

# 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 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )*									
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 ( $^\circ$ )									
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 ( $^\circ$ )									
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	$0.38 \pm 0.19$	$0.53 \pm 0.06$	2.47	7	0.043
Ankle dorsiflexion	$0.23 \pm 0.08$	$0.56 \pm 0.12$	6.44	7	$< 0.001$
TUG	$5.44 \pm 1.26$	$4.00 \pm 0.81$	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	$0.38 \pm 0.19$	$0.32 \pm 0.11$	1.52	7	0.173
Dorsiflexion	$0.23 \pm 0.09$	$0.15 \pm 0.06$	3.20	7	0.015
TUG	$5.44 \pm 1.27$	$5.06 \pm 0.78$	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	$0.53 \pm 0.06$	$0.54 \pm 0.09$	0.625	7	0.552
Dorsiflexion	$0.56 \pm 0.12$	$0.57 \pm 0.12$	0.444	7	0.670
TUG	$4.00 \pm 0.80$	$3.9 \pm 0.73$	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	20.5	486.5	46.0
			Post-test	97.0	92.6	25.0	0.0	18.0	373.1	42.0
			Change (%)	<b>0.0 (0.0)</b>	<b>-16.9 (-15.4)</b>	<b>6.5 (35.1)</b>	<b>0.0 (0.0)</b>	<b>-2.5 (-12.2)</b>	<b>-113.4 (-23.3)</b>	<b>-4.0 (-8.7)</b>
2 Male	5	82.3	Pre-test	53.0	68.5	19.0	14.0	16.0	416.9	47.0
			Post-test	63.0	77.1	19.0	14.0	17.0	559.6	46.0
			Change (%)	<b>10.0 (18.9)</b>	<b>8.6 (12.6)</b>	<b>0.0 (0.0)</b>	<b>0.0 (0.0)</b>	<b>1.0 (6.3)</b>	<b>142.7 (34.2)</b>	<b>-1.0 (-2.1)</b>
3 Male	8	78.5	Pre-test	97.0	67.5	20.0	12.0	16.5	312.7	35.0
			Post-test	97.0	103.7	9.0	14.0	13.0	341.0	31.0
			Change (%)	<b>0.0 (0.0)</b>	<b>36.2 (53.6)</b>	<b>-11.0 (-55.0)</b>	<b>2.0 (16.7)</b>	<b>-3.5 (-21.2)</b>	<b>28.3 (9.1)</b>	<b>-4.0 (-11.4)</b>
4 Male	8	78.5	Pre-test	78.0	184.1	13.0	24.5	12.0	515.1	39.0
			Post-test	59.0	188.0	16.0	27.5	17.0	554.7	44.0
			Change (%)	<b>-19.0 (-24.4)</b>	<b>3.9 (2.1)</b>	<b>3.0 (23.1)</b>	<b>3.0 (12.2)</b>	<b>5.0 (41.7)</b>	<b>39.6 (7.7)</b>	<b>5.0 (12.8)</b>
5 Female	8	89.2	Pre-test	64.0	157.3	15.0	21.5	8.0	477.0	38.0
			Post-test	92.0	221.3	13.0	18.5	20.0	598.0	37.0
			Change (%)	<b>28.0 (43.8)</b>	<b>64.0 (40.7)</b>	<b>-2.0 (-13.3)</b>	<b>-3.0 (-14.0)</b>	<b>12.0 (150.0)</b>	<b>121.0 (25.4)</b>	<b>-1.0 (-2.6)</b>
6 Female	7	70.8	Pre-test	3.0	109.0	9.0	21.0	17.0	426.7	47.0
			Post-test	3.0	131.3	10.0	19.0	21.0	566.3	39.0
			Change (%)	<b>0.0 (0.0)</b>	<b>22.3 (20.5)</b>	<b>1.0 (11.1)</b>	<b>-2.0 (-9.5)</b>	<b>4.0 (23.5)</b>	<b>139.6 (32.7)</b>	<b>-8.0 (-17.0)</b>
7 Male	10	80.0	Pre-test	31.0	227.5	18.0	28.0	11.0	524.3	47.0
			Post-test	32.0	287.0	23.0	25.0	18.0	624.5	49.0
			Change (%)	<b>1.0 (3.2)</b>	<b>59.5 (26.2)</b>	<b>5.0 (27.8)</b>	<b>-3.0 (-10.7)</b>	<b>7.0 (63.6)</b>	<b>100.2 (19.1)</b>	<b>2.0 (4.3)</b>
8 Male	5	83.9	Pre-test	95.0	164.3	8.0	11.0	2.5	429.0	56.0
			Post-test	91.0	158.2	12.0	21.0	13.0	558.4	67.0
			Change (%)	<b>-4.0 (-4.2)</b>	<b>-6.1 (-3.7)</b>	<b>4.0 (50.0)</b>	<b>10.0 (90.9)</b>	<b>10.5 (420.0)</b>	<b>129.4 (30.2)</b>	<b>11.0 (19.6)</b>
9 Male	9	87.7	Pre-test	97.0	310.3	16.0	10.0	9.5	554.5	43.0
			Post-test	97.0	343.5	20.5	25.5	12.5	554.1	36.0
			Change (%)	<b>0.0 (0.0)</b>	<b>33.2 (10.7)</b>	<b>4.5 (28.1)</b>	<b>15.5 (155.0)</b>	<b>3.0 (31.6)</b>	<b>-0.4 (-0.1)</b>	<b>-7.0 (-16.3)</b>
10 Male	5	76.9	Pre-test	97.0	176.0	9.0	8.5	12.5	415.8	40.0
			Post-test	61.0	187.5	13.0	29.0	18.0	554.2	96.0
			Change (%)	<b>-36.0 (-37.1)</b>	<b>11.5 (6.5)</b>	<b>4.0 (44.4)</b>	<b>20.5 (241.2)</b>	<b>5.5 (44.0)</b>	<b>138.4 (33.3)</b>	<b>56.0 (140.0)</b>
11 Male	8	94.0	Pre-test	85.0	339.1	21.0	25.0	13.0	554.7	50.0
			Post-test	77.0	361.6	23.0	30.0	27.0	706.5	63.0
			Change (%)	<b>-8.0 (-9.4)</b>	<b>22.5 (6.6)</b>	<b>2.0 (9.5)</b>	<b>5.0 (20.0)</b>	<b>14.0 (107.7)</b>	<b>151.8 (27.4)</b>	<b>13.0 (26.0)</b>
12 Male	5	87.7	Pre-test	83.0	192.1	6.0	29.5	9.0	573.0	56.0
			Post-test	61.0	139.2	8.5	31.0	20.0	554.7	56.0
			Change (%)	<b>-22.0 (-26.5)</b>	<b>-52.9 (-27.5)</b>	<b>2.5 (41.7)</b>	<b>1.5 (5.1)</b>	<b>11.0 (122.2)</b>	<b>-18.3 (-3.2)</b>	<b>0.0 (0.0)</b>
Mean change ± SD (Mean % change)			<b>-4.2±16.2 (-3.0)</b>	<b>15.5±32.4 (11.1)</b>	<b>1.6±4.6 (16.9)</b>	<b>4.1±7.5 (42.2)</b>	<b>5.6±5.6 (81.4)</b>	<b>71.6±84.0 (16.0)</b>	<b>5.2±17.3 (12.0)</b>	

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

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

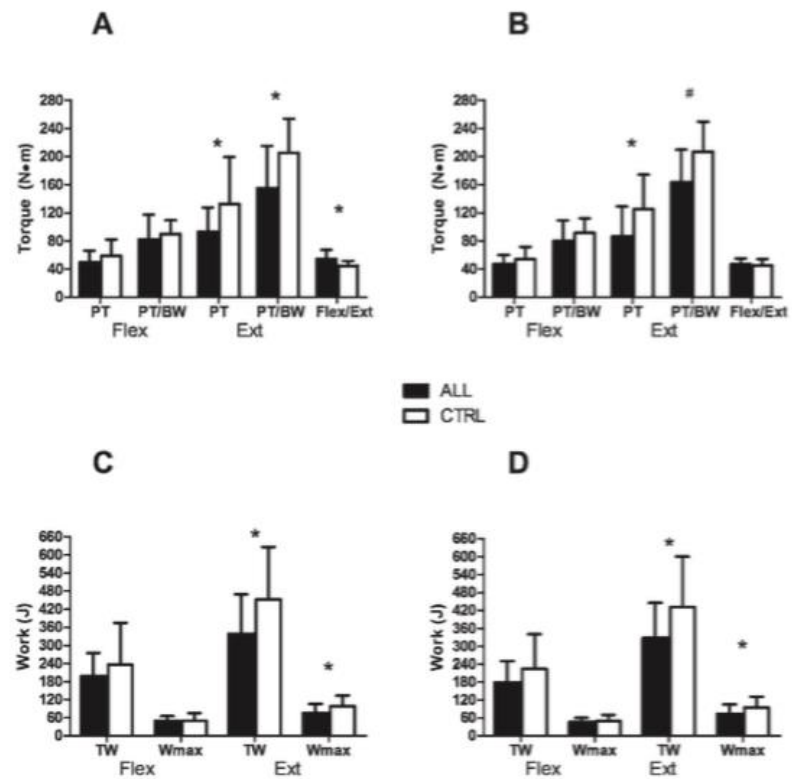


Figure 1 - Knee flexor and extensor isokinetic strength measurements for the right (panels A and C) and left (panels B and D) limbs. PT, peak torque; PT/BW, peak torque normalized to body weight; Flex/Ext, balance between flexors and extensors; TW, total work; Wmax, maximum work performed during a single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

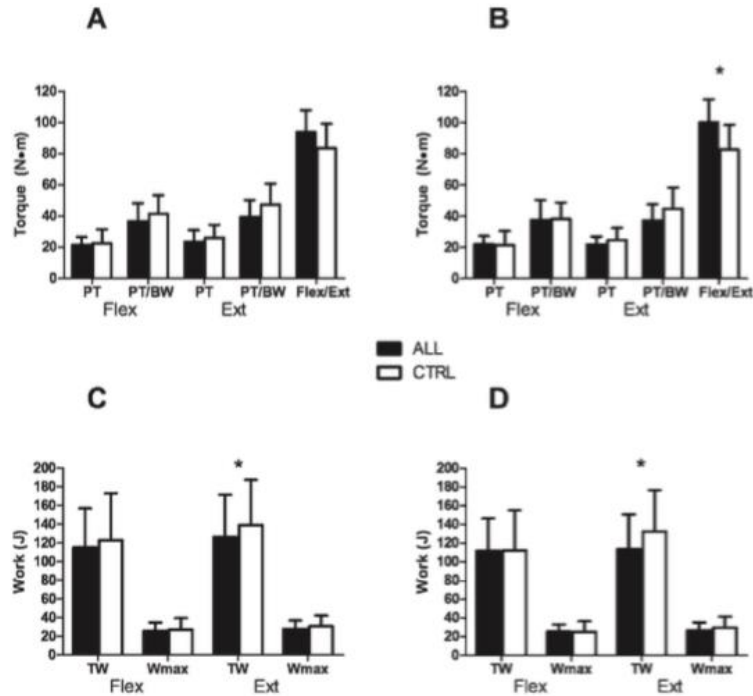


Figure 2 - Elbow flexor and extensor isokinetic strength measurements for the right (panels A and C) and left (panels B and D) limbs. PT, peak torque; PT/BW, peak torque normalized to body weight; Flex/Ext, balance between flexors and extensors; TW, total work; Wmax, maximum work performed during a single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

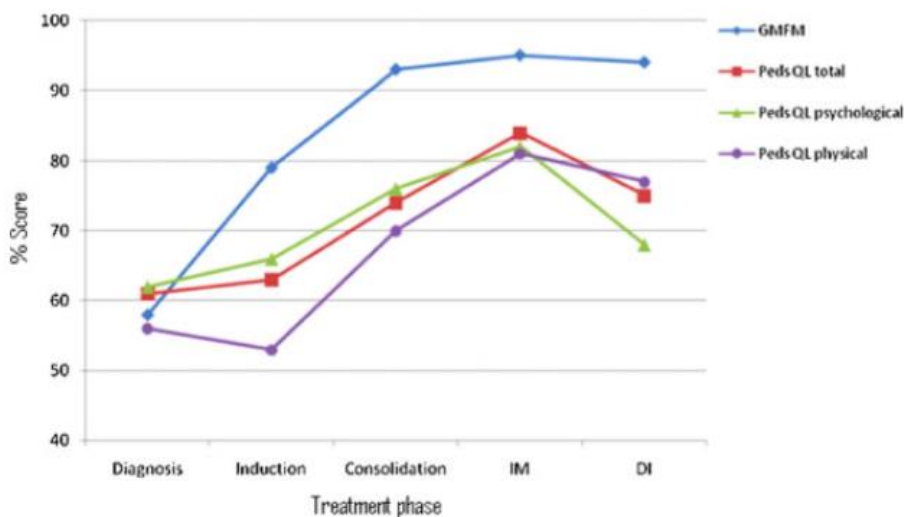
## Příloha č. 9: Dynamická svalová vytrvalost (Perondi et al., 2012)

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

	PRE (kg)	POST (kg)	$\Delta$ (%)
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
<b>Leblíčq, 2013</b> 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)
<b>Padhay, 2013</b> 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)
<b>Nguyen, 2006</b> 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)
<b>Padhay, 2016</b> 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)
<b>Krull, 2017</b> 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)
<b>Marchese, 2008</b> 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)
<b>Sansgiri, 2012</b> 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
<b>Te Winkel, 2011</b> 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)
<b>Rhodes, 2017</b> 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)

<b>Chen, 2015</b> 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	<b>Ficat and Arlet</b>	n=5 (mnohočetné ON léze) nejčastější místo: ON kyč.kl. (na 11 místech u 6 pacientů)	<b>dg.ON během kontinuální léčby</b> <b>case 5</b> (bilaterální ON hlavice femuru, stage 3- RTG); 1,2 roku po dg.ALL <b>case 6</b> (ON P hlavice femuru, stage 3- RTG); 1,1 roku po dg.ALL
<b>Miettunen, 2012</b> 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	<b>Klasifikace dle (Karimova, 2006; Sugano 1994)</b>	n=9 (mnohočetné ON) většina: epifyzární ON dlouhých kostí (nejčastěji femur) n=5 (ON humeru, 80% bilaterální) žádný kolaps	<b>ON léze &gt;50% povrchu epifyzy:</b> 57% lézi dist.femuru a prox.tibie, 46% dist.tibie <b>ON léze (typ B, hlavice femuru, caput humeri):</b> u všech postižených epifyz <b>ON léze (typ C):</b> 44% postižených epifyz prox.humeru, 31% postižených epifyz prox.femuru
<b>Madadi, 2011</b> 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	<b>Steinbergův klasifikační systém (Steinberg et al., 1995)</b>	n=4 (bilaterální ON kyč.kl.) n=3 (ON levého kyč.kl.)	n=1 (stage III) n=6 (stage IV)
<b>Kawedia, 2011</b> Tennessee (USA)	n=364 (nově diagnostikovaní pacienti pro ALL)	MRI kyč.a kol.kloubů (týden 7-9; 17-19)	<b>NCI klasifikace</b>	/	<b>počáteční MRI screening:</b> n=215 (grade 0) n=141 (grade 1) n=8 (grade 2-4) <b>screening 2 MRI:</b> 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)
<b>Kaste, 2015</b> 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	<b>rozsáhlá ON kyč.kl. -&gt; ≥30% epifyzálního kloubního povrchu</b>	<b>do konce ALL léčby:</b> rozsáhlá ON kyč.kloubu: 6.5% ± 1.1% všech pacientů vs. 24% ± 4.4% (pacienti > 10 let)	/
<b>Kotecha, 2010</b> 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	<b>celkový objem ON: mírná, středně závažná, závažná</b>	n=17 (ON nosných kloubů) n=16 (vicečetná ON; HR pacienti) n=16 (bilaterální ON kol.kloubu) n=15 (bilaterální ON kyč.kloubu, kromě 1 pacienta) n=7 (bilaterální ON hlezenního kloubu)	/
<b>den Hoed, 2015</b> 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	<b>NCI klasifikace</b>	n=30 (ON nosných kloubů) (19 ON lézi kyč.kloubu; 22 ON lézi kol.kloubu; 7 ON lézi hlezenního kloubu) n=5/30 (ON také v kloubech HKK; 4 ON léze v ramen.kloubu; 1 ON léze v loket.kloubu; 1 ON léze v zápěstí)	/
<b>Riccio, 2013</b> 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.kloubu) n=1 (ON levého kyč.kloubu) n=1 (bilaterální ON hlavice femuru) n=1 (bilaterální ON hlavice femuru a caput humeri)	/
<b>Lackner, 2005</b> 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)	/
<b>Jäger, 2009</b> 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	<b>ARCO</b>	ON léze 37 kostí (25 kloubů) n=7 (ON léze kyč./kol.kloubu) n=6 (bilaterální ON léze)	/
<b>Karimova, 2007</b> Tennessee (USA)	n=85 ON (epifyza femorální hlavice), vybráno n=80 ON (celkem 143 kyč.kloubů) 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	<b>Klasifikace dle Sugano et al. (1994) a Steinberg et al. (1995)</b>	n=63 (bilaterální ON kyč.kloubu) n=23 (36 kyč.kloubů): artroplastika	/
<b>Karimova, 2008</b> Tennessee (USA)	retrospektivní analýza n=14 ON (n=8 sON)	/	<b>Ficat and Arlet</b>	resurfacing 20 ON lézi femorální hlavice kyč.kloubu 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
<b>Inaba, 2018</b> Tennessee, USA	ALL	2-18 let	<b>QCT</b> BMDLs (z-skóre dle věku a pohlaví)	<b>3 měření</b> 1.měření: dg.ALL 2.měření: týden 120 (ženy); týden 146 (muži) 3.měření (2 roky od dokončení léčby)	<b>BMD (z-skóre):</b> 1.měření: 0,06 2.měření: -1,08 3.měření: -0,72
<b>Leblíčq, 2013</b> Kanada	ALL n=17 (pacienti s ON)	<b>průměrný věk dg.</b> ALL: 11 let <b>průměrný věk dg.</b> ON: 12 let	<b>DXA</b> BMDLs (mg/cm2) z-skóre	<b>měření:</b> v době dg.ON	BMDLs: 2/16 < - 2SD, bez fraktury nedostatek vit.D: 2/16 (normální hodnota BMD z-skóre)
<b>Padhye, 2013</b> Austrálie	ALL, jiná hematotoonkologická onemocnění n=20 (pacienti s ON)	<b>průměrný věk dg.</b> ALL: 13 let	<b>DXA</b> BMDLs (z-skóre)	<b>2.měření</b> 1.měření: před zahájením léčby pamidronátem 2.měření: po 12 měsících léčby pamidronátem	<b>1. měření vs. 2. měření</b> BMDTtB (-1,15 vs. -0,98): p= 0,311 BMDLs (-0,32 vs. 0,50): p=0,039
<b>Ness, 2015</b> Tennessee, USA	B-ALL, T-ALL	<b>věk:</b> 4-18 let	<b>DXA</b> BMDLs (g/cm2) z-skóre	<b>1 měření:</b> 10 dní od zahájení léčby	<b>BMD (g/cm2)</b> L1 a L3 (p=0,01) L2 a L4 (p<0,001) srovnání s očekávanými hodnotami dle věku a pohlaví
<b>Kohler, 2012</b> UK	ALL	<b>průměrný věk dg.</b> ALL: 7.1 ± 4.2 let	<b>DXA</b> BMDTtB, BMDFtN, BMDLs (SDS pro daný věk a výšku) <b>pQCT:</b> diafýza a metafýza (radius a tibia)	<b>1 měření:</b> 100 ± 45 týdnů od dg.ALL	<b>DXA:</b> p-hodnoty (pacienti s ALL vs. zdravá kontrolní skupina) BMDTtB: věkově specifická SDS (p=0,001) BMDLs: věkově specifická SDS (p=0,01) BMDFtN: věkově specifická SDS (p<0,001) <b>pQCT:</b> <b>metafýza (radius, tibia)</b> celková vBMD (mg/cm3): p=0,001; p=0,001 trabekulární vBMD (mg/cm3): p=0,03; p=0,002 BSI (mg/mm4) tibia, radius: p<0,001; p=0,137 <b>diafýza (radius, tibia)</b> kortikální vBMD (mg/cm3): p=0,706; p=0,092 kortikální CSA (mm2): p=0,706, p=0,021
<b>Tragiannidis, 2011</b> Řecko	B-ALL, T-ALL	<b>průměrný věk při dg.</b> ALL: 5.92 ± 3.3 let	<b>DXA</b> BMDFtN (g/m2) z-skóre (dle věku a pohlaví)	<b>3 měření</b> 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) <b>BMD z-skóre T-ALL vs. B-ALL.</b> 1.měření: p=NS 2. měření (-1,63 vs. -0,697): p=0,002 3.měření (-1,20 vs. -0,458): p=0,05
<b>Orgel, 2016</b> Kalifornie, USA	ALL	<b>věk:</b> 10-21 let	<b>DXA</b> aBMD <b>QCT</b> BMDLs (mg/cm3), střední část tibia a femuru	<b>2 měření</b> 1.měření: začátek léčby 2.měření: konec indukční fáze (den 28- 35)	<b>QCT:</b> <b>1.měření: (ALL vs. zdravá kontrolní skupina)</b> žádné signifikantní rozdíly v BMD trabekulární a kortikální kosti průměrná dřevová denzita (mg/cm3): p<0,001 <b>1.měření vs. 2.měření (p-hodnoty)</b> trabekulární vBMD (mg/cm3): p<0,001 kortikální plocha tibia (mm2): p=0,004 průměrná kortikální tloušťka tibia (mm): p<0,001 plocha dřevového kanálu (mm2): p=0,004 průměrná kortikální tloušťka (mm, tibia): p<0,001 medullary canal area (mm2, tibia): p=0,004
<b>Kaushik, 2009</b> Indie	ALL	<b>průměrný věk</b> 5.5±3,0	<b>QCT</b> BMDLs (mg/cm3) Z-skóre, T- skóre	<b>2 měření</b> 1.měření: dg. ALL 2.měření: po 6m léčby	<b>BMD (z-skóre):</b> dg.ALL vs. 6m: p=0,0002
<b>den Hoed, 2015</b> Nizozemsko	ALL	4-18 let	<b>DXA</b> BMDTtB, BMDLs	<b>4 měření</b> 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 BMDTtB: p<0,01



<b>Cummings, 2015</b> Kanada	ALL	/	<b>DXA</b> BMDLS z-skóre	<b>1 měření:</b> 30 dní od zahájení léčby	BMD (z-skóre) ALL vs. kontrolní zdravá skupina (p<0,001)
<b>Rayar, 2012</b> Kanada	ALL	věk při dg.ALL <10 let n=107 > 10 let n=17 (n=83 SR, n=40 HR)	<b>DXA</b> 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
<b>Winkel, 2014a</b> Nizozemsko	ALL	/	<b>DXA</b> BMDLS (SDS; z-skóre)	<b>4 měření</b> 1.měření: dg.ALL 2.měření: týden 32 3.měření: po 2 letech (dokončení léčby) 4.měření: po 3 letech (1rok od dokončení léčby)	<b>1.měření:</b> ALL pacienti vs. kontrolní zdravá skupina BMDLS: p<0,001) <b>BMDLS během léčby:</b> 8m (-1,10 SDS, p<0,001), 24m (-1,27 SDS, p<0,001), 36m (-0,95 SDS, p<0,001) <b>během prvních 8m léčby:</b> BMD stabilní ( $\Delta$ BMD=-0,001 SDS, p=0,98) <b>udržovací fáze:</b> signifikantní pokles BMD ( $\Delta$ BMD=-0,166 SDS, p<0,01) <b>po ukončení léčby:</b> zlepšení BMD ( $\Delta$ BMD=+0,32 SDS, p<0,001)
<b>Winkel, 2010</b> Nizozemsko	ALL	/	<b>DXA</b> BMDT <sub>TB</sub> , BMDLS (SDS pro daný věk a pohlaví)	<b>5 měření</b> 1.měření: dg.ALL 2.měření týden 32 3.měření: 2 roky (dokončení léčby) 4.měření 1 rok po ukončení léčby	<b>BMD (dg.ALL):</b> ALL vs. kontrolní zdravá kohorta BMDT <sub>TB</sub> : bez rozdílu BMDLS: p<0,01 BMD (po korekci velikosti kosti): p=0,25 <b>BMD (během léčby):</b> 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
<b>Cox, 2018</b> Texas, USA	ALL	4–18,99 let intervennční skupina vs.skupina s obvyklou péčí	<b>DXA</b> BMDLS z-skóre	<b>2 měření</b> 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)
<b>Lee, 2013</b> Korea	ALL, NHL	průměrný věk při dg.ALL: 8,7 let	<b>DXA</b> BMDLS (mg/cm <sup>2</sup> ) z-skóre	<b>2 měření</b>	<b>BMD (z-skóre, mg/cm<sup>2</sup>)</b> itervenční skupina (léčba pamidronátem): p<0,001; p<0,001 kontrolní skupina (bez léčby): p=0,243; 0,768 <b>průměrné hodnoty zvýšení BMDLS (mg/cm<sup>2</sup>/ měsíc) a BMD z-skóre (z-skóre/měsíc):</b> itervenční vs. kontrolní skupina: p<0,001; p<0,001
<b>Hartman, 2009</b> Nizozemsko	ALL	itervenční skupina vs. zdravá kontrolní skupina průměrný věk v době dg.ALL itervenční skupina: 5,3 let kontrolní skupina: 6,3 let	<b>DXA</b> BMDT <sub>TB</sub> , BMDLS	<b>5 měření</b> 1.měření: dg.ALL 2.měření týden 32 3.měření: 2 roky (dokončení léčby) 4.měření 1 rok po ukončení léčby	<b>1.měření (dg.ALL): itervenční vs. kontrolní skupina</b> BMDT <sub>TB</sub> : (-0,10 SDS vs. -0,18 SDS, p=0,87) BMDLS (-0,42 SDS vs. -0,96 SDS, p=0,22) <b>BMDT<sub>TB</sub> (1. měření vs. 3.měření)</b> BMDT <sub>TB</sub> : (itervenční sk.: $\Delta$ BMD=-0,75 SDS, p=0,03; kontrolní sk.: $\Delta$ BMD=-0,96 SDS, p=0,003) <b>pokles BMDT<sub>TB</sub>:</b> bez rozdílu mezi skupinami (p=0,65) <b>1 rok po ukončení léčby:</b> navrácení BMDT <sub>TB</sub> : itervenční sk.(p=0,004), kontrolní sk.(p=0,002) <b>navrácení BMDT<sub>TB</sub>:</b> bez rozdílu mezi skupinami (p=0,70) <b>BMDLS: itervenční vs. kontrolní skupina</b> p=0,69; p=0,90 <b>BMDLS (1 rok po ukončení léčby)</b> 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 <sub>TB</sub> (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)					