

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol

Karolína Petráčková

**Vliv glukokortikoidní léčby na
muskuloskeletální aparát dětských pacientů
s akutní lymfoblastickou leukemií**

Bakalářská práce

Praha 2018

Autor práce: Karolína Petráčková

Vedoucí práce: Mgr. Filip Jevič

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

Datum obhajoby: 2018

Bibliografický záznam

PETRÁČKOVÁ, Karolína. *Vliv glukokortikoidní léčby na muskuloskeletální aparát dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií*. Praha: Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2018, 87 s. Vedoucí bakalářské práce Mgr. Filip Jevič.

Abstrakt

Tato rešeršní bakalářská práce se zabývá problematikou komplikací muskuloskeletálního systému u dětských pacientů s diagnózou akutní lymfoblastické leukémie (ALL), kteří podstupují chemoterapeutickou léčbu zahrnující vysoké kumulativní dávky glukokortikoidů. Mezi muskuloskeletální komplikace řadíme steroidní myopatii, osteonekrózu a sníženou kostní minerální denzitu. V přehledu poznatků jsou uvedeny jejich základní patofyziologické mechanismy a rizikové faktory jejich vzniku. Ve speciální části jsou představeny současné možnosti hodnocení svalové síly a dostupné pohybové programy. Dále je shrnuta diagnostika osteonekrózy a kostní minerální denzity s dosavadními možnostmi terapeutických intervencí.

Součástí práce je charakteristika metod měření svalové síly a pohybových programů s uvedením výsledků, kterých bylo v jednotlivých studiích dosaženo. V diskuzi jsou rozebrány limity, výhody a nedostatky využití metod měření svalové síly a pohybových programů v klinické praxi.

Klíčová slova

akutní lymfoblastická leukémie, glukokortikoidy, svalová síla, pohybové programy, osteonekróza, kostní minerální denzita

Bibliographic record

PETRÁČKOVÁ, Karolína. Impact of glucocorticoid treatment on musculoskeletal system of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2018, 87 p. Supervisor Mgr. Filip Jevič.

Abstract

This bachelor thesis aims to provide a general overview of complications of musculoskeletal system in pediatric patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) undergoing chemotherapy treatment involving high cumulative doses of glucocorticoids. Musculoskeletal complications include steroid myopathy, osteonecrosis and reduced bone mineral density. The first part describes their basic pathophysiological mechanisms and the risk factors of their origin. The second part presents the current possibilities of muscle strength assessment and available exercise programs. Furthermore, diagnosis of osteonecrosis and bone mineral density are presented together with current possibilities of therapeutic intervention.

The thesis also covers characteristics of muscle strength measuring methods and exercise programs along with presentation of the results of individual studies. In the discussion part, there are broken down the limits, advantages and disadvantages of using the muscle strength measuring methods and exercise programs in clinical practice.

Keywords

acute lymphoblastic leukemia, glucocorticoids, muscle strength, exercise programs, osteonecrosis, bone mineral density

Prohlášení

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

V Praze dne 23. 4. 2018

Karolína Petráčková

Poděkování

Ráda bych zde poděkovala Mgr. Filipovi Jevičovi za trpělivost, cenné rady, návrhy a čas, který věnoval odbornému vedení této bakalářské práce.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK	9
ÚVOD.....	11
1 PŘEHLED POZNATKŮ	12
1.1 GLUKOKORTIKOIDY V TERAPII	12
1.1.1 Přehled glukokortikoidních preparátů.....	12
1.1.2 Nežádoucí účinky glukokortikoidů	13
1.2 AKUTNÍ LYMFBLASTICKÁ LEUKEMIE.....	14
1.2.1 Etiopatogeneze	14
1.2.2 Klinický obraz.....	15
1.2.3 Prognostické faktory	15
1.2.4 Léčba.....	16
1.2.5 Glukokortikoidy v léčbě.....	20
1.3 VLIV GLUKOKORTIKOIDŮ NA MUSKULOSKELETÁLNÍ APARÁT	20
1.3.1 Osteonekróza.....	21
1.3.1.1 Rizikové faktory	21
1.3.1.2 Patofyziologie.....	22
1.3.2 Kostní metabolismus.....	24
1.3.2.1 Rizikové faktory	24
1.3.2.2 Patofyziologie.....	25
1.3.3 Steroidní myopatie	26
1.3.3.1 Rizikové faktory	27
1.3.3.2 Patofyziologie.....	27
2 CÍLE	29
3 METODIKA	30
3.1 SVALOVÁ SÍLA A POHYBOVÉ PROGRAMY	30
3.2 OSTEONEKRÓZA	31
3.3 KOSTNÍ MINERÁLNÍ DENZITA.....	31
4 VÝSLEDKY.....	32
4.1 HODNOCENÍ SVALOVÉ SÍLY	32
4.2 POHYBOVÉ PROGRAMY.....	33
4.3 OSTEONEKRÓZA	34
4.3.1.1 Diagnostika.....	35
4.3.1.2 Klinické hodnocení.....	36
4.3.1.3 Terapeutické intervence.....	36
4.4 KOSTNÍ MINERÁLNÍ DENZITA.....	39
4.4.1.1 Diagnostika.....	40
4.4.1.2 Terapeutické intervence.....	41
5 SPECIÁLNÍ ČÁST.....	43
5.1 SVALOVÁ SÍLA.....	43

5.1.1	Izometrická svalová síla	43
5.1.2	Izokinetická svalová síla	43
5.1.3	Dynamická svalová vytrvalost	44
5.1.4	Síla stisku ruky	45
5.1.5	GMFM skóre	45
5.1.6	Výsledky měření svalové síly	45
5.2	POHYBOVÉ PROGRAMY	48
5.2.1	Nemocniční pohybové programy	48
5.2.2	Další pohybové programy	48
5.2.3	Výsledky pohybových programů na svalovou sílu	50
6	KAZUISTIKA PACIENTA.....	53
7	DISKUZE	57
7.1	SVALOVÁ SÍLA A POHYBOVÉ PROGRAMY	57
7.1.1	Hodnocení svalové síly	57
7.1.2	Pohybové programy	58
7.1.3	Neobjasněná témata	59
7.2	OSTEONEKRÓZA A KOSTNÍ MINERÁLNÍ DENZITA.....	60
7.3	KAZUISTIKA PACIENTA	61
ZÁVĚR	63	
REFERENČNÍ SEZNAM	64	
SEZNAM OBRÁZKŮ	76	
SEZNAM TABULEK.....	77	
SEZNAM PŘÍLOH.....	78	
PŘÍLOHY	79	

SEZNAM ZKRATEK

AI	autoimunitní onemocnění
AIEOP	italská asociace pro dětskou hematologii a onkologii
ALL	akutní lymfoblastická leukemie
ARCO	Association of Research Circulation Osseous System
B-ALL	akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů B-lymfocytů
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BMD	kostní minerální denzita (bone mineral density)
BMD _{LS}	kostní minerální denzita bederní páteře (BMD lumbal spine)
BMD _{TB}	celotělová kostní minerální denzita (BMD total body)
DKK	dolní končetiny
DEXA	dexamethason
DXA	duální rentgenová absorbometrie
GH/IGF-1	růstový hormon-růstový faktor podobný inzulinu 1
GK	glukokortikoidy
GMFM	The Gross Motor Function Measure
HSCT	transplantace kmenových buněk krvetvorby (hematopoetic stem cell transplantation)
HGS	síla stisku ruky (hand grip strength)
HHS	Harris Hip Score
HPA	hypothalamo-hypofyzární osa
HR	vysoké riziko (high risk)
IGF-1	inzulinu podobný růstový faktor 1
KKS	Knee Society Score
LR	nízké riziko (low risk)
MLL	mixed lineage leukemia
MR	střední riziko (medium risk)
MRD	minimální reziduální nemoc (minimal residual disease)
MRI	magnetická rezonance
NO	oxid dusnatý
Non-HR	nerizikový (non-high risk)
ON	osteonekróza

pB-ALL	akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů B-lymfocytů
PEG-L-ASP	PEG-L-asparagináza
PF	maximální síla (peak force)
Ph	philadelphský
PIR	postizometrická relaxace
PRED	prednison
PT	maximální moment síly (peak torque)
PT _{BW}	maximální moment síly vztažený k váze (normalized peak torque)
RANKL-L	ligand receptoru aktivující nukleární faktor kB
RI	reciproční inhibice
ROM	rozsah pohybu (range of motion)
RM	maximální počet opakování (repetition maximum)
RTG	rentgen
SR	standardní riziko (standard risk)
T-ALL	akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů T-lymfocytů
Time to PT	čas k dosažení maximálního momentu síly (time to peak torque)
TMT	techniky měkkých tkání
TrPs	trigger points
TW	celková práce (total work)
vBMD	volumetrická kostní minerální denzita (volumetric BMD)
VCR	vinkristin
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
VHR	velmi vysoké riziko (very high risk)
QCT	kvantitativní CT denzitometrie
W _{max}	maximální práce při jednom opakování (maximum work performed in a single repetition)

ÚVOD

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je řazena mezi nejčastěji se vyskytující maligní onemocnění dětského věku s vrcholovou incidencí ve věku 2-5 let. V důsledku přesně indikované chemoterapeutické léčby dosahuje 99 % pacientů remise během indukční fáze léčby a přežití bez relapsu onemocnění dosahuje téměř 80 % pacientů. Systémová léčba glukokortikoidy je nedílnou součástí léčby pediatrických ALL pacientů. V České republice jsou pacienti standardně léčeni dle AIEOP-BFM ALL 2009 protokolu a na základě stratifikace pacientů k non-HR nebo HR léčebnému protokolu se liší dávkovací schémata glukokortikoidů v jednotlivých léčebných fázích.

Přestože jsou glukokortikoidy vysoce účinné antileukemické látky, je léčba pacientů spojena se vznikem krátkodobých a dlouhodobých komplikací, které se manifestují v průběhu léčby a často přetrvávají dlouho po jejím ukončení. Poruchy muskuloskeletálního systému zahrnující rozvoj steroidní myopatie se slabostí proximálních svalových skupin, osteonekrózy a snížené kostní minerální denzity jsou jedny z častých komplikací vyvolaných glukokortikoidní léčbou.

Problematikou rizikových faktorů a patofyziologických mechanismů vzniku steroidní myopatie, osteonekrózy a snížené kostní minerální denzity se zabýváme v přehledu poznatků. Přesný mechanismus vzniku steroidní myopatie u pediatrických ALL pacientů není doposud zcela objasněn. Snížení svalové síly je nutné posuzovat v kontextu celé chemoterapeutické léčby a sekundárně snížené pohybové aktivity, nikoliv jen jako příčinu glukokortikoidní léčby.

Cílem této rešeršní práce je představit problematiku zmíněných muskuloskeletálních komplikací u pacientů podstupujících léčbu pro akutní lymfoblastickou leukemii a předložit dosavadní přehled poznatků a výsledků publikovaných studií o metodách měření svalové síly v průběhu léčby včetně zařazení ALL pacientů k pohybovým programům zahrnujících cvičení na zvýšení svalové síly. Dále se zabýváme diagnostikou osteonekrózy a kostní minerální denzity a možnostmi jejich terapeutického ovlivnění v klinické praxi.

1 PŘEHLED POZNATKŮ

1.1 Glukokortikoidy v terapii

Systémová i lokální léčba glukokortikoidy dosáhla v medicíně širokého uplatnění především pro svůj protizánětlivý, protialergický a imunosupresivní účinek. V dnešní době 1 až 1,2 % populace podstupuje systémovou léčbu glukokortikoidy, která u většiny pacientů trvá měsíce až roky. Přibližně 2/3 těchto pacientů vykazuje alespoň jednu nežádoucí příhodu vyvolanou glukokortikoidy, která se často objevuje po několika týdnech nebo měsících expozice. Metabolické a kardiovaskulární nežádoucí účinky patří mezi nejčastější a nejzávažnější (Fardet & Fève, 2014).

1.1.1 Přehled glukokortikoidních preparátů

Jednotlivé glukokortikoidní preparáty se liší svým trváním účinku, který je daný jejich biologickým poločasem. Uvádí se, že dexamethason (DEXA) má velmi dlouhé trvání účinků a může tak způsobit potlačení osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinová kůra. Mezi glukokortikoidy jsou přítomny také rozdíly v jednotlivých nežádoucích účincích (Marek, 2002).

	Mineralokortikoidní účinek	Protizánětlivá aktivita	Účinky
Hydrokortizon	1	1	Silný mineralokortikoidní účinek, substituční léčba Addisonovy choroby
Prednison	0,3	4	Velmi mírný mineralokortikoidní účinek
Prednisolon	0,3	4	/
Methylprednisolon	0,5	4	mírný mineralokortikoidní účinek, nejrychlejší průnik do plicních alveolů, AI onemocnění plicní tkáně
Triamcinolon	0	5	Nejsnáze vyvolává steroidní myopatii, nejmenší účinek na krevní tlak
Dexamethason	0	30	Antiedematózní účinek (terapie edému mozku), výrazné psychogenní účinky
Bethamethason	0	30	Jako dexamethason

Tabulka 1. Syntetické glukokortikoidy (Marek, 2002)

1.1.2 Nežádoucí účinky glukokortikoidů

Systémová léčba glukokortikoidy predisponuje pacienty k manifestaci nebo dekompenzaci diabetes mellitus. Glukokortikoidy zvyšují endogenní tvorbu glukózy, snižují její utilizaci v inzulín dependentních periferních tkání a snižují sekreci inzulínu B-buňkami pankreatu. Zvýšená lipolýza způsobuje zvýšení volných mastných kyselin v plazmě, které se dále podílejí na snížení citlivosti a sekrece inzulínu (Sch cke, Döcke & Asadullah, 2002).

Mezi rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění, které jsou častěji pozorovány u pacientů léčených glukokortikoidy patří hypertenze, hyperglykémie a dyslipidémie. Vznik hypertenze je přisuzován zvýšené periferní rezistenci cév a srdeční kontraktilitě a zvýšenému objemu extracelulárního prostoru. Glukokortikoidy mají také přímý účinek na kardiomyocyty prostřednictvím glukokortikoidního receptoru, který je exprimován v myokardu. Hypokalémie vyvolaná glukokortikoidy může navíc způsobit poruchy srdečního rytmu (Fardet & Fève, 2014; Sch cke et al., 2002).

Častými následky dlouhodobé léčby je suprese hypothalamo-hypofyzární osy (HPA) za vzniku iatrogenního Cushingova syndromu, který se manifestuje redistribucí tělesného tuku s typickou centrální obezitou a měsíčkovitým obličejem, adrenální insuficiencí a inhibicí růstu. Dalším problémem potlačení HPA osy je snížení celkové produkce steroidních hormonů v důsledku snížení hladiny adrenokortikotropního hormonu, což podporuje vznik hypogonadismu a osteoporózy (Sch cke et al., 2002).

Lokální i systémová léčba může vyvolat řadu změn v pojivových tkáních. Nejčastěji dochází k atrofii kůže s následným vznikem ireverzibilních strií v důsledku působení glukokortikoidů především na syntézu kolagenu, hlavní složku extracelulární matrix. Zpomalené je rovněž hojení ran (Sch cke et al., 2002). Muskuloskeletální systém je ohrožen rozvojem osteonekrózy, osteoporózy a steroidní myopatie (Oray, Samra, Ebrahimiadib, Meese & Foster, 2016).

Dlouhodobá léčba systémovými glukokortikoidy vede k potlačení buněčné imunity a predisponuje pacienty ke vzniku intracelulárních infekcí. Účinky glukokortikoidů na imunitní systém jsou závislé na dávce a trvání léčby. Léčba vysokými dávkami činí pacienty náchylnějšími k bakteriálním, virovým, mykotickým a parazitárním infekcím (Oray et al., 2016).

Psychiatrické problémy mohou být léčbou zhoršeny. Objevují se výkyvy nálad, euforie, psychotické stavy (deprese a mánie). Přímé reverzibilní účinky glukokortikoidů na paměť a kognitivní schopnosti vznikají z důvodu poškození hippokampu (Schacke et al., 2002).

Glukokortikoidy jsou považovány za rizikový faktor vzniku celé řady nežádoucích účinků na gastrointestinální systém zahrnující rozvoj gastritidy, peptických vředů a gastrointestinálního krvácení (Oray et al., 2016).

1.2 Akutní lymfoblastická leukemie

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) patří mezi heterogenní nejčastěji se vyskytující maligní onemocnění dětského věku vznikající nekontrolovanou proliferací prekurzorů lymfocytu. Incidence ALL je 3 až 4 nové případy na 100 000 dětí ročně a v České republice se ročně diagnostikuje kolem 65 nových případů ALL. Vrchol výskytu onemocnění je ve věku 2 až 5 let, 30 % případů se vyskytuje u pacientů starších 10 let a 5 % u kojenců (Kolenová, 2015; Mayer, 2016).

V důsledku přesně indikované chemoterapeutické léčby kombinující cytostatika a glukokortikoidy, se míra přežití dětských pacientů s ALL významně zvýšila. Remise, vymizení leukemických blastů z kostní dřeně a extramedulárních prostorů, je dosaženo u 99 % dětí během indukční fáze léčby. Přežití bez relapsu onemocnění dosahuje téměř 80 % a celkového přežití 85 % pacientů (Starý, Zimmermann, Schrappe, Valsecchi, Trka & Hrušák, 2011; Starý 2010).

1.2.1 Etiopatogeneze

ALL vzniká v důsledku opakovaného poškození genetické výbavy prekurzoru lymfocytů. Toto poškození způsobuje zástavu diferenciaci a apoptózy, zatímco proliferace dále pokračuje. Onemocnění vzniká uvnitř kostní dřeně a postupně se šíří do dalších tkání a orgánů. U pacientů s ALL ve věku 2 až 5 let došlo k první mutaci genetické výbavy buňky již v průběhu intrauterinního vývoje. V důsledku abnormální odpovědi organismu na virové a bakteriální infekce vznikají v postnatálním období další mutace buňky (Starý, 2010).

Rozlišujeme dva základní fenotypy ALL. Z prekurzorů B-lymfocytů (pB-ALL) vychází 85 % případů dětské ALL. Akutní lymfoblastická leukemie z T-lymfocytů (T-ALL) se objevuje u 10-15 % případů ALL. Téměř u všech pacientů jsou přítomny

různé změny počtu a/nebo struktury chromozomů (Bhojwani, Yang & Pui, 2015; Starý, 2010).

1.2.2 Klinický obraz

Ve většině případů vzniká onemocnění náhle a v období 2 až 6 týdnů je stanovena diagnóza. Výjimečně probíhá onemocnění asymptomaticky a stanovení diagnózy je náhodné. Mezi první manifestující se příznaky patří nechutenství, dráždivost, únava, letargie a horečka, která vzniká z důvodu pyrogenních cytokinů uvolněných z leukemických buněk. Únava a letargie jsou hlavními příznaky anémie. U více než 1/3 dětí jsou příznaky doprovázeny bolestmi kostí a kloubů s odmítáním chůze. Bolesti kostí mohou vznikat z důvodu leukemické infiltrace periostu a někdy dohromady s expanzí dřevné dutiny leukemickými buňkami (Kolenová, 2015).

V důsledku postižení různých extramedulárních orgánů se může klinický obraz mezi pacienty lišit. U pacientů s T-ALL může vzniknout tumor mediastina manifestující se syndromem horní duté žíly. Leukemická infiltrace ledvin se projevuje zvracením, oligurií a anurií. Bledost, petechie až purpura se spontánně vznikajícími hematomy je výsledkem leukemické infiltrace společně s potlačením normální hemopoézy. Častý je vznik hepatosplenomegalie a lymfadenopatie (Kolenová, 2015).

1.2.3 Prognostické faktory

Genotyp leukemie a časná odpověď na léčbu jsou řazeny mezi nejvýznamnější prognostické faktory dětské ALL. Na základě těchto prognostických faktorů jsou pacienti stratifikováni do tří rizikových skupin: pacienti standardního, středního a vysokého rizika (Starý, 2010).

Mezi prognosticky nepříznivé genotypy ALL řadíme např. hypodiploidii s <44 chromozomy, přestavbu MLL genu na 11. chromozomu, přítomnost Ph chromozomu s fúzním genem BCR-ABL1 a časnou T-ALL (Longo, Hunger & Mullighan, 2015). K přestavbě MLL genu dochází u 80 % kojenců s diagnózou ALL. Tento genotyp je rezistentní vůči standardní chemoterapii, a proto vyžaduje odlišné léčebné postupy (Mayer, 2016).

Časná odpověď na léčbu je hodnocena na základě úbytku leukemických blastů v periferní krvi po týdenní předfázi, během které je podáván prednison (PRED) v dávce 60 mg/m²/den a jedna intratekální injekce methotrexátu. Dále se hodnotí pokles blastů

v kostní dřeni dva týdny od zahájení léčby (Starý, 2010).

Další metodou hodnocení časné odpovědi na léčbu je detekce minimální reziduální nemoci (MRD) v kostní dřeni molekulárními metodami v průběhu indukční fáze léčby a na začátku konsolidace. Výsledky MRD rozhodují o prognóze pacienta a dalším postupu léčby. Pacienti s pomalým ústupem MRD jsou zařazeni do vysokého rizika s vyšším rizikem relapsu (Lee & Cho, 2017; Longo et al., 2015).

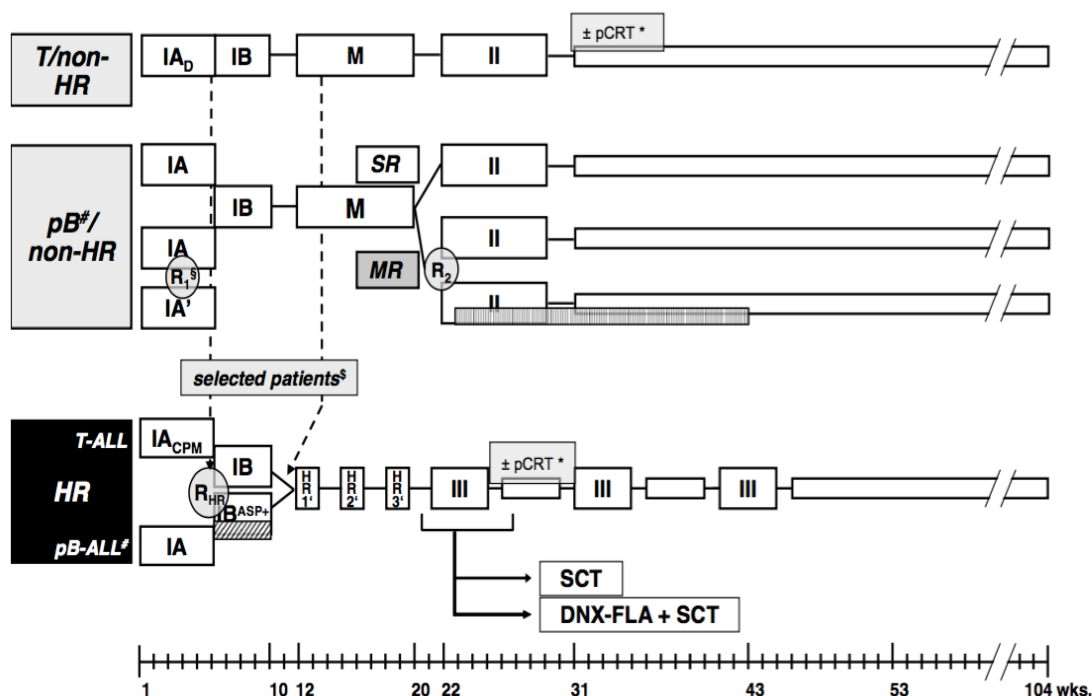
Při stanovování prognózy se rovněž zohledňuje věk pacienta a počet leukocytů v době diagnózy. Byly zjištěny příznivější léčebné výsledky u pacientů ve věku 1 až 10 let s diagnostikovanou pB-ALL ve srovnání s pacienty <1 roku a ≥ 10 let. Výsledky několika studií ukazují nepříznivou prognózu u kojenců s diagnostikovanou ALL, u kterých 4leté přežití bez relapsu nemoci dosahovalo pouhých 47 %. Pacienti s vysokým počtem leukocytů při diagnóze ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$) dosahují v léčbě méně příznivých výsledků (Lee & Cho, 2017).

1.2.4 Léčba

V České republice jsou pacienti nejčastěji léčeni dle protokolu AIEOP-BFM ALL 2009, který rozlišuje léčbu non-HR pacientů (nerizikový pacienti) a HR pacientů (pacienti vysokého rizika). Do non-HR léčebné skupiny jsou zařazeni T/non-HR (neriziková T-ALL) a pB/non-HR (neriziková pB-ALL) pacienti. Léčebná skupina pB/non-HR se dále dělí na SR (standardní riziko) a MR (střední riziko) léčbu. Do HR léčebné skupiny jsou rovněž zařazeni pacienti s T-ALL a pB-ALL. V léčbě kojenců se využívá protokol Interfant 06. V průběhu roku 2018 se v České republice plánuje zahájení nové léčebné studie AIEOP-BFM ALL 2017, ve které bude chemoterapie kombinována s imunoterapií (Starý, 2017; Starý, Zimmermann, Schrappe, Valsecchi, Trka & Hrušák, 2011).

Pacienti s nejméně příznivou prognózou, kteří nedosáhli remise onemocnění v průběhu indukční fáze léčby, jsou indikováni k transplantaci kmenových buněk krvetvorby (HSCT). Další indikace k HSCT jsou stanoveny na základě hodnoty MRD v 12. týdnu od zahájení léčby. Pacienti s T-ALL, kteří nedostatečně odpověděli na týdenní steroidní předfázi PRED, jsou rovněž indikováni k HSCT (Říha, 2015).

AIEOP-BFM ALL 2009



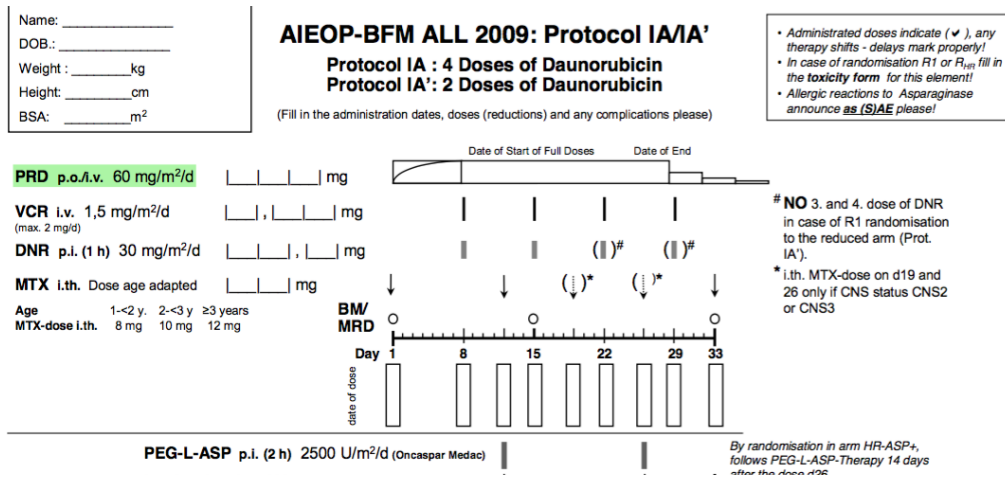
Obrázek 1. AIEOP-BFM ALL 2009 protokol

Chemoterapeutická léčba se skládá z několika léčebných bloků a trvá obvykle dva roky. Mezi léčebnými bloky jsou přibližně dvoutýdenní léčebné pauzy. Mezi používané léky řadíme glukokortikoidy (GK), vinkristin (VCR), antracyklinová cytostatika (daunorubicin, doxorubicin), PEG-L-asparaginázu (PEG-L-ASP), cyklofosfamid, cytosin arabinosid, methotrexát a merkaptopurin. U pacientů s nejvyšším rizikem vzniku leukemické infiltrace mozku se provádí opakovaná aplikace methotrexátu do mozkomíšního moku a kraniální radioterapie (Starý, Zimmermann, Schrappe, Valsecchi, Trka & Hrušák, 2011; Starý, 2010).

Léčba se skládá z měsíc trvající indukční fáze, několikaměsíční konsolidace, pozdní intenzifikace a udržovací fáze léčby a liší se podle zařazení pacientů do rizikových skupin (Mayer, 2016). Intenzivní část léčby trvá přibližně 6 až 9 měsíců s častějšími hospitalizacemi pacienta (Starý, Zimmermann, Schrappe, Valsecchi, Trka & Hrušák, 2011).

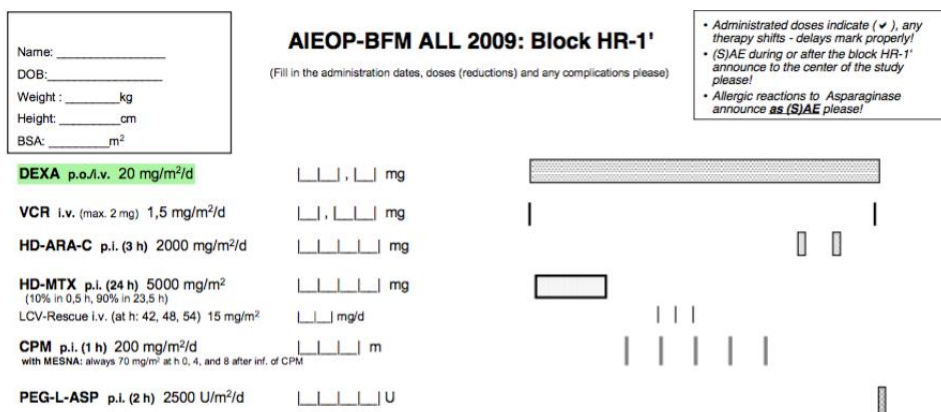
Cílem indukční fáze léčby je vymýcení více než 99 % leukemických blastů z kostní dřeně s obnovením normální hemopoézy (Pui, Robison & Look, 2008). Indukční fáze léčby trvá 33 dní a prakticky se mezi non-HR a HR pacienty neliší. Pacientům je podáván PRED v dávce 60 mg/m²/den s postupným snižováním. Pacientům v T/non-HR skupině je navíc podáván DEXA v dávce 10 mg/m²/den. Po týdenní steroidní předfázi PRED se hodnotí časná odpověď na léčbu. V průběhu indukční fáze (ve dnech 0, 15 a 33) je u pacientů hodnocena rovněž MRD. Mezi další léky indikované v této fázi je potřeba

věnovat pozornost VCR, který vede ke vzniku periferní neuropatie a PEG-L-ASP s potenciálním vlivem na rozvoj osteonekrózy (Starý, Zimmermann, Schrappe, Valsecchi, Trka & Hrušák, 2011).



Obrázek 2. protokol IA

Po indukční fázi léčby pokračuje fáze konsolidace, která je u non-HR a HR pacientů odlišná. Non-HR pacienti nedostávají v „protokolu M“ trvající 8 týdnů žádné GK ani VCR. Pacienti vysokého rizika s vysokým rizikem relapsu jsou indikováni ke třem krátkým, velmi intenzivním léčebným blokům („HR bloky“). Každý blok trvá přibližně 5 až 6 dní s dvoutýdenním intervalem mezi jednotlivými bloky. Během bloků pacienti dostávají kontinuální dávku DEXA v dávce 20 mg/m²/den. VCR je indikován pouze v „HR-1 bloku“ (Starý, Zimmermann, Schrappe, Valsecchi, Trka & Hrušák, 2011).



Obrázek 3. HR-blok

Třetí fázi léčebného protokolu je fáze pozdní intenzifikace neboli reindukce. U non-HR pacientů trvá „protokol II“ sedm týdnů. Pacientům je podáván DEXA v dávce 10 mg/m²/den s postupným snižováním, VCR a PEG-L-ASP. U HR pacientů po „HR blocích“ následuje 3 x čtyřtýdenní léčebný blok „protokol III“, který je vždy zakončen čtyřtýdenní udržovací fází. „Protokol III“ zahrnuje podávání DEXA v dávce 10 mg/m²/den, VCR a PEG-L-ASP (Starý, Zimmermann, Schrappe, Valsecchi, Trka & Hrušák, 2011).

Name: _____
 DOB: _____
 Weight : _____ kg
 Height: _____ cm
 BSA: _____ m²

AIEOP-BFM ALL 2009: Protocol IIA

(Fill in the administration dates, doses (reductions) and any complications please)

- Administrated doses indicate (✓), any therapy shifts - delays mark properly!
- In case of randomisationR2 fill in the toxicity form for this element!
- Allergic reactions to Asparaginase announce as (S)AE please!

DEXA p.o./i.v. 10 mg/m ² /d	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg									
VCR i.v. 1,5 mg/m ² /d <small>(max. 2 mg/d)</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg									
DOX p.i. (1 h) 30 mg/m ² /d	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg									
PEG-L-ASP p.i. (2 h) 2500 U/m ² /d <small>(Oncaspar Medac)</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U									
MTX i.th. Dose age adapted	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	(↓)* (↓)*								
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Age</td> <td style="width: 30%;">1-<2 y.</td> <td style="width: 30%;">2-<3 y.</td> <td style="width: 10%;">≥3 y.</td> </tr> <tr> <td>MTX-dose i.th.</td> <td>8 mg</td> <td>10 mg</td> <td>12 mg</td> </tr> </table>	Age	1-<2 y.	2-<3 y.	≥3 y.	MTX-dose i.th.	8 mg	10 mg	12 mg	BM/ MRD 	* i.th. MTX-doses on day 1 and 18 only by initial CNS involvement (CNS3)
Age	1-<2 y.	2-<3 y.	≥3 y.							
MTX-dose i.th.	8 mg	10 mg	12 mg							

Obrázek 5. Protokol IIA

Name: _____
 DOB: _____
 Weight : _____ kg
 Height: _____ cm
 BSA: _____ m²

AIEOP-BFM ALL 2009: Protocol IIIA

(Fill in the administration dates, doses (reductions) and any complications please)

- Administrated doses indicate (✓), any therapy shifts - delays mark properly!
- Allergic reactions to Asparaginase announce as (S)AE please!

1. 2. 3. Protocol III

DEXA p.o./i.v. 10 mg/m ² /d	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg									
VCR i.v. 1,5 mg/m ² /d <small>(max. 2 mg/d)</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg									
DOX p.i. (1 h) 30 mg/m ² /d	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg									
PEG-L-ASP p.i. (2 h) 2500 U/m ² /d <small>(Oncaspar Medac)</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> U									
MTX i.th. Dose age adapted	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	(↓)*								
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Age</td> <td style="width: 30%;">1-<2 y.</td> <td style="width: 30%;">2-<3 y.</td> <td style="width: 10%;">≥3 y.</td> </tr> <tr> <td>MTX-dose i.th.</td> <td>8 mg</td> <td>10 mg</td> <td>12 mg</td> </tr> </table>	Age	1-<2 y.	2-<3 y.	≥3 y.	MTX-dose i.th.	8 mg	10 mg	12 mg	BM/ MRD 	* i.th. MTX-doses on day 1 only in case of initial CNS involvement (CNS3)
Age	1-<2 y.	2-<3 y.	≥3 y.							
MTX-dose i.th.	8 mg	10 mg	12 mg							

Obrázek 4. Protokol IIIA

Po skončení intenzivní léčby následuje udržovací fáze, během které je pacientům podávána kombinace dvou cytostatik: merkaptopurin a methotrexát (Mayer, 2016).

1.2.5 Glukokortikoidy v léčbě

Glukokortikoidy jsou nedílnou součástí léčebného procesu u pacientů s ALL. Současné léčebné protokoly využívají ve vybraných fázích léčby dva glukokortikoidní preparáty, PRED a DEXA. Glukokortikoidy jsou vysoce účinné antileukemické látky, s jejichž užíváním je spojená značná toxicita zahrnující rozvoj osteonekrózy, myalgie, myopatie, infekcí, hyperglykémie, poruch chování a suprese nadledvin (McNeer & Nachman, 2010).

	Indukce	Konsolidace	Reindukce	Udržovací fáze
T/non-HR SR pB/non-HR	PRED 60 mg/m ² /den	X	DEXA 10 mg/m ² /den	X
T-ALL HR pB/ALL	PRED 60 mg/m ² /den	DEXA 20 mg/m ² /den „HR bloky“	DEXA 10 mg/m ² /den „protokol III“	X

Tabulka 2. Glukokortikoidy v AIEOP-BFM ALL 2009 protokolu

1.3 Vliv glukokortikoidů na muskuloskeletální aparát

Vzhledem k výraznému zlepšení míry přežití pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií, je podstatné pochopit krátkodobé a dlouhodobé vedlejší účinky ALL léčby (den Hoed et al., 2015).

Několik studií ukázalo, že motorická výkonnost, svalová síla periferních svalů a pasivní dorzální flexe hlezenních kloubů je u pacientů léčených pro ALL narušená během léčby a rovněž po jejím ukončení. Tyto poruchy jsou přisuzovány vinkristinem indukované neuropatii. Léčebné protokoly s vysokými kumulativními dávkami glukokortikoidů mohou způsobit vznik steroidní myopatie se slabostí proximálních svalových skupin a svalovou atrofií, která vede k úbytku aktivní tělesné hmoty (Hartman et al., 2009).

Závažné osteogenní vedlejší účinky leukemické léčby zahrnují rozvoj osteonekrózy a snížené kostní minerální denzity (BMD), které mohou způsobovat bolest, omezení pohybu a manifestaci zlomenin (den Hoed et al., 2015).

1.3.1 Osteonekróza

Osteonekróza (ON) je závažnou komplikací ALL a její léčby. Za obecný patologický mechanismus je považována porucha intraoseální vaskularizace, která způsobuje ischemii až nekrózu kosti. Tímto mechanismem dochází k demineralizaci a následnému ztenčení trabekulárního traktu vedoucí k mechanickému selhání kosti. Krevní tok může být přerušen intraluminální a extraluminální obliterací a přímým vlivem na buňky kostní dřeně. Přesný mechanismus vzniku netraumatické osteonekrózy u pacientů s ALL není plně objasněn, ale předpokládá se, že jsou hlavní příčinou glukokortikoidy v kombinaci s dalšími léky, které jsou součástí léčebného protokolu. Ve srovnání se samotnou chemoterapií mají pacienti podstupující hematopoetickou transplantaci kmenových buněk zvýšené riziko vzniku osteonekrózy (Kunstreich, Kummer, Laws, Borkhardt & Kuhlen, 2016; Winkel et al., 2011).

Míra prevalence ON se liší v závislosti na studované populaci: HR-ALL versus HR a SR-ALL, retrospektivní versus prospektivní studie, symptomatická versus asymptomatická ON a metodou detekce ON. Studie uvádí výskyt symptomatické osteonekrózy na konci leukemické léčby v rozmezí 0,9 % až 17,6 %, zatímco asymptomatická osteonekróza se vyskytovala přibližně u 54 % pacientů (Mostoufi-Moab & Halton, 2014).

U symptomatických pacientů je klinický průběh často multiartikulární a bilaterální s nejčastější lokalizací lézí v kolenních a kyčelních kloubech (Mostoufi-Moab & Halton, 2014).

1.3.1.1 Rizikové faktory

Většina studií, která se zabývala rizikovými faktory spojených s rozvojem ON, uvádí vyšší věk pacientů jako významný faktor vyšší incidence ON. Zrající kost je ve větší míře ohrožena rozvojem ON ve srovnání se skeletem starších pacientů s uzavřenými růstovými ploténkami (Barr & Sala, 2008). Podle výsledků Bürger et al. (2005) byla celková incidence ON vyšší u pacientů ≥ 10 let a minimální u pacientů <10 let. To ve své studii potvrdili i Padhye, Dalla-Pozza, Little & Munns (2016), kteří uvádějí věk pacientů >10 let jako rizikový.

Různé studie se zabývaly otázkou, zda mají DEXA a PRED rozdílný vliv na rozvoj osteonekrózy. Möricke et al. (2016) nezaznamenal ve své studii AIEOP-BFM ALL 2000 vyšší incidenci ON u pacientů léčených DEXA v dávce 10 mg/m²/den během

indukční fáze léčby v porovnání s pacienty léčených PRED v dávce 60 mg/m²/den. Ve studii DFCI 01-01 byla zaznamenána vyšší kumulativní incidence ON u pacientů >10 let užívajících DEXA (23 %) ve srovnání s pacienty užívající PRED (4,7 %) po indukční fázi léčby. Žádný rozdíl v incidence ON mezi DEXA a PRED nebyl ale zaznamenán u pacientů <10 let (McNeer & Nachman, 2010).

1.3.1.2 Patofyziologie

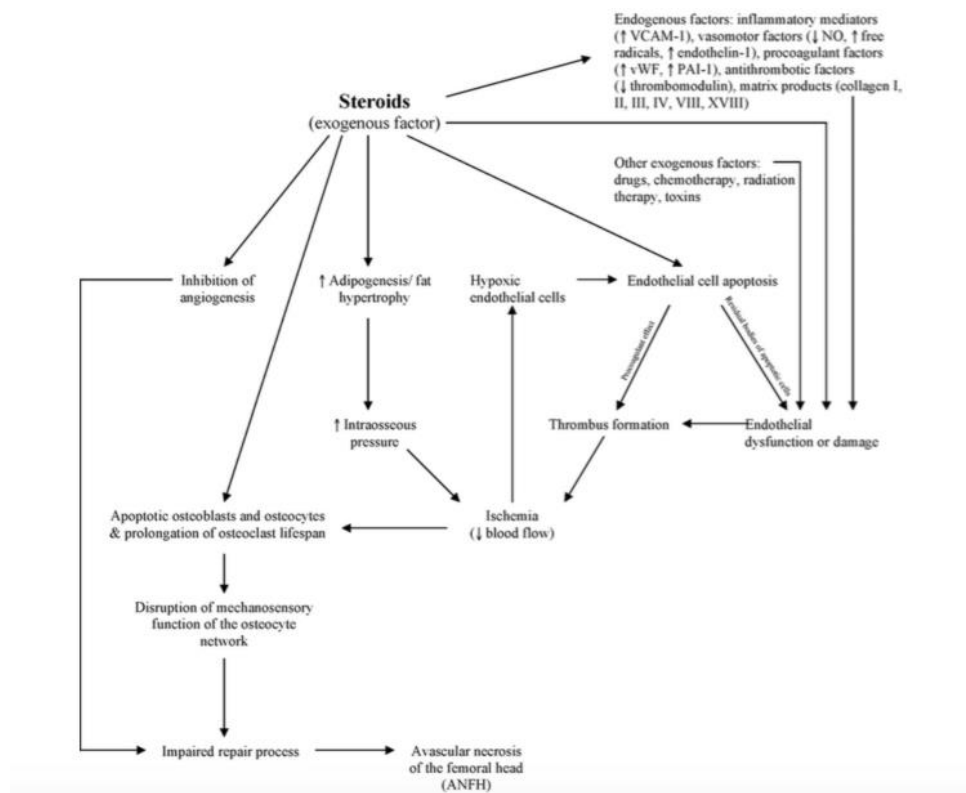
Glukokortikoidy indukují postupnou akumulaci lipidů v osteocytech, zvyšují apoptózu osteocytů, potlačují diferenciaci osteoblastů z buněk kostní dřeně, snižují jejich proliferaci v blízkosti osteonekrotických ložisek a zvyšují diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk na adipocyty a inhibují tak jejich diferenciaci na osteoblasty. Tato extraluminální obliterace, která je způsobená intramedulární proliferací a hypertrofií adipocytů společně s intraluminální obliterací vyvolanou embolií lipidů, narušuje kostní perfuzi. Může dojít k rozvoji nitrokostního kompartment syndromu, který dále snižuje intramedulární průtok krve a predisponuje ke vzniku koagulace v intraoseálních cévách (Kerachian, Séguin & Harvey, 2009; Kunstreich et al., 2016).

Glukokortikoidy mohou způsobit přímé poškození endotelových buněk kapilárních sinusoidů a vnitřní vrstvy krevních cév. Poškození buněk endotelu má za následek abnormální srážlivost krve s predispozicí ke vzniku trombů. Vyšší dávky GK inhibují fibrinolytickou aktivitu snížením aktivity tkáňového aktivátoru plasminogenu a zvýšením hladiny inhibitoru aktivátoru plasminogenu. Jedna ze studií ukázala signifikantní zvýšení plazmatického fibrinogenu v počáteční fázi ON po podání vysokých dávek glukokortikoidů (Kerachian et al., 2009).

Depozita lipidových embolů uvnitř subchondrálních cév a sinusoidů mohou navíc aktivovat komplementový systém a způsobovat ukládání imunitního komplexu s následnou aktivací intravaskulární koagulace vedoucí k osteonekróze (Chan et al., 2012).

Zdá se, že glukokortikoidy také regulují lokální krevní tok modulací reakce na vazoaktivní látky. Nadbytek glukokortikoidů způsobuje nadprodukcii reaktivních forem kyslíku, a tím dochází k narušení dostupnosti oxidu dusnatého (NO) za vzniku endoteliální dysfunkce. Glukokortikoidy ovlivňují syntézu NO prostřednictvím tří mechanismů: přímé poškození endoteliálních buněk, potlačení exprese endoteliální syntázy NO a zvýšení hladiny lipidů v krvi (Kerachian et al., 2009).

Po proběhlé nekróze následuje reparační proces, během kterého vstupují krevní cévy do nekrotické oblasti a začíná proces resorpce s následnou novotvorbou kosti. Klíčová je přítomnost vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který působí na endoteliální buňky a indukuje angiogenezi. Syntéza VEGF může být glukokortikoidy snížena. Glukokortikoidy také inhibují růst kapilár potlačením syntézy kolagenu myofibroblasty (Kerachian et al., 2009).



Obrázek 6. Mechanismy vzniku osteonekrózy (Kerachian et al., 2009)

Kromě zmíněných glukokortikoidů může přispívat ke vzniku ON léčba asparaginázou. U pacientů léčených asparaginázou byly zaznamenány nižší hladiny albuminu v plazmě. Jelikož je DEXA silně vázán na bílkoviny, hypoalbuminémie vede ke zvýšené expozici tkáně k DEXA a následně dochází k jeho snížené clearance. Můžeme tedy říct, že lék asparagináza potencuje účinek DEXA (Vora, 2011).

Bylo prokázáno, že asparagináza společně s glukokortikoidy vede k indukci hyperkoagulačního stavu, který může zhoršovat cirkulaci a způsobovat vaskulární poškození (Liu et al., 2016).

Další léky, které se mohou podílet na vzniku ON, jsou methotrexát s možným poškozením růstové destičky a primární kosti, pravděpodobně vlivem snížené funkce osteoblastů a zvýšené tvorby a funkce osteoklastů (Kunstreich et al., 2016).

1.3.2 Kostní metabolismus

Poruchy kostního metabolismu a snížení kostní minerální denzity se často objevují u pacientů léčených pro ALL. Nízká BMD vede ke zvýšenému riziku vzniku osteoporotických zlomenin (Davies, Evans, Jennye & Gregory, 2005). Rayar et al. (2012) ve studii uvedl 30 % pacientů s osteopenií a 11 % pacientů s osteoporózou již v době diagnózy ALL. Halton et al. (2009) ve studii udává 16 % prevalenci vertebrálních kompresních zlomenin u nově diagnostikovaných pacientů. Nejčastější výskyt zlomenin byl ve střední Th páteři (segmenty T₆/T₇) a thorakolumbální oblasti (T₁₂-L₂). U 55 % pacientů s vertebrálními zlomeninami se manifestovaly bolesti zad a 45 % pacientů bylo asymptomatických.

Etiologie nižší kostní denzity je multifaktoriální. Někteří autoři přisuzují nižší BMD v době stanovení diagnózy ALL probíhajícímu leukemickému procesu. Přímá infiltrace leukemických buněk společně s expanzí dřevňového prostoru může vést k destrukci trabekulární kosti. Leukemické buňky navíc produkují faktory, které narušují kostní metabolismus. Mezi tyto faktory patří např. ektopická produkce parathormonu, parathormonu podobného peptidu a lymfokinů. Přítomnost nižších sérových markerů novotvorby kosti a osteoresorpce je tedy přisuzována nízkému kostnímu obratu z důvodu leukemického procesu (Davies et al., 2005; van der Sluis & van den Heuvel-Eibrink, 2008; Wilson & Ness, 2013).

Kromě zmíněné leukemické infiltrace se na snížení BMD podílí především dlouhodobá léčba glukokortikoidy, některá cytostatika (methotrexát), profylaktická kraniální radioterapie a nedostatek fyzické aktivity (Davies et al., 2005).

1.3.2.1 Rizikové faktory

Ve studii Winkel et al. (2014a) vykazovali pacienti staršího věku v době diagnózy rychlejší pokles kostní minerální denzity bederní páteře (BMD_{LS}) během léčby. Rayar et al. (2012) rovněž uvedl věk ≥ 10 let jako rizikový faktor nižší BMD_{LS} v průběhu léčby. Výsledek této studie může být daný zařazením pacientů k intenzivnější léčbě.

V BMD_{LS} z-skóre nebyly v celkové kohortě pacientů zjištěny žádné rozdíly mezi dívkami a chlapci. Vliv věku na hodnoty BMD_{LS} byl u dětí zařazených k HR léčebné skupině během léčby závislý na pohlaví. Starší dívky měly nižší BMD_{LS} z-skóre ve srovnání s chlapci. Žádný statisticky významný rozdíl v BMD_{LS} nebyl zaznamenán mezi dívkami a chlapci <10 let (Rayar et al., 2012).

Pacienti, kteří byli zařazeni do HR léčebné skupiny, měli v porovnání s non-HR pacienty větší pokles BMD_{LS} především v prvních 8 měsících léčby, přestože dostávali nižší dávky glukokortikoidů. To naznačuje, že kromě glukokortikoidů je nutné během léčby zohlednit i vliv dalších léků, jako je např. methotrexát a asparagináza. K poklesu mohla přispívat i nízká pohybová aktivita z důvodu intenzivnější léčby, kterou HR pacienti podstupovali (Winkel et al., 2014a).

1.3.2.2 Patofyziologie

Glukokortikoidy mají větší dopad na trabekulární kost. Trabekulární kost je ve srovnání s kortikální kostí metabolicky aktivnější s rychlejším obratem a pravděpodobně vyšší citlivostí k působícím cytotoxickým látkám (Choi et al., 2013).

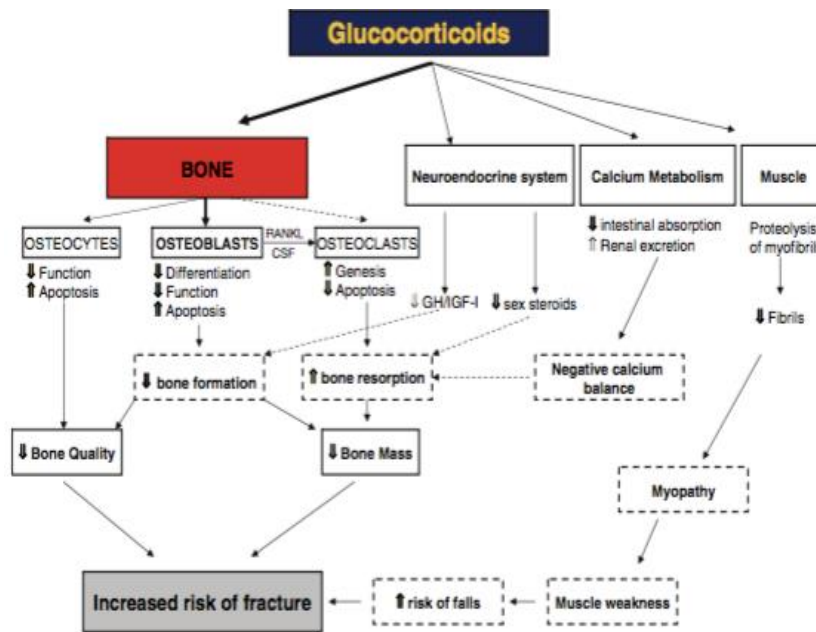
Glukokortikoidy mají přímý vliv na kostní buňky. Potlačují kostní tvorbu a zvyšují kostní resorpci. Snižuje se replikace buněk osteoblastické linie a tím dochází k poklesu množství buněk, které se mohou diferenciovat ve zralé osteoblasty. Kromě potlačení diferenciace a maturace osteoblastů, glukokortikoidy také inhibují funkci již diferenciovaných zralých osteoblastů a současně navozují jejich programovanou buněčnou smrt (apoptózu). Pod vlivem GK přestávají osteoblasty syntetizovat kolagen typu I, který tvoří hlavní složku extracelulární matrix. Bylo rovněž zjištěno, že glukokortikoidy stimulují přeměnu mezenchymálních kmenových buněk na adipocyty (Canalis, Mazziotti, Giustina & Bilezikian, 2007).

Několika mechanismy dochází vlivem GK k osteoresorpci. Zvyšuje se exprese cytokinů zodpovědných za diferenciaci hematopoetických kmenových buněk monocytomakrofágové řady. Nejčastěji uváděný je RANK-L (ligand receptoru aktivující nukleární faktor κB) produkovaný osteoblasty a stromálními kmenovými buňkami. Současně dochází ke snížení osteoprotegerinu, který inhibuje osteoklastogenezi. Glukokortikoidy také brzdí apoptózu zralých osteoklastů (Canalis et al., 2007).

Dále glukokortikoidy ovlivňují expresi růstového faktoru podobnému inzulinu (IGF-1), který zvyšuje tvorbu kosti, syntézu kolagenu typu I a snižuje degradaci kostního kolagenu a apoptózu osteoblastů (Canalis et al., 2007).

Podávání glukokortikoidů je spojeno se sníženou intestinální absorpcí vápníku a zvýšeným renálním vylučováním, což má za následek jeho negativní bilanci. Během podávání glukokortikoidů nebyly přítomny žádné klinicky významné změny metabolismu vitamínu D (Ward, 2005). Nepřímo může být kostní denzita narušena

steroidní myopatií a změnami v ose růstový hormon-růstový faktor podobný inzulinu 1 (GH/IGF-1) (Canalis et al., 2007).



Obrázek 7. Vliv glukokortikoidů na metabolismus kostí (Canalis et al., 2017)

Vysoké dávky kombinované chemoterapie jsou dalším predisponujícím faktorem vzniku osteopenie. Vzhledem k tomu, že jsou tyto preparáty dle různých protokolů kombinovány, je obtížné stanovit jejich vliv na výslednou osteopenii (Davies et al., 2005). Z chemoterapeutických látek používaných k léčbě ALL je známo, že léčba methotrexátem i v nízkých dávkách predisponuje pacienty ke vzniku bolesti kostí, k osteopenii a zlomeninám potlačením proliferace preosteoblastů a zralých osteoblastů za současného zvýšení tvorby osteoklastů v kostní dřeni (Davies et al., 2005; Wilson & Ness, 2013).

V důsledku radiační terapie dochází k poškození HPA osy. Toto poškození má za následek nedostatečnou sekreci růstového hormonu, který stimuluje proliferaci a aktivitu osteoblastů přímo nebo prostřednictvím IGF-1. Růstový hormon navíc podporuje diferenciaci a proliferaci chondrocytů v epifyzálních růstových ploténkách (Wilson & Ness, 2013).

1.3.3 Steroidní myopatie

Ztráta svalové hmoty se objevuje u pacientů s různými katabolickými stavy (sepsa, těžká zranění, nádorová onemocnění, selhání ledvin, městnavé srdeční selhání,

hladovění). Zrychlená degradace svalových proteinů, zejména myofibrilárních, společně s inhibicí proteosyntézy vede k rozvoji svalové atrofie. Glukokortikoidy mohou být jedním z regulátorů svalové hmoty u různých katabolických stavů. Na ztrátě svalové hmoty se však mohou podílet kromě glukokortikoidů i další mediátory (Menconi, Fareed, O'Neal, Poylin, Wei & Hasselgren, 2007).

Steroidní myopatie byla poprvé popsána Harveyem Cushingem v roce 1923 u Cushingova syndromu. Zjistil, že u pacientů s nadbytkem endogenních glukokortikoidů dochází k úbytku a rozvoji slabosti proximálního svalstva. Exogenní glukokortikoidy se staly nejčastější příčinou steroidní myopatie vyvolané léky (Gupta & Gupta, 2013).

1.3.3.1 Rizikové faktory

Fluorované glukokortikoidy (dexamethason > bethamehason > triamcinolon) jsou zodpovědné za častější vznik steroidní myopatie ve srovnání s nefluorovanými glukokortikoidy (např. prednisolone, hydrokortison) (Minetto, Lanfranco, Motta, Allasia, Arvat &, D'Antona, 2011).

Výsledky studie Bostrom et al. (2003) ukázaly signifikantně vyšší výskyt proximální svalové slabosti během nebo bezprostředně po ukončení indukční fáze léčby u pacientů léčených DEXA ve srovnání s pacienty, kteří dostávali PRED. Mladší věk a mužské pohlaví byly rizikovými faktory rozvoje závažnější svalové slabosti.

1.3.3.2 Patofyziologie

Glukokortikoidy mají vliv na metabolismus proteinů. Způsobují snížení rychlosti proteosyntézy a indukují proteokatabolismus v kosterním svalstvu. Postupně dochází k selektivní atrofii převážně vláken typu II B (fast glycolytic, rychlá glykolytická vlákna s nízkou oxidační kapacitou). Přesný mechanismus této selektivní atrofie svalových vláken není znám (Gupta & Gupta, 2013).

Inhibice proteosyntézy je výsledkem několika mechanismů. Glukokortikoidy inhibují transport aminokyselin do svalů a inhibují stimulační efekt inzulínu a IGF-1 na sval. Svalová tkáň se navíc stává rezistentní vůči účinkům inzulínu a IGF-1. Glukokortikoidy inhibovaná myogeneze je také navozena snížením myogenu, transkripčního faktoru nutného pro diferenciaci satelitních buněk ve svalová vlákna (Menconi et al., 2007; Schakman, Gilson & Thissen, 2008).

Katabolický účinek glukokortikoidů na proteolýzu svalu je zprostředkován aktivací hlavních buněčných proteolytických systémů – ubiquitin-proteazomální systém, lysosomální systém, kalcium-dependentní systém, které degradují především myofibrilární proteiny (Gupta & Gupta, 2013).

Glukokortikoidy se podílejí na změně produkce lokálních růstových faktorů. Mění se svalová produkce IGF-1 a myostatinu, které vykazují opačný účinek na vývoj svalové hmoty. Glukokortikoidy inhibují svalovou produkci IGF-1, který stimuluje vývoj svalové hmoty zvýšením syntézy proteinů a myogeneze při současném snížení proteolýzy a apoptózy. Zvýšená syntéza myostatinu vede k inhibici aktivace satelitních buněk a ke snížení proliferace a diferenciaci myoblastů (Schakman et al., 2008).

Dalším mechanismem vzniku steroidní myopatie je mitochondriální dysfunkce. Mitochondrie jsou zvětšené nebo agregované a jejich oxidační kapacita je vlivem působících glukokortikoidů snížena (Gupta & Gupta, 2013).

Sérové hladiny kreatinkinázy a dalších svalových enzymů jsou u pacientů obvykle normální. Svalová biopsie může odhalit nespecifickou atrofii svalových vláken II B, nepřítomnost zánětlivé infiltrace a změny ve velikosti vláken s centrálně uloženými jádry. Znamky svalové nekrózy se vyskytují zřídka (Pereira & Freire de Carvalho, 2011).

Steroidní myopatie se může vyskytnout v akutní nebo chronické formě. Akutní forma myopatie se klinicky manifestuje rychlým progresivním oslabením proximálních a distálních svalových skupin. Postiženy mohou být rovněž dýchací svaly. Chronická forma steroidní myopatie se manifestuje pozvolným rozvojem svalové slabosti proximálního svalstva, která je zřídka provázena bolestmi. Postiženy jsou především svaly pánevního pletence. Distální svalstvo je ovlivněno zcela výjimečně. Chronická myopatie může vést k rozvoji svalové atrofie, která se rozvíjí po několik týdnech nebo měsících léčby (Pereira & Freire de Carvalho, 2011).

2 CÍLE

Hlavním cílem této rešeršní bakalářské práce, kterým se zabývá její speciální část, je zpracovat souhrn všech dostupných publikovaných studií v námi zvolených medicínských databázích, které se zabývají diagnostikou a možnostmi terapeutických intervencí u poruch muskuloskeletálního systému, které se manifestují v průběhu léčby pediatrických pacientů s diagnózou akutní lymfoblastické leukemie.

Druhým cílem je podat přehled o metodách měření svalové síly a účasti pacientů v pohybových programech s cílem zvýšit svalovou sílu.

3 METODIKA

Tato rešeršní bakalářská práce byla navržena tak, aby zahrnula všechny studie, které se týkají měření svalové síly a zařazení pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií k pohybovým programům s cílem zvýšit svalovou sílu. Dalším cílem bylo zahrnout všechny studie, které se zabývají diagnózou osteonekrózy a kostní minerální denzity a možnostmi jejich ovlivnění dostupnými léčebnými intervencemi. Cílem naší rešeršní práce bylo provedení analýzy všech dostupných fulltextových studií v anglickém jazyce.

Do naší rešeršní práce byly zařazeny všechny studie, které zahrnuly do testovací kohorty pediatrické pacienty diagnostikované pro ALL v průběhu chemoterapeutické léčby. Pediatrického pacienta jsme charakterizovali jako jedince ve věku od narození do osmnácti let. Studie, které se zabývaly dospělými pacienty nebo pacienty po dokončení léčby, byly vyřazeny. Vyloučili jsme rovněž studie s testovací kohortou ≤ 2 pacienty. V případě studií, které publikovaly výsledky léčby bisfosfonáty u osteonekrózy a snížené kostní minerální denzity, jsme použili i ty, které do testovací kohorty zahrnuly také pacienty s jiným hematologickým onemocněním. Do naší rešeršní práce nebyly zařazeny kazuistiky pacientů.

Prověřili jsme databáze PubMed, Ebsco a Scopus k získání všech studií, které by mohly být relevantní pro naši rešeršní práci.

3.1 Svalová síla a pohybové programy

Pro nalezení odpovídajících studií hodnotících svalovou sílu byla zadávána tato klíčová slova: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „muscle strength“ AND „children“. Použili jsme pouze studie ve full textu. V databázi PubMed jsme použili „human“ a dodatkový filtr „dítě: od narození do osmnácti let“.

K vyhledání pohybovým programům u ALL pacientů byla zadávána tato klíčová slova: pro EBSCO „acute lymphoblastic leukemia“ AND „exercise programs or physical activity“ AND „children“; pro Scopus: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „physical activity“ OR „exercise program“ AND „children“, pro PubMed: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „physical activity“. Použili jsme pouze studie zahrnující full text. V databázi PubMed jsme použili tyto limity „human“ a „child“. V databázi Scopus byly vyhledávány pouze studie publikované od roku 2007.

3.2 Osteonekróza

Pro nalezení odpovídajících studií zabývajících se diagnostikou a klasifikací osteonekrózy byla v databázi Scopus zadávána tato klíčová slova: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „osteonecrosis“ AND „diagnosis“ AND „children“. Vyhledávány byly pouze studie publikované od roku 2007.

V databázi Ebsco byla použita tato klíčová slova: „acute lymphoblastic leukemia“, AND „osteonecrosis“ AND „diagnosis or assesment“ AND „children“. Při druhém zadávání jsme použili tato klíčová slova: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „osteonecrosis“ AND „diagnostic imaging“ AND „children“. Jako limit jsme použili publikace od roku 2007 do roku 2018.

V databázi Pubmed byly použity tyto MeSh termíny: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „osteonecrosis“ AND „diagnostic imaging“. V databázi PubMed jsme kromě „human“ použili i dodatkový filtr „dítě: od narození do osmnácti let“. Hledali jsme studie, které nebyly starší deseti let. Při druhém zadávání byly použity tyto MeSh termíny: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „osteonecrosis“. Použili jsme tyto limity: „review“, „human“, „child“, „publication dates (10 years)“.

3.3 Kostní minerální denzita

Pro nalezení studií hodnotících kostní minerální denzitu byla v databázi Ebsco použita tato klíčová slova: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „bone mineral density“ AND „children“. Hledali jsme studie, které byly publikovány od roku 2007 do roku 2018.

V databázi PubMed byly použity tyto MeSh termíny: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „bone density“. V databázi PubMed jsme kromě „human“ použili i dodatkový filtr „dítě: od narození do osmnácti let“. Hledali jsme studie, které nebyly starší deseti let.

V databázi Scopus byla použita tato klíčová slova: „acute lymphoblastic leukemia“ AND „bone mineral density“ AND „children“. Použity byly tyto limity: publikace od roku 2007 do roku 2018.

4 VÝSLEDKY

4.1 Hodnocení svalové síly

Po zadání klíčových slov bylo nalezeno celkem 49 studií: Ebsco: n = 9, PubMed: n=9 a Scopus: n=31. Dvacet jedna studií (z toho 7 review) bylo považováno za potenciálně relevantní a byly zvažovány k podrobnější analýze. Vyřadili jsme 10 duplikací. Z celkového počtu vyhledaných odborných publikací odpovídalo jedenáct studií (z toho 4 review) kritériím pro zařazení a tyto studie byly podrobeny plné analýze. Z review studií (Baumann, Bloch & Beulertz, 2013; Braam et al., 2016; Huang & Ness, 2011; Söntgerath & Eckert, 2015) byly vybrány studie, které odpovídaly cílům naší rešeršní práce a stanoveným kritériím pro zařazení. Přiřadili jsme jednu studii z provedené rešerše pohybových programů. Přečetli jsme celkem 10 studií.

Získané studie byly z těchto zemí: USA, Brazílie, Španělsko a Turecko. Testovací kohorta se ve vybraných studiích pohybovala od 6 do 109 dětí nebo adolescentů a věk testovaných pacientů se pohyboval v rozmezí 4 až 18 let. San Juan et al. (2007a) a San Juan et al. (2007b) zahrnuli do své studie pouze nejmladší pacienty ve věku 4 až 7 let. Devět studií zahrnulo do testovací kohorty dívky i chlapce. Sedm studií uvádí rizikovou skupinu zařazených ALL pacientů. Muratt et al. (2011) do své studie zařadil pouze HR pacienty. Čtyři studie uvedly kontrolní skupiny pacientů.

Nejčastěji byla svalová síla hodnocena v průběhu poslední fáze chemoterapeutické léčby v tzv. udržovací fázi. Ve fázi pozdní intenzifikace byla svalová síla hodnocena ve studii Marchese, Chiarello & Lange (2003). Studie Akyay, Olcay, Sezer & Sönmez (2014) a Ness et al. (2014) hodnotily svalovou sílu u nově diagnostikovaných ALL pacientů krátce po zahájení jejich léčby. Akyay et al. (2014) provedl rovněž měření na konci indukční fáze léčby. Gohar, Comito, Price & Marchese (2011) hodnotili svalovou sílu u nově diagnostikovaných ALL pacientů a poté v průběhu jednotlivých fázích intenzivní léčby.

Nejčastěji byla hodnocena izometrická svalová síla distálních a proximálních svalových skupin a dynamická svalová vytrvalost svalových skupin horních a dolních končetin. Síla stisku ruky (HGS) byla měřena ve třech studiích. Izokinetická svalová síla dolních a horních končetin byla měřena ve studii Muratt et al. (2011). Gohar et al. (2011) analyzoval svalovou sílu na základě dosaženého GMFM skóre.

Ruční dynamometr (hand-held dynamometer) byl použit k měření svalové síly v pěti studiích. Muratt et al. (2011) k testování svalové síly použil izokinetický dynamometr. K hodnocení svalové síly ve studiích San Juan et al. (2007a), San Juan et al. (2007b) a Perondi et al. (2012) byly použity speciální posilovací stroje. Svalový test použil ve své studii Gohar et al. (2011).

Jak je uvedeno ve studii Marchese et al. (2003), Marchese et al. (2004) a Akyay et al. (2014), ruční dynamometr je spolehlivým nástrojem k měření svalové síly u ALL pacientů. Vysokou reliabilitu testu dynamické svalové vytrvalosti popisuje ve své studii San Juan et al. (2007a) a San Juan et al. (2007b).

4.2 Pohybové programy

Po zadání námi zvolených klíčových slov bylo nalezeno celkem 122 studií: Ebsco: n=31, PubMed: n=41, Scopus: n=60, z nichž bylo 18 studií (z toho 5 review) považováno za potenciálně relevantní a byly zvažovány k provedení podrobnější analýzy. Vyřadili jsme 8 studií, které nezahrnovaly cvičení na zvýšení svalové síly a 4 duplikace. Šest studií (z toho 2 review) odpovídalo kritériím pro zařazení a tyto studie byly plně analyzovány. Z review studií (Baumann, Bloch & Beulertz, 2013; Huang & Ness, 2011) byly vybrány studie, které odpovídaly cílům naší rešeršní práce a stanoveným kritériím pro zařazení. Zahrnuli jsme jednu studii z provedené rešerše hodnocení svalové síly. Přečetli jsme celkem šest studií.

Získané studie byly z těchto zemí: USA, Brazílie a Španělsko. Testovací kohorta se ve studiích pohybovala od 6 do 28 účastníků a věk testovaných pacientů se pohyboval v rozmezí 2 až 18 let. San Juan et al. (2007a) a San Juan et al. (2007b) zařadili do pohybového programu nejmladší pacienty ve věku 4 až 7 let. Všechny studie zahrnuly obě pohlaví. Ve studii Marchese et al. (2004) a Gohar et al. (2011) byla většina zúčastněných pacientů standardního rizika ALL (SR-ALL). Do studie San Juan et al. (2007a, 2007b) byli zařazeni pouze non-HR pacienti (SR-MR ALL). K pohybové intervenci ve studii Perondi et al. (2012) byli přijati pacienti vysokého a nízkého rizika ALL (HR-ALL a LR-ALL).

Pět studií popisuje vliv pohybového programu na svalovou sílu v poslední fázi chemoterapeutické léčby, v tzv. udržovací fázi. Ve studii Gohar et al. (2011) se pacienti účastnili pohybového programu v prvních 6 až 7 měsících intenzivní léčby.

Všechny pohybové programy kombinovaly odporové, strečinkové a aerobní cvičení. Délka a průběh pohybového programu se v jednotlivých studiích liší. K nejkratšímu osmi týdennímu pohybovému programu byli zařazeni pacienti ve studii San Juan et al. (2007b). Nejdelšího pohybového programu v délce šesti měsíců se účastnili pacienti ve studii Esbenshade et al. (2014) a Gohar et al. (2011).

Pouze účast pacientů na nemocničních pohybových programech proběhla ve studiích San Juan et al. (2007a), San Juan et al. (2007b) a Perondi et al. (2012). Marchese et al. (2004) kombinoval fyzioterapie s účastí dětí na individuálním domácím pohybovém programu. Zařazení k individuálnímu domácím pohybovému programu také popisuje Gohar et al. (2011) a Esbenshade et al. (2014).

Ve studiích San Juan et al. (2007a) a San Juan et al. (2007b) nebyly v průběhu pohybového programu zaznamenány žádné nežádoucí účinky ani závažné zdravotní problémy, které by vyplývaly z prováděného cvičení. Žádný rodič ani dítě neuvedl komplikaci, která by mohla být přisuzována pohybovému programu (Gohar et al., 2011).

San Juan et al. (2007a) jako jediný analyzoval vliv 20týdenního období bez pohybové terapie na svalovou sílu po ukončení pohybového programu.

4.3 Osteonekróza

Po zadání klíčových slov bylo nalezeno celkem 81 studií (Scopus: n=42; Ebsco: n=29; PubMed: n=19), z nichž bylo 41 studií (z toho 10 review) považováno za potenciálně relevantní a tyto studie byly zvažovány pro podrobnější analýzu. Vyřadili jsme 5 studií, které neodpovídaly kritériím pro zařazení a 16 duplikací. Dvacet jedna studií (z toho 5 review) odpovídalo kritériím pro zařazení a tyto studie byly plně analyzovány. Z review studií (Kunstreich et al., 2016; Mostoufi-Moab & Halton, 2014; Phillips, 2017; Vora, 2011; Winkel et al., 2014b) byly vybrány studie, které odpovídaly cílům naší rešeršní práce a stanoveným kritériím pro zařazení. Přečetli jsme celkem 21 studií.

Získané studie byly z těchto zemí: Austrálie, USA, Kanada, Německo, Rakousko, Itálie, Nizozemsko, UK, Irán a Taiwan. Šest studií zařadilo do testovací kohorty také pacienty, kteří byli diagnostikováni pro jiné hematoonkologické onemocnění. Testovací kohorta se v 15 studiích pohybovala od 32 do 856 účastníků. Všechny studie zahrnuly do testovací kohorty obě pohlaví. Vliv rizikové skupiny ALL popisují tři studie.

Studie uvádí průměrný věk pacientů v testovací kohortě vyšší než 10 let. Kawedia et al. (2011) uvedl jako signifikantní rizikový faktor rozvoje symptomatické osteonekrózy věk >10 let. To ve své studii potvrdil i Kaste et al. (2015), který diagnostikoval zejména pacienty >10 let s časnou rozsáhlou ON. Diagnóza osteonekrózy byla v publikovaných studiích nejčastěji stanovena průměrně jeden rok od diagnózy ALL nebo zahájení chemoterapeutické léčby. Nejdelsí časový interval mezi stanovením ALL diagnózy a diagnózy ON zaznamenal ve své studii Chen et al. (2015), který udává průměrný časový interval 2,5 roku u šesti pacientů se symptomatickou ON.

4.3.1.1 Diagnostika

Ve studii Padhye et al. (2016) byla ON diagnostikována u 13,8 % pacientů ve VHR léčebné skupině. Žádný z pacientů v HR skupině nebyl diagnostikován pro ON. Kawedia et al. (2011) uvádí signifikantně vyšší riziko rozvoje symptomatické ON (grade 2-4, grade 3-4) u pacientů v SR/HR léčbě ve srovnání s pacienty zařazených k LR léčebnému protokolu ($p=0,011$; $p=0,0003$). Kaste et al. (2015) uvádí léčbu ALL vyššího rizika, zahrnující SR a HR skupiny, jako rizikový faktor rozvoje ON kyčelního kloubu ($p < 0,006$) ve srovnání s pacienty v LR léčebné skupině.

Osteonekrotické léze byly diagnostikovány zobrazovacími metodami (MRI, RTG, kostní sken) a zařazeny k jednotlivým stádiím podle klasifikačních systémů (viz příloha č. 11). Miettunen, Lafay-Cousin, Guilcher, Nettel-Aguirre & Moorjani (2012) použili zobrazení celého těla pomocí MRI (WB-MRI) u pacientů s přetrvávajícími muskuloskeletálními bolestmi.

Diagnóza osteonekrózy byla nejčastěji stanovena zobrazovacími metodami na základě manifestujících se symptomů ON. Pacienti nejčastěji udávali bolest a funkční poruchy pohybového aparátu. Karimova et al. (2007) provedl screening MRI/RTG na základě příznaků ON v kyčelním kloubu, při podezření na ON kyčelního kloubu z důvodu ON lokalizované na jiném místě nebo v protilehlém kyčelním kloubu.

Bez ohledu na přítomné symptomy manifestující se ON podstoupili pacienti ve studii Sansgiri et al. (2012), Kawedia et al. (2011) a Kaste et al. (2015) MRI screening pro včasnou detekci léze. Screening MRI byl proveden po každé reindukční fázi léčby. Ve studii Kaste et al. (2015) nebyl žádný pacient diagnostikován se symptomatickou ON kyčelního kloubu před počátečním MRI screeningem (6,5 měsíců od zahájení ALL léčby).

Častým nálezem byly multifokální a bilaterální ON léze. Nejčastěji osteonekróza postihovala klouby dolních končetin (kyčelní, kolenní a hlezenní kloub). Leblicq et al. (2013) udává nejčastějším místem lokalizace ON lézí hlezenní kloub. Ve studii Marchese et al. (2008) a Sansgiri et al. (2012) byli pacienti nejčastěji diagnostikováni s bilaterálními ON lézemi kolenního kloubu. Winkel et al. (2011) uvádí nejčastějším místem lokalizace primárních symptomů ON léze kolenní kloub. Miettunen et al. (2012) diagnostikoval pět pacientů s ON proximálního humeru, která byla v 80 % bilaterální.

Karimova et al. (2007) uvádí za rizikové faktory spojené s kolapsem kloubu rozsáhlou lézí femorální hlavice >30 % objemu hlavice femuru ($p < 0,001$) nebo léze typu C ($p < 0,001$), postižení kloubního povrchu ($p = 0,002$) a předchozí dřeňovou dekompresi ($p = 0,01$).

4.3.1.2 Klinické hodnocení

Pouze J ger et al. (2009) použil ve své studii skórovací systém k hodnocení funkce kloubu v průběhu léčby Iloprostem. Bylo použito Harrisovo skóre kyčelního kloubu (HHS) a skóre pro kolenní kloub (KKS). Kotecha et al. (2010) posuzuje muskuloskeletální dysfunkce postiženého kloubu podle schopnosti pacienta provést normální činnosti samostatně nebo s dopomocí, a zda jsou při jejich vykonávání přítomny obtíže. Krull et al. (2017) hodnotil při diagnóze ALL rozsahy pohybu (ROM) kyčelního kloubu do flexe, zevní a vnitřní rotace a ROM kolenního kloubu do extenze a flexe. Klinické hodnocení kyčelních a kolenních kloubů společně s analýzou chůze ukázaly normální nález při diagnóze ALL.

Marchese et al. (2008) měřil pomocí goniometru aktivní flexi kyčelního a kolenního kloubu společně s pasivní extenzí kolenního kloubu. Výsledky studií ukazují vztah mezi ROM flexe kyčelního kloubu a skóre bolesti, ale nepotvrdily souvislost mezi ROM kyčelního kloubu a závažností osteonekrózy podle ARCO klasifikačního systému (Association of Research Circulation Osseous System).

4.3.1.3 Terapeutické intervence

Možnosti řešení ON u pacientů s ALL zahrnují podpůrnou, nechirurgickou a chirurgickou intervenci. V jedenácti studiích byli pacienti indikováni k podpůrné léčbě, která zahrnovala podávání analgetik, suplementaci kalcia a vitamínu D, odlehčení postižené končetiny a vhodně zvolenou fyzioterapii. Dle Chen et al. (2015) by mohla být podpůrná léčba užitečná v počátečních stádiích ON léze. Padhye et al. (2013) doporučuje

omezit zatížení postižené končetiny nejméně po dobu šesti měsíců. Madadi et al. (2011) využívá ke konzervativnímu řešení ON abdukční dlahu. Kolenní ortézy (tzv. offloading brace) byly použity u pacientů s ON kolenního kloubu ve studii Rhodes et al. (2017). Winkel et al. (2011) využíval k odlehčení končetin ortézy, berle a invalidní vozíky. Ve studii Kaste et al. (2015) dostali pacienti doporučení pro non-weight bearing cvičení. Riccio et al. (2016) využíval u čtyřech pacientů s diagnózou ON mobilizace kloubů, posilování svalů a cvičení v otevřeném kinematickém řetězci. Trakce dolních končetin po dobu 30 dní byla indikována u pacienta, který nedodržel doporučené postupy terapie. Z důvodu nízké adherence, nebyl výsledek terapie uspokojivý.

Sedm studií zařadilo k léčbě ON lézí terapii bisfosfonáty. Lackner et al. (2005), Padhye et al. (2016) a Padhye et al. (2013) zahrnuli do své studie kromě pacientů s ALL také pacienty diagnostikované pro jiné hematologické onemocnění. Detailněji se léčbou bisfosfonáty na ovlivnění bolesti, funkce a stádia osteonekrózy zabývali Leblicq et al. (2013), Padhye et al. (2013), Padhye et al. (2016), Nguyen et al. (2006) a Kotecha et al. (2010). Pacienti jak mezi studiemi, tak v rámci studií měli odlišné léčebné režimy. Mezi studiemi byly přítomny různé intervaly mezi nástupem ON a zahájením léčby bisfosfonáty. Používaly se tři různé preparáty: pamidronát, alendronát a kyselina zoledronová. Reakce akutní fáze (bolest hlavy, horečka, nevolnost, zvracení, malátnost) se objevila zejména po první infuzi. Studie popisují příznivý vliv bisfosfonátů na snížení bolesti, zlepšení funkce a rozsahu pohybu v kloubech. Dle Leblicq et al. (2013) je snížení bolesti zásadní pro včasné zahájení rehabilitace. Radiologické výsledky se v jednotlivých studiích různily.

Ve studii Leblicq et al. (2013) vykazovalo 9/14 pacientů léčených bisfosfonáty stabilitu nebo zlepšení ON lézí. U pěti pacientů došlo k progresi ON léze, ale tento výsledek nebyl signifikantně významný. Ve studii Padhye et al. (2013) léčba bisfosfonáty nezabránila rozvoji progresivní destrukce a kloubního kolapsu u pacientů s převládajícím postižením kyčelního kloubu. Radiologickou progresi vykazovali všichni pacienti s převládajícím postižením kyčelního kloubu ve studii Padhye et al. (2016).

Terapie hyperbarickým kyslíkem v léčbě ON byla popsána ve studii Chen et al. (2015) a Lakner et al. (2005). Ve studii Lacker et al. (2005) byli k terapii zařazeni tři pacienti, kteří neodpovídali na počáteční konzervativní léčbu. Pacienti vykazovali zhoršení symptomů a závažné poškození funkce kloubu. U všech pacientů bylo pozorováno zlepšení klinických symptomů, přestože nálezy na MRI zůstaly nezměněny.

Terapie analogem prostacyklinu Iloprostem byla součástí léčby ON ve studii Lackner et al. (2005) a J ger et al. (2009). Ve studii J ger et al. (2009) byli všichni pacienti léčeni pouze Iloprostem. Lackner et al. (2005) kombinuje léčbu Iloprostem s terapií hyperbarickým kyslíkem u třech pacientů s progresí bolesti a kloubní funkce. Výsledky studie J ger et al. (2009) ukazují snížení bolesti a zlepšení funkce kloubu ve skórovacím systému HHS a KKS.

Čtrnáct studií uvedlo použití různých chirurgických intervencí u pacientů s ON. Všechny studie popisují chirurgické intervence pro ON léze u kloubů dolních končetin. Nejčastěji se jednalo o kloubní náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu. Mezi další použité chirurgické intervence byla zařazena dřeňová dekomprese kyčelního kloubu, resurfacing femorální hlavice, osteotomie, artroskopie kolene s odstraněním osteochondrální léze, kostní štep, osteochondroplastika kolenního kloubu, débridement a artrotomie se sekvestrotomií.

Dřeňovou dekompresi kyčelního kloubu popisuje šest studií. Karimova et al. (2007) uvádí předchozí dřeňovou dekompresi jako jeden z rizikových faktorů rozvoje kloubního kolapsu. Ve studii Rhodes et al. (2017) podstoupili čtyři pacienti dřeňovou dekompresi, a to jedenáct měsíců od zahájení chemoterapeutické léčby s postupným kolapsem a nutností provést kloubní náhradu. Postižení epifyzární kloubní plochy >30 % s progresivním zploštěním femorální hlavice bylo hlavní indikací k provedení dřeňové dekomprese u pacienta ve studii Sansgiri et al. (2012).

Ve studii Karimova et al. (2008) byli pacienti indikováni k resurfacingu hlavice kyčelního kloubu pro velké bolesti a pokročilé stádium ON (stádium III a IV Ficat and Arlet). Průměrná časová perioda od diagnózy ON a resurfacingu byla 1,5 roku. Šest pacientů před resurfacingem hlavice kyčelního kloubu podstoupilo také dřeňovou dekompresi.

Kloubní náhrady popisuje 12 studií. Karimova et al. (2007) uvádí za rizikový faktor kloubní náhrady rozsáhlou lézi femorální hlavice >30 % ($p < 0,001$) nebo lézi typu C ($p=0,01$). Ve studii Padhye et al. (2013) podstoupili pacienti kloubní náhradu v důsledku kloubního kolapsu, destrukce a bolesti omezující aktivity. Kloubní náhrada kyčelního kloubu byla indikována ve studii Padhye et al. (2016) u pacientů s progresivní ON lézí ARCO III a IV. Pro rozsáhlý kolaps a destrukci hlavice kyčelního kloubu podstoupili tři pacienti kloubní náhradu ve studii Nguyen et al. (2006). Pacient

s postižením epifyzární kloubní plochy kyčelního kloubu >30 % vykazoval progresivní zploštění obou femorálních hlavic s následným kolapsem a indikací k totální kloubní náhradě (Sansgiri et al., 2012). Ve studii Rhodes et al. (2017) byla provedena bilaterální unikompartmentální náhrada kolenního kloubu u jednoho pacienta.

4.4 Kostní minerální denzita

Po zadání klíčových slov bylo nalezeno celkem 169 studií: Ebsco: n=30, PubMed: n=53, Scopus: n=86, z nichž bylo 47 studií (z toho 5 review) považováno za potenciálně relevantní a byly zvažovány pro podrobnější analýzu. Vyřadili jsme 7 studií a 21 duplikací. Dvě studie nebyly dostupné online v databázích PubMed, Ebsco a Scopus. Sedmnáct studií odpovídalo kritériím pro zařazení a tyto studie byly plně analyzovány.

Získané studie byly z těchto zemí: USA, Kanada, Austrálie, UK, Nizozemsko, Řecko, Indie a Korea. Do patnácti studií byli zařazeni pouze ALL pacienti. Do studie Lee, Kim, Bae & Hah (2013) byli kromě ALL pacientů zařazeni také pacienti s non-Hodgkinovým lymfomem. Všechny studie zahrnují do testovací kohorty chlapce i dívky. Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 1 až 18 let.

V publikovaných studiích byla kostní minerální denzita hodnocena neinvazivní metodou duální rentgenové absorbometrie (DXA) a metodou kvantitativní CT denzitometrie (QCT) (viz příloha č. 12). Většina studií použila k analýze BMD metodu DXA, která však neposkytuje informace o kostní architektuře a nerozlišuje mezi trabekulární a kortikální kostí. Nejčastěji probíhalo hodnocení trabekulární kostní minerální denzity lumbálních obratlů. (BMD_{LS}). Analýza celotělové kostní minerální denzity (BMD_{TB}) byla provedena v pěti studiích. Metodu QCT k zjištění trabekulární BMD_{LS} použil ve své studii Kaushik et al. (2009) a Inaba et al. (2018). Obě metody byly použity ve studii Orgel et al. (2016) a Kohler et al. (2012)

Orgel et al. (2016) analyzoval trabekulární volumetrickou kostní minerální denzitu (vBMD) v oblasti lumbálních obratlů L1-L3 a kortikální vBMD ve střední části tibie a femuru. Ve studii Kohler et al. (2012) byla trabekulární vBMD analyzována v metafýze radia a tibie a kortikální vBMD v diafýze radia a tibie. Kromě BMD jsou ve studiích Orgel et al. (2016) a Kohler et al. (2012) také informace o kostní architektuře.

4.4.1.1 Diagnostika

Měření kostní minerální denzity v době diagnózy ALL bylo provedeno v deseti studiích. Orgel et al. (2016) nezaznamenal žádné signifikantní rozdíly v BMD kortikální a trabekulární kosti mezi ALL pacienty a zdravou kontrolní skupinou. Winkel et al. (2010) rovněž neuvedl žádný rozdíl v BMD_{TB} mezi ALL pacienty a jejich zdravými vrstevníky, zatímco hodnoty BMD_{LS} byly nižší ($p=0,01$). Po korekci velikosti kosti nevykazovala BMD_{LS} žádné rozdíly mezi ALL pacienty a zdravou kohortou ($p=0,25$).

Ve studii Winkel et al. (2014a) bylo průměrné BMD_{LS} signifikantně nižší (-1,10 SDS) ve srovnání se zdravou kohortou ($p < 0,001$). Tragiannidis et al. (2011) použil metodu DXA k měření BMD krčku femuru a diagnostikoval deset pacientů s osteopenií s hodnotami z-skóre v rozmezí -1 až -2,5. Deset dní od zahájení chemoterapeutické léčby bylo BMD_{LS} signifikantně nižší v porovnání s očekávanými hodnotami dle věku a pohlaví ve studii Ness et al. (2014).

V průběhu léčby bylo mezi studii pozorováno signifikantní snížení hodnot BMD. Výsledky studie Rayar et al. (2012) ukazují pozitivní lineární vztah mezi BMD_{LS} z-skóre při diagnóze a při pokračovací fázi léčby ($p < 0,0011$), což ukazuje, že děti s nízkým BMD v době diagnózy ALL vykazují nadále nízké nebo nižší BMD_{LS} v dalších fázích léčby. Na konci indukční fáze léčby došlo k signifikantnímu poklesu trabekulární vBMD lumbálních obratlů, zatímco kortikální vBMD tibie a femuru zůstala bez signifikantních změn.

Ve studii Winkel et al. (2014a) zůstaly hodnoty BMD_{LS} signifikantně nižší během léčby (v 8 měsících: -1,10 SDS, $p < 0,001$; 24 měsíců: -1,27 SDS, $p < 0,001$). V prvních 8 měsících léčby nevykazovala BMD_{LS} významné snížení ($p=0,98$) a k významnému poklesu došlo až během udržovací fáze léčby ($p < 0,01$).

Na konci léčebného protokolu byla zaznamenána ve studii den Hoed et al. (2015) signifikantně nižší průměrná BMD_{LS} ($p < 0,01$) a BMD_{TB} ($p < 0,01$) ve srovnání se zdravou kohortou. Ve studii Kohler et al. (2012) byly hodnoty BMD získané DXA signifikantně nižší u pacientů s ALL ve srovnání s jejich zdravou kontrolní skupinou 100 ± 45 týdnů od diagnózy ALL. Trabekulární vBMD metafýzy radia a tibie byla rovněž významně nižší u ALL pacientů ve srovnání se zdravou kohortou ($p=0,03$; $p=0,002$). Hodnoty kortikální vBMD diafýzy radia a tibie se mezi skupinami nelišily.

Rayar et al. (2012) a Winkel et al. (2014) zaznamenali signifikantně větší pokles BMD_{LS} u pacientů, kteří byli stratifikováni do HR léčebného protokolu. Tragiannidis et al. (2011) pozoroval statisticky významné nižší BMD z-skóre u pacientů s T-ALL ve srovnání s B-ALL pacienty šest měsíců od zahájení léčby ($p=0,02$) a jeden rok od diagnózy ALL ve fázi konsolidace ($p=0,05$).

Nižší hmotnost při diagnóze ALL byla nezávislým rizikovým faktorem nižších hodnot BMD v době diagnózy. Nižší hmotnost pacientů neovlivňovala pokles BMD během léčby (Winkel et al., 2014a).

Pacienti, kteří vyvinuli zlomeniny, měli během léčby nižší BMD ve srovnání s pacienty bez zlomenin. Pokles BMD byl během léčby podobný u pacientů bez zlomenin a pacientů se zlomeninami. Obnova BMD po ukončení léčby byla u obou skupin pacientů podobná ($p=0,09$).

Den Hoed et al. (2015) zjistil, že při ukončení léčby měli pacienti významně nižší průměrnou BMD ve srovnání s pacienty, u kterých se ON nerozvinula (BMD_{LS} , $p < 0,001$ a BMD_{TB} , $p < 0,008$). Jeden rok po ukončení léčby byla hodnota BMD u pacientů s ON opět nižší (BMD_{LS} , $p < 0,008$ a BMD_{TB} , $p < 0,019$).

4.4.1.2 *Terapeutické intervence*

Studie Padhye et al. (2013) a Lee et al. (2013) analyzovaly vliv léčby bisfosfonáty na kostní minerální denzitu. Do studií byli zařazeni kromě pacientů s ALL také pacienti, kteří byli diagnostikováni pro jiné hematologické onemocnění. Průměrný věk pacientů v době stanovení diagnózy ALL byl ve studii Lee et al. (2013) 8,7 let a ve studii Padhye et al. (2013) 13 let. Pacienti byli v obou studiích hodnoceni metodou DXA a kostní denzita byla měřena v lumbálních obratlích. Lee et al. (2013) uvedl čtyři pacienty s diagnózou osteonekrózy před počátečním vyhodnocením DXA. Průměrná doba léčby byla v obou studiích 13 měsíců.

Ve studii Lee et al. (2013) se hodnoty BMD z-skóre a BMD_{LS} (mg/cm^2) zvýšily ($p < 0,001$; $p < 0,001$), zatímco hodnoty kontrolní skupiny ALL pacientů se neměnily. Průměrné hodnoty zvýšení BMD_{LS} ($mg/cm^2/měsíc$) a BMD z-skóre ($z-skóre/měsíc$) byly signifikantně vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Po léčbě pamidronátem vykazovali všichni pacienti s bolestí před zahájením léčby její zmírnění. Statisticky významného zvýšení BMD_{LS} ($p=0,039$) dosáhli také pacienti ve studii Padhye et al. (2013).

Studie Cox et al. (2018) a Hartman et al. (2009) analyzovaly vliv pohybového programu na kostní minerální denzitu u ALL pacientů v průběhu leukemické léčby.

Hartman et al. (2009) zařadil trénink vysoké intenzity s krátkými výbuchy (např. skákání) jako prevenci snížení kostní minerální denzity. Cvičení měli pacienti provádět dvakrát denně. Kontrolní skupina pacientů nebyla zařazena k žádné pohybové intervenci. Cox et al. (2018) indikoval pacienty v intervenční skupině k pohybovému programu zahrnující skoky s protipohybem.

Žádné signifikantní rozdíly v BMD_{TB} ($p=0,87$), BMD_{LP} nebyly shledány mezi intervenční a kontrolní skupinou v době diagnózy ALL ve studii Hartman et al. (2009). Během léčby došlo k signifikantnímu poklesu BMD_{TB} u obou skupin ($p=0,03$; $p=0,003$). Pokles BMD_{TB} se mezi skupinami nelišil ($p=0,65$). Jeden rok po ukončení léčby se hodnoty BMD_{TB} zlepšily v obou skupinách, ale toto zlepšení se mezi skupinami nelišilo ($p=0,70$). Adherence k pohybovému programu byla u pacientů v intervenční skupině nízká. Pouze 11 % rodičů vykonávalo cvičení s dítětem každý den.

Ve studii Cox et al. (2018) nebyly zaznamenány žádné signifikantní změny BMD_{LS} mezi intervenční a kontrolní skupinou ($p=0,059$) v období mezi diagnostikou ALL a týdnem 135. K poklesu BMD došlo jako u intervenční tak u skupiny s obvyklou péčí. Míra poklesu BMD se mezi skupinami nelišila ($p=0,56$).

5 SPECIÁLNÍ ČÁST

5.1 Svalová síla

Snížená svalová síla a svalová slabost je u ALL pacientů výsledkem několika mechanismů, které se navzájem kombinují. U pacientů se objevují poruchy hrubé a jemné motoriky společně s deficitem neuropsychologických funkcí. Svalová síla pro vedení extenze v kolenním kloubu je společně s rozsahem pohybu v hlezenním kloubu důležitou funkcí pro zvládnutí například chůze po schodech. Obě tyto funkce jsou u pacientů s ALL zhoršeny. Příčiny jsou multifaktoriální: vinkristinem indukovaná neuropatie, steroidní myopatie, osteoporóza, nárůst hmotnosti a nedostatek pohybové aktivity (Marchese et al., 2004; Muratt et al., 2011).

5.1.1 *Izometrická svalová síla*

Ness et al. (2014), Marchese et al. (2004), Marchese et al. (2003) ve svých studiích měřili izometrickou svalovou sílu proximálních a distálních svalových skupin dolních končetin při extenzi kolenního kloubu a dorzální flexi hlezenního kloubu. Esbenshade et al. (2014) měřil pouze izometrickou svalovou sílu proximálních svalových skupin při extenzi kolenního kloubu. K měření byl ve všech čtyřech studiích použit ruční dynamometr (hand-held dynamometer). Ness et al. (2014) prováděl měření obou svalových skupin v sedě. Každý test byl zopakován 2 x pro obě dolní končetiny. Výsledná maximální síla (tzv. PF, peak force) v newtonech (N), kterou pacient dosáhl při izometrické kontrakci, byla porovnána s referenčními hodnotami specifickými pro konkrétní věk a pohlaví. Marchese et al. (2004) udává výslednou izometrickou sílu v kilogramech (kg) a porovnává ji s normativními hodnotami pro zdravé děti. Esbenshade et al. (2014) prováděl měření izometrické svalové síly 3 x pro každou dolní končetinu pro určení maximální síly v newton metrech (Nm).

5.1.2 *Izokinetická svalová síla*

Muratt et al. (2011) testoval izokinetickou svalovou sílu koncentrické flexe a extenze kolenního a loketního kloubu u pacientů ve věku 12 až 16 let v udržovací fázi léčby. Testování bylo provedeno pomocí izokinetického dynamometru. Během testování byli pacienti vyzváni, aby provedli pět maximálních opakování (5 RM, five maximal repetitions) pro stanovení maximálního momentu síly (PT, peak torque), maximálního momentu síly vztaženého k váze (PT_{BW}, normalized peak torque), celkové svalové práce

(TW, total work) a maximální práce při jednom opakování (W_{\max} , maximum work performed in a single repetition). Hodnoty byly zaznamenávány při 30 a 60°/s pro koleno i loket. Při testování dolních končetin byli pacienti instruováni, aby překřížili paže přes hrudník. K minimalizaci nežádoucích pohybů těla byly použity popruhy.

5.1.3 Dynamická svalová vytrvalost

Dynamickou svalovou vytrvalost dolních a horních končetin u pacientů s ALL v udržovací fázi léčby (tzv. dynamic muscle strength endurance) testoval ve své studii San Juan et al. (2007a), San Juan et al. (2007b) a Perondi et al. (2012). San Juan et al. (2007a, 2007b) prováděl test pomocí šesti maximálních opakování (6 RM, six repetition maximum) u pacientů ve věku 4 až 7 let. Perondi et al. (2012) prováděl měření pomocí deseti maximálních opakování (10 RM, ten repetition maximum) u pacientů ve věku 5 až 18 let dle standardizovaného postupu. K testování byly použity speciální posilovací stroje. Hodnota 6 RM nebo 10 RM měřena v kilogramech je popsána jako maximální kapacita pro provedení šesti nebo deseti opakování do okamžiku svalového vyčerpání.

Testovací protokol pro určení 6 RM se skládal ze tří sad na 50, 70 a 90 % 6 RM. Mezi jednotlivými sadami byla dodržena minutová pauza. Po poslední sadě následoval dvouminutový odpočinek. Poté pacient provedl první pokus o 6 RM na 100 až 105 % vnímaných 6 RM. Pokud byl první pokus o 6 RM úspěšný, zvýšil se odpor o 2,5 až 5 % a pacient provedl druhý pokus o 6 RM. Pokud byl i druhý pokus úspěšný, bylo provedeno druhé testování po 24 hodinách. Pokud byl první pokus o 6 RM neúspěšný, snížil se odpor o 2,5 až 5 % a druhý pokus byl proveden po dvouminutovém odpočinku. Pokud byl druhý pokus úspěšný použitá váha byla považována za hodnotu 6 RM. Pokud nebyl druhý pokus o 6 RM úspěšný, bylo po 24 hodinách odpočinku naplánováno druhé testování. Opakování, která nebyla provedena v plném rozsahu pohybu, se nezapočítávala (San Juan et al., 2007a; San Juan et al., 2007b).

Před zahájením testu 10 RM, pacient provedl 3 sady po 5 opakování na 40 až 60 % vnímaných 10 RM s minutovou pauzou na odpočinek. Poté bylo provedeno 3 až 5 oddělených pokusů, dokud nebylo dosaženo 10 RM. Stanovený interval mezi neúspěšnými pokusy byl 4 minuty. Opakování, která nebyla provedena v plném rozsahu pohybu, byla vyřazena (Perondi et al., 2012).

5.1.4 Síla stisku ruky

Ness et al. (2014), Akyay et al. (2014) a Esbenschade et al. (2014) ve svých studiích hodnotili také HGS obou horních končetin za pomoci ručního dynamometru (hand held dynamometer). Měření byla provedena v sedě. Ramenní kloub byl v neutrální poloze, loketní kloub v 90° flexi a předloktí ve středním postavení mezi supinací a pronací.

5.1.5 GMFM skóre

Gohar et al. (2011) použil GMFM skóre (The Gross Motor Function Measure) k hodnocení funkce hrubé motoriky u ALL pacientů ve věku 2 až 14 let v průběhu čtyřech fázích léčby. Dítě ve věku 5 let bez motorického postižení by mělo být schopné úspěšně absolvovat všechny dovednosti v GMFM skóre. GMFM skóre má čtyřbodový systém hodnocení pro každou položku (leh a otáčení, sed, plazení a lezení po kolenou, stoj, chůze, běh a skákání). Vyšší skóre ukazuje lepší funkci hrubé motoriky. Svalový test byl použit k hodnocení svalových skupin v jednotlivých fázích léčby.

5.1.6 Výsledky měření svalové síly

Krátce po zahájení chemoterapeutické léčby ukazují výsledky studie Ness et al. (2014) signifikantní snížení svalové síly proximálních svalových skupin ($p < 0,01$), zatímco svalová síla distálních svalových skupin nebyla významně snížena ($p=36$). Výsledné hodnoty byly porovnány s referenčními hodnotami zdravých dětí (viz příloha č. 1).

V průběhu indukční fáze léčby došlo ve studii Akyay et al. (2014) k signifikantnímu snížení HGS obou horních končetin ($p < 0,001$; $p < 0,009$) a na konci indukční fáze léčby byly tyto hodnoty významně nižší v porovnání s kontrolní skupinou zdravých dětí odpovídajícího věku a pohlaví (viz příloha č. 6).

Ve fázi pozdní intenzifikace byly ve studii Marchese et al. (2003) zaznamenány nižší hodnoty izometrické svalové síly proximálních ($p=0,043$) a distálních svalových skupin ($p < 0,001$) ve srovnání s hodnotami zdravých dětí stejného věku a pohlaví. Po ukončení pozdní intenzifikace nevykazovala svalová síla proximálních svalových skupin žádné snížení ($p=0,173$) (viz příloha č. 2).

Marchese et al. (2004) zaznamenala signifikantně nižší hodnoty izometrické svalové síly proximálních svalových skupin u obou skupin pacientů ($p=0,01$; $p=0,02$) při iniciálním měření v udržovací fázi léčby před zahájením pohybového programu. Svalová

síla distálních svalových skupin byla rovněž významně nižší u obou skupin pacientů ($p < 0,01$). Hodnoty byly porovnány s normativními hodnotami zdravých dětí (viz příloha č. 3).

Výsledky studie Muratt et al. (2011) ukazují snížení svalové síly u ALL pacientů v porovnání se zdravou kontrolní skupinou. Výraznější snížení svalové síly bylo zaznamenáno při koncentrické extenzi kolenního a loketního kloubu v porovnání se svalovou silou koncentrické flexe. Ke snížení PT a PT_{BW} došlo v případě dolních končetin, nikoliv však u horních končetin. Hodnoty TW a W_{max} během jediného opakování byly sníženy pro dolní i horní končetiny. Dalším zjištěním je delší čas k dosažení maximálního momentu síly (time to PT, time to peak torque) pro flexory kolenního a loketního kloubu. Žádné rozdíly v time to PT pro extensory kolenního a loketního kloubu nebyly zaznamenány mezi pacienty a jejich zdravou kontrolní skupinou (viz příloha č. 5). Výsledky měření svalové síly všech studií jsou uvedeny v tabulce č. 3.

	účastníci studie/počet	věk a pohlaví	riziková skupina	kontrolní skupina	testování	svalová síla/měření	nástroj měření	výsledky
Ness, 2014 Tennessee, USA	B-ALL a T-ALL n=109	4 až 18 let (71 chlapců, 38 dívek)	/	porovnání s referenčními hodnotami dle věku a pohlaví	10 dní od zahájení léčby	IZOMETRICKÁ EX kolene (N), DF hlezna (N), HGS (kg)	Hand-Held Myometer 1 měření	EX kolene (obě DK): p<0,01 DF hlezna (obě DK): p=36 HGS (obě HKK): p<0,001
Muratt, 2011 Brazilie	ALL n=10	12 až 16 let (1 chlapec, 9 dívek)	HR	10 zdravých dětí odpovídajícího věku, pohlaví a BMI	udržovací fáze	IZOKINETICKÁ koncentrická FLX a EX lokte a kolene 5 RM pro PT, PT/BW, TW, Wmax	Izokinetický dynamometr 1 měření	DK: ↓ PT pro EX kolene (PDK: p=0,005; LDK: p= 0,02) ↓ PT/BW pro EX kolene (PDK: p=0,05; LDK: p=0,06) ↓ TW pro EX kolene (PDK: p=0,03; LDK: p=0,002) ↓ Wmax pro EX kolene (PDK: p=0,04; LDK: p=0,08) ↑ time to PT při FLX kolene (PDK: p=0,03; LDK: p=0,05) HK: ↓ TW pro EX lokte (PHK: p=0,04; LHK: p=0,002) ↑ time to PT při FLX lokte (PHK: p=0,02; LHK: p=0,02)
Marchese, 2004 Philadelphia, USA	ALL n=28 I skupina: n=13 (intervenční skupina, účast na PP)	4 až 15 let (20 chlapců, 8 dívek)	19 SR, 7 HR, 2 LR	K skupina: n=15 (kontrolní skupina ALL pacientů, bez účasti na PP)	udržovací fáze	IZOMETRICKÁ EX kolene (kg), DF hlezna (kg)	Hand-Held Dynamometer 2 měření (před a po ukončení PP)	I skupina (1.měření; 2 měření) -EX kolene: p=0,01; p=0,06 -DF hlezna: p<0,01; p<0,01 K skupina (1.měření; 2.měření) -EX kolene: p=0,02; p<0,01 -DF hlezna: p<0,01; p<0,01 (srovnání s normativními hodnotami pro zdravé děti) I skupina vs. K skupina (1.měření-> 2.měření) -EX kolene I vs. K skupina: p<0,01 -DF hlezna I vs. K skupina: p=0,17
Akyay, 2014 Turecko	nově diagnostikovaní ALL pacienti I skupina: n=15	4,5 až 17 let (9 chlapců, 6 dívek) (1 skupina)	2 SR, 12 MR, 1 HR	K skupina: (zdravé děti odpovídajícího věku a pohlaví)	indukční fáze	HGS (kg)	Hand-Held Dynamometer 2 měření (Time 0: před zahájením ALL léčby; Time 1: po ukončení indukční fáze léčby)	I skupina (Time 0 vs. Time 1) -HGS (pravá, levá): p<0,001; p<0,009 I skupina vs. K skupina (Time 1) -HGS (pravá, levá): p=0,039; p=0,042
San Juan, 2007a Španělsko	ALL n=7	4 až 7 let (4 chlapci, 3 dívky)	4 SR, 3 MR	/	udržovací fáze (18 až 24 měsíců od zahájení léčby)	DYNAMICKÁ SVALOVÁ VYTRVALOST 6 RM	bench press, seated lateral row, leg press 2 měření (před zahájením a po ukončení PP)	1.měření -seated bench press (kg): 23,6 ± 5,9 -seated row (kg): 16,6 ± 6,8 -seated leg press (kg): 58,2 ± 21,4
San Juan, 2007b Španělsko	ALL n=7	4 až 7 let (4 chlapci, 3 dívky)	4 SR, 3 MR	/	udržovací fáze (18 až 24 měsíců od zahájení léčby)	DYNAMICKÁ SVALOVÁ VYTRVALOST 6 RM	bench press, seated lateral row, leg press 2 měření (před zahájením a po ukončení PP)	1.měření: -seated bench press (kg): 24,0 ± 5,5 -seated row (kg): 17,4 ± 6,0 -seated leg press (kg): 59,9 ± 20,0
Perondi, 2012 Brazilie	ALL n=6	5 až 18 let (2 chlapci, 4 dívky)	3 HR, 3 LR	/	udržovací fáze	DYNAMICKÁ SVALOVÁ VYTRVALOST 10 RM	bench press, lat pull down, leg press, leg extension 2 měření (před zahájením a po ukončení PP)	1.měření: -leg press (kg): 29,5 ± 13,7 -leg extension (kg): 10,5 ± 5,6 -bench press (kg): 11,3 ± 5,6 -lat pull down (kg): 12,5 ± 6,1
Esbenshade, 2014 Tennessee, USA	ALL n=17 (12 dokončilo studii)	5 až 10 let (10 chlapců, 2 dívky)	/	/	udržovací fáze	IZOMETRICKÁ EX kolene (Nm), HGS (kg)	Hand-Held Dynamometer 2 měření (před zahájením a po ukončení PP)	viz příloha č. 4
Gohar, 2011 Pennsylvania, USA	nově diagnostikovaní ALL pacienti n=9	4 až 15 let (3 chlapci, 6 dívek)	7 SR, 1 HR, 1 T-ALL	/	6 až 7 měsíců od dg. ALL	GMFM skóre	svalový test 5 měření (1.měření 14 dní od dg. ALL, poté po každé fázi léčby)	viz příloha č. 10
Marchese, 2003 Philadelphia, USA	ALL n=16	/	/	K skupina (zdravé děti odpovídajícího věku a pohlaví)	DI	IZOMETRICKÁ EX kolene, DF hlezna	Hand- Held dynamometer 2 měření (Time 0: 1.den DI; Time 28: 28.den DI)	I skupina vs. K skupina (Time 0) EX kolene: p<0,043 DF hlezna: p<0,001 I skupina (Time 0-> Time 28) EX kolene: p=0,173 DF hlezna: p=0,015 K skupina (Time 0-> Time 28) EX kolene: p=0,552 DF hlezna: p=0,670

ALL, akutní lymfoblastická leukemie; B-ALL, akutní lymfoblastická leukemie z prekursorů B-lymfocytů; T-ALL, akutní lymfoblastická leukemie z prekursorů T-lymfocytů; EX, extenze kolene; DF, dorzální flexe; FLX, flexe; HK, horní končetina; DK, dolní končetina; LDK, levá dolní končetina; PDK, pravá dolní končetina; LHK, levá horní končetina; PHK, pravá horní končetina; HGS, hand grip strength (síla stisku ruky); HR, high-risk (vysoké riziko); SR, standard-risk (standardní riziko); MR, medium-risk (střední riziko); LR, low-risk (nízké riziko); 5 RM, five repetition maximum (pět maximálních opakování); 6 RM, six repetition maximum; 10 RM, ten repetition maximum; PT, peak torque (maximální moment síly); PT/BW, normalized peak torque (maximální moment síly vztahovaný k váze); TW, total work (celková práce); Wmax, maximum work performed in a single repetition (maximální práce při jednom opakování); time to PT, čas k dosažení PT; PP, pohybový program; kg, kilogramy; N, newton; Nm, newton metr; DI, delayed intensification (pozdní intenzifikace); GMFM, gross motor function measure; I skupina; intervenční skupina; K skupina; kontrolní skupina
RIZIKOVÉ SKUPINY: Non-HR= SR, MR; HR; USA, low risk= SR; standard risk= MR; high risk= HR

Tabulka 3. Měření svalové síly (výsledky studií)

5.2 Pohybové programy

5.2.1 Nemocniční pohybové programy

Ve studii San Juan et al. (2007b) se pacienti v udržovací fázi léčby účastnili krátkodobého 8týdenního nemocničního pohybového programu. Pohybová terapie probíhala pod vedením terapeuta 3 x týdně (90-120 min) a zahrnovala odporové, aerobní a strečinkové cvičení. V prvních několika týdnech probíhala terapie v rozsahu 90 minut, ke konci pohybového programu v rozsahu 120 minut. Odporové cvičení bylo prováděno na speciálních posilovacích strojích. Lekce zahrnovala 11 odporových cviků pro posílení hlavních svalových skupin dolních a horních končetin na speciálních posilovacích strojích (bench press, shoulder press, leg extension, leg press, leg curl, abdominal crunch, low back extension, arm curl, arm extension, seated row, and lateral pull-down). Pro každé cvičení byl proveden vždy 1 set po 8 až 15 opakování. Jednotlivá cvičení byla mezi sebou oddělena 1 až 2minutovou pauzou, během které pacienti prováděli strečink svalu zapojeného do předchozího cviku. S individuálním zlepšováním svalové síly, se postupně zvyšovala zátěž.

San Juan et al. (2007a) použil stejnou skladbu pohybové terapie v 16týdenním nemocničním pohybovém programu kombinující odporové, aerobní a strečinkové cvičení. Hodnocena byla svalová síla horních a dolních končetin před zahájením pohybového programu, po jeho ukončení a po 20týdenním období bez pohybové terapie.

Perondi et al. (2012) zařadil pacienty v udržovací fázi léčby k 12týdennímu pohybovému programu, během kterého pacienti absolvovali pohybovou terapii pod vedením terapeuta 2 x týdně v délce 60 minut. Každá lekce zahrnovala odporové, aerobního a strečinkového cvičení. Odporový trénink probíhal v rozsahu 30 minut. Pacienti prováděli 5 odporových cviků pro posílení hlavních svalových skupin na speciálních posilovacích strojích (bench press, legg press, lat pull down, leg extension, seated row). První týden byl každý cvik zopakován ve 2 setech po 15 opakování jako adaptace na odporový trénink vysoké intenzity (high intensity resistance training). V dalších týdnech pacienti prováděli vždy 4 sety po 6 až 10 opakování.

5.2.2 Další pohybové programy

Ve studii Marchese et al. (2004) byla intervenční skupinu pacientů v udržovací fázi léčby zařazena do 16týdenního pohybového programu. Program se skládal z pěti

fyzioterapií (20 až 60 minut), které probíhaly po úvodním testování a následně po 2, 4, 6 a 8 týdnech. Každá lekce pod vedením terapeuta zahrnovala posilovací, strečinkové a aerobní cvičení. Individuální fyzioterapie byly kombinovány s cvičením, které pacienti prováděli samostatně v domácím prostředí. Cvičení na posílení dolních končetin bylo zařazeno 3 x týdně a zahrnovalo 3 sady po 10 opakování. Pacienti využívali jako jediného odporu váhy vlastního těla a gravitace. Kontrolní skupina pacientů s ALL se neúčastnila žádného pohybového programu.

Esbenshade et al. (2014) zařadil pacienty v udržovací fázi léčby k 6měsíčnímu domácímu pohybovému programu. Pohybový program zahrnoval cvičení na flexibilitu, svalovou sílu proximálních a distálních svalových skupin, rovnováhu a celkovou zdatnost. Každá cvičební lekce trvala 30 až 45 minut. Cviky na zvýšení proximální a distální svalové síly pacienti prováděli 3 x týdně. Účastníkům studie byl 1 x týdně poskytnut telefonní hovor s fyzioterapeutem. Během hovoru byly zodpovězeny otázky pacientů/ rodičů a rovněž proběhlo zhodnocení intenzity a trvání pohybové intervence. Účastníkům bylo poskytnuto potřebné vybavení pro provádění cviků, podrobné písemné a grafické instrukce a video demonstrující každé cvičení.

Gohar et al. (2011) zařadil nově diagnostikované pacienty k individuálními domácímu pohybovému programu v délce 6 až 7 měsíců od zahájení léčby. Iniciální fyzioterapie v délce 30-45 minut proběhla dva týdny od stanovení diagnózy a následně probíhala po každé léčebné fázi. Po iniciální fyzioterapii byl navržen individuální domácí pohybový program. Pokud bylo dítě hospitalizováno v nemocnici, probíhala fyzioterapie 3 x týdně. Program zahrnoval odporové, aerobní a strečinkové cvičení. Cvičení na posílení proximálních a distálních svalových skupin horních a dolních končetin probíhalo 5 x týdně. Při cvičení dolních končetin pacienti využívali jako jediného odporu vlastní váhu těla a gravitaci. Do programu bylo zařazeno posílení dorzální flexe hlezenního kloubu chůzí po patách (3 sady/10 kroků), posílení dolních končetin pomocí dřepů se zvednutím hračky ze země (3 sady/10 opakování), posílení horních končetin cvičením s míčem (3 sady/10 opakování), posílení ruky např. válením a zpracováváním modelíny (3 sady/10 opakování). Zlepšení celkových změn hrubé motoriky bylo zaznamenáno pomocí GMFM skóre v průběhu čtyřech fází léčby.

5.2.3 *Výsledky pohybových programů na svalovou sílu*

Výsledky studie San Juan et al. (2007b) ukazují zvýšení svalové síly dolních a horních končetin po absolvování 8týdenního pohybového programu u pacientů ve věku 4 až 7 let v udržovací fázi léčby ($p < 0,01$ pro seated bench press; $p < 0,05$ pro seated row; $p < 0,05$ pro seated leg press). Největšího zvýšení svalové síly bylo dosaženo v testu dynamické svalové vytrvalosti (6 RM) pro seated bench press ($o \approx 25 \%$) a seated row ($o \approx 25 \%$). Svalová síla se pro seated leg press zvýšila o $\approx 10 \%$ (viz příloha č. 8).

Ke stejným výsledkům došel i San Juan et al. (2007a), který udává zvýšení svalové síly horních a dolních končetin po ukončení 16týdenního pohybového programu v udržovací fázi léčby ($p < 0,01$ pro seated bench press; $p < 0,05$ pro seated row; $p < 0,05$ pro seated leg press). Největšího zvýšení svalové síly bylo dosaženo v testu dynamické svalové vytrvalosti (6 RM) pro seated bench press ($o \approx 44 \%$) Dynamická svalová vytrvalost se pro seated row zvýšila o $\approx 32 \%$ a pro seated leg press o $\approx 35 \%$ (viz příloha č. 7). Výsledky studie San Juan et al. (2007a) rovněž ukazují, že po 20týdenním období bez pohybové terapie nedošlo k významnému snížení svalové síly ve srovnání s dosaženými hodnotami po ukončení pohybového programu. Adherence pacientů k pohybovému programu byla ve studii San Juan et al. (2007a) a San Juan et al. (2007b) byla $> 85 \%$.

Výsledky studie Perondi et al. (2012) ukazují významné zvýšení dynamické svalové vytrvalosti (10 RM) u pacientů v udržovací fázi léčby po absolvování 12týdenního pohybového programu, který zahrnoval odporové cvičení vysoké intenzity ($p < 0,001$ pro leg press a bench press; $p < 0,01$ pro leg extension; $p < 0,05$ pro lat pull down). Největšího zvýšení svalové síly bylo dosaženo v testu dynamické svalové vytrvalosti (10 RM) pro leg press ($\approx 73 \%$) a bench press ($\approx 71 \%$). Dynamická svalová vytrvalost se pro leg extension zvýšila o 64% a pro lat pull down o 50% (viz příloha č. 9).

Ve studii Marchese et al. (2004) dosáhli pacienti významného zvýšení svalové síly proximálních svalových skupin ($p < 0,01$) po ukončení 16týdenního pohybového programu v udržovací fázi léčby. Hodnoty svalové síly distálních svalových skupin se významně nezměnily ($p = 0,17$) v období před a po ukončení pohybového programu (viz příloha č. 3).

Po absolvování 6měsíčního pohybového programu v udržovací fázi léčby se zvýšila svalová síla proximálních svalových skupin průměrně o $\approx 11\%$ ve studii Esbenschade et al. (2014). Z více než 75 % pacientů, kteří byli zařazeni do této studie, bylo nejméně 70 % ochotných provádět doporučený pohybový program. Rodiče popisovali náročnost cvičení během týdnů, kdy chemoterapeutická léčba zahrnovala dexamethason a vinkristin (viz příloha č. 4).

K zvyšování GMFM skóre docházelo u pacientů ve studii Gohar et al. (2011), kteří byli zařazeni k pohybovému programu v prvních 6 až 7 měsících léčby. Proveditelnost studie byla 98 %. Největšího zvýšení GMFM skóre bylo dosaženo v průběhu indukční fáze léčby (viz příloha č. 10). Funkční omezení uvedená v GMFM skóre byla pro většinu pacientů zaznamenána v prvních dvou měsících od stanovení diagnózy a týkala se zejména plazení, lezení, chůze, běhu a skákání. Rodiče udávali, že pohybový program pomohl udržet svalovou sílu dítěte během chemoterapeutické léčby, jeho flexibilitu a motivaci ke cvičení.

	účastníci studie	fáze léčby	kontrolní skupina	počet měření	délka PP	struktura PP	výsledky studie
Marchese, 2004 Pennsylvania, USA	n=28 věk: 4 až 18 let I skupina: n=13 (intervenci skupina, účast na PP) (10 SR, 3 HR)	udržovací fáze	K skupina: n=15 (kontrolní skupina ALL pacientů, bez účasti na PP) 9 SR, 2 LR, 4 HR	2 měření (před zahájením a po ukončení PP)	16 týdnů	-5 terapií (20-60 min) -individuální domácí PP: -DF hlezna (5x týdně/30s) -cv.na DKK (3x týdně/3sety/10opak) -AT: plavání, kolo, chůze	I skupina vs. K skupina (1.měření-> 2.měření) -EX kolene: p<0,01 -DF hlezna: p=0,17
San Juan, 2007b Španělsko	n=7 SR, MR ALL věk: 4 až 7 let	udržovací fáze	/	2 měření (před zahájením a po ukončení PP)	8 týdnů	-terapie: 3x týdně (90-120 min) -15 min warm-up/cool down perioda (ergometr, nízká intenzita) -OT: 11 cviků (1 set/10-15 opak.), posilovací stroje -AT: ergometr, běh, chůze, "aerobní hry" (zač.10 min/HRmax 50%, konec PP 30min/ HRmax ≥ 70%)	post- versus pretraining (p-value) -seated bench press: p<0,01 -seated row: p<0,05 -seated leg press: p<0,05
San Juan, 2007a Španělsko	n=7 SR, MR ALL věk: 4 až 7 let	udržovací fáze	/	3 měření (před zahájením, po ukončení PP, po 20ti týdenním období bez PP)	16 týdnů	-terapie: 3x týdně (90-120 min) -15 min warm-up/cool down perioda (ergometr, nízká intenzita) -OT: 11 cviků (1 set/10-15 opak) -AT: ergometr, běh, chůze, "aerobní hry" (zač.10 min/HRmax 50%, konec PP 30min/ HRmax ≥ 70%)	pre- versus posttraining (p-value) -seated bench press: p<0,01 -seated row: p<0,05 -seated leg press: p<0,05 pre- versus detraining (p-value) -seated bench press: p<0,05 -seated row: p<0,01 -seated leg press: p<0,01 post- versus detraining (p-value) -seated bench press: NS -seated row: NS -seated leg press: NS
Perondi, 2012 Brazílie	n=6 věk: 5 až 18 let (3 HR, 3 LR ALL)	udržovací fáze	/	2 měření (před zahájením a po ukončení PP)	12 týdnů	-terapie: 2x týdně (=1 hod.) -10 min. warm- up (běžecký pás) -OT: 30 min, 5 cviků (4sety/6-10 opak.; 1.týden: 2sety/15opak.) -AT: 20 min (70% of VO2peak) -strečing: 5 min	post- versus pretraining (p-value) -leg press: p<0,001 -les extension: p<0,01 -bench press: p<0,001 -lat pull down: p<0,05
Ebenshade, 2014 Tennessee, USA	n=17 (12 dokončilo studii) věk: 5-10 let	udržovací fáze	/	2 měření (před zahájením a po ukončení PP)	6 měsíců	-terapie: 30-45 min -flexibilita, posilování, rovnováha: 3x týdně -celková zdatnost: další 3 dny/týden -tel.hovor s terapeutem: 1x týdně	pre- versus post test (průměrná změna v %) -EX kolene: o ≈ 11% -HGS: o ≈ 17% (viz příloha č. 4)
Gohar, 2011 Pennsylvania, USA	n=9 (7 SR, 1 HR, 1 T- ALL), věk: 2 až 14 let	prvních 6-7 měsíců intenzivní léčby ALL	/	5 měření (v době dg.ALL a poté po každé fázi léčby)	6 až 7 měsíců	-individuální cvičební PP -protažení hlezna do DF (30s/5x týdně) -posilování DF (3sady/10kroků/5x týdně) -posilování DK (3sady/10opak/5x týdně) -posilování HK (3sady/10opak/5x týdně) -posilování ruky (3sady/10opak/5x týdně) -AT: 5x týdně, 10-30 min	viz příloha č. 10

ALL, akutní lymfoblastická leukemie; T-ALL, akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů T-lymfocytů; PP, pohybový program; EX, extenze; DF, dorzální flexe; HR, high risk (vysoké riziko); SR, standard risk (standardní riziko); MR, medium risk (střední riziko); LR, low risk (nízké riziko); HK, horní končetina; DK, dolní končetina; DKK, dolní končetiny; AT, aerobní trénink; OT, odporový trénink; HGS, hand grip strength (síly stisku ruku); kg, kilogramy; HRmax, maximum heart rate (maximální srdeční frekvence); VO2 peak, vrcholová spotřeba kyslíku; NS, not statistically significant (nestatisticky významné)

RIZIKOVÉ SKUPINY: Non-HR: SR, MR, HR; USA, low risk= SR; standard risk= MR; high risk= HR

Tabulka 4. Pohybové programy (výsledky studií)

6 KAZUISTIKA PACIENTA

Pacient: T.V., muž

Narozen: 2006

Diagnóza: Akutní lymfoblastická leukemie

Anamnéza:

RA: matka roč. 1982- zdráva, rodiče matky hypertenze, otec roč. 1977- zdravý, sourozenci: sestra roč. 2013- zdráva

SA: úplná rodina, chodí do 6. třídy ZŠ

OA: Dítě z fyziologické gravidity, porod v termínu, spontánní, záhlavím, PH 3780, PD 53 cm, poporodní adaptace dobrá, bez neonatálního ikteru, kojený 1 měsíc, očkování řádně dle očkovacího kalendáře, PMV v normě, prospívá dobře. Od 5 let sledován pro asthma bronchiale, vážněji nestonal.

NO:

- **10. 7. 2016 na KDHO diagnostikována ALL**-imunofenotypicky euploidní zralá T-ALL, dle morfologie 85,6 % blastů typu L2. Léčba dle AIEOP-BFM ALL 2009 od 10. 7. 2016. Intenzivní chemoterapie ukončena 12. 5. 2017. Dne 8. 8. 2017 zahájena udržovací fáze léčby.
- **Komplikace léčby:**
- Ke konci protokolu IA zvýrazněna **polyneuropatie**.
- 25. 11. 2016 **kompresivní fraktura L4-S1:** trupový korzet, MRI páteře **osteonekróza L5**, 30. 11. 2016 kostní denzitometrie-normální nález,
- 26. 1. 2017 **osteonekróza L5 bez progresu**, kostní infarkty oboustranně v epifýzách a metafýzách femuru (bilat.)
- 9. 2. 2017 četné **kompresivní fraktury Th8-Th12, L1 a L5**
- 15. 6. 2017 provedena třífázová scintigrafie skeletu, kde zvýšená metabolická kostní aktivita s hyperémií v oblasti pravého ramena, v obou kloubech kyčelních, s prevalencí vlevo, v pravém kloubu kolenním, v pravé kosti patní, ale závěr vyšetření není specifický pro potvrzení osteomyelitis.
- 27. 8. 2017 provedeno PET/MRI, kde **popsána synovitida velkých kloubů- P rameno, L kyčel, kolena, hlezna. Kompresivní fraktury Th a L páteře.**
- Po dlouhodobé kortikoterapii sériové **fraktury obratlů (Th8-Th12, L1-L5), multifokální ON** (15. 6. dle scintigrafie v oblasti **P ramene, v obou kloubech kyčelních, s prevalencí vlevo, v obou kolenou, v pravé kosti patní**)

- Dle pQCT z 11. 5. 2017 - trabekulární denzita významně snižena, kortikální v normě, doporučeno výhledově podání bisfosfonátů- 1. zolendronát při progresivní ON podán 28. 11. 2017
- 3. 11. 2017 dle Rtg zjištěna progresse **ON kyčelních kloubů**, praec.sin., kde i **epifyzeolýza**- dle ortopeda konzervativní postup, indikováno podání bisfosfonátů- první zolendronát při progresivní ON podán 28. 11. 2017

Subjektivní stav pacienta: Pacient udává bolest na vnitřní straně pravého i levého stehna a bolest při extenzi levého kolenního kloubu.

Vyšetření: Pacient přijíždí na mechanickém invalidním vozíku v doprovodu matky, je orientován místem i časem, spolupracuje. Používá trupový korzet z důvodu kompresivních zlomenin. Zvládá samostatně přesun z invalidního vozíku na lehátko, otočí se na pravý i levý bok. Sed samostatný, používá horní končetiny k opoře pro udržení stability vsedě. Potřebuje dopomoc do sedu z polohy vleže na zádech. Pacient se dokáže s dopomocí a za použití chodítka postavit.

- **Vyšetření aspektů:**
- ***Vyšetření stoje:*** flekční držení kyčelních a kolenních kloubů bilaterálně, flexe trupu, protrakce a elevace ramenních pletenců, předsunutá držení hlavy
- ***Vyšetření vleže na zádech:*** zevně rotační postavení kyčelního kloubu bilaterálně, semiflekční držení kyčelního kloubu vlevo pro bolest, semiflekční držení kolenních kloubů bilaterálně (postavení není fixní), patologický stereotyp abdukce ramenního kloubu bilaterálně (pohyb prováděn ve vnitřní rotaci ramenních kloubů s elevovanými rameny s aktivací horních fixátorů lopatek), výrazně omezený rozsah pohybu do abdukce a flexe v ramenních kloubech bilaterálně (orientačně zvedne do 90°), v 3měsíční poloze vleže na zádech zvládne aktivovat břišní lis
- **Palpační vyšetření:** blokády drobných nožních kloubů, TrPS adduktorů kyčelního kloubu bilaterálně (palpačně více bolestivé adduktory levého kyčelního kloubu), palpačně bolestivé úpony ischiokrurálních svalů, TrPs v m. iliopsoas bilaterálně
- **Neurologické vyšetření:** změna taktilního cití na laterální straně levého kyčelního kloubu směrem ke kolennímu kloubu (pacient udává sníženou citlivost v porovnání s laterální stranou pravého stehna), polohocit a pohybcit bez patologického nálezu, šlacho-okosticové reflexy dolních končetin v normě

- **Svalová síla dolních končetin (orientačně):**

Kyčelní kloub:

Flexe: stupeň č. 3 bilaterálně, **Extenze:** stupeň č. 2 bilaterálně, **Abdukce:** stupeň č. 3 pro PDK, stupeň č. 2 pro LDK

Kolenní kloub:

Flexe: stupeň č. 3 bilaterálně, **Extenze:** stupeň č. 3 bilaterálně

- **Hlezenní kloub:**

Plantární flexe: stupeň č. 3 bilaterálně, **Dorzální flexe:** stupeň č. 3 bilaterálně (Pacient zvládne provést pohyb proti mírnému odporu, ale rozsah pohybu mírně omezen.)

- **Vyšetření rozsahů pohybu:**

- **Aktivně:** *pravý kyčelní kloub* (S 15 – 0 – 110; F 30 – 0 – *), *levý kyčelní kloub* (S 15 – 0 – 100; F 20 – 0 – *), *pravý kolenní kloub* (S 0 – 0 – 125), *levý kolenní kloub* (S 0 – 0 – 130), *pravý hlezenní kloub* (S 15 – 0 – 30), *levý hlezenní kloub* (S 20 – 0 – 35)

- **Pasivně:** *pravý kyčelní kloub* (S 20 – 0 – 120, F 35 – 0 – *), *levý kyčelní kloub* (S 15 – 0 – 100; F 30 – 0 – *), *pravý kolenní kloub* (S 0 – 0 – 130), *levý kolenní kloub* (S 0 – 0 – 130), *pravý hlezenní kloub* (S 15 – 0 – 35), *levý hlezenní kloub* (S 20 – 0 – 40)

* (rozsahy pohybu nebyly vyšetřovány), rozsahy pohybu v T rovině nebyly z důvodu bolesti pacienta vyšetřovány

- **Vyšetření zkrácených svalů (orientačně):** zkrácené flexory kolenního kloubu bilaterálně

Hlavní problém pacienta: snížené rozsahy pohybu v kloubech z důvodu četných osteonekrotických lézí, palpačně bolestivé adduktory kyčelního kloubu bilaterálně, neschopnost provést plnou extenzi kolenního kloubu bilaterálně pro zkrácené ischiokrurální svaly

Terapie: PIR a RI ischiokrurálních svalů, trakce pravého a levého kyčelního kloubu v ose krčku femuru, TMT na adduktory kyčelního kloubu

Krátkodobý rehabilitační plán: TMT, mobilizační techniky, zvýšení rozsahu kloubní pohyblivosti kolenního kloubu do extenze bilaterálně, cvičení na zvýšení svalové síly DKK

Dlouhodobý rehabilitační plán: udržení plného rozsahu kloubní pohyblivosti a svalové síly, využití cvičení posturálních funkcí ve vývojových řadách pro nácvik stabilizace

trupu s centrovaným postavením kyčelního a kolenního klounu, Vojtova reflexní lokomoce, nácvik vertikalizace do stoje

Závěr:

U pacienta byla zaznamenána snížená svalová síla proximálních svalových skupin a omezený rozsah pohybu v kloubech dolních končetin z důvodu osteonekrotických lézí. Trupový korzet byl použit pro mnohočetné kompresivní fraktury v oblasti Th a L páteře. Po provedení TMT na palpačně bolestivé adduktory pacient udává zmírnění bolesti. Zaznamenali jsme zvýšení rozsahu pohybu do abdukce pravého kyčelního kloubu (pasivně F 40 – 0 - *). Při měření aktivní abdukce pravého kyčelního kloubu, jsme nezaznamenali žádnou změnu rozsahu pohybu (aktivně F 30 – 0 - *). Dá se tedy předpokládat, že je výsledek daný svalovou slabostí proximálních svalových skupin.

Žádné zvýšení aktivního ani pasivního rozsahu pohybu levého kyčelního kloubů do abdukce nebylo zaznamenáno. Tento výsledek je daný výraznou bolestí z důvodu progresivní osteonekrotické léze s přítomností epifyzeolýzy detekované na RTG. Po provedení PIR a RI ischiokrurálních svalů pacient popisuje zmírnění bolesti při palpačním vyšetření svalových úponů ischiokrurálních svalů.

7 DISKUZE

7.1 Svalová síla a pohybové programy

7.1.1 *Hodnocení svalové síly*

V jednotlivých studiích byli pacienti zařazeni k různým rizikovým skupinám ALL a na základě rizikové skupiny byla zahájena cílená léčba. Rozdílné léčebné protokoly v rámci studií i mezi studii se mohou v léčebných fázích protokolu lišit v použitých glukokortikoidech a jejich dávkovacích schématech. Zmíněné faktory a různé metody hodnocení svalové síly nám neumožňují přesně porovnat výsledky jednotlivých studií. Nepřítomnost zdravé kontrolní skupiny odpovídajícího věku a pohlaví rovněž limituje interpretaci výsledků některých studií.

Dle našeho názoru je použití ručního dynamometru rychlou a dostupnou metodou k vyhodnocení svalové síly u pacientů s ALL. Limity využití testování dynamické svalové vytrvalosti v klinické praxi (viz kapitola 4. 1. 3) vidíme ve vybavení speciálními posilovacími stroji, které nejsou standardním vybavením nemocničních zařízení. Dalším faktorem je časová náročnost testování, která může omezit využití v praxi. Jak uvádí studie San Juan et al. (2007a), San Juan et al. (2007b) a Perondi et al. (2012), během stanovování 6 RM/ 10 RM nebyly do výsledků započítávány pohyby, které pacient neprovedl v plném rozsahu pohybu. Nicméně žádná ze studií neuvádí, zda byla opakování také kvalitně posturálně zajištěna. Je tedy možné, že pokud by se studie soustředily nejen na provedení pohybu v plném rozsahu, ale i na kvalitu jeho provedení, výsledné hodnoty 6 RM/ 10 RM by se mohly od původních hodnot významně lišit.

Jak ukazují výsledky studie Ness et al. (2014) svalová síla proximálních svalových může být významně snížena krátce po zahájení léčby ve srovnání s referenčními hodnotami zdravých dětí ($p < 0,001$). Přestože bylo měření provedeno krátce od začátku léčby (10 dní), domníváme se, že ke snížení svalové síly došlo právě v důsledku léčby glukokortikoidy. Akyay et al. (2014) zaznamenal signifikantní pokles v HGS během indukční fáze léčby. Další studie by byly zapotřebí k zjištění, zda v průběhu indukční fáze léčby dochází rovněž k signifikantním změnám svalové síly proximálních svalových skupin. Před zahájením pozdní intenzifikace zaznamenala Marchese et al. (2003) nižší svalovou sílu extensorů kolenního kloubu ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou, ale žádný signifikantní pokles svalové síly v průběhu této fáze nebyl zaznamenán. Je tedy

možné, že léčba glukokortikoidy se v této fázi léčby nepodílela na snížení svalové síly a můžeme rovněž spekulovat, že byli pacienti více fyzicky aktivní. Provedení dalších studií by mohlo objasnit vliv glukokortikoidů a míru fyzické aktivity na udržení svalové síly ve fázi pozdní intenzifikaci.

7.1.2 Pohybové programy

Výsledky všech studií ukazují, že zařazené cvičení v rámci pohybových programů vede ke zvýšení proximální svalové síly. Je obtížné mezi studii porovnat efektivitu cvičení a to z toho důvodu, že některé studie zařadily v rámci pohybového programu cvičení na posilovacích strojích a některé zařadily cvičení využívající jako odporu váhy vlastního těla a gravitace. Navíc jednotlivé studie používaly jiné metody hodnocení svalové síly (izometrická svalová síla vs. dynamická svalová vytrvalost) a jiné nástroje k měření (ruční dynamometr vs. posilovací stroje k určení 6 RM/ 10 RM). Je také nutné brát v potaz, že všechny studie, kromě Marchese et al. (2004), k testování nezařadily kontrolní skupiny pacientů.

Domníváme se, že důvody zařazení ALL pacientů do pohybového programu v průběhu poslední fáze léčby tzv. udržovací fáze spočívají v méně intenzivní léčbě s méně častými hospitalizacemi pacientů. Nicméně jak ukazuje Gohar et al. (2011), pohybový program v průběhu 6 až 7 měsíců intenzivní léčby se ukázal jako proveditelný. Jelikož se GMFM skóre používá k hodnocení změn hrubé motoriky, nemůžeme určit, jak se v průběhu pohybového programu měnila svalová síla proximálních svalových skupin po absolvování cvičení, během kterého pacienti prováděli dřepy se zvednutím hračky, a to 5 x týdně (3 sady/ 10 opakování). Rovněž uvedení celkových procentuálních výsledků, kterých bylo dosaženo v GMFM skóre, nám neumožňuje posoudit výsledky, kterých pacienti dosáhli v jednotlivých testovacích položkách.

Marchese et al. (2004) se domnívá, že méně agresivní léčebná intervence během udržovací fáze léčby a možnost vykonávat více aktivit ve srovnání s předchozími fázemi souvisela s nepřítomností změn svalové síly u kontrolní skupiny ALL pacientů, která nebyla zařazena k pohybovému programu. Dá se tedy předpokládat, že vyšší míra pohybové aktivity u pacientů v průběhu udržovací fáze léčby nevedla ke snížení svalové síly proximálních svalových skupin. Nicméně se ukázalo, že tato aktivita nebyla dostačující ke zvýšení svalové síly.

Ukázalo se, že cvičení na posilovacích strojích bylo efektivní z hlediska zvýšení svalové síly horních i dolních končetin ve studiích San Juan et al. (2007a) a San Juan et al. (2007b). Rozdílná délka pohybového programu (8 týdnů vs. 16 týdnů) byla jediným faktorem vyššího nárůstu svalové síly u pacientů v rámci 16týdenního pohybového programu. Např. na seated bench press se zvýšila svalová síla o 25 % po ukončení osmi týdenního programu ve srovnání se zvýšením svalové síly o 44 % po absolvování 16 týdnů. Rovněž se ukázalo, že trénink vyšší intenzity ve studii Perondi et al. (2012) vede ke zvýšení svalové síly a toto zvýšení bylo významně vyšší v porovnání s výsledky San Juan et al (2007a) (4 sety/ 6-10 opakování vs. 1 set/ 10-15 opakování). Například na seated bench press se svalová síla ve studii Perondi et al. (2012) zvýšila průměrně o 71 % ve srovnání se studií San Juan et al. (2007a), kde zvýšení svalové síly dosahovalo průměrně 44 %. Je obtížné určit, zda vyšší nárůst svalové síly souvisel s vyšší intenzitou, objemem tréninku nebo oběma faktory. Přestože se ukázalo, že trénink vyšší intenzity nevedl k žádným nežádoucím komplikacím, je podle našeho názoru třeba opatrnosti při aplikaci těchto poznatků do klinické praxe z důvodu zařazení velmi malé testovací kohorty pacientů.

K zajímavým výsledkům došla ve své studii Marchese et al. (2004), která uvádí, že se hodnoty svalové síly proximálních svalových skupin pohybovaly v rozsahu normálních hodnot pro zdravé děti po ukončení pohybového programu. Dá se tedy předpokládat, že cvičení k posílení svalových skupin dolních končetin s využitím jako jediného odporu váhy vlastního těla a gravitace prováděné 3 x týdně (3 sety/ 10 opakování) vede k významnému zvýšení svalové síly. Jelikož studie neuvádí konkrétně zařazené cviky, nemůžeme být přezkoumané, jakých výsledků by bylo dosaženo v dalších studiích a zda by bylo možné zařadit cvičení i v ostatních fázích léčby.

7.1.3 Neobjasněná témata

Doposud nebyly publikovány studie, které by objektivně měřily a zaznamenávaly změny svalové síly v průběhu celého léčebného protokolu. Především první měsíce intenzivní léčby s vysokými dávkami glukokortikoidů jsou důležitou oblastí budoucího výzkumu. Domníváme se, že zaznamenání změn svalové síly v jednotlivých fázích by mohlo přispět ke stanovení rizikových období na svalovou sílu s možností načasování vhodných intervencí.

Předmětem dalších studií je hodnocení svalové síly u pacientů zařazených k různým rizikovým skupinám ALL. Výsledky těchto studií by mohly objasnit, zda existuje korelace mezi rizikovou skupinou a hodnotami svalové síly v průběhu jednotlivých fází léčebného protokolu a do jaké míry léčba glukokortikoidy ovlivňuje svalovou sílu proximálních svalových skupin. Další otázkou zůstává, zda by zaznamenávání změn svalové síly proximálních a distálních svalových skupin v průběhu léčby mohlo vést k objasnění, v jakých fázích léčby je svalová síla proximálních a distálních svalových skupin nejvíce ohrožena.

Zásadní je sestavení vhodného rehabilitačního či pohybového programu, který by pacienti mohli absolvovat i v počátečních fázích léčby. Jelikož byly dosavadní pohybové programy zařazeny pouze v poslední fázi léčebného protokolu, nemůžeme tvrdit, zda by bylo jejich zařazení proveditelné i v rámci ostatních fází léčby a jakého zvýšení svalové síly by bylo dosaženo. Bylo by také zajímavé prozkoumat, zda by vhodně zvolené posilovací cvičení mohlo u pacientů, kteří dostávají v počátečních fázích léčby vysoké dávky glukokortikoidů, zpomalit snížení svalové síly.

7.2 Osteonekróza a kostní minerální denzita

Pacienti s diagnózou ALL jsou ohroženi rozvojem osteonekrotické léze i v případě, že MRI screening nebyl dosud proveden a pacient nevykazuje žádné příznaky. Přestože většina studií provedla diagnostiku osteonekrózy až na základě přítomnosti bolesti nebo poruchy funkce kloubu, řada ON lézí může být zcela asymptomatická a klinické příznaky nemusí být vždy spolehlivým prediktorem přítomnosti nebo rozsahu ON léze. Ve studii Kawedia et al. (2011) bylo zobrazovacími metodami zaznamenáno signifikantní postižení kyčelního kloubu, ale pacient byl zcela asymptomatický. Miettunen et al. (2012) rovněž diagnostikoval rozsáhlé léze hlavice humeru, které byly klinicky asymptomatické. Zůstává tedy diskutabilní, v jakém časovém období od zahájení léčby by MRI screening mohl pomoci odhalit osteonekrotické léze v jejich počínajících stádiích.

Vysoká prevalence osteonekrotických lézí manifestujících se v kloubech dolních končetin může být dána skutečností, že se většina studií soustředila především na jejich diagnostiku. Miettunen et al. (2012) uvedl, že použití systematického WB-MRI protokolu umožňuje komplexnější posouzení lézí celého skeletu. Zajímavý je fakt, že přestože byly ON léze diagnostikovány jak v dolních, tak v horních končetinách bez ohledu na typ ON

(epifýza vs. jiná místa), léze dolních končetin byly častěji symptomatické. Považujeme za zásadní uvést, že žádná z lézí nebyla zaznamenána na RTG snímcích, ale byla detekována na MRI, což vysvětlovalo odmítání chůze u pacientů. Je tedy zřejmé, že by rutinní screening pacientů pomocí MRI pomohl diagnostikovat ON léze, které při radiologickém snímkování nelze zachytit.

Nástroje pro klinické hodnocení lézí v rámci leukemické léčby chybí. Skórovací systém HHS a KKS by mohl být cenným nástrojem k jejich hodnocení. Tyto systémy jsou však omezeny pouze na hodnocení funkce kyčelního a kolenního kloubu. Nicméně se domníváme, že hodnocení funkčních změn a rozsahů pohybů by nemuselo nutně korespondovat s rozsahem ON léze. To ukazují i výsledky studie Marchese et al. (2008), která nezaznamenala pozitivní vztah mezi stádiem ON a rozsahy pohybu kyčelního kloubu.

Dle našeho názoru jsou zapotřebí detailnější studie, které by zkoumaly přirozený vývoj symptomatických a asymptomatických lézí k zaznamenání četnosti jejich výskytu, rizikových faktorů, časového průběhu progresu nebo reparační a určit, v jakém stádiu ON a v jakém místě lokalizace je možnost spontánní reparační. Dle našeho názoru by mohla být diagnostika osteonekrotické léze před zahájením pohybového programu a analýza jejího vývoje zásadní k určení vhodné, respektive nevhodné pohybové intervence. Přestože většina studií v rámci konzervativní terapeutické intervence doporučuje nezatěžovat postiženou končetinu, bylo by zajímavé prozkoumat, do jaké míry toto doporučení může progresi ON léze zpomalit a v jakém stádiu ON by pacienti mohli z tohoto doporučení profitovat.

Je nutné, abychom rovněž neopomíjeli nízkou kostní minerální denzitu, která často doprovází léčbu pacientů již od jejího zahájení. Jak ukazují výsledky studie den Hoed et al. (2015) u pacientů s osteonekrózou během léčby bylo zaznamenáno signifikantní snížení BMD. Proto se domníváme, že by pacienti, u kterých se rozvinula během léčby ON, měli být zařazeni k léčebné intervenci pro nízkou BMD. Otázkou zůstává, jak terapeuticky přistupovat k pacientovi s nízkými hodnotami BMD a diagnostikovanou osteonekrózou zobrazovacími metodami.

7.3 Kazuistika pacienta

Účelem kazuistiky zařazené v této práci bylo zjistit, zda je svalová síla proximálních svalových skupin snížena. Musíme zmínit, že jsme neměli k dispozici

nástroje k měření, které byly použity v již zmíněných studiích. K hodnocení svalové síly jsme použili svalový test dle Jandy. Zjistili jsme, že svalová síla proximálních svalových skupin dolních končetin byla u pacienta snížena. Distální svalovou sílu jsme hodnotili stupněm č. 3 pro plantární i dorzální flexi bilaterálně. Svalovou sílu stupeň č. 3 jsme vyhodnotili z toho důvodu, že pacient neprovedl pohyb v plném rozsahu pohybu. Nicméně rozsah pohybu do plantární a dorzální flexi byl pouze mírně omezen a pacient zvládnul provést pohyb i proti mírnému odporu, který by odpovídal stupni č. 4.

Vzhledem k tomu, že je pacient diagnostikován s mnohočetnými osteonekrotickými lézemi, je pravděpodobné, že ke snížení svalové síly proximálních svalových skupin vede také sekundárně snížená aktivita z důvodu významné bolesti, kterou pacient udává. Za hlavní problém tohoto pacienta vidíme především osteonekrotické léze, které vznikly následkem glukokortikoidní léčby.

ZÁVĚR

Glukokortikoidy jsou důležitou součástí léčebných protokolů u pacientů s diagnózou akutní lymfoblastické leukemie, avšak pojí se s nimi celá řada nežádoucích účinků. Jedním z nich jsou poruchy muskuloskeletálního systému zahrnující rozvoj steroidní myopatie, osteonekrózy a snížené kostní minerální denzity. Poruchy muskuloskeletálního systému se obvykle manifestují v průběhu léčby, často přerývají po jejím ukončení a mají mnohdy dopad na celkovou kvalitu života pacientů.

Steroidní myopatie se projevuje snížením svalové síly proximálních svalových skupin a svalovou slabostí. Studie uvádí multifaktoriální příčiny snížené svalové síly, kterou je zapotřebí posuzovat v kontextu celé chemoterapeutické léčby a sekundárně snížené pohybové aktivity. Nejčastěji byla hodnocena izometrická svalová síla pomocí ručního dynamometru a dynamická svalová vytrvalost speciálními posilovacími stroji. Na základě dostupných výsledků je zřejmé, že svalová síla proximálních svalových skupin může být významně snížena již na začátku chemoterapeutické léčby. Provedení dalších studií v průběhu léčebného protokolu by mohlo pomoci objasnit, k jakým změnám proximální svalové síly v průběhu jednotlivých léčebných fází dochází. Především první měsíce intenzivní léčby s vysokými kumulativními dávkami glukokortikoidů jsou důležitou oblastí budoucího výzkumu.

Výsledky všech studií ukazují příznivý efekt cvičení na zvýšení svalové síly u pacientů, kteří absolvovali pohybový program v udržovací fázi léčby. V dalších studiích by bylo zapotřebí prozkoumat zejména to, jaké posilovací cvičení, a především jaké intenzity, zařadit u pacientů v počátečních fázích léčby. Další otázkou je, v jakých fázích léčby by měla být pohybová aktivita akcelerována a v jakém období naopak intenzitu cvičení zmírnit.

O vlivu rehabilitace a pohybové aktivity u pacientů s osteonekrózou či sníženou kostní minerální denzitou existuje doposud málo informací. Diskutabilním tématem zůstává, v jakém časovém intervalu od zahájení léčby by bylo vhodné zahájit screening pacientů s asymptomatickými osteonekrotickými lézemi. Nicméně na základě výsledků studií bylo shledáno, že řada pacientů s asymptomatickými lézemi může vykazovat progresivní poškození kloubu a stejně tak nemusí být klinické příznaky spolehlivým prediktorem rozsahu osteonekrotické léze. Rozsah poškození kloubu na základě screeningu by mohl fyzioterapeutům pomoci k sestavení vhodného rehabilitačního plánu.

REFERENČNÍ SEZNAM

- AKYAY, Arzu, Lale OLCAY, Nebahat SEZER a Çiğdem Atay SÖNMEZ, 2014. Muscle Strength, Motor Performance, Cardiac and Muscle Biomarkers in Detection of Muscle Side Effects During and After Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [online]. **36**(8), 594-598. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000067. ISSN 1077-4114. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00043426-201411000-00002>
- BARR, Ronald D. a Alessandra SALA, 2008. Osteonecrosis in children and adolescents with cancer. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **50**(S2), 483-485. DOI: 10.1002/pbc.21405. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.21405>
- BAUMANN, Freerk T., Wilhelm BLOCH a Julia BEULERTZ, 2013. Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric Research* [online]. **74**(4), 366-374. DOI: 10.1038/pr.2013.123. ISSN 0031-3998. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/pr2013123>
- BHOJWANI, Deepa, Jun J. YANG a Ching-Hon PUI, 2015. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics of North America* [online]. **62**(1), 47-60. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.004. ISSN 00313955. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395514001837>
- BOSTROM, Bruce C., Martha R. SENSEL, Paul S. GAYNON, Harland N. SATHER, Paul S. GAYNON, Mei K. LA, Katherine JOHNSTON, Gary R. ERDMANN, Stuart GOLD, Nyla A. HEEREMA, Raymon J. HUTCHINSON, Arthur J. PROVISOR, Michael E. TRIGG, 2003. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* [online]. **101**(10), 3809-3817. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2454. ISSN 00064971. Dostupné z: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2002-08-2454>
- BRAAM, K.I., P. VAN DER TORRE, T. TAKKEN, M.A. VEENING, E. VAN DULMEN-DEN BROEDER a G.J.L. KASPERS, 2016. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews* [online]. **3**, 1-72. DOI: 10.1002/14651858.CD008796.pub3. ISSN 1469493X. Dostupné z: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008796.pub3/abstract;jsessionid=521E2606C43AF67C3831C83B5ABB7C38.f02t02>
- BÜRGER, Britta, Rita BEIER, Martin ZIMMERMANN, Jörn D. BECK, Alfred REITER a Martin SCHRAPPE, 2005. Osteonecrosis: A treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)-experiences from trial ALL-BFM 95, 2005. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **44**(3), 220-225. DOI: 10.1002/pbc.20244. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.20244>

- CANALIS, E., G. MAZZIOTTI, A. GIUSTINA a J. P. BILEZIKIAN, 2007. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis International* [online]. **18**(10), 1319-1328. DOI: 10.1007/s00198-007-0394-0. ISSN 0937-941X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-007-0394-0>
- COX, Cheryl L., Liang ZHU, Sue C. KASTE, Kumar SRIVASTAVA, Linda BARNES, Paul C. NATHAN, Robert J. WELLS a Kirsten K. NESS, 2018. Modifying bone mineral density, physical function, and quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **65**(4), 1-8. DOI: 10.1002/pbc.26929. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.26929>
- CUMMINGS, Elizabeth A., Jinhui MA, Conrad V. FERNANDEZ, et al., 2015. Incident Vertebral Fractures in Children With Leukemia During the Four Years Following Diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **100**(9), 3408-3417. DOI: 10.1210/JC.2015-2176. ISSN 0021-972X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/JC.2015-2176>
- DAVIES, J. H., B. A. J. EVANS, M. E. M. JENNEY a J. W. GREGORY, 2005. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clinical Endocrinology* [online]. **63**(1), 1-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02263.x. ISSN 0300-0664. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1111/j.1365-2265.2005.02263.x>
- DEN HOED, Marissa A.H., Saskia M.F. PLUIJM, Mariël L. TE WINKEL, Hester A. DE GROOT-KRUSEMAN, Martha FIOCCO, Peter HOOGERBRUGGE, Jan A. LEEUW, Marrie C.A. BRUIN, Inge M. VAN DER SLUIS, Dorien BRESTERS, Maarten H. LEBLICQ, Jan C. ROOS, Anjo J.P. VEERMAN, Rob PIETERS, Marry M. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2015. Aggravated bone density decline following symptomatic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [online]. **100**(12), 1564-1570. DOI: 10.3324/haematol.2015.125583. ISSN 0390-6078. Dostupné z: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2015.125583>
- 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. DOI: 10.1097/PEP.0000000000000053. ISSN 0898-5669. Dostupné z: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC4211618/>
- FARDET, Laurence a Bruno FÈVE, 2014. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs* [online]. **74**(15), 1731-1745. DOI: 10.1007/s40265-014-0282-9. ISSN 0012-6667. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-014-0282-9>
- GOHAR, Shadi Farzin, Melanie COMITO, Jennifer PRICE a Victoria MARCHESE, 2011. Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **56**(5), 799-804. DOI: 10.1002/pbc.22713. ISSN

15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.22713>

- GUPTA, Yashdeep a Anu GUPTA, 2013. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [online]. **17**(5). DOI: 10.4103/2230-8210.117215. ISSN 2230-8210. Dostupné z: <http://www.ijem.in/text.asp?2013/17/5/913/117215>
- HALTON, Jacqueline, Isabelle GABOURY, Ronald GRANT, N. ALOS, E. A. CUMMINGS, M. MATZINGER, N. SHENOUDA, B. LENTLE, S. ABISH, S. ATKINSON, E. CAIRNEY, D. DIX, S. ISRAELS, D. STEPHURE, B. WILSON, J. HAY, D. MOHER, F. RAUCH, K. SIMINOSKI, L. M. WARD, 2009. Advanced Vertebral Fracture Among Newly Diagnosed Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Research Program. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. **24**(7), 1326-1334. DOI: 10.1359/jbmr.090202. ISSN 0884-0431. Dostupné z: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC3890351/>
- HARTMAN, A., M.L. TE WINKEL, R.D. VAN BEEK, S.M.P.F. DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA, H.C.G. KEMPER, W.C.J. HOP, M.M. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK a R. PIETERS, 2009. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **53**(1), 64-71. DOI: 10.1002/pbc.21942. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.21942>
- HUANG, Tseng-Tien a Kirsten K. NESS, 2011. Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. *International Journal of Pediatrics* [online]. **2011**, 1-11. DOI: 10.1155/2011/461512. ISSN 1687-9740. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2011/461512/>
- CHAN, K.L. a C.C. MOK, 2012. Glucocorticoid-Induced Avascular Bone Necrosis: Diagnosis and Management. *The Open Orthopaedics Journal* [online]. **6**(1), 449-457. DOI: 10.2174/1874325001206010449. ISSN 18743250. Dostupné z: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC3480825/pdf/TOORTHJ-6-449.pdf>
- CHEN, Shih-Hsiang, Tsung-Yen CHANG, Tang-Her JAING, Mel S. LEE, Chao-Jan WANG, Iou-Jih HUNG a Chao-Ping YANG, 2015. Incidence, risk factors, and treatment outcome of symptomatic osteonecrosis in Taiwanese children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of 245 patients in a single institution. *International Journal of Hematology* [online]. **102**(1), 41-47. DOI: 10.1007/s12185-015-1790-4. ISSN 0925-5710. Dostupné z: <https://link-springer-com.ezproxy.is.cuni.cz/article/10.1007%2Fs12185-015-1790-4>
- CHOI, Yun Jung, Sun Young PARK, Won Kyoung CHO, et al., 2013. Factors Related to Decreased Bone Mineral Density in Childhood Cancer Survivors. *Journal of Korean Medical Science* [online]. **28**(11), 1632-1638. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.11.1632. ISSN 1011-8934. Dostupné z: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC3835506/>

- INABA, Hiroto, Xueyuan CAO, Alice Q. HAN, et al., 2018. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* [online].**124**(5), 1025-1035. DOI: 10.1002/cncr.31184. ISSN 0008543X. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/epdf/10.1002/cncr.31184>
- JÄGER, Marcus, Christoph ZILKENS, Bettina WESTHOFF, Gordana KOZINA a Rüdiger KRAUSPE, 2009. Efficiency of Iloprost Treatment for Chemotherapy-associated Osteonecrosis after Childhood Cancer. *ANTICANCER RESEARCH* [online].**29**(8), 3433-3440. ISSN 02507005. Dostupné z: <http://ar.iiajournals.org/content/29/8/3433.full>
- KARIMOVA, Evguenia J., Shesh N. RAI, Xin DENG, David J. INGLE, Amy C. RALPH, Michael D. NEEL a Sue C. KASTE, 2006. MRI of Knee Osteonecrosis in Children with Leukemia and Lymphoma: Part 1, Observer Agreement. *American Journal of Roentgenology* [online].**186**(2), 470-476. DOI: 10.2214/AJR.04.1598. ISSN 0361-803X. Dostupné z: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.04.1598>
- KARIMOVA, Evguenia J., Shesh N. RAI, Scott C. HOWARD, Michael NEEL, Lunetha BRITTON, Ching-Hon PUI a Sue C. KASTE, 2007. Femoral Head Osteonecrosis in Pediatric and Young Adult Patients With Leukemia or Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [online].**25**(12), 1525-1531. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9947. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.07.9947>
- KARIMOVA, Evguenia J., Shesh N. RAI, Jianrong WU, Lunetha BRITTON, Sue C. KASTE a Michael D. NEEL, 2008. Femoral Resurfacing in Young Patients with Hematologic Cancer and Osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* [online].**466**(12), 3044-3050. DOI: 10.1007/s11999-008-0352-y. ISSN 0009-921X. Dostupné z: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC2628217/>
- KASTE, Sue C., Deqing PEI, Cheng CHENG, Michael D. NEEL, W. Paul BOWMAN, Raul C. RIBEIRO, Monika L. METZGER, Deepa BHOJWANI, Hiroto INABA, Patrick CAMPBELL et al., 2015. Utility of Early Screening Magnetic Resonance Imaging for Extensive Hip Osteonecrosis in Pediatric Patients Treated With Glucocorticoids. *Journal of Clinical Oncology* [online].**33**(6), 610-615. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.5480. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.5480>
- KAUSHIK, Ashlesha, Deepak BANSAL, N. KHANDELWAL, Amita TREHAN a R.K. MARWAHA, 2009. Changes in bone mineral density during therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatrics* [online].**46**(3), 245-8. ISSN 00196061. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=8a82323f-5d65-48ba-901a-f53a53325d73%40sessionmgr104>
- KAWEDIA, Jitesh.D, Sue C. KASTE, Deqing PEI, John C. PANETTA, Xiangjun CAI, Cheng CHENG, Geoffrey NEALE, Scott C. HOWARD, William E. EVANS, Ching-Hon PUI, Mary V. RELLINGet, 2011. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [online].**117**(8), 2340-2347. DOI: 10.1182/blood-2010-10-311969.

ISSN 0006-4971. Dostupné z: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2010-10-311969>

- KERACHIAN, Mohammad Amin, Chantal SÉGUIN a Edward J. HARVEY, 2009. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: A new understanding of the mechanisms of action. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. **114**(3-5), 121-128. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2009.02.007. ISSN 09600760. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076009000624>
- KOHLER, J.A., R.J. MOON, R. SANDS, L.J. DOHERTY, P.A. TAYLOR, C. COOPER, E.M. DENNISON a J.H. DAVIES, 2012. Selective reduction in trabecular volumetric bone mineral density during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone* [online]. **51**(4), 765-770. DOI: 10.1016/j.bone.2012.06.025. ISSN 87563282.
- KOLENOVÁ, Alexandra, 2015. Akútna lymfoblastová leukémia. *Česko-slovenská pediatrie* [online]. **70**(2), 99-107. Dostupné z: <http://www.solen.sk/pdf/03af57919d44cf82ddf028f31eab4f0.pdf>
- KOTECHA, Rishi S., Neil POWERS, Senq-J. LEE, Kevin J. MURRAY, Tina CARTER a Catherine COLE, 2010. Use of bisphosphonates for the treatment of osteonecrosis as a complication of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **54**(7), 934-940. DOI: 10.1002/pbc.22428. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.22428>
- KRULL, Kathinka, Marina KUNSTREICH, Janina KLASSEN-SANSONE, Andreas KLOETGEN, Franziska GRUENER, Gabriele ESCHERICH, Kirsten BLECKMANN, Anja MOERICKE, Martin SCHRAPPE, Norbert JORCH, Daniel STEINBACH, Carl-Friedrich CLASSEN, Andreas GUGGEMOS, Reinhard KOLB, Dirk KLEE, Arndt BORKHARDT, Michaela KUHLEN, 2017. Osteonecrosis develops independently from radiological leukemic infiltration of bone in adolescents with acute lymphoblastic leukemia – first findings of the OPAL trial. *Leukemia & Lymphoma* [online]. **58**(10), 2363-2369. DOI: 10.1080/10428194.2017.1280605. ISSN 1042-8194. Dostupné z: <https://www-tandfonline-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/full/10.1080/10428194.2017.1280605>
- 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. DOI: 10.3324/haematol.2016.147595. ISSN 0390-6078. Dostupné z: <http://www.haematologica.org/lookup/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: A 13-Year Longitudinal Observational Study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [online]. **27**(5), 259-263 Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/1aca/45e36443825b695b85092627eaa8e6696582.pdf>

- LEBLICQ, Coralie, Caroline LAVERDIÈRE, Jean-Claude DÉCARIE, Jean-François DELISLE, Marc H. ISLER, Albert MOGHRABI, Gilles CHABOT a Nathalie ALOS, 2013. Effectiveness of pamidronate as treatment of symptomatic osteonecrosis occurring in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **60**(5), 741-747. DOI: 10.1002/pbc.24313. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.24313>
- LEE, Jae Min, Ji Eun KIM, Soon Hwan BAE a Jeong Ok HAH, 2013. Efficacy of pamidronate in children with low bone mineral density during and after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Research* [online]. **48**(2), 99-106. DOI: 10.5045/br.2013.48.2.99. ISSN 2287-979X. Dostupné z: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC3698414/>
- LEE, Jae Wook a Bin CHO, 2017. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean Journal of Pediatrics* [online]. **60**(5), 129-137. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.5.129. ISSN 1738-1061. Dostupné z: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3345/kjp.2017.60.5.129>
- LIU, Chengcheng, Laura J. JANKE, Jitesh D. KAWEDIA, Laura B. RAMSEY, Xiangjun CAI, Leonard A. MATTANO, Kelli L. BOYD, Amy J. FUNK, Mary V. RELLING, 2016. Asparaginase Potentiates Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis in a Mouse Model. *PLOS ONE* [online]. **11**(3), 1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0151433. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0151433>
- 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. DOI: 10.1056/NEJMra1400972. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1400972>
- MADADI, Firooz, Bibi Shahin SHAMSIAN, Samin ALAVI, Firoozeh MADADI, Alireza EAJAZI a Afshin ASLANI, 2011. Avascular Necrosis of the Femoral Head in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A 4- to 9-year Follow-up Study. *Orthopedics* [online]. **34**(10), 593-597. DOI: 10.3928/01477447-20110826-07. ISSN 0147-7447. Dostupné z: <http://www.slackinc.com/doi/resolver.asp?doi=10.3928/01477447-20110826-07>
- MAREK, Josef, 2002. *Léčba kortikoidy: Doporučené postupy pro praktické lékaře*. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. 1-17. Dostupné také z: <http://www.cls.cz/seznam-doporucenych-postupu>
- MARCHESE, Victoria Gocha, Lisa A. CHIARELLO a Beverly J. LANGE, 2003. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Medical And Pediatric Oncology* [online]. **40**(4), 230-232. ISSN 00981532. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/full/10.1002/mpo.10266>
- MARCHESE, Victoria G., Lisa A. CHIARELLO a Beverly J. LANGE, 2004. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **42**(2), 127-133. DOI: 10.1002/pbc.10481. ISSN 1545-5009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.10481>

- MARCHESE, Victoria G., Barbara H. CONNOLLY, Colleen ABLE, April R. BOOTEN, Patrick BOWEN, Bethany M. Porter, Shesh N. RAI, Michael L. HANCOCK, Ching-Hon PUI, Scott HOWARD, Mike D. NEEL, Sue C. KASTE, 2008. Relationships Among Severity of Osteonecrosis, Pain, Range of Motion, and Functional Mobility in Children, Adolescents, and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Physical Therapy* [online]. **88**(3), 341-350. DOI: 10.2522/ptj.20070108. ISSN 0031-9023. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ptj/article-lookup/doi/10.2522/ptj.20070108>
- MAYER, Jiří, ed., 2016. *Léčebné postupy v hematologii: doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*. Praha: Česká hematologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně, 411 s. ISBN 978-80-260-9718-1. Dostupné také z: https://www.hematology.cz/doporuceni/klinika-files/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf
- MCNEER, Jennifer L. a James B. NACHMAN, 2010. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology* [online]. **149**(5), 638-652. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08192.x. ISSN 00071048. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/epdf/10.1111/j.1365-2141.2010.08192.x>
- MENCONI, Michael, Moin FAREED, Patrick O'NEAL, Vitaliy POYLIN, Wei WEI a Per-Olof HASSELGREN, 2007. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Critical Care Medicine* [online]. **35**(Suppl), 602-608. DOI: 10.1097/01.CCM.0000279194.11328.77. ISSN 0090-3493. Dostupné z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200709001-00028>
- MIETTUNEN, Paivi Maria, Lucie LAFAY-COUSIN, Gregory M. T. GUILCHER, Alberto NETTEL-AGUIRRE a Vijay MOORJANI, 2012. Widespread Osteonecrosis in Children With Leukemia Revealed by Whole-body MRI. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® [online]. **470**(12), 3587-3595. DOI: 10.1007/s11999-012-2579-x. ISSN 0009-921X. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC3492614/>
- MINETTO, M. A., F. LANFRANCO, G. MOTTA, S. ALLASIA, E. ARVAT a G. D'ANTONA, 2011. Steroid myopathy: Some unresolved issues. *Journal of Endocrinological Investigation* [online]. **34**(5), 370-375. DOI: 10.1007/BF03347462. ISSN 0391-4097. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.ezproxy.is.cuni.cz/pubmed/21677507>
- MÖRICKE, A., M. ZIMMERMANN, M. G. VALSECCHI, M. STANULLA, A. BIONDI, G. MANN, F. LOCATELLI, G. CAZZANIGA, F. NIGGLI et al., 2016. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* [online]. **127**(17), 2101-2112. DOI: 10.1182/blood-2015-09-670729. ISSN 0006-4971. Dostupné z: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2015-09-670729>
- MOSTOUFI-MOAB, Sogol a Jacqueline HALTON, 2014. Bone Morbidity in Childhood Leukemia: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Current*

Osteoporosis Reports [online].**12**(3), 300-312. DOI: 10.1007/s11914-014-0222-3. ISSN 1544-1873. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11914-014-0222-3>

MURATT, Mavi Diehl, Maria Beatriz PERONDI, Julia Maria D'Andréa GREVE, Hamilton ROSCHEL, Ana Lúcia de Sá PINTO a Bruno GUALANO, 2011. Strength capacity in young patients who are receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Clinics* [online].**66**(7), 1277-1281. DOI:10.1590/S1807-59322011000700026. ISSN 1807-5932. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011000700026&lng=en&nrm=iso&tlng=en

NESS, Kirsten K., Sue C. KASTE, Liang ZHU, Chiang-Hon PUI, Sima JEHA, Paul C. NATHAN, Hiroto INABA, Karen WASILEWSKI-MASKER, Durga SHAH, Robert J. WELLS, Robyn E. KARLAGE, Leslie L. RIBISON, Cheryl L. COX, 2014. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* [online].**56**(4), 1004-1011. DOI: 10.3109/10428194.2014.944519. ISSN 1042-8194. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2014.944519>

NGUYEN, ThiThuyAn a Margaret R. ZACHARIAN, 2006. Pamidronate treatment of steroid associated osteonecrosis in young patients treated for acute lymphoblastic leukaemia-Two-Year outcomes. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* [online].**19**(2), 161-167. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/pubmed/16562590>

NIINIMÄKI, T., J. NIINIMÄKI, J. HALONEN, P. HÄNNINEN, A. HARILA-SAARI a R. NIINIMÄKI, 2015. The classification of osteonecrosis in patients with cancer: validation of a new radiological classification system. *Clinical Radiology* [online]. **70**(12), 1439-1444. DOI: 10.1016/j.crad.2015.08.011. ISSN 00099260. Dostupné z: <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.is.cuni.cz/science/article/pii/S0009926015003645?via%3Dihub>

ORAY, Merih, Khawla ABU SAMRA, Nazanin EBRAHIMIADIB, Halea MEESE a C. Stephen FOSTER, 2016. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety* [online].**15**(4), 457-465. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743. ISSN 1474-0338. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2016.1140743>

ORGEL, E., N.M. MUESKE, T.A.L. WREN, V. GILSANZ, A.M. BUTTURINI, D.R. FREYER a S.D. MITTELMAN, 2016. Early injury to cortical and cancellous bone from induction chemotherapy for adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Bone* [online].**85**, 131-137. DOI: 10.1016/j.bone.2016.01.027. ISSN 87563282. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC4795805/>

PADHYE, Bhavna, Luciano DALLA-POZZA, David G. LITTLE a Craig F. MUNNS, 2013. Use of zoledronic acid for treatment of chemotherapy related osteonecrosis in children and adolescents: A retrospective analysis. *Pediatric Blood & Cancer* [online].**60**(9), 1539-1545. DOI: 10.1002/pbc.24563. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/epdf/10.1002/pbc.24563>

- PADHYE, Bhavna, Luciano DALLA-POZZA, David LITTLE a Craig MUNNS, 2016. Incidence and outcome of osteonecrosis in children and adolescents after intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Medicine* [online].**5**(5), 960-967. DOI: 10.1002/cam4.645. ISSN 20457634. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.is.cuni.cz/pmc/articles/PMC4864825/>
- PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues a Jozélio FREIRE DE CARVALHO, 2011. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* [online].**78**(1), 41-44. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.025. ISSN 1297319X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X10000898>
- PERONDI, Maria Beatriz, Bruno GUALANO, Guilherme Gianini ARTIOLI, Vítor DE SALLES PAINELLI, Vicente Odone FILHO, Gabrieli NETO, Mavi MURATT, Hamilton ROSCHEL, Ana Lúcia DE SÁ PINTO, 2012. Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Sports Science* [online].**11**(3), 387-392. ISSN 13032968. Dostupné z: <https://www.jssm.org/hf.php?id=jssm-11-387.xml>
- PHILLIPS, Bob, 2017. Towards evidence-based medicine for paediatricians. *Archives of Disease in Childhood* [online].**103**(1), 106.2-106. DOI: 10.1136/archdischild-2017-314523. ISSN 0003-9888. Dostupné z: <http://adc.bmj.com.ezproxy.is.cuni.cz/content/archdischild/103/1/106.2.full.pdf>
- PUI, Ching-Hon, Leslie L ROBISON a A Thomas LOOK, 2008. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* [online]. **371**(9617), 1030-1043. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2. ISSN 01406736. Dostupné z: http://williams.medicine.wisc.edu/all_review_2008.pdf
- RAYAR, Meera S., Trishana NAYIAGER, Colin E. WEBBER, Ronald D. BARR a Uma H. ATHALE, 2012. Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **59**(1), 77-82. DOI: 10.1002/pbc.24040. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.24040>
- RHODES, A., J. GRAY, N. HARVEY, J. H. DAVIES, R. O. C. OREFFO, I. READING, N. M. P. CLARKE a A. AARVOLD, 2017. Osteonecrosis following treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia: The Southampton Children's Hospital experience. *Journal of Children's Orthopaedics* [online].**11**(6), 440-447. DOI: 10.1302/1863-2548.11.170142. ISSN 1863-2521. Dostupné z: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/pdf/10.1302/1863-2548.11.170142>
- RICCIO, Ilaria, Elvira POTA, Marco MARCARELLI, Maria Carmen AFFINITA, Daniela DI PINTO, Cristiana INDOLFI, Nicola DEL REGNO a Marco ESPOSITO, 2016. Osteonecrosis as a complication in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *La Pediatria Medica e Chirurgica* [online]. **38**(3), 80-86. DOI: 10.4081/pmc.2016.118. ISSN 2420-7748. Dostupné z: <http://pediatrmedchir.org/index.php/pmc/article/view/118>
- ŘÍHA, Petr, 2015. Transplantace kmenových buněk krvetvorby v terapii akutní lymfoblastické leukémie dětského věku. *Czecho-Slovak Pediatrics / Cesko-Slovenska Pediatrie* [online].**70**(2), 114-123. ISSN 00692328. Dostupné z:

<http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=dcd78719-ec74-429b-8e74-3552dfe70192%40sessionmgr4009>

SAN JUAN, Alejandro F., Steven J. FLECK, Carolina CHAMORRO-VIÑA, José Luis MATÉ-MUÑOZ, Susana MORAL, Margarita PÉREZ, Claudia CARDONA, Maria FERNÁNDEZ DEL VALLE, Mercedes HERNÁNDEZ, Manuel RAMÍREZ, Luis MADERO, Alejandro LUCIA, 2007a. Effects of an Intrahospital Exercise Program Intervention for Children with Leukemia. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [online]. **39**(1), 13-21. DOI: 10.1249/01.mss.0000240326.54147.fc. ISSN 0195-9131. Dostupné z: <https://insights-ovid-com.ezproxy.is.cuni.cz/pubmed?pmid=17218878>

SAN JUAN, Alejandro F., Steven J. FLECK, Carolina CHAMORRO-VIÑA, José L. MATÉ-MUÑOZ, Susana MORAL, Javier GARCÍA-CASTRO, Manuel RAMÍREZ, Luis MADERO, Alejandro LUCIA, 2007b. Early-phase adaptations to intrahospital training in strength and functional mobility of children with leukemia. *Journal Of Strength And Conditioning Research* [online]. **21**(1), 173-177. ISSN 10648011. Dostupné z: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=5&sid=ab513149-321b-4ec4-851b-6d01dcfef513%40sessionmgr4009&bdata=JnNpdGU9ZWZwhvc3QtY2ZQ%3d%3d#AN=24450257&db=s3h>

SANSGIRI, Rakhee Kisan, Michael D. NEEL, Manuel SOTO-FOURIER a Sue C. KASTE, 2012. Unique MRI Findings as an Early Predictor of Osteonecrosis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Journal of Roentgenology* [online]. **198**(5), W432-W439. DOI: 10.2214/AJR.11.7367. ISSN 0361-803X. Dostupné z: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.11.7367>

SCHÄCKE, Heike, Wolf-Dietrich DÖCKE a Khusru ASADULLAH, 2002. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology and Therapeutics* [online]. **96**(1), 23-43. DOI: 10.1016/S0163-7258(02)00297-8. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.is.cuni.cz/science/article/pii/S0163725802002978?via%3Dihub>

SCHAKMAN, O, H GILSON a J P THISSEN, 2008. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *Journal of Endocrinology* [online]. **197**(1), 1-10. DOI: 10.1677/JOE-07-0606. ISSN 0022-0795. Dostupné z: <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1677/JOE-07-0606>

SÖNTGERATH, Regine a Katharina ECKERT, 2015. Impairments of Lower Extremity Muscle Strength and Balance in Childhood Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. *Pediatric Hematology and Oncology* [online]. **32**(8), 585-612. DOI: 10.3109/08880018.2015.1079756. ISSN 0888-0018. Dostupné z: <https://www-tandfonline-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/pdf/10.3109/08880018.2015.1079756?needAccess=true>

STARÝ, Jan, 2010. Akutní leukemie u dětí. *Onkologie* [online]. **4**(2), 120-124 [cit. 2018-04-04]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/14.pdf>

STARÝ, Jan, Martin ZIMMERMANN, Martin SCHRAPPE, Maria Grazia VALSECCHI, Jan TRKA a Ondřej HRUŠÁK, 2011. *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%20souhlasy/Appendix%20AIEOP-BFM%20ALL%202009%20-%20st%201.pdf>

STARÝ, Jan, 2017. Leukemie v dětském věku. *Linkos.cz* [online]. [cit. 2018-04-04].
Dostupné z: <https://www.linkos.cz/leukemie-c91-c95-1/leukemie-v-detskem-veku/>

STEINBERG, Marvin E., Gerald D. HAYKEN a David R. STEINBERG, 1995. A Quantitative System for Staging Avascular Necrosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume* [online]. **77-B(1)**, 34-35. ISSN 0301620X. Dostupné z: https://pdfs.semanticscholar.org/4280/55845fca1ff651b8da9abaf5185747dd9801.pdf?_ga=2.92115226.1856900598.1523108770-888815908.1512560421

SUGANO, Nobuhiko, Kenji OHZONO, Kensaku MASUHARA, Kunio TAKAOKA a Keiro ONO, 1994. Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging. *Clinical Orthopaedics And Related Research* [online].(305), 190-9. ISSN 0009921X. Dostupné z:https://journals.lww.com/clinorthop/Abstract/1994/08000/Prognostication_of_Osteonecrosis_of_the_Femoral.23.aspx

TE WINKEL, Mariël L., Robert D. VAN BEEK, Sabine M. P. F. DE MUIJCK KEIZER-SCHRAMA, André G. UITTERLINDEN, Wim C. J. HOP, Rob PIETERS a M. M. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2010. Pharmacogenetic risk factors for altered bone mineral density and body composition in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [online].**95(5)**, 752-759. DOI: 10.3324/haematol.2009.016303. ISSN 0390-6078. Dostupné z: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2009.016303>

TE WINKEL, Mariël L., Rob PIETERS, Wim C.J. HOP, Hester A. DE GROOT-KRUSEMAN, Maarten H. LEQUIN, Inge M. VAN DER SLUIS, Jos. P.M. BÖKKERINK, Jan A. LEEUW, Marrie C.A. BRUIN, R. Maarten EGELER, Anko J.P. VEERMAN, Marry M. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2011. Prospective Study on Incidence, Risk Factors, and Long-Term Outcome of Osteonecrosis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* [online]. **29(31)**, 4143-4150. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3217. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.37.3217>

TE WINKEL, Mariël L., Rob PIETERS, Wim C.J. HOP, et al., 2014a. Bone mineral density at diagnosis determines fracture rate in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the DCOG-ALL9 protocol. *Bone* [online].**59**, 223-228. DOI: 10.1016/j.bone.2013.11.017. ISSN 87563282. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328213004791>

TE WINKEL, M. L., R. PIETERS, E.-J. D. WIND, J. H. J. M. BESSEMS a M. M. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2014b. Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [online]. **99(3)**, 430-436. DOI: 10.3324/haematol.2013.095562. ISSN 0390-6078. Dostupné z: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2013.095562>

TRAGIANNIDIS, A., Ch. DOKOS, V. SIDI, et al., 2011. Alterations of bone mineral metabolism of children with different cell lineage types of acute lymphoblastic

leukaemia under chemotherapy. *Hippokratia* [online]. **15**(1), 43-47. ISSN 11084189. Dostupné z: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=5007724a-de54-45e6-b2c3-13c42729bf59%40sessionmgr104>

VAN DER SLUIS, Inge M. a Marry M. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2008. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. **50**(S2), 474-478. DOI: 10.1002/pbc.21407. ISSN 15455009. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1002/pbc.21407>

VORA, Ajay, 2011. Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology* [online]. **155**(5), 549-560. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08871.x. ISSN 00071048. Dostupné z: <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.is.cuni.cz/doi/abs/10.1111/j.1365-2141.2011.08871.x>

WARD, Leanne M, 2005. Osteoporosis due to Glucocorticoid Use in Children with Chronic Illness. *Hormone Research in Paediatrics* [online]. **64**(5), 209-221. DOI: 10.1159/000088976. ISSN 1663-2818. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/88976>

WILSON, Carmen L. a Kirsten K. NESS, 2013. Bone Mineral Density Deficits and Fractures in Survivors of Childhood Cancer. *Current Osteoporosis Reports* [online]. **11**(4), 329-337. DOI: 10.1007/s11914-013-0165-0. ISSN 1544-1873. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11914-013-0165-0>

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. AIEOP-BFM ALL 2009 protokol	17
Obrázek 2. protokol IA	18
Obrázek 3. HR-blok	18
Obrázek 4. Protokol IIIA	19
Obrázek 5. Protokol IIA.....	19
Obrázek 6. Mechanismy vzniku osteonekrózy (Kerachian et al., 2009)	23
Obrázek 7. Vliv glukokortikoidů na metabolismus kostí (Canalis et al., 2017).....	26

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Syntetické glukokortikoidy (Marek, 2002).....	12
Tabulka 2. Glukokortikoidy v AIEOP-BFM ALL 2009 protokolu.....	20
Tabulka 3. Měření svalové síly (výsledky studií).....	47
Tabulka 4. Pohybové programy (výsledky studií).....	52

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1: Izometrická svalová síla a HGS (Ness et al., 2014)	79
Příloha č. 2: Izometrická svalová síla (Marchese et al., 2003)	79
Příloha č. 3: Izometrická svalová síla (Marchese et al., 2004)	80
Příloha č. 4: Izometrická svalová síla a HGS (Esbenshade et al., 2014)	80
Příloha č. 5: Izokinetická svalová síla (Muratt et al., 2011)	81
Příloha č. 6: HGS (Akyay et al., 2014)	82
Příloha č. 7: Dynamická svalová vytrvalost (San Juan et al., 2007a)	82
Příloha č. 8: Dynamická svalová vytrvalost (San Juan et al., 2007b)	82
Příloha č. 9: Dynamická svalová vytrvalost (Perondi et al., 2012)	82
Příloha č. 10: GMFM skóre (Gohar et al., 2011)	83
Příloha č. 11: Stádia osteonekrózy	84
Příloha č. 12: Kostní minerální denzita	86

PŘÍLOHY

Příloha č. 1: Izometrická svalová síla a HGS (Ness et al., 2014)

Table II. Mean and standard deviation values for bone density, body mass index and motor performance, and percentage with scores < -1.5 and < -2.0 standard deviations among children with newly diagnosed ALL.

Measure	Children with ALL (n = 109)		Age- and sex-specific expected value		p-Value	< -1.5 SD		< -2.0 SD	
	Mean	SE of mean	Mean	SE of mean		%	[95% CI]	%	[95% CI]
BMD L1-L4 (g/cm ²)*									
Sites 1 and 3	-0.45	0.17	0.00	0.14	0.01	19.0	[8.6-34.1]	11.9	[4.0-25.6]
Sites 2 and 4	-0.60	0.16	0.00	0.15	<0.001	18.6	[8.4-33.4]	14.0	[5.3-27.9]
BMI percentile	57.6	3.15	50.0	3.27	0.02	0.0	[0.0-3.3]	0.0	[0.0-3.3]
Active ankle dorsiflexion (°)									
Right	13.6	0.7	13.0	0.5	0.47	13.9	[8.0-21.9]	7.4	[3.3-14.1]
Left	12.2	0.8	13.0	0.5	0.33	19.4	[12.5-28.2]	8.3	[3.9-15.2]
Both	12.9	0.7	13.0	0.5	0.88	14.8	[8.7-22.9]	8.3	[3.9-15.2]
Passive ankle dorsiflexion (°)									
Right	18.6	0.8	19.7	0.6	0.18	10.3	[5.2-17.7]	5.6	[2.1-11.8]
Left	17.3	0.8	19.7	0.6	0.01	17.8	[11.0-26.3]	11.2	[5.9-18.8]
Both	18.0	0.8	19.7	0.6	0.03	13.1	[7.3-21.0]	8.4	[3.9-15.4]
Knee extension strength (n)									
Right	205.1	8.4	236.1	5.4	<0.01	36.4	[26.9-46.6]	30.3	[21.5-40.4]
Left	198.6	8.4	236.1	5.4	<0.001	43.4	[33.5-53.8]	34.3	[25.1-44.6]
Both	201.9	8.3	236.1	5.4	<0.01	37.4	[27.9-47.7]	30.3	[21.5-40.4]
Ankle dorsiflexion strength (n)									
Right	165.5	7.5	161.2	3.4	0.25	25.3	[17.1-35.0]	13.1	[7.2-21.4]
Left	163.1	7.1	161.2	3.4	0.52	19.2	[12.0-28.3]	14.1	[8.0-22.6]
Both	164.3	7.2	161.2	3.4	0.36	22.2	[14.5-31.7]	14.1	[8.0-22.6]
Hand grip strength (kg)									
Right	17.5	0.8	19.1	0.4	0.01	30.5	[21.9-40.2]	21.0	[13.6-30.0]
Left	15.9	0.8	19.1	0.4	<0.001	38.1	[28.8-48.1]	26.7	[18.5-36.2]
Both	16.7	0.8	19.1	0.4	<0.001	35.2	[26.2-45.2]	22.9	[15.2-32.1]
BOTSF-2									
Percentile rank	23.2	2.5	50.0	3.4	<0.01	33.3	[24.3-43.4]	14.7	[8.5-23.1]
Six minute walk distance (m)	385.0	13.1	628.2	7.1	<0.001	89.0	[80.7-94.6]	79.1	[69.3-86.9]

ALL, acute lymphoblastic leukemia; SE, standard error; BMD L1-L4, average bone mineral density of first through fourth lumbar vertebrae adjusted for height Z-score; BMI, body mass index; SD, standard deviation; CI, confidence interval; BOTSF-2, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Short Form (version 2.0).

*Expected values also specific to race for BMD.

Příloha č. 2: Izometrická svalová síla (Marchese et al., 2003)

TABLE I. Time Zero Measurements for Children With ALL and the Age- and Gender-Matched Controls

Normalized	Mean and SD for children with ALL time zero	Mean and SD for healthy children time zero	T	df	P value (two-tailed)
Knee extension	0.38 ± 0.19	0.53 ± 0.06	2.47	7	0.043
Ankle dorsiflexion	0.23 ± 0.08	0.56 ± 0.12	6.44	7	<0.001
TUG	5.44 ± 1.26	4.00 ± 0.81	4.15	7	0.004
Time zero and time 28 measures for children with ALL					
Normalized	Mean and SD for children with ALL time zero	Mean and SD for children with ALL time 28	T	df	P value (two-tailed)
Knee extension	0.38 ± 0.19	0.32 ± 0.11	1.52	7	0.173
Dorsiflexion	0.23 ± 0.09	0.15 ± 0.06	3.20	7	0.015
TUG	5.44 ± 1.27	5.06 ± 0.78	1.34	7	0.222
Time zero and time 28 measures for the controls					
Normalized	Mean and SD for healthy children time zero	Mean and SD for healthy children time day 28	T	df	P value (two-tailed)
Knee extension	0.53 ± 0.06	0.54 ± 0.09	0.625	7	0.552
Dorsiflexion	0.56 ± 0.12	0.57 ± 0.12	0.444	7	0.670
TUG	4.00 ± 0.80	3.9 ± 0.73	1.0	7	0.351

Příloha č. 3: Izometrická svalová síla (Marchese et al., 2004)

TABLE II. Pre- and Post-Test Outcomes for Control and Intervention Groups on Dependent Measures

	Control group			Intervention group			P
	Pre-test	Post-test	Δ	Pre-test	Post-test	Δ	
Hemoglobin (gm/100 ml)	12.4 ± 1.1	12.7 ± 1.3	+0.3	11.7 ± 1.3	11.7 ± 1.4	0.0	0.65
DAROM (degrees)	10.7 ± 5.6	9.8 ± 5.1	-0.9	8.5 ± 6.7	12.5 ± 6.3	+4.0	<0.01
DS (kg)	0.24 ± 0.1	0.22 ± 0.1	-0.02	0.24 ± 0.1	0.25 ± 0.1	+0.01	0.17
KE* (kg)	0.38 ± 0.1	0.37 ± 0.1	-0.01	0.34 ± 0.2	0.41 ± 0.2	+0.07	<0.01
TUDS (sec)	9.1 ± 3.2	8.6 ± 2.8	-0.5	10.2 ± 2.0	8.9 ± 2.7	-1.3	0.17
Run (ft)	3,323.3 ± 1167.5	3,304.5 ± 1233.0	-18.8	3,267.6 ± 628.4	3,647.2 ± 700.6	+379.6	0.25
Child C.	21.5 ± 11.9	14.53 ± 9.2	-6.97	17.7 ± 11.8	16.4 ± 12.8	-1.3	0.16
Parent C.	25.6 ± 13.4	20.9 ± 13.1	-4.7	25.0 ± 11.9	21.5 ± 14.0	-3.5	0.74
Child G.	21.3 ± 13.4	17.5 ± 10.7	-3.8	14.3 ± 10.2	15.0 ± 9.9	+0.7	0.39
Parent G.	18.2 ± 9.2	20.1 ± 11.5	+1.9	21.2 ± 11.8	16.3 ± 7.9	-4.9	0.07

All numbers except for the Δ=change score, and the P-value are mean and ±SD. C., cancer PedsQL; G., general PedsQL, extension; DAROM, dorsiflexion active range of motion; DS, ankle dorsiflexion strength (normalized by patients weight); KE, knee extension strength (normalized by patients weight); TUDS, timed up and down stairs.

Příloha č. 4: Izometrická svalová síla a HGS (Esbenshade et al., 2014)

Table 1

Characteristics of study participants and study measures prior to and after six months of intervention

Sex	Age (years)	Compliance (%)	Body Mass Index Percentile	Knee extension strength (Nm)	Grip Strength (kg)	Sit and Reach (cm)	Passive Ankle Dorsiflexion (degrees)	6 minute walk distance (m)	BOT2-SF* Standard Score
1 Male	9	70.8	Pre-test	97.0	109.5	18.5	0.0	486.5	46.0
			Post-test	97.0	92.6	25.0	0.0	373.1	42.0
			Change (%)	0.0 (0.0)	-16.9 (-15.4)	6.5 (35.1)	0.0 (0.0)	-2.5 (-12.2)	-113.4 (-23.3)
2 Male	5	82.3	Pre-test	53.0	68.5	19.0	14.0	416.9	47.0
			Post-test	63.0	77.1	19.0	14.0	559.6	46.0
			Change (%)	10.0 (18.9)	8.6 (12.6)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	1.0 (6.3)	142.7 (34.2)
3 Male	8	78.5	Pre-test	97.0	67.5	20.0	12.0	312.7	35.0
			Post-test	97.0	103.7	9.0	14.0	341.0	31.0
			Change (%)	0.0 (0.0)	36.2 (53.6)	-11.0 (-55.0)	2.0 (16.7)	-3.5 (-21.2)	28.3 (9.1)
4 Male	8	78.5	Pre-test	78.0	184.1	13.0	24.5	515.1	39.0
			Post-test	59.0	188.0	16.0	27.5	554.7	44.0
			Change (%)	-19.0 (-24.4)	3.9 (2.1)	3.0 (23.1)	3.0 (12.2)	5.0 (41.7)	39.6 (7.7)
5 Female	8	89.2	Pre-test	64.0	157.3	15.0	21.5	477.0	38.0
			Post-test	92.0	221.3	13.0	18.5	598.0	37.0
			Change (%)	28.0 (43.8)	64.0 (40.7)	-2.0 (-13.3)	-3.0 (-14.0)	12.0 (150.0)	121.0 (25.4)
6 Female	7	70.8	Pre-test	3.0	109.0	9.0	21.0	426.7	47.0
			Post-test	3.0	131.3	10.0	19.0	566.3	39.0
			Change (%)	0.0 (0.0)	22.3 (20.5)	1.0 (11.1)	-2.0 (-9.5)	4.0 (23.5)	139.6 (32.7)
7 Male	10	80.0	Pre-test	31.0	227.5	18.0	28.0	524.3	47.0
			Post-test	32.0	287.0	23.0	25.0	624.5	49.0
			Change (%)	1.0 (3.2)	59.5 (26.2)	5.0 (27.8)	-3.0 (-10.7)	7.0 (63.6)	100.2 (19.1)
8 Male	5	83.9	Pre-test	95.0	164.3	8.0	11.0	429.0	56.0
			Post-test	91.0	158.2	12.0	21.0	558.4	67.0
			Change (%)	-4.0 (-4.2)	-6.1 (-3.7)	4.0 (50.0)	10.0 (90.9)	10.5 (420.0)	129.4 (30.2)
9 Male	9	87.7	Pre-test	97.0	310.3	16.0	10.0	554.5	43.0
			Post-test	97.0	343.5	20.5	25.5	554.1	36.0
			Change (%)	0.0 (0.0)	33.2 (10.7)	4.5 (28.1)	15.5 (155.0)	3.0 (31.6)	-0.4 (-0.1)
10 Male	5	76.9	Pre-test	97.0	176.0	9.0	8.5	415.8	40.0
			Post-test	61.0	187.5	13.0	29.0	554.2	96.0
			Change (%)	-36.0 (-37.1)	11.5 (6.5)	4.0 (44.4)	20.5 (241.2)	5.5 (44.0)	138.4 (33.3)
11 Male	8	94.0	Pre-test	85.0	339.1	21.0	25.0	554.7	50.0
			Post-test	77.0	361.6	23.0	30.0	706.5	63.0
			Change (%)	-8.0 (-9.4)	22.5 (6.6)	2.0 (9.5)	5.0 (20.0)	14.0 (107.7)	151.8 (27.4)
12 Male	5	87.7	Pre-test	83.0	192.1	6.0	29.5	573.0	56.0
			Post-test	61.0	139.2	8.5	31.0	554.7	56.0
			Change (%)	-22.0 (-26.5)	-52.9 (-27.5)	2.5 (41.7)	1.5 (5.1)	11.0 (122.2)	-18.3 (-3.2)
Mean change ± SD (Mean % change)			-4.2±16.2 (-3.0)	15.5±32.4 (11.1)	1.6±4.6 (16.9)	4.1±7.5 (42.2)	5.6±5.6 (81.4)	71.6±84.0 (16.0)	5.2±17.3 (12.0)

*BOT2-SF: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Performance Version 2, Short Form

Příloha č. 5: Izokinetická svalová síla (Muratt et al., 2011)

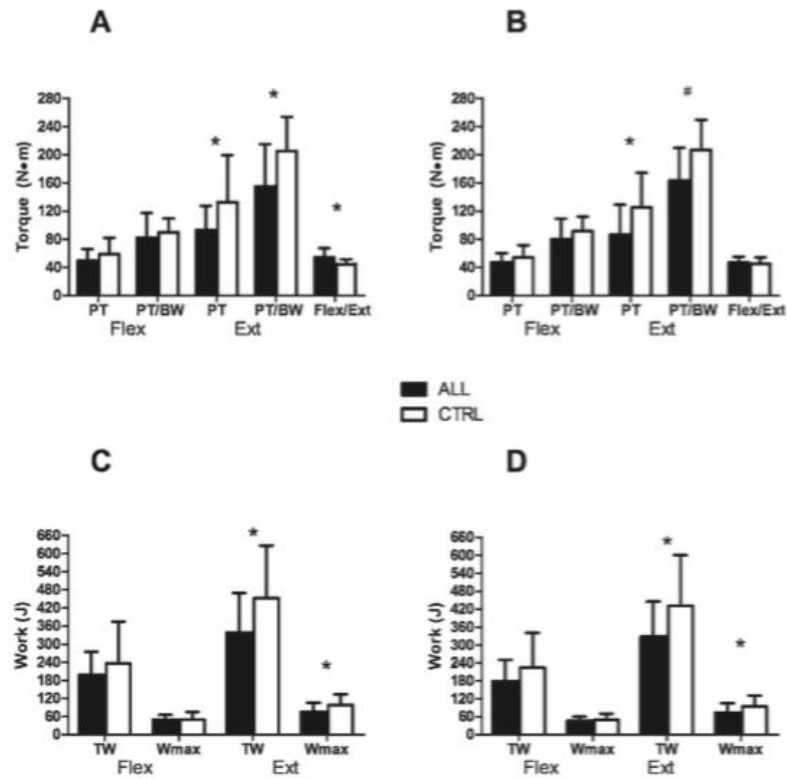


Figure 1 - Knee flexor and extensor isokinetic strength measurements for the right (panels A and C) and left (panels B and D) limbs. PT, peak torque; PT/BW, peak torque normalized to body weight; Flex/Ext, balance between flexors and extensors; TW, total work; Wmax, maximum work performed during a single repetition. *, $p < 0.05$ for between-group comparisons. #, $p = 0.06$ for between-group comparisons.

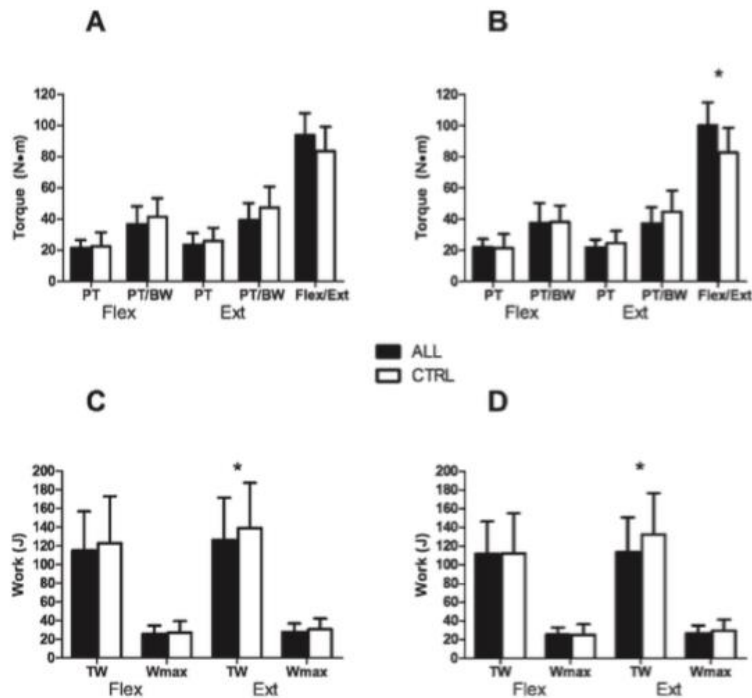


Figure 2 - Elbow flexor and extensor isokinetic strength measurements for the right (panels A and C) and left (panels B and D) limbs. PT, peak torque; PT/BW, peak torque normalized to body weight; Flex/Ext, balance between flexors and extensors; TW, total work; Wmax, maximum work performed during a single repetition. *, $p < 0.05$ for between-group comparisons.

Příloha č. 6: HGS (Akyay et al., 2014)

TABLE 3. Some Parameters of Group I After Induction Chemotherapy (Time 1), in Comparison With Those of Group II and the Control Groups (Groups CI and CII)

Tests	Groups				P		
	Group I Time 1	Group CI	Group II	Group CII	Group I-CI	Group I-II	Group II-CII
CPK (U/L)*	28.0 (13.0-74.0)	90.0 (67.0-182.0)	94.0 (55.0-279.0)	NE	< 0.001	< 0.001	NE
MG (ng/mL)*	20.9 (6.6-125.0)	17.0 (5.0-34.5)	25.0 (7.3-73.6)	NE	0.902	0.361	NE
cTI (ng/mL)*	0.002 (0.0-0.02)	0.001 (0.0-0.002)	0.001 (0.0-0.004)	NE	0.008†	0.093	NE
TUG (s)*	11.0 (8.3-22.8)	6.7 (6.0-7.8)	6.8 (6.0-11.5)	6.1 (5.4-7.4)	0.001	< 0.001	< 0.001
Right HGS (kg)*	9.5 (1.0-20.0)	16.0 (7.0-34.6)	18.9 (8.0-37.6)	18.0 (9.0-42.3)	0.039	< 0.001	0.864
Left HGS (kg)*	9.2 (0.5-22.5)	15.3 (6.8-33.6)	19.4 (7.2-37.6)	17.5 (7.5-38.6)	0.042	< 0.001	0.584

*Median (minimum-maximum).

†Despite significant P value, all values are within normal limits.

CPK indicates creatine phosphokinase; cTI, cardiac troponin I; HGS, hand grip strength; MG, myoglobin; NE, not evaluated; TUG, time up and go test.

Příloha č. 7: Dynamická svalová vytrvalost (San Juan et al., 2007a)

TABLE 2. Mean \pm SD values of performance during functional mobility and strength endurance tests at pretraining, posttraining, and detraining.

Type of Test	Pretraining	Posttraining	Detraining	P Value Pre- vs Posttraining	P Value Pre- vs Detraining	P Value Post- vs Detraining
Seated bench press (kg)	23.6 \pm 5.9	34.1 \pm 8.1	33.3 \pm 9.4	<0.01	<0.05	NS
Seated row (kg)	16.6 \pm 6.8	21.8 \pm 6.1	22.2 \pm 6.9	<0.05	<0.01	NS
Seated leg press (kg)	58.2 \pm 21.4	78.3 \pm 25.6	78.3 \pm 21.0	<0.05	<0.01	NS
Passive DF-ROM (°)	27.9 \pm 6.2	24.0 \pm 4.3	20.7 \pm 6.8	NS	<0.01	NS
Active DF-ROM (°)	20.6 \pm 7.4	18.4 \pm 7.5	17.9 \pm 9.1	NS	NS	NS
TUDS (s)	8.3 \pm 1.3	7.6 \pm 0.9	7.8 \pm 0.9	<0.01	NS	NS
TUG 3 m (s)	6.3 \pm 0.7	5.3 \pm 0.6	5.6 \pm 0.5	<0.01	NS	NS
TUG 10 m (s)	13.7 \pm 1.7	12.5 \pm 1.5	12.7 \pm 1.4	<0.05	NS	NS

Passive DF-ROM, passive dorsiflexion range of motion; active DF-ROM, active dorsiflexion range of motion; TUG, timed up and go test; TUDS, timed up and down stairs test; NS, not statistically significant ($P > 0.05$). See text for explanation of the tests.

Příloha č. 8: Dynamická svalová vytrvalost (San Juan et al., 2007b)

TABLE 2. Mean \pm SD values (pre- vs. post-exercise training) of performance in strength and functional tests in the study subjects ($N = 7$).

Performance in each test	Pretraining	Posttraining	Difference (post- vs. pretraining)	95% CI for difference	p value
Seated bench press (kg)	24.0 \pm 5.5	30.1 \pm 8.0	6.1 \pm 1.3	2.9, 10.4	0.01
Seated row (kg)	17.4 \pm 6.0	21.7 \pm 6.0	4.3 \pm 2.9	1.7, 6.9	0.05
Seated leg press (kg)	59.9 \pm 20.0	66.1 \pm 23.7	6.2 \pm 3.5	1.2, 14.6	0.05
TUDS (s)	8.3 \pm 1.3	7.9 \pm 0.9	-0.4 \pm 0.6	-0.38, -0.22	0.12
TUG-3 m (s)	6.3 \pm 0.7	5.7 \pm 0.6	-0.6 \pm 0.6	-1.2, -0.2	0.05
TUG-10 m (s)	13.7 \pm 1.7	12.7 \pm 1.3	-1.0 \pm 0.9	-2.2, -0.1	0.05

* TUG = time up and go test; TUDS = timed up and down stairs test.

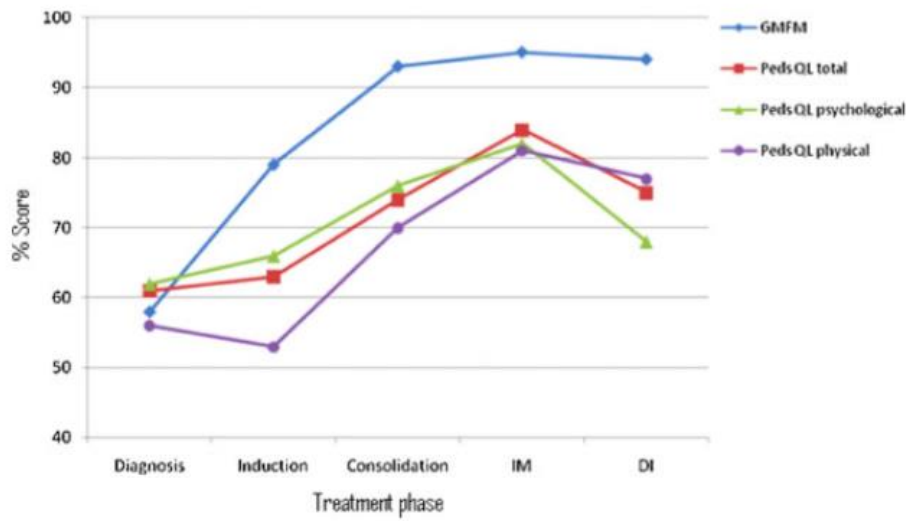
Příloha č. 9: Dynamická svalová vytrvalost (Perondi et al., 2012)

Table 2. Effects of exercise training on strength, as assessed by the 10 RM tests. Data are means (\pm SD).

	PRE (kg)	POST (kg)	Δ (%)
leg press	29.5 (13.7)	51.2 (12.9) ***	73
leg extension	10.5 (5.6)	17.2 (7.0) **	64
bench press	11.3 (5.5)	19.3 (5.8) ***	71
lat pull down	12.5 (6.1)	18.8 (7.6) *	50

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Příloha č. 10: GMFM skóre (Gohar et al., 2011)



Results of the mean GMFM and PedsQL scores for the participants. IM, interim maintenance; DI, delayed intensification.

Příloha č. 11: Stádia osteonekrózy

	účastníci studie	zobrazovací metoda	klasifikace/klasifikační systém	lokalizace ON lézí	výsledky dle klasifikačních systémů
Leblíčq, 2013 Kanada	n=220 ALL n=17 sON (6F; 11M), (11 HR, 6 SR) průměrný věk dg. ALL: 11 let průměrný věk v době stanovení dg.ON: 12 let průměrná doba dg. sON od zahájení ALL léčby: 13,4 m průměrná doba mezi prvními symptomy a stanovením dg.ON: 2měsíce	MRI na základě symptomů	mírná, středně závažná, závažná ON	MRI (v době dg. sON) n=13 (mnohočetná, bilaterální ON léze) n=13 (ON hlezenního kloubu)	MRI (v době dg.sON) n=7 (závažná ON) n=4 (střední ON) n=6 (mírná ON)
Padhay, 2013 Austrálie	n=20 s ON (n=12 ALL; n=8 jiná hematolog.on) (12F, 8M) průměrný věk v době stanovení dg.ALL: 13 let průměrné čas.rozpětí mezi dg. ON a zahájení ALL léčby: 1,40 let	RTG na základě symptomů	ARCO	RTG (v době dg.ON) n=17 (mnohočetná ON léze) n=20 (klouby DKK)	RTG (v době dg.ON) n=15 (ARCO I a II) n=4 (ARCO III) n=1 (ARCO IV)
Nguyen, 2006 Austrálie	n=6 ON (3F, 3M) průměrný věk v době stanovení dg.ALL: 14,3 let průměrný věk v době stanovení dg.ON: 15,6 let průměrná doba dg.ON od zahájení ALL léčby: 12,3 m	MRI, RTG na základě symptomů	zmiňována jen stádia (stages 1-5)	MRI/RTG (v době dg.ON) n=4 (ON léze kyčelního kloubu) n=2 (ON léze kolenního kloubu) n=2 (ON léze hlezenního kloubu) n=1 (ON léze loketního kloubu)	MRI/RTG (v době dg.ON) n=1 (stage I) n=2 (stage II) n=2 (stage III) n=1 (stage IV)
Padhay, 2016 Austrálie	n=251 (nově diagnostikovaná ALL/ lymfoblastický lymfom) (SR 59, MR 159, HR 5, VHR 29) (108 F, 143 M) n=18 ON (SR 3,4%; 7,5% MR; 13,8% VHR; 0% HR) pacienti s ALL: > 10 let průměrný věk v době stanovení dg. ON: 13,05 let průměrné časové rozpětí mezi dg.ON a dg.ALL: 1,15 let	MRI/ RTG na základě symptomů	ARCO	RTG (v době dg.ON) n=6 (predominantní ON léze kyč.kloubu) n=6 (predominantní ON léze kol.kloubu) n=4 (predomin. ON léze hlezenního kloubu) n=2 (predomin. ON léze ramene)	iniciální RTG v době dg.ON n=18 (ARCO I nebo ARCO II) n=3 (ARCO III)
Krull, 2017 Německo	n=30 ON (n=28 ALL; n=2 LBL) (M 16, F 14) průměrný věk v době stanovení dg.ALL: 13 let	MRI	ARCO	/	MRI (v době dg.ALL) n=3 (ARCO I- cdém kyčle/kolene) n=1 (ARCO I- cdém kolene; asymptom.ARCO III- druhé koleno) MRI (po 6m ALL léčby) n=17 (≥ 1 ON léze; ARCO ≥ 1) n=6 (ARCO ≥ II)
Marchese, 2008 Tennessee (USA)	n=159 (potenciálně vhodní ALL pacienti) n=33 ON (17 M, 16F) průměrná doba od dg.ALL k zařazení do studie: 3,2 roku	MRI na základě symptomů	ARCO (kyčelní kloub) Ficat and Arlet (kolenní kloub)	n=5 (bilateral.ON kyč.kl.) n=5 (unilat.ON kyč.kl.) n=29 (bilateral. ON kol.kl.) n=2 (unilat.ON kol.kl.) n=8 (bilat. ON kyč.a kol.kl.)	ARCO I (n=6 kyč.klouby) ARCO II (n=4 kyč.klouby) ARCO III (n=3 kyč.klouby) ARCO IV (n=2 kyč.klouby)
Sansgiri, 2012 Tennessee (USA)	n=481 ALL n=21 ON (12M, 9F) průměrný věk v době stanovení dg.ALL: 11,8 průměrný věk prvního MRI screeningu: 13 let první MRI screening v průměru: 6,7m od zahájení ALL léčby	MRI (po každé reindukci,týden 12-14; 22-24)	osteonekrotická léze (epifyzární kloubní plocha) <30%; ≥30%; žádná změna MRI signálu	MRI (první screening) n=18 (bilateral. ON kol.kl.) n=1 (unilat.ON kol.kl.) n=1 (bilateral.ON kyč.kl.) n=1 (bilateral.ON.kol.kl + bilateral ON kyč.kl.)	první MRI screening n=20 (postižení kolene)- změny signálu n=13: ≥30% n=4: <30% n=3: metafýza, diafýza n=3 (postižení kyčle)- změny signálu n=1: ≥30% n=1: <30% n=1: diafýza
Te Winkel, 2011 Nizozemsko	n=694 (nově diagnostikovaní ALL pacienti) (M 426) n=38 sON (během léčby nebo 1 rok po ukončení) (n=35 sON během léčby, n=3 po ukončení): n=33 (udržovací fáze) průměrný věk v době stanovení dg.ON: 14,8 let průměrné časové rozpětí mezi dg.ON a dg.ALL: 1,2 roku průměrná doba sledování po dg.ON: 4,9 let	MRI/RTG (na základě symptomů)	NCI klasifikace (National Cancer Institute)	n=38 (prim.lokalizace symptomů ON v nosných kl.) (n=11 kyč.kloub, n=25 kol.kloub, n=2 hlezenní kloub) n=34 (vicečetná ON léze)	n=14 (vymizení symptomů) n=14 (NCI II. stupně) n=7 (NCI III.stupně)
Rhodes, 2017 UK	n=235 (pacienti léčeni pro ALL) n=48/235 (muskuloskeletální symptomy vyžadující radiologické vyšetření) n=13 sON (8M, 5F) průměrný věk v době stanovení dg.ALL: 13 let průměrné časové rozpětí mezi dg.ON a zahájení ALL léčby: 12m	MRI na základě symptomů	klasifikační systém dle Niiimaki et al. (2015)	n=7 (ON na více úrovních kloubu) n=2 (bilateral.ON jednoho kloubu) n=4 (unilat. ON jednoho kloubu) celková dg.sON: ve 40 kloubech (nejčastěji kyč.kl.-14 kloubů u 8 dětí, kol.kl.-12 kloubů u 7 dětí)	n=13 (grade II-V)

Chen, 2015 Taiwan	n=245 (nově diagnostikovaní pacienti s ALL) n=6 (sON; 1M, 6F) průměrný věk době stanovení dg.ALL: 13,3 let věk pacientů v době stanovení dg.sON: ≥ 10 let průměrná doba mezi ALL dg.a dg.ON: 2,5 let n=2 (ON během kontinuální léčby), n=3 (po ukončení léčby)	RTG na základě symptomů	Ficat and Arlet	n=5 (mnohočetné ON léze) nejčastější místo: ON kyč.kl. (na 11 místech u 6 pacientů)	dg.ON během kontinuální léčby case 5 (bilaterální ON hlavice femuru, stage 3- RTG); 1,2 roku po dg.ALL case 6 (ON P hlavice femuru, stage 3- RTG); 1,1 roku po dg.ALL
Miettunen, 2012 Kanada	n=32 (nově diagnostikovaní pacienti s ALL)- přítomnost bolesti n=11 (přetrvávající muskulos.bolest během léčby ALL); indikace k WB-MRI n=9 sON (4M, 5F) průměrný věk v době dg.ALL: 5,5 let průměrná doba mezi ALL dg.a dg.ON: 12,8 m	WB-MRI na základě symptomů	Klasifikace dle (Karimova, 2006; Sugano 1994)	n=9 (mnohočetné ON) většina: epifyzární ON dlouhých kostí (nejčastěji femur) n=5 (ON humeru, 80% bilaterální) žádný kolaps	ON léze >50% povrchu epifyzy: 57% lézí dist.femuru a prox.tibie, 46% dist.tibie ON léze (typ B, hlavice femuru, caput humeri): u všech postižených epifyz ON léze (typ C): 44% postižených epifyz prox.humeru, 31% postižených epifyz prox.femuru
Madadi, 2011 Írán	n=856 (nově dg.ALL pacienti) n=7 (ON hlavice femuru) (3F,4M), (SHR,2SR) průměrný věk v době stanovení dg.ALL: 10,2 let průměrná doba mezi dg.ALL a dg.ON: 20 měsíců	RTG na základě symptomů	Steinbergův klasifikační systém (Steinberg et al., 1995)	n=4 (bilaterální ON kyč.kl.) n=3 (ON levého kyč.kl.)	n=1 (stage III) n=6 (stage IV)
Kawedia, 2011 Tennessee (USA)	n=364 (nově diagnostikovaní pacienti pro ALL)	MRI kyč.a kol.klobůb (týden 7-9; 17-19)	NCI klasifikace	/	počáteční MRI screening: n=215 (grade 0) n=141 (grade 1) n=8 (grade 2-4) screening 2 MRI: z 215 pacientů s grade 0, n=105 (grade 0), n=62 (grade 1), n=27 (grade 2-4), n=21 (bez MRI) z 141 pacientů s grade 1, n=14 (grade 0), n=82 (grade 1), n=34 (grade 2-4), n=11 (bez MRI)
Kaste, 2015 Tennessee (USA)	n=498 (n=462 MRI screening), n=346 (dokončilo všechny tři MRI studie)	MRI (po každé reindukci= pozdní intenzifikace týden 10 a 20, 6,5 a 9 m od zahájení léčby	rozsáhlá ON kyč.kl. -> ≥30% epifyzálního kloubního povrchu	do konce ALL léčby: rozsáhlá ON kyč.klobu: 6.5% ± 1.1% všech pacientů vs. 24% ± 4.4% (pacienti > 10 let)	/
Kotecha, 2010 Austrálie	n=238 (pacienti s ALL) n=17 ON (11M, 6F) (n=16 léčba pro HR) průměrný věk dg.ALL: 13,50 let průměrná doba mezi ALL dg.a dg.ON: 0,92 let	MRI na základě symptomů	celkový objem ON: mírná, středně závažná, závažná	n=17 (ON nosných kloubů) n=16 (vicečetná ON; HR pacienti) n=16 (bilaterální ON kol.klobu) n=15 (bilaterální ON kyč.klobu, kromě 1 pacienta) n=7 (bilaterální ON hlezenního kloubu)	/
den Hoed, 2015 Nizozemsko	n= 466 (nově diagnostikovaní pacienti pro ALL) věk: 4-18 let n= 30 sON (14 M, 15F) průměrná doba mezi dg.ALL a dg.ON: 14 měsíců	MRI na základě symptomů	NCI klasifikace	n=30 (ON nosných kloubů) (19 ON lézí kyč.klobu; 22 ON lézí kol.klobu; 7 ON lézí hlezenního kloubu) n=5/30 (ON také v kloubech HKK; 4 ON léze v ramen.klobu; 1 ON léze v loket.klobu; 1 ON léze v zápěstí)	/
Riccio, 2013 Itálie	n=328 (nově diagnostikovaní pacienti pro ALL) n=4 sON (1M, 3F) věk: <18 let průměrný věk dg.ALL: 7 let a 2 m. (SR 180; HR 99; IR 49) n=4 sON	RTG na základě symptomů	/	n=1 (bilaterální ON kyč.klobu) n=1 (ON levého kyč.klobu) n=1 (bilaterální ON hlavice femuru) n=1 (bilaterální ON hlavice femuru a caput humeri)	/
Lackner, 2005 Rakousko	n=630 (různé hematokon.dg., z toho n=111 ALL) průměrný věk dg.ALL: 15,8 let průměrná doba mezi dg.ALL a dg.ON: 16m n=9 sON (z toho n=4 sON ALL)	MRI na základě symptomů	/	n=7(vicečetná ON) n=7 (ON léze DKK) n=2 (ON léze HKK)	/
Jäger, 2009 Německo	n=130 (pacienti s bolestivou BMÉ nebo ON) n=8 sBME nebo sON (n=7 ALL) průměrná doba od zahájení chemo.po nástup symptomů ON: 16,9±12,5 m. průměrná doba mezi nástupem symptomů a dg.ON: 1,0±1,5 m.	MRI/RTG na základě symptomů	ARCO	ON léze 37 kostí (25 kloubů) n=7 (ON léze kyč./kol.klobu) n=6 (bilaterální ON léze)	/
Karimova, 2007 Tennessee (USA)	n=85 ON (epifyza femorální hlavice), vybráno n=80 ON (celkem 143 kyč.klobůb) průměrný věk dg.leukemie/lymfom: 14,6 let průměrná doba od prim.dg.a dg.ON: 1,7 let průměrný věk při.první artroplastice: 20,1 let průměrná doba od dg.ON a první artroplastiky: 1,3 let	MRI, RTG na základě symptomů/ON na jiném místě/výzkumný prorokol	Klasifikace dle Sugano et al. (1994) a Steinberg et al. (1995)	n=63 (bilaterální ON kyč.klobu) n=23 (36 kyč.klobůb): artroplastika	/
Karimova, 2008 Tennessee (USA)	retrospektivní analýza n=14 ON (n=8 sON)	/	Ficat and Arlet	resurfacing 20 ON lézí femorální hlavice kyč.klobu pro stádium III a IV Ficat and Arlet	/

ALL, akutní lymfoblastický leukemie; F, female (ženy); M, male (muži); MRI, magnetická rezonance; RTG, rentgen; ON, osteonekróza; sON, symptomatická osteonekróza; SR, standard risk (standardní riziko); MR, medium risk (střední riziko); HR, high risk (vysoké riziko); VHR, very high risk (velmi vysoké riziko); IR, intermediate risk (střední riziko); LBL, lymfoblastický lymfom, BME, bone marrow edema (edém kostní dřevě); DKK, dolní končetiny

Příloha č. 12: Kostní minerální denzita

	účastníci studie	věk	vyšetření BMD	měření	výsledky
Inaba, 2018 Tennessee, USA	ALL	2-18 let	QCT BMDLS (z-skóre dle věku a pohlaví)	3 měření 1.měření: dg.ALL 2.měření: týden 120 (ženy); týden 146 (muži) 3.měření (2 roky od dokončení léčby)	BMD (z-skóre): 1.měření: 0,06 2.měření: -1,08 3.měření: -0,72
Leblíčq, 2013 Kanada	ALL n=17 (pacienti s ON)	průměrný věk dg. ALL: 11 let průměrný věk dg. ON: 12 let	DXA BMDLS (mg/cm ²) z-skóre	měření: v době dg.ON	BMDLS: 2/16 < - 2SD, bez fraktury nedostatek vit.D: 2/16 (normální hodnota BMD z-skóre)
Padhye, 2013 Austrálie	ALL, jiná hematotoonkologická onemocnění n=20 (pacienti s ON)	průměrný věk dg. ALL: 13 let	DXA BMDLS (z-skóre)	2.měření 1.měření: před zahájením léčby pamidronátem 2.měření: po 12 měsících léčby pamidronátem	1. měření vs. 2. měření BMDT _{tr} (-1,15 vs. -0,98): p= 0,311 BMDLS (-0,32 vs. 0,50): p=0,039
Ness, 2015 Tennessee, USA	B-ALL, T-ALL	věk: 4-18 let	DXA BMDT _{tr} (g/cm ²) z-skóre	1 měření: 10 dní od zahájení léčby	BMD (g/cm²) L1 a L3 (p=0,01) L2 a L4 (p<0,001) srovnání s očekávanými hodnotami dle věku a pohlaví
Kohler, 2012 UK	ALL	průměrný věk dg. ALL: 7.1 ± 4.2 let	DXA BMDT _{tr} , BMDT _{trN} , BMDLS (SDS pro daný věk a výšku) pQCT: diafýza a metafýza (radius a tibie)	1 měření: 100 ± 45 týdnů od dg.ALL	DXA: p-hodnoty (pacienti s ALL vs. zdravá kontrolní skupina) BMDT _{tr} : věkově specifická SDS (p=0,001) BMDLS: věkově specifická SDS (p=0,01) BMDT _{trN} : věkově specifická SDS (p<0,001) pQCT: metafýza (radius, tibie) celková vBMD (mg/cm ³): p=0,001; p=0,001 trabekulární vBMD (mg/cm ³): p=0,03; p=0,002 BSI (mg/mm ⁴) tibie, radius: p<0,001; p=0,137 diafýza (radius, tibie) kortikální vBMD (mg/cm ³): p=0,706; p=0,092 kortikální CSA (mm ²): p=0,706, p=0,021
Tragiannidis, 2011 Řecko	B-ALL, T-ALL	průměrný věk při dg. ALL: 5.92 ± 3.3 let	DXA BMDT _{tr} (g/m ²) z-skóre (dle věku a pohlaví)	3 měření 1.měření: dg.ALL 2.měření: 6 měsíců od zahájení léčby 3.měření: 1 rok od dg.ALL (fáze konsolidace)	1.měření: osteopenie (n=10): z-skóre -1 až -2,5 2.měření: osteopenie (n=15), osteoporóza (n=1): z- skóre > -2,5 3.měření: osteopenie (n=13) BMD z-skóre T-ALL vs. B-ALL. 1.měření: p=NS 2. měření (-1,63 vs. -0,697): p=0,002 3.měření (-1,20 vs. -0,458): p=0,05
Orgel, 2016 California, USA	ALL	věk: 10-21 let	DXA aBMD QCT BMDLS (mg/cm ³), střední část tibie a femuru	2 měření 1.měření: začátek léčby 2.měření: konec indukční fáze (den 28- 35)	QCT: 1.měření: (ALL vs. zdravá kontrolní skupina) žádné signifikantní rozdíly v BMD trabekulární a kortikální kosti průměrná dřevová denzita (mg/cm ³): p<0,001 1.měření vs. 2.měření (p-hodnoty) trabekulární vBMD (mg/cm ³): p<0,001 kortikální plocha tibie (mm ²): p=0,004 průměrná kortikální tloušťka tibie (mm): p<0,001 plocha dřevového kanálu (mm ²): p=0,004 průměrná kortikální tloušťka (mm, tibie): p<0,001 medullary canal area (mm ² , tibie): p=0,004
Kaushik, 2009 Indie	ALL	průměrný věk 5.5±3,0	QCT BMDLS (mg/cm ³) Z-skóre, T- skóre	2 měření 1.měření: dg. ALL 2.měření: po 6m léčby	BMD (z-skóre): dg.ALL vs. 6m: p=0,0002
den Hoed, 2015 Nizozemsko	ALL	4-18 let	DXA BMDT _{tr} , BMDLS	4 měření 1.měření: dg.ALL 2.měření: týden 32 3.měření: na konci protokolu (týden 109) 4.měření: 1 rok po ukončení léčby	3.měření (na konci léčby): ALL vs. zdravá kohorta BMDLS: p<0,01 BMDT _{tr} : p<0,01

Cummings, 2015 Kanada	ALL	/	DXA BMDLS z-skóre	1 měření: 30 dní od zahájení léčby	BMD (z-skóre) ALL vs. kontrolní zdravá skupina (p<0,001)
Rayar, 2012 Kanada	ALL	věk při dg.ALL <10 let n=107 > 10 let n=17 (n=83 SR, n=40 HR)	DXA BMDLS z-skóre	první měsíc po dg.ALL	průměrný BMDLS při dg. (-0,600); n=14 (osteopenie), n=5 (osteoporóza) průměrný BMDLS během pokračovací fáze (-0,64); n=47 osteopenie, n=10 osteoporóza potivní vztah mezi BMDLSv době dg. a během pokračovací fáze: p<0,0001 BMD (HR vs. SR pacienti): p=0,03
Winkel, 2014a Nizozemsko	ALL	/	DXA BMDLS (SDS; z-skóre)	4 měření 1.měření: dg.ALL 2.měření: týden 32 3.měření: po 2 letech (dokončení léčby) 4.měření: po 3 letech (1rok od dokončení léčby)	1.měření: ALL pacienti vs. kontrolní zdravá skupina BMDLS: p<0,001) BMDLS během léčby: 8m (-1,10 SDS, p<0,001), 24m (-1,27 SDS, p<0,001), 36m (-0,95 SDS, p<0,001) během prvních 8m léčby: BMD stabilní (Δ BMD=-0,001 SDS, p=0,98) udržovací fáze: signifikantní pokles BMD (Δ BMD=-0,166 SDS, p<0,01) po ukončení léčby: zlepšení BMD (Δ BMD=+0,32 SDS, p<0,001)
Winkel, 2010 Nizozemsko	ALL	/	DXA BMDT _{TB} , BMDLS (SDS pro daný věk a pohlaví)	5 měření 1.měření: dg.ALL 2.měření týden 32 3.měření: 2 roky (dokončení léčby) 4.měření 1 rok po ukončení léčby	BMD (dg.ALL): ALL vs. kontrolní zdravá kohorta BMDT _{TB} : bez rozdílu BMDLS: p<0,01 BMD (po korekci velikosti kosti): p=0,25 BMD (během léčby): ALL vs. kontrolní zdravá kohorta BMDLS: p<0,01 BMDLS: neměnilo se během léčby, po ukončení léčby a 1 rok od ukončení, p<0,001
Cox, 2018 Texas, USA	ALL	4–18,99 let intervennční skupina vs.skupina s obvyklou péčí	DXA BMDLS z-skóre	2 měření 1.měření: dg.ALL 2.měření týden 135 (konec léčby)	BMD bez rozdílu mezi skupinami v čase mezi 1.a 2.měřením (p=0,61)
Lee, 2013 Korea	ALL, NHL	průměrný věk při dg.ALL: 8,7 let	DXA BMDLS (mg/cm ²) z-skóre	2 měření	BMD (z-skóre, mg/cm²) itervenční skupina (léčba pamidronátem): p<0,001; p<0,001 kontrolní skupina (bez léčby): p=0,243; 0,768 průměrné hodnoty zvýšení BMDLS (mg/cm²/ měsíc) a BMD z-skóre (z-skóre/měsíc): itervenční vs. kontrolní skupina: p<0,001; p<0,001
Hartman, 2009 Nizozemsko	ALL	itervenční skupina vs. zdravá kontrolní skupina průměrný věk v době dg.ALL itervenční skupina: 5,3 let kontrolní skupina: 6,3 let	DXA BMDT _{TB} , BMDLS	5 měření 1.měření: dg.ALL 2.měření týden 32 3.měření: 2 roky (dokončení léčby) 4.měření 1 rok po ukončení léčby	1.měření (dg.ALL): itervenční vs. kontrolní skupina BMDT _{TB} : (-0,10 SDS vs. -0,18 SDS, p=0,87) BMDLS (-0,42 SDS vs. -0,96 SDS, p=0,22) BMDT_{TB} (1. měření vs. 3.měření) BMDT _{TB} : (itervenční sk.: Δ BMD=-0,75 SDS, p=0,03; kontrolní sk.: Δ BMD=-0,96 SDS, p=0,003) pokles BMDT_{TB}: bez rozdílu mezi skupinami (p=0,65) 1 rok po ukončení léčby: navrácení BMDT _{TB} : itervenční sk.(p=0,004), kontrolní sk.(p=0,002) navrácení BMDT_{TB}: bez rozdílu mezi skupinami (p=0,70) BMDLS: itervenční vs. kontrolní skupina p=0,69; p=0,90 BMDLS (1 rok po ukončení léčby) itervenční vs. kontrolní sk. (p=0,54; p=0,30)
ALL, akutní lymfoblastická leukemie; T-ALL, akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů T-lymfocytů; B-ALL, akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů B-lymfocytů; ON, osteonekróza; DXA, duální rentgenová absorbometri; QCT, kvantitativní CT denzitometrie; BMD, bone mineral density (kostní minerální hustota); BMDT _{TB} (total body); celotělová kostní minerální hustota; BMDFN (femoral neck), kostní minerální hustota krčku femuru; BMDLS (lumbal spine), kostní minerální hustota bederní páteře; vBMD, volumetrická BMD; aBMD (areal), plošná kostní minerální hustota; BSI, bone strength index (index kostní pevnosti); NS, not statistically significant (nestatisticky významné)					