221
- DEN HOED, M. A. H., S. M. F. PLUIJM, M. L. TE WINKEL, et al., 2015. Aggravated bone density decline following symptomatic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [online]. **100**(12), 1564-1570 [cit. 2022-05-15]. ISSN 0390-6078. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2015.125583
- DUDEJA, Sankalp, Shreya GUPTA, Sunita SHARMA, Anju JAIN, Suvasini SHARMA, Puneet JAIN, Satinder ANEJA a Jagdish CHANDRA, 2019. Incidence of vincristine induced neurotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia and its correlation with nutritional deficiencies. *Pediatric Hematology and Oncology* [online]. **36**(6), 344-351 [cit. 2022-03-12]. ISSN 0888-0018. Dostupné z: doi:10.1080/08880018.2019.1637981
- DVOŘÁKOVÁ, Hana, 2002. *Pohybem a hrou rozvíjíme osobnost dítěte: [tělesná výchova ve vzdělávacím programu mateřské školy]*. Praha: Portál. ISBN 80-7178-693-4.

- EGBELAKIN, Akinbode, Michael J. FERGUSON, Emily A. MACGILL, et al., 2011. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **56**(3), 361-367 [cit. 2022-03-12]. ISSN 15455009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.22845
- ESBENSHADE, Adam J., Debra L. FRIEDMAN, Webb A. SMITH, Sima JEHA, Ching-Hon PUI, Leslie L. ROBISON a Kirsten K. NESS, 2014. Feasibility and Initial Effectiveness of Home Exercise During Maintenance Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Physical Therapy* [online]. **26**(3), 301-307 [cit. 2022-04-02]. ISSN 0898-5669. Dostupné z: doi:10.1097/PEP.0000000000000053
- FOLBER, František, et al. Akutní lymfoblastická leukemie dospělých. *Onkologie*, 2015, 9.3: 125-127.
- FORMIGA, Cibelle K.M.R. a Maria B.M. LINHARES, 2015. Motor Skills: Development in Infancy and Early Childhood. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* [online]. Elsevier, 2015, s. 971-977 [cit. 2022-04-07]. ISBN 9780080970875. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-08-097086-8.23071-7
- FRIGENI, Barbara, Marialuisa PIATTI, Francesca LANZANI, et al., 2011. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity can be misdiagnosed by the National Cancer Institute Common Toxicity scale. *Journal of the Peripheral Nervous System* [online]. **16**(3), 228-236 [cit. 2022-03-20]. ISSN 10859489. Dostupné z: doi:10.1111/j.1529-8027.2011.00351.x
- FUJITA, Thiago Cezar, Nathália SOUSA-PEREIRA, Marla Karine AMARANTE a Maria Angelica Ehara WATANABE, 2021. Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. *Molecular Biology Reports* [online]. **48**(1), 817-822 [cit. 2022-03-06]. ISSN 0301-4851. Dostupné z: doi:10.1007/s11033-020-06073-3
- GILCHRIST, Laura S. a Lynn TANNER, 2013. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Supportive Care in Cancer* [online]. **21**(3), 847-856 [cit. 2022-03-13]. ISSN 0941-4355. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-012-1591-8
- GILCHRIST, L. S., L. MARAIS a L. TANNER, 2014. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Supportive Care in Cancer* [online]. **22**(2), 359-366 [cit. 2022-04-01]. ISSN 0941-4355. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-013-1981-6
- GOEBEL, Anna-Maria, Elisabeth KOUSTENIS, Stefan M. RUECKRIEGEL, et al., 2019. Motor function in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy-only. *European Journal of Paediatric Neurology* [online]. **23**(2), 304-316 [cit. 2022-05-16]. ISSN 10903798. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpn.2018.12.005
- HANNA, Silvia, Shorouk ELSHENNAWY, Moatasem EL-AYADI a Faten ABDELAZEIM, 2020. Investigating fine motor deficits during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **67**(7) [cit. 2022-04-02]. ISSN 1545-5009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.28385
- HARILA, Marika J., Satu WINQVIST, Marjatta LANNING, Risto BLOIGU a Arja H. HARILA-SAARI, 2009. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **53**(2), 156-161 [cit. 2022-04-01]. ISSN 15455009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.21992

- HARTMAN, A., C. VAN DEN BOS, N. VAN DARTEL, Th. STIJNEN a R. PIETERS, 2007. No adverse effect of vincristine on handwriting in children after completion of therapy. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. 49(6), 841-845 [cit. 2022-05-16]. ISSN 15455009. Dostupné z: doi:10.1002/psc.21023
- HERRMAN, Helen, Donna E STEWART, Natalia DIAZ-GRANADOS, Elena L BERGER, Beth JACKSON a Tracy YUEN, 2011. What is Resilience?. *The Canadian Journal of Psychiatry* [online]. 56(5), 258-265 [cit. 2022-03-14]. ISSN 0706-7437. Dostupné z: doi:10.1177/070674371105600504
- HINDS, Pamela S., Marilyn HOCKENBERRY, Shesh N. RAI, Lijun ZHANG, Bassem I. RAZZOUK, Lola CREMER, Kathy MCCARTHY a Carlos RODRIGUEZ-GALINDO, 2007. Clinical Field Testing of an Enhanced-Activity Intervention in Hospitalized Children with Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* [online]. 33(6), 686-697 [cit. 2022-05-15]. ISSN 08853924. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.09.025
- HUANG, Tseng-Tien a Kirsten K. NESS, 2011. Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. *International Journal of Pediatrics* [online]. 2011, 1-11 [cit. 2022-04-02]. ISSN 1687-9740. Dostupné z: doi:10.1155/2011/461512
- HUNG, Stanley H., Anne RANKIN, Naznin VIRJI-BABUL, Sheila PRITCHARD, Christopher FRYER a Kristin L. CAMPBELL, 2017. Associating Physical Activity Levels with Motor Performance and Physical Function in Childhood Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Physiotherapy Canada* [online]. 69(1), 57-64 [cit. 2022-04-02]. ISSN 0300-0508. Dostupné z: doi:10.3138/ptc.2015-67LHC
- CHIARETTI, Sabina, Gina ZINI a Renato BASSAN, 2014. DIAGNOSIS AND SUBCLASSIFICATION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* [online]. 6(1) [cit. 2022-03-06]. ISSN 2035-3006. Dostupné z: doi:10.4084/mjhid.2014.073
- CHO, Sara, Courtney TROMBURG, Caitlin FORBES, Andrew TRAN, Elleine ALLAPITAN, Taryn FAY-MCCLYMONT, Kathleen REYNOLDS a Fiona SCHULTE. Social adjustment across the lifespan in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL): a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship* [online]. 2021, 1-17 [cit. 2022-03-05]. ISSN 1932-2259. Dostupné z: doi:10.1007/s11764-021-01140-5
- CHUNG, Kaitlin H., Susanna B. PARK, Fiona STRECKMANN, et al., 2022. Mechanisms, Mediators, and Moderators of the Effects of Exercise on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancers* [online]. 14(5) [cit. 2022-03-12]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers14051224
- CHYTRÁ, Markéta. Vliv motivačních prvků v dětské fyzioterapii se zaměřením na pacienty s akutní lymfoblastickou leukémií-pilotní studie. 2017.
- IACOBUCCI, Ilaria a Charles G. MULLIGHAN, 2017. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 35(9), 975-983 [cit. 2022-03-06]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2016.70.7836
- INABA, Hiroto a Ching-Hon PUI, 2021. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 10(9) [cit. 2022-03-07]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm10091926
- JÍROVEC, Jan, Martin MUSÁLEK a Filip MESS, 2019. Test of Motor Proficiency Second Edition (BOT-2): Compatibility of the Complete and Short Form and Its Usefulness for Middle-Age School Children. *Frontiers in Pediatrics* [online]. 7 [cit. 2022-04-01]. ISSN 2296-2360. Dostupné z: doi:10.3389/fped.2019.00153

JŮVA, V. (1997). Úvod do pedagogiky. Brno: Paido.

KADAŇKA, Zdeněk, Stanislav VOHÁŇKA a Josef BEDNAŘÍK, 1994. *Praktická elektromyografie: text určen pro postgraduální vzdělávání lékařů*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví. ISBN isbn80-7013-181-0.

KAPLANOVÁ, Tereza, 2020. *Prevence negativních vlivů působících na dítě vyrůstající v rodině se sourozencem s poruchou autistického spektra*. Univerzita Karlova, Pedagogická fakulta.

KRUBITZER, Leah a Jon KAAS, 2005. The evolution of the neocortex in mammals: how is phenotypic diversity generated?. *Current Opinion in Neurobiology* [online]. **15**(4), 444-453 [cit. 2022-04-09]. ISSN 09594388. Dostupné z: doi:10.1016/j.conb.2005.07.003

KUČERA, Miroslav, Pavel KOLÁŘ a Ivan DYLEVSKÝ, c2011. *Dítě, sport a zdraví*. Praha: Galén. ISBN 9788072627127.

KUNSTREICH, Marina, Sebastian KUMMER, Hans-Juergen LAWS, Arndt BORKHARDT a Michaela KUHLEN, 2016. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [online]. **101**(11), 1295-1305 [cit. 2022-05-15]. ISSN 0390-6078. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2016.147595

LACKNER, Herwig, Martin BENESCH, Andrea MOSER, Freya SMOLLE-JÜTTNER, Wolfgang LINHART, Johann RAITH a Christian URBAN, 2005. Aseptic Osteonecrosis in Children and Adolescents Treated for Hemato-Oncologic Diseases. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [online]. **27**(5), 259-263 [cit. 2022-05-15]. ISSN 1077-4114. Dostupné z: doi:10.1097/01.mph.0000163215.37147.13

LAVOIE SMITH, Ellen M., Lang LI, ChienWei CHIANG, et al., 2015. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System* [online]. **20**(1), 37-46 [cit. 2022-03-12]. ISSN 10859489. Dostupné z: doi:10.1111/jns.12114

LEE, Bo Yoon a Eun-Mi HUR, 2020. A Role of Microtubules in Oligodendrocyte Differentiation. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **21**(3) [cit. 2022-03-12]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21031062

LIEBER, S., M. BLANKENBURG, K. APEL, G. HIRSCHFELD, P. HERNÁIZ DRIEVER a T. REINDL, 2018. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *European Journal of Paediatric Neurology* [online]. **22**(3), 457-469 [cit. 2022-04-06]. ISSN 10903798. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpn.2017.12.019

LONGO, Dan L., Stephen P. HUNGER a Charles G. MULLIGHAN, 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine* [online]. **373**(16), 1541-1552 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra1400972

MACY, Kelly, Wouter STAAL, Cate KRAPER, et al., 2013. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency. VOLKMAR, Fred R., ed. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders* [online]. New York, NY: Springer New York, 2013, s. 480-482 [cit. 2022-04-01]. ISBN 978-1-4419-1697-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-1698-3_1381

MADSEN, Marie Lindhard, Hanne DUE, Niels EJSKJÆR, Paw JENSEN, Jakob MADSEN a Karen DYBKÆR, 2019. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [online]. **84**(3), 471-485 [cit. 2022-03-10]. ISSN 0344-5704. Dostupné z: doi:10.1007/s00280-019-03884-5

MARCUS, J. (2012). Psychosocial issues in pediatric oncology. *The Ochsner Journal*, 12, 211–215

MARCHI, Saverio, Simone PATERGNANI, Sonia MISSIROLI, Giampaolo MORCIANO, Alessandro RIMESSI, Mariusz R. WIECKOWSKI, Carlotta GIORGI a Paolo PINTON, 2018. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death. *Cell Calcium* [online]. **69**, 62-72 [cit. 2022-03-12]. ISSN 01434160. Dostupné z: doi:10.1016/j.ceca.2017.05.003

MARTINO, Emanuela, Giuseppe CASAMASSIMA, Sonia CASTIGLIONE, et al., 2018. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [online]. **28**(17), 2816-2826 [cit. 2022-03-09]. ISSN 0960894X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmcl.2018.06.044

MASTEN, Ann S. a Amy R. MONN, 2015. Child and Family Resilience: A Call for Integrated Science, Practice, and Professional Training. *Family Relations* [online]. **64**(1), 5-21 [cit. 2022-03-14]. ISSN 01976664. Dostupné z: doi:10.1111/fare.12103

MATTANO, Leonard A., Harland N. SATHER, Michael E. TRIGG a James B. NACHMAN, 2000. Osteonecrosis as a Complication of Treating Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: A Report From the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* [online]. **18**(18), 3262-3272 [cit. 2022-05-15]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2000.18.18.3262

MATĚJČEK, Z. (2001). Psychologie nemocných a zdravotně postižených dětí. Jinočany: H & H.

MILLER, K. S., K. VANNATTA, B. E. COMPAS, M. VASEY, K. D. MCGORON, C. G. SALLEY a C. A. GERHARDT, 2009. The Role of Coping and Temperament in the Adjustment of Children with Cancer. *Journal of Pediatric Psychology* [online]. **34**(10), 1135-1143 [cit. 2022-03-14]. ISSN 0146-8693. Dostupné z: doi:10.1093/jpepsy/jsp037

MORA, Erika, Ellen M Lavoie SMITH, Clare DONOHOE a Daniel L HERTZ. Vincristine induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *American Journal of Cancer Research* [online]. 2016, **6**(11), 2416-2430 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126263/>

MORIYAMA, Brad, Stacey A. HENNING, Janice LEUNG, Oluwaseun FALADE-NWULIA, Paul JAROSINSKI, Scott R. PENZAK a Thomas J. WALSH, 2012. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* [online]. **55**(4), 290-297 [cit. 2022-03-12]. ISSN 09337407. Dostupné z: doi:10.1111/j.1439-0507.2011.02158.x

NABIZADEH, Fatemeh, Saeideh MOMTAZ, Maryam GHANBARI-MOVAHED, et al., 2022. Pediatric acute lymphoblastic leukemia management using multitargeting bioactive natural compounds: A systematic and critical review. *Pharmacological Research* [online]. **177** [cit. 2022-03-06]. ISSN 10436618. Dostupné z: doi:10.1016/j.phrs.2022.106116

NAZIR, Hanan F., Amna ALFUTAISI, Mathew ZACHARIA, et al., 2017. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **64**(12) [cit. 2022-03-10]. ISSN 15455009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.26677

National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03.2010. Dostupné online: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

- NESS, Kirsten K, Saro H ARMENIAN, Nina KADAN-LOTTICK a James G GURNEY, 2014. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Review of Hematology* [online]. **4**(2), 185-197 [cit. 2022-05-15]. ISSN 1747-4086. Dostupné z: doi:10.1586/ehm.11.8
- OLD, Elizabeth A., Suchita NADKARNI, John GRIST, et al., 2014. Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **124**(5), 2023-2036 [cit. 2022-03-12]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI71389
- PARK, Mina, Eun Kyoung CHOI, Chuhl Joo LYU, Jung Woo HAN a Seung Min HAHN, 2022. Family resilience factors affecting family adaptation of children with cancer: A cross-sectional study. *European Journal of Oncology Nursing* [online]. **56** [cit. 2022-03-14]. ISSN 14623889. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejon.2021.102078
- PARK, Susanna B., David GOLDSTEIN, Arun V. KRISHNAN, Cindy S-Y LIN, Michael L. FRIEDLANDER, James CASSIDY, Martin KOLTZENBURG a Matthew C. KIERNAN, 2013. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. **63**(6), 419-437 [cit. 2022-05-15]. ISSN 00079235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21204
- PIEK, Jan P. *Infant motor development*. Human Kinetics, 2006.
- PUI, Ching-Hon, Dario CAMPANA, Deqing PEI, et al., 2009. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *New England Journal of Medicine* [online]. **360**(26), 2730-2741 [cit. 2022-05-15]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa0900386
- PRŮCHA, J., E. WALTEROVÁ a J. MAREŠ. (2009). *Pedagogický slovník*. Praha: Portál.
- RAMCHANDREN, Sindhu, Marcia LEONARD, Rajen J. MODY, Janet E. DONOHUE, Judith MOYER, Raymond HUTCHINSON a James G. GURNEY, 2009. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System* [online]. **14**(3), 184-189 [cit. 2022-04-01]. ISSN 10859489. Dostupné z: doi:10.1111/j.1529-8027.2009.00230.x
- REHMAN, Amjad, Naveed ABBAS, Tanzila SABA, Syed Ijaz ur RAHMAN, Zahid MEHMOOD a Hoshang KOLIVAND, 2018. Classification of acute lymphoblastic leukemia using deep learning. *Microscopy Research and Technique* [online]. **81**(11), 1310-1317 [cit. 2022-03-05]. ISSN 1059-910X. Dostupné z: doi:10.1002/jemt.23139
- REINFJELL, T., G.E. LOFSTAD, H.M. NORDAHL, A. VIKAN a T.H. DISETH, 2009. Children in remission from acute lymphoblastic leukaemia: mental health, psychosocial adjustment and parental functioning. *European Journal of Cancer Care* [online]. **18**(4), 364-370 [cit. 2022-04-09]. ISSN 09615423. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2354.2008.00954.x
- RESSLER, Ilana B., Jayne CASH, Diana MCNEILL, Scott JOY a Philip M. ROSOFF, 2003. Continued Parental Attendance at a Clinic for Adult Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [online]. **25**(11), 868-873 [cit. 2022-03-14]. ISSN 1077-4114. Dostupné z: doi:10.1097/00043426-200311000-00009
- ROSCA, Lorena, Viviane ROBERT-BOIRE, Jean-François DELISLE, Yvan SAMSON a Sébastien PERREAULT, 2018. Carboplatin and vincristine neurotoxicity in the treatment of pediatric low-grade gliomas. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **65**(11) [cit. 2022-03-12]. ISSN 15455009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.27351

- RYAN, Conor S., Erin M. CONLEE, Rishi SHARMA, Eric J. SORENSON, Andrea J. BOON a Ruple S. LAUGHLIN, 2019. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. *Muscle & Nerve* [online]. **60**(2), 155-160 [cit. 2022-03-13]. ISSN 0148-639X. Dostupné z: doi:10.1002/mus.26499
- SAJDYK, Tammy J., Frances A. BOYLE, Kaitlin S. FORAN, et al., 2020. Obesity as a Potential Risk Factor for Vincristine-induced Peripheral Neuropathy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [online]. **42**(7), e637-e640 [cit. 2022-03-12]. ISSN 1077-4114. Dostupné z: doi:10.1097/MPH.0000000000001604
- SMITH, Ellen M. Lavoie, Susan L. BECK a Jeffrey COHEN, 2008. The Total Neuropathy Score: A Tool for Measuring Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Oncology Nursing Forum* [online]. **35**(1), 96-102 [cit. 2022-03-20]. ISSN 0190-535X. Dostupné z: doi:10.1188/08.ONF.96-102
- SMITH, Ellen M Lavoie, Clare KUISELL, Grace A KANZAWA-LEE, Celia M BRIDGES, Paola ALBERTI, Guido CAVALETTI, Rima SAAD a Susanna PARK, 2020. Approaches to measure paediatric chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a systematic review. *The Lancet Haematology* [online]. **7**(5), e408-e417 [cit. 2022-03-20]. ISSN 23523026. Dostupné z: doi:10.1016/S2352-3026(20)30064-8
- SMITH, Ellen M. Lavoie, Lang LI, Raymond J. HUTCHINSON, Richard HO, W. Bryan BURNETTE, Elizabeth WELLS, Celia BRIDGES a Jamie RENBARGER, 2013. Measuring Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Nursing* [online]. **36**(5), E49-E60 [cit. 2022-04-01]. ISSN 0162-220X. Dostupné z: doi:10.1097/NCC.0b013e318299ad23
- STADELMANN, Christine, Sebastian TIMMLER, Alonso BARRANTES-FREER a Mikael SIMONS, 2019. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiological Reviews* [online]. **99**(3), 1381-1431 [cit. 2022-03-12]. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00031.2018
- STAROBOVA, Hana a Irina VETTER, 2017. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience* [online]. **10** [cit. 2022-03-12]. ISSN 1662-5099. Dostupné z: doi:10.3389/fnmol.2017.00174
- STARÝ, Jan, et al. Akutní leukemie u dětí. *Onkologie*, 2010, 4.2: 120-124.
- STARÝ, Jan, Martin ZIMMERMANN, Martin SCHRAPPE, Maria Grazia VALSECCHI, Jan TRKA a Ondřej HRUŠÁK. *AIEOP-BFM ALL 2009: International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with ALL*. Appendix: verze 3 – 15.5.2011. Dostupné také z: <https://clip.lf2.cuni.cz/userfiles/informovane%20souhlasyl/Appendix%20AIEOP-BFM%20ALL%202009%20-%20st%201.pdf>
- STEVENS, Bonnie, Susan KAGAN, Janet YAMADA, Iris EPSTEIN, Madelyn BEAMER, Mario BILODEAU a Sylvain BARUCHEL, 2004. Adventure therapy for adolescents with cancer. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **43**(3), 278-284 [cit. 2022-05-15]. ISSN 1545-5009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.20060
- ŠÁLEK, Cyril, et al. Diagnostika a léčba akutních leukemií. *Interní medicína pro praxi*, 2012, 14.10: 366-372.
- TAY, Chee Geap, Vanessa Wan Mun LEE, Lai Choo ONG, Khean Jin GOH, Hany ARIFFIN a Choong Yi FONG, 2017. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **64**(8) [cit. 2022-03-13]. ISSN 15455009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.26471
- TERWILLIGER, T a M ABDUL-HAY, 2017. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* [online]. **7**(6), e577-e577 [cit. 2022-03-05]. ISSN 2044-5385. Dostupné z: doi:10.1038/bcj.2017.53

- TRIARICO, Silvia, Alberto ROMANO, Giorgio ATTINÀ, Michele Antonio CAPOZZA, Palma MAURIZI, Stefano MASTRANGELO a Antonio RUGGIERO, 2021. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(8) [cit. 2022-03-09]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22084112
- UITTENBOOGAARD, Aniek, Céline L. G. NEUTEL, Johannes C. F. KET, Festus NJUGUNA, Alwin D. R. HUITEMA, Gertjan J. L. KASPERS a Mirjam E. VAN DE VELDE, 2022. Pharmacogenomics of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* [online]. **14**(3) [cit. 2022-03-10]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers14030612
- VAN BRUSSEL, Marco, Tim TAKKEN, Janjaap van der NET, Raoul H. H. ENGELBERT, Marc BIERINGS, Marja A. G. C. SCHOENMAKERS a Paul J. M. HELDERS, 2009. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia. *Pediatric Rehabilitation* [online]. **9**(3), 267-274 [cit. 2022-05-08]. ISSN 1363-8491. Dostupné z: doi:10.1080/13638490500523150
- VAN DE VELDE, Mirjam E., Gertjan L. KASPERS, Floor C.H. ABBINK, Abraham J. WILHELM, Johannes C.F. KET a Marleen H. VAN DEN BERG, 2017. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. **114**, 114-130 [cit. 2022-03-12]. ISSN 10408428. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2017.04.004
- VAN DE VELDE, Mirjam Esther, Gertjan J.L. KASPERS, Floor C.H. ABBINK, et al., 2020. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Oncology: A Randomized Controlled Trial Comparing Push Injections with One-Hour Infusions (The VINCA Trial). *Cancers* [online]. **12**(12) [cit. 2022-03-12]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers12123745
- VAN SCHIE, R. M., R. J. M. BRUGGEMANN, P. M. HOOGERBRUGGE a D. M. W. M. TE LOO, 2011. Effect of azole antifungal therapy on vincristine toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. **66**(8), 1853-1856 [cit. 2022-03-12]. ISSN 0305-7453. Dostupné z: doi:10.1093/jac/dkr223
- VAN SCHOORS, Marieke, Line CAES, Naomi B. KNOBLE, Liesbet GOUBERT, Lesley L. VERHOFSTADT a Melissa A. ALDERFER. Systematic Review: Associations Between Family Functioning and Child Adjustment After Pediatric Cancer Diagnosis. *Journal of Pediatric Psychology* [online]. 2016, 6-18 [cit. 2022-03-13]. ISSN 0146-8693. Dostupné z: doi:10.1093/jpepsy/jsw070
- VÁGNEROVÁ, M. (2008). *Psychopatologie pro pomáhající profese*. Praha: Portál
- VOHLÍDALOVÁ, Ivona. 2011. *Kvalita života dětí s poruchami zraku*. [Disertační práce] České Budějovice, 2011.
- WHITTAKER, Roger Graham, 2012. SNAPs, CMAPs and F-waves: nerve conduction studies for the uninitiated. *Practical Neurology* [online]. **12**(2), 108-115 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1474-7758. Dostupné z: doi:10.1136/practneurol-2011-000126
- WRIGHT, Marilyn J, Vicky GALEA a Ronald D BARR, 2005. Proficiency of Balance in Children and Youth Who Have Had Acute Lymphoblastic Leukemia. *Physical Therapy* [online]. **85**(8), 782-790 [cit. 2022-04-01]. ISSN 0031-9023. Dostupné z: doi:10.1093/ptj/85.8.782

- WRIGHT, William C., Jude CHENGE a Taosheng CHEN, 2019. Structural perspectives of the CYP3A family and their small molecule modulators in drug metabolism. *Liver Research* [online]. **3**(3-4), 132-142 [cit. 2022-03-12]. ISSN 25425684. Dostupné z: doi:10.1016/j.livres.2019.08.001
- WUANG, Yee-Pay, Yueh-Hsien LIN a Chwen-Yng SU, 2009. Rasch analysis of the Bruininks–Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition in intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities* [online]. **30**(6), 1132-1144 [cit. 2022-04-01]. ISSN 08914222. Dostupné z: doi:10.1016/j.ridd.2009.03.003
- WUANG, Y-P., C-Y. SU a M-H. HUANG, 2012. Psychometric comparisons of three measures for assessing motor functions in preschoolers with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research* [online]. **56**(6), 567-578 [cit. 2022-04-01]. ISSN 09642633. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2788.2011.01491.x
- XU, Ting, Xiao-Long ZHANG, Han-Dong OU-YANG, et al., 2017. Epigenetic upregulation of CXCL12 expression mediates antitubulin chemotherapeutics–induced neuropathic pain. *Pain* [online]. **158**(4), 637-648 [cit. 2022-03-12]. ISSN 0304-3959. Dostupné z: doi:10.1097/j.pain.0000000000000805
- YILDIZ, F. Gokcem a Çağrı Mesut TEMUCIN, 2016. Vincristine-induced neurotoxicity: electrophysiological features in children. *Neurological Research* [online]. **38**(2), 124-129 [cit. 2022-05-13]. ISSN 0161-6412. Dostupné z: doi:10.1080/01616412.2016.1139321
- YILDIZ KABAK, Vesile, Yasin EKINCI, Songul ATASAVUN UYSAL, Mualla CETIN a Tulin DUGER, 2021. Motor and Basic Cognitive Functions in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Induction or Consolidation Chemotherapy. *Perceptual and Motor Skills* [online]. **128**(3), 1091-1106 [cit. 2022-04-01]. ISSN 0031-5125. Dostupné z: doi:10.1177/00315125211002065

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Subtypy ALL (Rehman et al., 2018).....	9
Obrázek 2. Morfologická charakteristika blastů – akutní lymfoblastická a myeloidní leukémie (Chiaretti et al., 2014)	10
Obrázek 3. Léčebný protokol AIEOP-BFM ALL 2009 (Starý et al., 2011).....	12
Obrázek 4. VIPN patogeneze (Triarico et al., 2021).....	16
Obrázek 5. Resilience v rodinách (Park et al., 2022).....	28

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Charakteristika výzkumného souboru.....	43
Tabulka 2. Abnormality jednotlivých nervů nervové kondukční studii.....	51
Tabulka 3. Výsledky přizpůsobení negativního binomického modelu pro závislost Ped-mTNS na skóre BOT-2, 95% CI je pro multiplikatívni změnu středního Ped-mTNS, pokud se dílčí skóre BOT2 změní o 10 percentilů.....	53
Tabulka 4. Výsledky logistické regrese pro závislost neuropatie dle NCS na jednotlivých subskóre BOT-2, 95% CI je pro <i>odds ratio</i> (poměr šancí) pokud by se subskóre zvýšilo o 10 percentilů.....	54
Tabulka 5. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na době od poslední dávky vinkristinu, 95% CI je pro změnu v BOT-2 asociovanou s navýšením doby od poslední dávky o 1 rok.....	55
Tabulka 6. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na kumulativní dávce vinkristinu, 95% CI je pro změnu v BOT-2 asociovanou s navýšením dávky z 12 na 18 mg/m ²	56
Tabulka 7. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na věku v době diagnózy, 95% CI je pro změnu v BOT-2 asociovanou s o 1 rok vyšším věkem v době diagnózy.....	57
Tabulka 8. Výsledky lineární regrese závislost skóre BOT-2 na pohlaví, 95% CI je pro průměrný rozdíl v BOT-2 mezi muži a ženami.....	58
Tabulka 9. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na stratifikaci (binarizované), 95% CI je pro průměrný rozdíl v BOT-2 mezi HR a ostatními skupinami (<i>Other</i>) - tj. pozitivní hodnota znamená HR má vyšší BOT-2 než ostatní skupiny.....	59
Tabulka 10. Výsledky lineární regrese pro závislost skóre BOT-2 na přítomnosti avaskulární nekrózy (AVN), 95% CI je pro změnu v BOT-2 v AVN skupině ve srovnání se skupinou bez AVN.....	61

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Výsledky the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition...	44
Graf 2. Výsledky celkového skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích.....	46
Graf 3. Výsledky subskóre jemné motoriky the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích.....	47
Graf 4. Výsledky subskóre manuální koordinace the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích.....	47
Graf 5. Výsledky subskóre koordinace těla the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích.....	48
Graf 6. Výsledky subskóre síla a obratnost the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition dle rozložení percentilů v kategoriích.....	48
Graf 7. Výsledky the Pediatric-modified Total Neuropathy Score.....	49
Graf 8. Výsledky skóre the Pediatric-modified Total Neuropathy Score v závislosti na přítomnosti neuropatie dle nervových kondukčních studií.....	50
Graf 9. Výsledky nervové kondukční studie.....	51
Graf 10. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition a the Pediatric-modified Total Neuropathy Score.....	52
Graf 11. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition a nervové kondukční studie.....	53
Graf 12. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na době od poslední dávky vinkristinu.....	55
Graf 13. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na kumulativní dávce vinkristinu.....	56
Graf 14. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na věku v době diagnózy.....	57
Graf 15. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na pohlaví.....	58
Graf 16. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na stratifikaci pacientů	59
Graf 17. Výsledky závislosti skóre the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition na přítomnosti avaskulární nekrózy.....	60

Graf 18. Výsledky závislosti přítomnosti avaskulární nekrózy na věku v době diagnózy
ALL.....61

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1: Vyjádření etické komise (dokument).....	85
Příloha č. 2: Informovaný souhlas (dokument).....	88
Příloha č. 3: The Pediatric-modified Neuropathy Score (dokument).....	90
Příloha č. 4: Překlad Pediatric-modified Neuropathy Score (dokument).....	92
Příloha č. 5: Doplnující grafy výsledků BOT-2 (grafy)	94
Příloha č. 6: Doplnující P-hodnoty z Kolmogorov-Smirnovova testu pro skóre BOT-2 (obrázek).....	95

PŘÍLOHY

Příloha č. 1: Vyjádření etické komise

Doc. MVDr. Šimon Vaculín, Ph.D.
Ústav normální, patologické a klinické fyziologie
3. lékařská fakulta UK
Ruská 87
Praha 10
100 00

V Praze 11. listopadu 2019

Mgr. et. MgA Filip Jevič
Klinika rehabilitace
2.LF UK a FN v Motole

Věc: Souhlas Etické komise 3. LF UK se žádostí o vědecký projekt „Vliv rehabilitace na rozvoj vincristine induced peripheral neuropathy u dětských pacientů.“

Vážený pane docente

Etická komise 3. LF UK neshledává námitek proti provedení projektu „Vliv rehabilitace na rozvoj vincristine induced peripheral neuropathy u dětských pacientů“.


Projekt bude proveden podle Návrhu projektu a v souladu s Informovaným souhlasem.

Přílohy:

Návrh projektu
Informovaný souhlas

S mnoha pozdravy

UNIVERZITA KARLOVA
3. lékařská fakulta
Etická komise
Ruská 87, 100 00 Praha 10
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208


Marek Vácha
Předseda Etické komise
3. lékařská fakulta UK
Ruská 87
Praha 10, 100 00

Identifikace EMG parametrů vinkristinem indukované polyneuropatie a možnosti jejich ovlivnění rehabilitací u dětských pacientů s leukémií.**Charakteristika řešitelského kolektivu - rok 2018:**

Kolektiv je tvořen hlavním řešitelem Mgr. MgA. Filipem Jevičem, postgraduálním studentem 3. LF UK v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka a jeho školitelem doc. Šimonem Vaculínem z Ústavu normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF UK. Doc. Vaculín se zabývá neuropatickou bolestí a vedle doktorského programu vede také práce studentů 3. LF UK v rámci Studentské vědecké aktivity a bakalářské a diplomové práce studentů PřF UK. Z těchto prací vznikly nejen publikace otištěné v časopisech s IF (Salte et al., *Physiol Res* 2016), ale např. i publikace v prestižním časopise týkajícím se bolesti (Vitkova et al., *Eur J Pain* 2015). Během řešení projektu počítáme se zapojením studentů magisterského studia všeobecného lékařství v rámci studentské vědecké aktivity.

Filip Jevič – hlavní řešitel, bude zodpovídat za provedení a zpracování experimentů, analýzu dat, publikační výstupy.

Šimon Vaculín – vedoucí práce, odborné vedení řešitele, asistence při navrhování a provádění experimentů, asistence při přípravě publikací výsledků, organizační záležitosti.

Anotace:

Vinkristinem indukovaná periferní neuropatie (VIPN) je nejčastější komplikací léčby dětí s leukémií. Rehabilitační studie dokumentují vliv cvičení na motorické dovednosti dětí s onkologickou léčbou, ale nikoli na rozvoj neuropatie. Hlavním cílem projektu je ověřit možnost ovlivnění rozvoje VIPN pomocí různých typů rehabilitace. V první fázi se zaměříme na identifikaci parametrů EMG vhodných k monitorování rozvoje VIPN. V druhé fázi budeme sledovat vybraný parametr EMG nově diagnostikovaných pacientů. Randomizovaně je rozdělíme do dvou věkově srovnatelných skupin: kontrolní skupina obdrží leták s informacemi o doporučeném pohybovém režimu (pravidelná pohybová aktivita, protahování zkrácených svalů, cvičení jemné motoriky), druhá skupina obdrží tentýž leták, plus u ní bude 3x týdně probíhat rehabilitační intervence (senzomotorická cvičení, taktilní stimulační cvičení na stabilometrických plošinách, cvičení Vojtovou metodou). Očekáváme pomalejší rozvoj neuropatie u pacientů s rehabilitací.

Způsob řešení:

Nulová hypotéza: Časná rehabilitace neovlivní rozvoj VIPN u dětských pacientů s ALL. Naš výzkumný projekt má dvě fáze.

V první fázi se zaměříme na identifikaci parametrů EMG. Bude změřena amplituda a latence CMAP na n. peroneus, n. tibialis, n. medianus, n. radialis, amplituda a latence SNAP na n. medianus, n. ulnaris a H-vlna m. soleus. Měřit budeme u dvou skupin pacientů: a) u dětských vyléčených pacientů minimálně půl roku maximálně 5 let po poslední dávce Vinkristinu změříme v rámci pravidelné hematoonkologické kontroly EMG jednorázově, b) u nově diagnostikovaných dětí s ALL budeme měřit celkem třikrát: 1 před podáním první dávky vinkristinu (do dne 8 od zahájení léčby), 2 týden po podání čtvrté dávky vinkristinu (v 5. týdnu léčby), 3 týden před podáním páté dávky vinkristinu (16. týden léčby). Uvedené parametry EMG budeme měřit u obou skupin zejména z důvodu získání co největšího množství dat. Ročně přichází s novou diagnózou ALL do FN Motol kolem třiceti dětí. Zahnutí přeživších do této fáze tedy urychlí identifikaci a výběr nejvhodnějších parametrů EMG ke sledování možnosti ovlivnění rozvoje VIPN. Cílem je identifikovat parametry EMG korelujících s celkovou dávkou vinkristinu. Léky spojené se známým vysokým rizikem zhoršení VIPN jsou v těchto fázích intenzivní chemoterapie kontraindikovány (např. vorikonazol, posakonazol) nebo jsou používány jen zcela vyjimečně (např. H2 blokátory). Všichni pacienti mají stejnou standardní antimykotickou a antibiotickou profylaxi, která je dobře tolerována v kombinaci s vinkristinem. Stav výživy je vzhledem ke kortikoterapii v této fázi léčby také obdobný, většina dětí vyvine sarkopenickou obezitu,

metabolicky dominuje hypertriglyceridémie, hyponatrémie a hypertenze. K vyloučení jiných vlivů na VIPN budeme evidovat farmakoterapii nad rámec standardní profylaxe a stav výživy.

V druhé fázi použijeme vybrané parametry EMG ke sledování možností ovlivnění rozvoje VIPN. Z důvodu větší homogenity sledovaných pacientů zařazujeme do výzkumu pacienty předškolního a mladšího školního věku, tedy ty, kteří v době diagnózy ALL byli ve věkovém rozmezí 3-12 let. Tento věkový rozptyl je zároveň kohortou, ve které se nalézá cca 70% pacientů s ALL. Vybrané parametry z první fáze projektu budou měřeny u nově diagnostikovaných dětských pacientů celkem třikrát: 1) před podáním první dávky vinkristinu (do dne 8 od zahájení léčby), 2) týden po podání čtvrté dávky vinkristinu (v 5.týdnu léčby), 3) týden před podáním páté dávky vinkristinu (16. týden léčby). Pacienti, kteří budou mít nálezy jakékoli neuropatie již při prvním měření budou ze studie vyjmuti.

Nově diagnostikovaní dětské pacienti budou randomizovaně rozděleni do dvou věkově srovnatelných skupin: a) kontrolní skupina obdrží leták s informacemi o doporučeném pohybovém režimu, b) druhá skupina obdrží tentýž leták, plus u ní bude probíhat rehabilitační intervence.

Leták bude obsahovat informace o doporučeném pohybovém režimu (60 minut pohybové aktivity denně, 3x týdně 15 minut intenzivní pohybové aktivity jako skákání či běhání), pravidelném protahování svalů s tendencí ke zkrácení (zvl. m. triceps surae) a tipy na cvičení jemné motoriky. Tento leták vytvoříme na základě doporučení v odborné literatuře (univerzální guidelines zatím neexistují). Rehabilitační intervence bude spočívat v pravidelných 30minutových návštěvách fyzioterapeuta 3x týdně v rámci hospitalizace pacienta. Obsahem cvičení bude protahování svalů s tendencí ke zkrácení (zvláště m. triceps surae, flexorů kyčelního kloubu, a flexorů prstů horních končetin), senzomotorické cvičení na labilních plochách, taktilní stimulace aker dolních a horních končetin, cvičení formou hry na stabilometrických plošinách s využitím biofeedbacku (Nintendo wii), cvičení jemné motoriky a cvičení ve 2 polohách z Vojtovy reflexní lokomoce.

Vojtovu reflexní lokomoci (Vojtovu metodu) využíváme ve FN Motol jako metodu periferní nervové stimulace jejíž vliv na modulaci somatosenzorického systému byl recentně dokumentován v časopisu *Neuroscience* (Hok 2017) a jejíž okamžité účinky na rychlost lokomoce a jemné motoriky jsme dokumentovali: *Unmittelbauer Einfluss der Reflexlokomotion nach Voja auf die Feinmotorik und Fort bewegung bei hämato-onkologischen Kinderpatienten, Voja Symposium 2017, Köln, 2017.* (Poster viz příloha GAUK). Ke kontrole pohybové aktivity budou sloužit denní záznamy rehabilitace a pohybu a náramky detekující pohyb a umožňující off-line zpracování delšího časového úseku. Na tomto místě je vhodné upozornit, že neexistují žádná doporučení týkající rehabilitačního cvičení v fázi onkologické léčby a tedy rozdělení do skupin nijak neovlivní standardní léčbu pacientů. Propuknutí polyneuropatie s indikací rehabilitace bude znamenat pro pacienty z kontrolní skupiny okamžité zahájení indikované rehabilitace.

Kromě výše uvedeného EMG měření budou rodiče pacientů vyplňovat standardizované dotazníky kvality života (Pediatric Quality of Life Inventory - PedsQL), obecný standardizovaný dotazník míry neuropatie - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) a pacienti budou vyšetřeni podrobnější neuropatickou škálou – Pediatric modified- Total neuropathy score (ped-mTNS). Data budou hodnocena standardním statistickým způsobem (ANOVA test, post-hoc Bonferroni test, Wilcoxon, Pearsonův korelační koeficient).

Příloha č. 2: Informovaný souhlas

INFORMACE PRO RODIČE A INFORMOVANÝ SOUHLAS

Projekt: Hodnocení neuropatie a motorických dovedností u dětí léčených pro akutní lymfoblastickou leukémií

INFORMACE PRO RODIČE PACIENTA

1. Cíle práce

Vaše dítě má za sebou náročnou onkologickou léčbu, která s sebou přinesla různé velké komplikace. Mezi velmi časté patří komplikace motorické. Ty může ovlivnit cílená rehabilitace. Abychom mohli nastavit co nejlepší rehabilitační léčbu, potřebujeme zjistit jakou měrou se na motorických nedostacích podílí tzv. neuropatie, postižení nervu, které vzniká jako důsledek léčby chemoterapeutikem Vinkristin. U Vašeho dítěte potřebujeme provést elektrofyziologické vyšetření, tzv. nervové kondukční studie, vyšetření stupně periferní neuropatie a vyšetření motorických dovedností.

2. Metody elektrofyziologického vyšetření

Toto nebolestivé neinvazivní vyšetření, zabere cca 20 minut a je běžně používané v neurologické diagnostice jak u dospělých, tak dětských pacientů. Pacient při něm leží a má na těle nalepovací povrchové elektrody, které snímají odpověď svalu a vedení tzv. akčního potenciálu periferním nervem. Budeme měřit tři nervy na horních končetinách (2 motorické, 2 senzitivní), 3 nervy na dolních končetinách (2 motorické a jeden senzitivní) a odpověď jednoho svalu na dolní končetině na podráždění stimulační elektrodou. Celkem tedy osm krátkých měření. Výsledky porovnáme s dostupnými dětskými normami.

Vyšetření motorického nervového potenciálu (nervus peroneus, nervus tibialis, nervus medianus, nervus ulnaris)

Dítě leží na vyšetřovacím lehátku. 1 stimulační povrchovou elektrodu má umístěnou v průběhu vyšetřovaného nervu a 2 registrační na svalovém břišku a na šlaše inervovaného svalu. Elektrody snímají motorickou odpověď svalu na jemnou elektrickou stimulaci nervu.

Vyšetření senzitivního potenciálu na nervus medianus, nervus ulnaris, nervus suralis

Dítě leží na vyšetřovacím lehátku. Stimulační a snímací elektroda je umístěna v průběhu vyšetřovaného senzitivního nervu. Mezi elektrodami je ještě tzv. zemnicí elektroda. Budeme snímat průběh elektrického potenciálu nervem.

Vyšetření Hoffmanova reflexu.

Dítě leží na břiše, stimulační elektrodu má umístěnou v podkolenní a další dvě elektrody na lýtkovém svalu. Budeme snímat motorickou odpověď na jemnou elektrickou stimulaci.

3. Vyšetření stupně periferní neuropatie

Míru periferní neuropatie budeme vyšetřovat pomocí tzv. neuropatického skóre – Paediatric Modified Total Neuropathy Score (Ped-mTNS). Ped-mTNS obsahuje dotazníkovou část a vyšetření svalových reflexů, svalové síly, vibračního čítí, kožní citlivosti na dotyk a na rozlišení ostrého a tupého předmětu (plastová tyčinka se špičkou na jedné a kuličkou na druhé straně). Celé vyšetření trvá cca 10 minut.

4. Vyšetření motorických dovedností

Motorické dovednosti vyšetříme pomocí motorické škály BOT 2 (Buininks-Oseretsky Test - 2nd edition). Spočívá v jednoduchých úkolech typu: obkreslení obrázku, různé varianty poskoků, stoj na 1 noze, dřepy, chytání míče, házení na terč atd.) Výsledky budou porovnány s dostupnými dětskými normami. Vyšetření trvá cca 50 minut a provádí ho zaškolený fyzioterapeut.

5. Rizika

Při vyšetření nehrozí pacientovi žádné riziko. Rizikem pro náš výzkumný projekt může být pouze strach dítěte z jemného mravenčení, které ucítí u elektrofyziologického vyšetření a strach z rozlišení ostrého a tupého předmětu. Proto pokládáme za důležité dítě na vyšetření připravit a vše mu před vyšetřením vysvětlí odborníci, kteří mají s vyšetřováním dětí dlouholeté zkušenosti.

6. Přínos

Hlavním přínosem je zjištění, co se ukrývá pod nedostatečným motorickým výkonem dítěte. Zde je to „pouhá“ slabost svalů, nebo navíc zhoršené vedení vzruchu nervem. V obou případech se následná rehabilitace liší a může tak být adekvátně nastavena na míru Vašemu dítěti.

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Já, níže podepsaný

Jméno a příjmení:

Datum narození:

Trvalé bydliště:

jakožto zákonný zástupce souhlasím se zpracováním osobních údajů Fakultní nemocnicí v Motole níže uvedeného nezletilého (dále jen „mého dítěte“) pro účely projektu: Hodnocení neuropatie a motorických dovedností u dětí léčených pro akutní lymfoblastickou leukemii

Jméno a příjmení:

Rok narození:

Trvalé bydliště:

Uvědomuji si, že osobní údaje dítěte, jehož jsem zákonným zástupcem (dále jen „mého dítěte“) budou zkoušejícím lékařem a pověřenými výzkumnými pracovníky prohlíženy, shromažďovány v počítačovém souboru údajů, uchovávány v elektronických a tištěných souborech, kontrolovány nebo jinak zpracovávány.

Uvědomuji si, že osobní údaje mého dítěte jsou shromažďovány a zpracovávány proto, aby se: 1) ověřilo, že jsem vhodný pro tuto studii; 2) sledovala míra postižení nervů v důsledku proběhnuvší onkologické léčby; a 3) porovnal výsledky mé léčby s normami dětské populace.

Uvědomuji si, že při každém zpracování osobních informací mého dítěte budou tyto informace udržovány přesné, důvěrné a zabezpečené a že budou používány pouze pro účely tohoto výzkumu.

Byl jsem informován, že jméno mého dítěte nebude odhaleno mimo nemocnici.

Uvědomuji si, že osobní informace mého dítěte budou uchovávány řešitelem projektu po dobu nejméně 15ti let v souladu se správnou klinickou praxí.

Podepsáním tohoto formuláře uděluji souhlas s účastí mého dítěte v tomto výzkumu a výslovný souhlas s předáváním osobních informací mého dítěte shromážděných během tohoto výzkumu ke zpracování a uchování.

Uvědomuji si, že budu-li chtít, mohu kdykoli odstoupit bez udání důvodů a bez jakýchkoli nevýhod pro zdravotní péči mého dítěte. I když odvolám svůj souhlas s účastí ve studii, nadále souhlasím, aby údaje o mém dítěti byly zpracovány a předány tak, jak je uvedeno výše. Pokud se objeví nějaké změny zdravotního stavu mého dítěte od doby zahájení výzkumu, neprodleně je oznámím zkoušejícímu lékaři.

Tímto potvrzuji, že jsem byl informován o povaze výzkumu, jeho rizicích a výhodách a že se chci projektu zúčastnit.

V..... dne

Podpis:

Kontaktní údaje řešitelů projektu:

Mgr. MgA Filip Jevič

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2.LF UK a FN v Motole

tel.: +420 22443 5552 (5502 – sekretariát)

email: filip.jevic2@fmotol.cz

Doc. MVDr. Šimon Vaculin, Ph.D.

3. LF UK

Ústav normální, patologické a klinické fyziologie

tel.: +420 420 22490 2714

Příloha č. 3: the Pediatric-modified Neuropathy Score**Appendix A**

Pediatric-modified total neuropathy scale

Sensory Symptoms: _____ (record worst score for the three sensations)

"Do you have any parts of your body that are tingly, numb (can hardly feel), or hurt?"

_____ Tingly _____ Numb _____ Hurt (record number for each)

If yes, "Where you have those feelings?"

- 0 None
- 1 Symptoms limited to fingers or toes
- 2 Symptoms extend to ankles or wrists
- 3 Symptoms extend to knee or elbow
- 4 Symptoms above knee or elbow

Functional Symptoms: _____ (record worst score of the three questions)

"Do you have trouble buttoning shirts or zipping zippers?" _____

"Do you have trouble walking such as tripping frequently?" _____

"Do you have trouble going up or down stairs?" _____

If yes to any, "Is it.....(read choices)" and record after each question

- 0 Not Difficult
- 1 A little difficult
- 2 Somewhat difficulty
- 3 I need help
- 4 I can't do that at all

Autonomic Symptoms: _____ (record worst score of the three questions)

"Do you feel dizzy or light-headed when you get up out of bed?" _____

"Do your hands or feet feel hotter or colder than normal?" _____

- 0 Never
- 1 A little bit
- 2 Sometimes
- 3 Very much
- 4 Almost always

Clinical Testing :

Light Touch Sensation: _____

- 0 Normal
- 1 Reduced in fingers/toes
- 2 Reduced up to wrist/ankle
- 3 Reduced up to elbow/knee
- 4 Reduce to above elbow/knee

	Semmes		Semmes
Toes R		Finger R	
L		L	
Med Mal R		Wrist R	
L		L	
Knee R		Elb R	
L		L	

Pin Sensibility: _____

- 0 Normal
- 1 Reduced in fingers/toes
- 2 Reduced up to wrist/ankle
- 3 Reduced up to elbow/knee
- 4 Reduce to above elbow/knee

Vibration Sensibility: _____ (worst score)

- 0 Normal
 1 Reduced in fingers/toes
 2 Reduced up to wrist/ankl
 3 Reduced up to elbow/knee
 4 Reduce to above elbow/knee

		Bioesth			Bioes
Toes	R	/	Finger	R	/
	L	/		L	/
Med Mal	R	/	Wrist	R	/
	L	/		L	/
Knee	R	/	Elb	R	/
	L	/		L	/

Strength: _____ Worst Score (MRC Score R / L)

MRC level: Great Toe ___/___ ankle DF ___/___ finger abd ___/___ wrist ext ___/___

- 0 Normal
 1 Mild weakness (MRC 4)
 2 Moderate weakness (MRC 3)
 3 Severe weakness (MRC 2)
 4 Paralysis (MRC 1-0)

DTR: _____ (Achilles, Patellar)

- 0 Normal
 1 Ankle reflex reduced (Achilles +1)
 2 Ankle reflex absent (Achilles 0, Patellar +2)
 3 Ankle reflex absent, others reduced (Achilles 0, Patellar +1)
 4 All reflexes absent (all 0)

Total Score: _____ / 32

Příloha č. 4: Překlad Pediatric-modified Neuropathy ScoreDotazník:**Senzitivní symptomy:** _____ (zapište nejhorší skóre ze tří vjemů)

- „Cítíte na některých částech těla brnění (mravenčení), otupělost (znecitlivění) nebo bolest?“
_____ brnění, _____ otupělost, _____ bolest
- Pokud ano, „Kde se lokalizují tyto symptomy?“
 - 0 Nikde
 - 1 Symptomy omezeny na prsty rukou či nohou
 - 2 Symptomy přítomny až ke kotníku či zápěstí
 - 3 Symptomy rozšířeny až ke kolenu či lokti
 - 4 Symptomy rozšířeny nad kolena či lokty

Motorické symptomy: _____ (zapište nejhorší skóre ze tří otázek)

- „Máte potíže se zapínáním knoflíků či zipů?“ _____
- „Máte potíže s chůzí, např. časté klopýtání?“ _____
- „Máte potíže s chůzí do schodů či ze schodů?“ _____
- Pokud ano, „Je to (vyber jednu z možností).“
 - 0 Bez obtíží
 - 1 Trochu obtížné
 - 2 Středně obtížné
 - 3 Potřebuji pomoc
 - 4 Vůbec to nezvládnou

Autonomní symptomy: _____ (zapište nejhorší skóre ze dvou otázek)

- „Točí se Vám hlava nebo máte pocit závratě, když vstáváte z postele?“ _____
- „Cítíte ruce nebo nohy teplejší nebo studenější než normálně?“ _____
 - 0 Nikdy
 - 1 Málokdy
 - 2 Občas
 - 3 Hodně
 - 4 Téměř vždy

Klinické vyšetření:**Taktilní čítí:** _____

- 0 Normální
- 1 Snížené v prstech ruky/ nohy
- 2 Snížení až po zápěstí/ kotník
- 3 Snížení až po loket/ koleno
- 4 Snížené až po oblast nad loktem/ kolenem

Bolestivé čítí: _____

- 0 Normální
- 1 Snížené v prstech ruky/ nohy
- 2 Snížení až po zápěstí/ kotník
- 3 Snížení až po loket/ koleno
- 4 Snížené až po oblast nad loktem/ kolenem

Vibrační čítí: _____ (nejhorší skóre)

- 0 Normální
- 1 Snížené v prstech ruky/ nohy
- 2 Snížení až po zápěstí/ kotník
- 3 Snížení až po loket/ koleno
- 4 Snížené až po oblast nad loktem/ kolenem

Svalová síla: _____ (nejhorší skóre, svalová síla dle Jandy P/L)

- 0 Normální (Janda 5)
- 1 Lehká slabost (Janda 4)
- 2 Střední slabost (Janda 3)
- 3 Těžká slabost (Janda 4)
- 4 Ochrnutí (Janda 1-0) |

Dolní končetina		Horní končetina	
EXT palce u nohy	P: _____ L: _____	ABD prstů	P: _____ L: _____
DF hlezna	P: _____ L: _____	EXT zápěstí	P: _____ L: _____

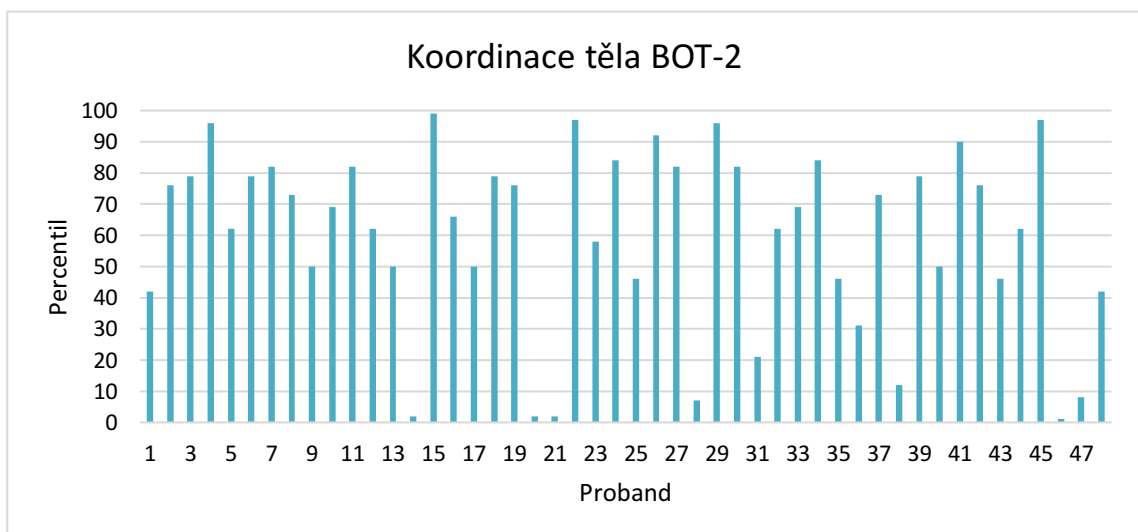
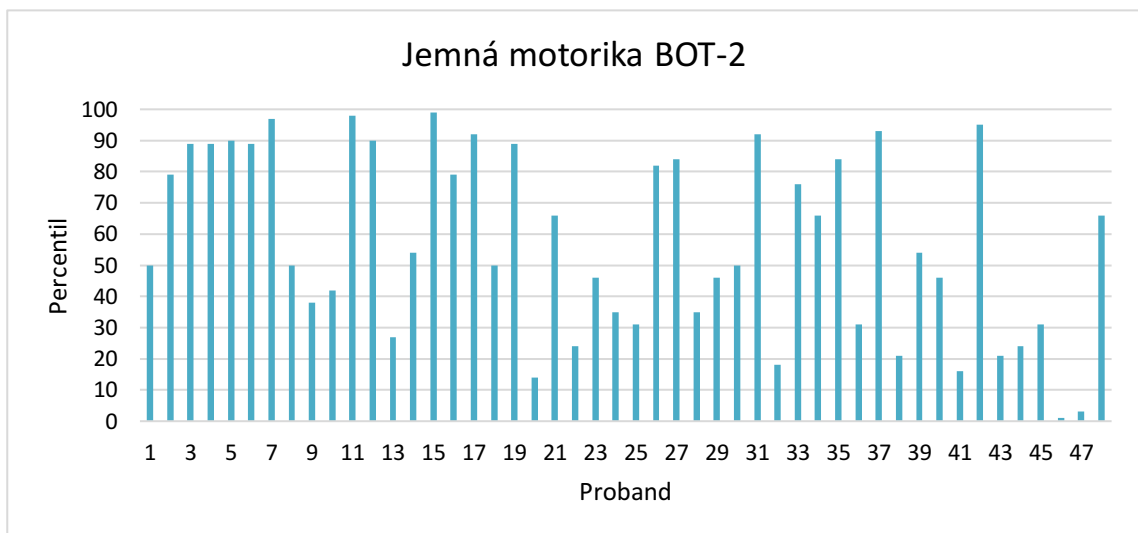
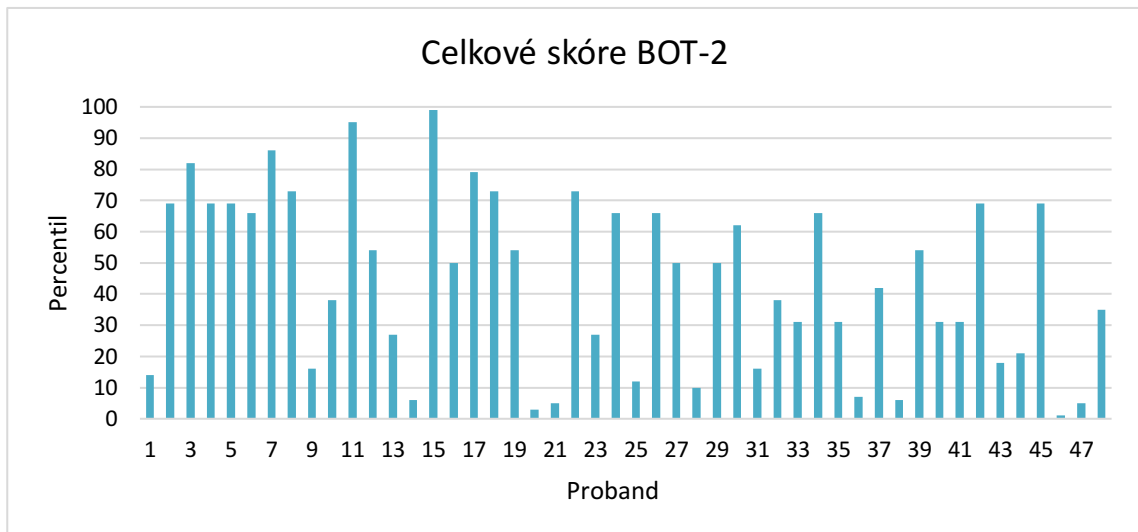
Hluboké šlachookosticové reflexy: _____ (reflex Achillovy šlasy, patelární reflex)

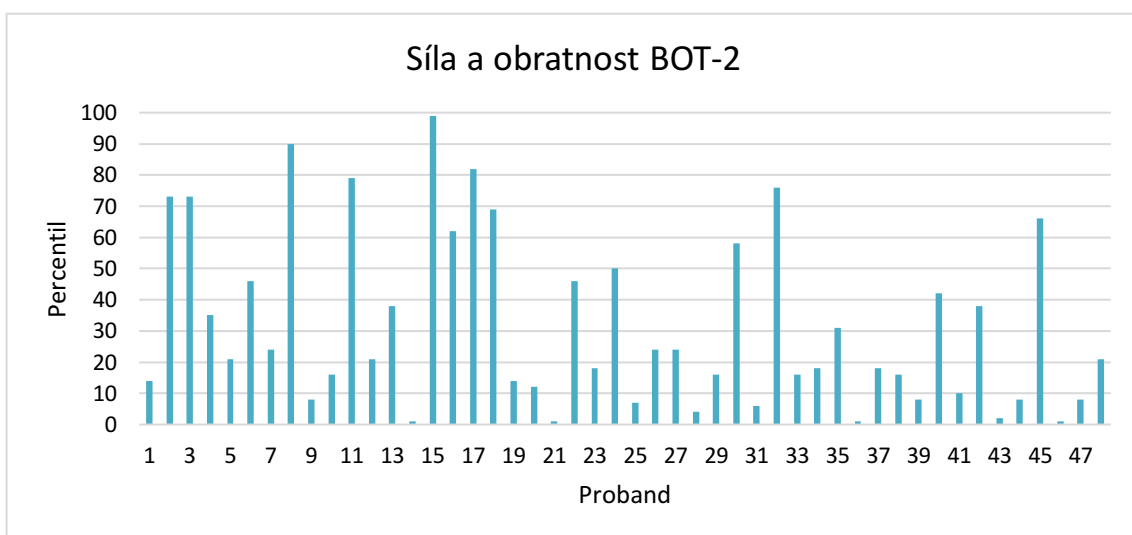
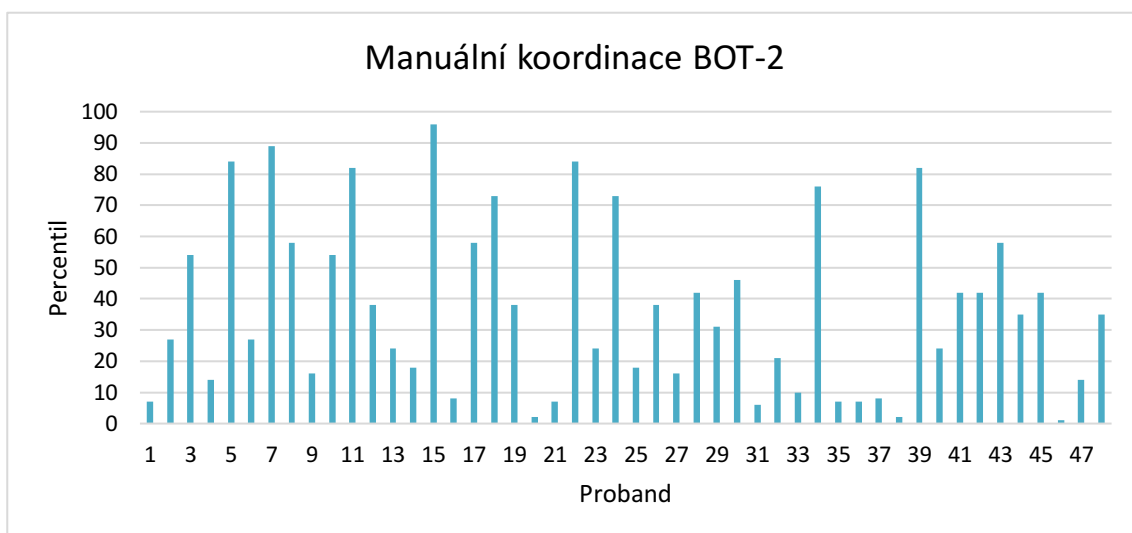
- 0 Normální
- 1 Snížený reflex Achillovy šlasy
- 2 Vyhaslý reflex Achillovy šlasy, patelární normální
- 3 Vyhaslý reflex Achillovy šlasy, patelární snížený
- 4 Oba reflexy vyhaslé

Dolní končetina	
Reflex Achillovy šlasy	P: _____ L: _____ (2+, 1+, 0)
Patelární reflex	P: _____ L: _____ (2+, 1+, 0)

Celkové skóre: ____/32

Příloha č. 5: Doplnující grafy výsledků BOT-2





Příloha č. 6: Doplnující P-hodnoty z Kolmogorov-Smirnovova testu pro skóre BOT-2

Subscale	p-value
Total Motor Composite	0.14
Fine Manual Control	0.15
Manual Coordination	0.002
Body Coordination	0.01
Strength and Agility	< 10 ⁻⁵