

**Fakulta tělesné výchovy a sportu Univerzity Karlovy v Praze**

**Autoreferát disertační práce**

**Pozdní následky onkologické léčby Hodgkinovy  
choroby z hlediska respirační mechaniky**

**Mgr. Michaela Málková**

**Praha, prosinec 2008**

**Bibliografická identifikace práce**

**Název práce:** Pozdní následky onkologické léčby Hodgkinovy choroby  
z hlediska respirační mechaniky

**Obor:** Kinantropologie

**Školitel:** Doc. MUDr. František Věle, CSc.

**Autor:** Mgr. Michaela Málková

**Datum interní obhajoby :**

**Oponenti disertační práce:**

.....  
.....

**Termín veřejné obhajoby disertace:**

.....

**Předseda komise pro obhajobu:**

.....

Doktorská práce představuje původní rukopis, s jehož kompletním textem se lze seznámit  
v Ústřední tělovýchovné knihovně FTVS UK Praha, José Martího 31, Praha 6.

## **Abstrakt**

Morbus Hodgkin (MH) je maligním onemocněním lymfo-retikulárního systému, hlavně u dětí. V současnosti je úspěšnost léčby kolem 90%, dochází však k pozdním následkům vlivem chirurgického zásahu, radioterapie a chemoterapie. Velmi častými problémy jsou vadné držení těla a respirační obtíže. Disertační práce se zabývá možnostmi zlepšit tyto pozdní následky pomocí rehabilitace.

Práce se skládá ze tří studií. První z nich představuje průřezovou studii, která hodnotí soubor 347 pacientů, kteří prošli v letech 1980-1999 léčením ve FN Motol. Údaje pro tuto průřezovou studii byly získány z chorobopisů pacientů. Všichni tito pacienti v remisi MH byli pozváni ke komplexnímu vyšetření. Výsledky tohoto vyšetření posloužily ke korelační studii, která zahrnovala 130 pacientů a představuje druhou část disertační práce. Byla zkoumána souvislost mezi spirometrickými a rehabilitačními parametry. Konečně třetí část disertační práce spočívá v provedení klinického kavaziexperimentu. Při něm bylo deset pacientů s pozdními následky hospitalizováno ve FN Motol a podrobeno intenzivnímu, cílenému týdennímu rehabilitačnímu cvičení. Jsou srovnávány vstupní a výstupní vyšetření těchto pacientů.

Byla nalezena statisticky významná korelace mezi některými spirometrickými a rehabilitačními parametry. Po týdenním cvičení bylo prokázáno statisticky významné zlepšení pohyblivosti kloubů a zkrácení svalů, avšak spirometrické parametry se zlepšily pouze mírně.

**Klíčová slova:** morbus Hodgkin, pozdní následky, rehabilitace, spirometrie, pletyzmografie

## **Abstract**

Morbus Hodgkin (MH) belongs to the oncological diseases of lymphoma-reticular system manifested mainly in childhood. The success of treatment reaches currently 90 %, however, late effects caused by the surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy are frequent. This thesis studies possibility of improvement of these late effects using physiotherapy.

The thesis consists from three parts. The first one represents cross-section study, which is based on the set of 347 patients treated in FN Motol Hospital during the years 1980-1999. Data from medical documentation were used for this study. All of these patients in remission of MH were invited for complex tests. The results of these tests are used for the correlation study covering 130 patients in the second part of the thesis. Finally, the third part of the thesis represents clinical quasi-experiment. Ten patients in remission of MH stayed one week in hospital and they received intensive targeted rehabilitation procedures. Input and output tests of these patients are compared.

Statistically significant correlation between several spirometric and rehabilitation parameters was found. Improvement of joint movements and muscle restrictions were statistically significant after one week intensive rehabilitation, however spirometric parameters improved only slightly.

**Key words:** morbus Hodgkin, late effects, rehabilitation, spirometry, pletyzmography

# 1 Úvod

Naše současné znalosti neumožňují léčit zhoubné nádory manifestované v dětství bez potenciálního závažného zásahu do vývoje organismu. Kromě přímého vlivu chirurgického zásahu, radioterapie a chemoterapie existují další, nepřímá rizika poruchy vývoje. Velmi častým problémem jsou respirační obtíže, které jsou většinou způsobené zářením, ale někdy se vyskytují i u pacientů, u kterých záření nebylo indikováno. Zkoumání možností jak ovlivnit respirační mechaniku u těchto pacientů pomocí rehabilitace jsou předmětem této disertační práce.

Hodgkinova choroba (m. Hodgkin, MH) je maligním onemocněním lymforetikulárního systému. Toto onemocnění poprvé charakterizoval v roce 1832 Thomas Hodgkin. Vyskytuje se hlavně u dětí ve školním věku do 15 let. Do té doby, než byla k dispozici specifická protinádorová léčba, umíraly během několika málo let téměř všechny děti nemocné touto chorobou. První zprávy o léčbě pomocí radioterapie jsou z roku 1950 (Koutecký, 1997). V současné době je možno vyléčit 90% nemocných dětí s touto diagnózou. Mění se strategie léčby je předmětem řady prací (např. Potter, 1999). Rozsáhlé mezinárodní studie (např. Blatt et al., 1993), které hodnotily dlouhodobý zdravotní stav pacientů v remisi po onkologické léčbě, překvapivě ukázaly vysokou incidenci pozdních následků s dominancí sekundárních malignit. Dlouhodobě po ukončení léčby zůstávají četné následky, jež zhoršují kvalitu života.

Dosud bylo o problematice rehabilitace při m.Hodgkin publikováno velmi málo prací. Přehled pozdních následků onkologické léčby u dětí lze najít uceleně v knize (Blatt et al., 1993). Rehabilitační metody používané ke zmírnění následků onkologické léčby jsou shrnuty v knize (Barkley a Bailey, 1994). V naší práci jsme se zaměřili především na možné respirační obtíže v důsledku chemoterapie a záření a na metody používané k jejich zlepšení (Máček a Smolíková, 1995). Základním východiskem pro úspěšnou rehabilitaci je pochopení kineziologie dýchání, kterou popsal Véle (1997). Pro stanovení kvantitativní úspěšnosti rehabilitační léčby se používá spirometrie, jejíž metodiku lze najít v práci (Placheta et al., 1999).

Zdravotní problémy u pacientů, kteří v dětství byly léčeni na nádorové onemocnění, lze rozdělit do tří hlavních skupin. První skupinu tvoří následky způsobené prodělanými operacemi. Ve druhé skupině jsou následky způsobené vlivem léčby na různé orgány, zejména na systém myoskeletární, kardiopulmonální, urogenitální, endokrinní a neurologický. Poslední skupinou jsou problémy sekundární malignity. Tato disertační práce se zabývá

především respiračním systémem, avšak pozdní následky je třeba studovat komplexně, protože mezi nimi existují spojitosti.

Pozdní následky Hodgkinovy choroby jsou specifické tím, že nemoc a její léčba probíhají obvykle v dětství a v dospívání, tedy v době rychlého vývoje organismu. Mladý organismus je na jedné straně schopen značné regenerace, na druhé straně je však velmi citlivý na toxicitu léčby. Pozdní následky mohou být způsobeny přímo onemocněním, avšak ještě nepříznivější vliv na řadu orgánů (např. na respirační systém) má terapie.

Vzniká proto otázka, jaká je kvalita života pacientů v dlouhodobé remisi m.Hodgkin a zvláště je důležité, zda a jak můžeme ovlivnit tuto kvalitu života pomocí rehabilitační péče. V disertační práci se budeme věnovat zvláště respirační problematice. Ta je důležitá z několika pohledů:

- a) M.Hodgkin postihuje lymfatický systém. Mediastinální uzliny, zvětšené u dvou třetin nemocných, mohou vyvolat dušnost a kašel při útlaku dýchacích cest. Dále může dojít k postižení plic, např. pohrudničním výpotkem.
- b) Při chirurgickém zásahu dochází typicky k odstranění mízních uzlin v oblasti krku a někdy též k odstranění části plic. Zároveň vzniká jizva, která může zůstat aktivní a podílí se na vadném držení těla a chybném způsobu dýchání. Dále dochází k svalové disbalanci.
- c) Léčba zářením vyvolává asymetrii ve vývoji hrudníku, mandibuly a krku. U dívek se objevuje v dospělosti asymetrie prsů, je-li zasažena zářením mléčná žláza. To způsobuje sekundárně asymetrické držení těla a následně též možné problémy s dýcháním.
- d) Chemoterapie může způsobit u dětských pacientů poruchu růstu. Zároveň způsobuje ztrátu imunity, což napomáhá vzniku různých respiračních infekcí.
- e) Zvláště agresivním způsobem léčby je transplantace kostní dřeně, při které jsou aplikovány velmi vysoké dávky cytostatik a celotělové ozařování. Ničivé dopady této léčby na krvetvorbu jsou kompenzovány transplantací kostní dřeně, jinak by došlo k úmrtí pacienta. Vysoké dávky cytostatik a záření však působí i na celou řadu dalších orgánů. V případě respiračního systému může kromě infekčních komplikací dojít i k difúznímu alveolárnímu krvácení, které vyžaduje mechanickou ventilaci a vede v 75 procentech případů k úmrtí pacienta.
- f) Mezi nejčastější pozdní následky onkologické léčby na respirační systém patří chronická pneumonitis, plicní fibróza, plicní buly, funkční nedostatečnost plic a pleurální srůsty.

Stěžejní otázkou při provádění rehabilitace u onkologických pacientů v dlouhodobé remisi je, jakou techniku a intenzitu rehabilitační péče je třeba zvolit, aby se správně reagovalo na individuální potřeby pacienta. Dále je třeba optimalizovat fyzickou zátěž pacientů, aby nedocházelo k přetěžování oslabených pacientů, ale aby bylo dosaženo dostatečného rozvoje jejich kondice a co nejvíce byla zvýšena kvalita jejich života.

Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části se zabýváme charakteristikou m. Hodgkin (kap.3), metodikou kineziologického vyšetření (kap.4), spirometrickou metodikou (kap.5) a použitými rehabilitačními technikami (kap.6). Praktická část sestává ze čtyř kapitol. V kap. 7 je popsána metodika provedeního měření. V kap. 8 až 10 jsou popsány tři studie, které se týkají zkoumané problematiky. V kap. 11 jsou získané výsledky diskutovány.

## **2 Cíle práce a hypotézy**

### **2.1 Cíl práce**

Cílem naší práce je zhodnotit respirační problémy u pacientů v dlouhodobé remisi m. Hodgkin a stanovit nejčastější příčiny a mechanismus vzniku těchto problémů.

### **2.2 Hypotézy**

**H1** Předpokládáme, že u pacientů s MH nastává změna posunlivosti a protažlivosti měkkých tkání, která brání v aktivitě svalového a kloubního systému a tím přispívá k omezení pohybu hrudníku a následně k respiračním problémům.

**H2** Očekáváme, že u vybrané testované skupiny, u které budeme provádět námi navržený rehabilitační program, bude docházet ke zlepšení držení těla a tím ovlivnění respiračního aparátu.

**H3** Důsledkem zlepšení držení těla a dýchacích stereotypů dojde ke zvětšení respiračních objemů.

**H4** Předpokládáme, že ke statisticky významnému zlepšení respiračních parametrů dojde již po jednom týdnu intenzivního cvičení.

## **3 Použitá metodologie**

### **3.1 Výzkumný soubor**

Údaje o výzkumném souboru pacientů, který je použit v této práci byly získány v rámci grantového projektu Ministerstva zdravotnictví NC/6756-3 „Pozdní následky onkologické léčby dětí a adolescentů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby“, kterého jsem se účastnila jako člen řešitelského týmu (Radvanský et al., 2003). Vzhledem k tomu, že pacienti s m.Hodgkin přežívají ve větší míře teprve od 80. let minulého století, nebylo možno dříve hodnotit pozdní následky pacientů v remisi. Z tohoto hlediska se tedy jedná o první reprezentativní soubor svého druhu u nás. Grantu se účastnil větší počet odborníků, kteří využívali jeden kompletní výzkumný soubor pro různé typy studií. V této práci zpracováváme pouze část získaných dat, která se bezprostředně týkají tématu této práce.

Vypracovali jsme kompletní databázi pacientů s diagnózou m.Hodgkin, do které jsme zařadili data po opětovné revizi všech chorobopisů, evidovaných v databázi FN Motol. Navíc jsme využívali data z Onkologické kliniky VFN. Počet zjištěných sekundárních malignit jsme porovnali s údaji registru UZIS. Celkově jsme zjistili 397 pacientů. Z tohoto souboru jsme vyřadili veškeré pacienty ze Slovenska, protože nebylo možné dostatečně rychlým a věrohodným způsobem ověřit jejich další osud, dále pacienty, kteří byli přijati na Klinikou dětské onkologie s již započatou chemoterapií z jiného pracoviště, a 6 pacientů léčených na Klinice dětské onkologie před rokem 1980, jejichž kompletní dokumentaci se nepodařilo nalézt a zrevidovat.

Takto jsme získali ke statistickému zpracování základní soubor pacientů s ověřenou dokumentací i dalším osudem. Detailní charakteristika základního souboru je uvedena v závěrečné zprávě grantového projektu NC/6756-3, Radvanský et al., (2003). Základní soubor je tedy soubor všech pacientů s diagnózou m.Hodgkin, kteří splňují následující kritéria:

- byli přijati k léčbě na Klinice dětské onkologie FN Motol v období mezi 1.1.1980 a 31.12.1999,
- byla u nich diagnostikována MH jako primární onkologické onemocnění (vylučuje se MH v podobě sekundární malignity),
- v době hospitalizace byli občany České republiky,
- nebyli předtím léčeni dle jiného léčebného schématu na jiném pracovišti.

Základní soubor zahrnuje celkem 347 pacientů, z toho 196 mužů (56,5%) a 151 žen (43,5%).

## **3.2 Typy použitých studií**

Z metodologického hlediska se práce skládá ze tří studií:

1) První z nich představuje průřezovou studii, která hodnotí soubor 347 pacientů, kteří prošli v letech 1980-1999 léčením ve FN Motol. Údaje pro tuto průřezovou studii byly získány z chorobopisů pacientů. Podařilo se získat údaje o všech pacientech ze základního souboru. Tento soubor je hodnocen z různých hledisek, které se týkají jednak výskytu MH v osmdesátých a devadesátých letech u nás, jednak způsobu léčby, kterou pacienti prošli. Průřezová studie je nezbytná pro pochopení vzniku pozdních následků a je prvním takovýmto výzkumem, provedeným v ČR.

2) Všichni pacienti v remisi MH, kteří byli v době výzkumu naživu, byli pozváni ke komplexnímu vyšetření ve FN Motol. Jednalo se o poměrně náročnou akci jak z finančního, tak z organizačního hlediska, která byla provedena v rámci výše zmiňovaného grantového projektu. Výsledky tohoto vyšetření posloužily k mnoha výzkumným pracím, které prováděl grantový tým. V této disertační práci jsou data použita ke korelační studii, která zahrnovala 130 pacientů. Touto metodou byla zkoumána souvislost mezi spirometrickými pozdními následky a parametry získanými kineziologickým rozbohem.

3) Třetí část disertační práce spočívá v provedení klinického kavaziexperimentu. Při něm bylo vybráno ze základního souboru deset pacientů, u kterých byly při spirometrických testech nalezeny závažné dýchací problémy. Tito pacienti byli hospitalizáni ve FN Motol a podrobeni intenzivnímu, cílenému týdennímu rehabilitačnímu cvičení. Jsou srovnávány vstupní a výstupní vyšetření těchto pacientů, tedy je hodnocen vliv rehabilitace na zjištěné pozdní následky.



## 4 Průřezová studie

Parametry zpracované v této kapitole byly získány pro celý základního souboru 347 pacientů z jejich chorobopisů. Jedná se proto o průřezovou studii, která ovšem pracuje s celým základním souborem. Byly zkoumány tyto parametry:

- identifikační údaje, pohlaví, výška, hmotnost;
- časové zařazení: datum stanovení diagnózy, začátku a konce léčby, případně datum relapsu a ukončení jeho léčby, datum případného úmrtí;
- klinické stádium, histopatologický typ podle hodnocení v době léčby;
- přítomnost B symptomů;
- krevní obraz, vybrané biochemické markery (ceruloplasmin, orosomukoid) a celková bílkovina v době diagnózy;
- typ léčby podle jednoho z pěti chemoterapeutických protokolů
- dávka radioterapie (RT) na jednotlivé oblasti (krk, mediastinum, břicho, inguiny)
- technika RT (1980–1993 byl používán převážně kobaltový zářič, 1994–1999 lineární urychlovač);

Věková charakteristika souboru je znázorněna v TAB. 1. Průměrný věk v době onemocnění byl 12,19 roku, léčba trvala průměrně 1,01 roku a doba od ukončení léčby byla průměrně 8,93 roku. Dá se tedy říci, že soubor reprezentuje dětské pacienty, kteří jsou v dlouhodobé remisi.

	<b>Průměr (roky)</b>	<b>Směrodatná odchylka</b>	<b>Medián (roky)</b>	<b>Rozsah (roky)</b>
Doba od ukončení léčby	8,93	5,02	9,01	0,00–20,54
Doba léčby základního onemocnění	1,01	0,64	0,75	0,22–3,65
Věk v době onemocnění	12,19	4,25	13,25	1,22–18,98
Věk v době studie nebo úmrtí	22,46	5,75	22,73	1,45–33,18

**TAB. 1:** Věková charakteristika základního souboru.

Pozdní následky mohou být do značné míry ovlivněny způsobem léčby. Proto jsme věnovali značnou pozornost přesné evidenci léčebných protokolů. V TAB. 2 je pak ukázáno,

kolik pacientů tyto léčebné protokoly podstoupilo. Většina pacientů byla léčena také ozařováním. Souhrnné údaje o radioterapii jsou v TAB. 3.

V základním souboru je 30 zemřelých pacientů. Z toho zemřelo 25 pacientů (83,3%) na progresi choroby, zbylých 5 pacientů zemřelo z jiných příčin. Relaps choroby se objevil u 16 pacientů. U dalších 2 pacientů se objevil sekundární maligní nádor. V obou případech se jednalo o papilokarcinom štítné žlázy a oba pacienti v době uzavření studie žili. Tyto údaje jsou shrnuty v TAB. 4.

<b>Protokol</b>	<b>Počet pacientů (%)</b>
Původně pouze zářen	1 (0,3%)
CVPP	132 (38,0%)
ABVD	79 (22,8%)
VAMP-VEPA	55 (15,9%)
COPP/ABVD	51 (14,7%)
DBVE-PC	29 (8,4%)

**TAB. 2:** Počet pacientů léčených jednotlivými protokoly.

<b>Oblast</b>	<b>Počet pacientů</b>	<b>Průměrná dávka [Gy]</b>	<b>Směrodatná odchylka</b>	<b>&lt;25 Gy</b>	<b>≥40Gy</b>
Krk	315	31,65	8,75	37,8%	39%
Mediastinum	246	31,96	8,18	38,3%	40,2%
Břicho	115	29,35	9,08	49,57%	27,8%
Inguiny	107	29,5	8,38	48,6%	27,1%

**TAB. 3:** Dávky záření na jednotlivé oblasti

<b>Událost</b>	<b>Četnost</b>
Úmrtí	30 (2 pacienti zemřeli úrazem nezapočítáni)
Relaps, žije	16
Sekundární maligní nádor, žije	2 (oba papilokarcinom štítné žlázy)

**TAB. 4:** Onkologické události

## Korelační studie

Z původního souboru 347 pacientů splnilo podmínku alespoň pětiletého přežití 270 pacientů, ze kterých přijalo účast na vyšetření ve FN Motol 238 pacientů (88%). Pacienti byli zařazeni do studie na základě informovaného souhlasu schváleného etickou komisí FN Motol.

Pro naši korelační studii jsme využili údaje z funkčního vyšetření plic a kineziologického rozboru. Ke kineziologickému vyšetření se nedostavili všichni pacienti, kteří do FN Motol přijeli, protože účast na vyšetření závisela na dobrovolnosti pacientů. Stejně tak i další vyšetření neproběhly u všech pacientů. V této práci zpracováváme data pro pacienty, kteří absolvovali kompletní kineziologický rozbor a zároveň spirometrické vyšetření. Těchto pacientů bylo 130. Přitom jsme zkoumali vztah jednotlivých kineziologických a spirometrických parametrů. K tomu jsme využili korelační analýzu.

To, zda je korelace dvou veličin statisticky významná nezávisí pouze na koeficientu korelace, ale také na velikosti zkoumaného souboru pacientů  $n$ . V tabulkách lze najít, že pro hladinu pravděpodobnosti 5% a soubor 130 pacientů je statisticky významný korelační koeficient, jehož absolutní hodnota je větší než 0,172. Tuto hodnotu nazýváme kritickou hodnotou Spearmanova korelačního koeficientu (Zvárová 2001).

Statisticky významné koeficienty korelace jsou v tabulce vyznačeny tučně červeně. Při hodnocení těchto výsledků však musíme mít na paměti, že hladina spolehlivosti je 5%. To znamená, že pokud by se jednalo o náhodný soubor, je pravděpodobné, že přibližně jedna dvacatina koeficientů korelace by se jevila jako statisticky významná. Z tohoto pohledu tedy výsledky ukazují pouze na velmi slabou korelaci. Nejvyšší koeficienty korelace byly nalezeny mezi obstrukcí periferních dýchacích cest a mezi vadným zvedáním hrudníku ( $r = 0.25$ ) respektive krční lordózou ( $r = 0.23$ ).

Obecně řečeno lze tedy konstatovat, že korelace spirometrických a rehabilitačních parametrů je velmi slabá. To je podle našeho názoru způsobeno tím, že každý pacient prošel specifickým vývojem, při kterém na něj působila řada faktorů.

## **5 Klinický kvaziexperiment**

U 25 pacientů vzniklo podezření na restriktivní poruchu intrapulmonálního původu, to je kombinace restriktivní poruchy a zvýšené tuhosti plic (malá tuhá plíce). Tito pacienti byli znovu dotázáni, zda by byli ochotni podstoupit týdenní hospitalizaci s intenzivní rehabilitační péčí. Tuto nabídku přijalo původně 20 pacientů, nakonec se však dostavilo pouze 10 pacientů, ostatní se omluvili nebo se již neozvali. Tito pacienti byli hospitalizováni a podrobeni intenzivnímu týdennímu rehabilitačnímu programu.

Každý z těchto 10 pacientů podstoupil komplexní vyšetření před i po absolvování týdenní rehabilitace. Jedná se tedy o klinický kvaziexperiment, kde provádíme srovnání v rámci jedné osoby (Greenhalgh, 2003). Rehabilitace byla prováděna v denním režimu klinického oddělení a sestávala z těchto procedur:

- individuální cvičení
- skupinové cvičení
- vodoléčba
- dechové cvičení

Pro statistické zhodnocení výsledků jsme proto zvolili metodu pravděpodobnostního výskytu s určením, zda je případné zlepšení statisticky významné s hladinou pravděpodobnosti 5%.

### **5.1 Vstupní a výstupní vyšetření**

Srovnáváme vstupní a výstupní výsledky rehabilitačních měření u deseti pacientů, kteří podstoupili intenzivní rehabilitaci. Kloubní rozsahy byly měřeny goniometricky metodou SFTR s použitím dvouramenného goniometru. Vyšetřeny byly aktivní i pasivní pohyby ramenního kloubu (flexe, extenze, abdukce, horizontální addukce, extenze v abdukci, zevní a vnitřní rotace) a krční páteř (flexe, extenze, laterální flexe a rotace). Rozsah pohybů byl hodnocen podle Jandy a Pavlů (1993).

Vyšetření zkrácených svalů v oblasti ramenních pletenců probíhalo podle testů dle Jandy (1996). Vyšetření se týkalo těchto svalů s tendencí ke zkrácení: m. pectoralis major a minor, m. levator scapulae, m. trapezius (horní část), m. sternocleidomastoideus.

Vyšetření stoje probíhalo z frontální a sagitální roviny dle Lewita, 1990. Z frontální roviny byl v pohledu zezadu hodnocena oblast ramenních pletenců a krku a to postavení lopatek, tvar a asymetrie hrudníku, kantura horní části m. trapezius, postavení ramen a oblast šíje. V pohledu zepředu byla hodnocena přední axilární řasa, postavení prsních bradavek,

oblast šíje, symetrie horní části m. trapezius a poměr mezi m. sternocleidomastoideem a hlubokými flexory šíje a tvar a symetrie hrudníku. Ze sagitální roviny bylo zaznamenáváno držení hlavy, měření krční lordózy pomocí olovnice, tvar hrudníku, hrudní kyfóza, postavení ramen ve smyslu protrakce. Zároveň bylo provedeno palpační vyšetření svalů v oblasti pletenců ramenních a krku, kde byly hledány bolestivé body a zvýšené svalové napětí u mm. scaleni. Byl také určován typ dýchání. Součástí vyšetření byl subjektivní orientační test osobní spokojenosti a motivace.

## **5.2 Výsledky**

Vyšetřovaný soubor v této studii (klinickém kvaziexperimentu) zahrnuje 10 pacientů s výraznými respiračními problémy. Ve skupině bylo 7 mužů a 3 ženy ve věkovém rozmezí 13 až 30 let, průměrný věk byl 24.8 let. U všech těchto pacientů bylo při kineziologickém vyšetření prokázáno svalové zkrácení v oblasti pletence ramenního a krku. Před vlastním provedením experimentu byly svaly palpačně vyšetřeny.

U celého souboru pacientů probíhala intenzivní týdenní rehabilitace, která obsahovala individuální cvičení (měkké techniky, mobilizace, ovlivnění hlubokého stabilizačního systému, skupinové cvičení, korekce držení těla a nácvik ADL, dechová rehabilitace, skupinové cvičení v bazénu a vířivka). Při stanovení přesného programu rehabilitační péče jsme přihlíželi k individuálním potřebám pacienta, které byly stanoveny především na základě kineziologického rozboru. Při rehabilitačním cvičení jsme museli zohlednit, zda se u pacienta nachází převaha poruch na pravé nebo levé straně, zda jsou poruchy lokalizovány převážně na trupu nebo na horních končetinách. Bylo třeba zvážit, do jaké míry je vhodné do pohybového aparátu zasáhnout, kde určitá omezení plní svoji funkci a pacient je kompenzován.

Nejvíce jsme uplatnili měkké techniky, mobilizace, mobilizace žeber dle Mojžišové, nespecifické facilitace, tak jak je popsala Hermachová, (1999), nácvik sedu dle Brüggera a dechová cvičení, nácvik zapojení hlubokého stabilizačního systému, cvičení na míčích. Z vodoléčby jsme využili perličkové koupele a skupinové cvičení v bazénu. V závěru vyšetření byla doporučena pacientům individuálně vybraná cvičení a návod k přenesení vzpřímeného držení těla do činností všedního dne a sportu.

Vyšetření zkrácení svalů bylo provedeno jednak na začátku a jednak na konci intenzivní týdenní rehabilitace. Statisticky významné zlepšení s hladinou pravděpodobnosti 5% nebo nižší bylo zjištěno ve všech sledovaných parametrech.

Goniometrické vyšetření ramenního kloubu před a po rehabilitačním pobytu ukázalo, že zlepšení naměřených hodnot je statisticky významné ve všech parametrech kromě horizontální addukce. Výsledky goniometrického měření v oblasti krční páteře vykazují statisticky významné zlepšení ve všech parametrech.

Změna hodnoty obvodu hrudníku před a po rehabilitačním pobytu je statisticky významná pouze v případě maximálního nádechu, kde se obvod zvýšil v průměru přibližně o 2 cm.

Nejčastěji oslabeným svalem při vstupním vyšetření byl *m. scapulae*, časté zkrácení se vyskytuje též u *m. trapezius*. Tyto svaly mají významnou roli při dýchání. Jejich ovlivněním je možné zlepšit dechové funkce. Pomocí výše uvedených metod se po týdenní intenzivní rehabilitaci podařilo *m. scapulae* významně zlepšit u většiny pacientů. Dalším svalem u kterého došlo ke zlepšení byl *m. pectorali major*. Goniometrické měření prokázalo průměrné zlepšení všech rozsahů měřených parametrů.

Srovnáním naměřených hodnot před a po týdenní rehabilitaci se ukázalo, že vitální kapacita plic  $VC_{EX}$  stoupla o 4.2% ( $p < 0.01$ ), a poměr ITGV/TLC se také statisticky významně zlepšil ( $p < 0.04$ ). Změny ostatních parametrů byly shledány statisticky nevýznamnými.

## 6 Diskuse

Statistické zpracování výsledků se týká tří různých souborů dat o pacientech s MH, které byly zpracovány třemi různými studii.

První soubor dat představuje údaje získané z chorobopisů všech pacientů s MH, kteří se léčili ve FN Motol v letech 1980 až 1999. Průměrná doba od ukončení léčby byla přibližně 9 let a tedy byla mnohem delší než průměrná doba léčby, která činila přibližně 1 rok. Všichni pacienti byli mladší než 34 let. Vzhledem k věku pacientů je tedy možno hodnotit pouze to, zda onemocnění nezanechalo pozdní následky v době dospívání, avšak není jasné, zda se nějaké další problémy neobjeví při stárnutí organismu ve vyšším věku. Nelze také zatím zjistit, zda onemocnění v dětství bude mít vliv na průměrný věk dožití.

Nejčastěji používaným léčebným protokolem byl CVPP včetně vmezeřené radioterapie, který byl použit u 38 % pacientů. Protokol CVPP se používal v letech 1980 až 1989. U těchto pacientů je tedy možno sledovat pozdní následky s největším časovým odstupem od vyléčení nemoci. Na vývoj svalstva i jiných orgánů v dětském věku mají velký vliv dávky záření na jednotlivé oblasti. Poměrně značná část pacientů bylo vystaveno dávce větší než 40Gy v oblasti krku (39%) a mediastinu (40%). Jak uvidíme dále, tyto dávky záření mají značný vliv na vývoj dýchacích svalů a následně i na spirometrické parametry. Léčba MH byla poměrně úspěšná. Pouze 30 pacientů (8,6%) na následky nemoci zemřelo. To je úspěšnost plně srovnatelná s jinými vyspělými státy, např. Kanadou (viz. Doyle et al., 1990).

Druhou použitou metodou je korelační studie mezi spirometrickými a kineziologickými parametry u pacientů, kteří se dostavili k vyšetření ve FN Motol (130 pacientů). Ukázalo se, že existuje statisticky významná (i když slabá) korelace mezi některými parametry. Nejvýraznější vliv na dýchací funkce má zvedání hrudníku, které souvisí s obstrukcemi centrálních i periferních dýchacích cest a rovněž s restrikcí plic. Na alespoň jeden dýchací parametr má dále vliv přílišná tuhost dolní části hrudní páteře, pokles hrudníku, kulatá záda, krční lordóza a zkrácení mm. scaleni a m. trapezius. Tato statistika nám napovídá, na které odchylky se máme zaměřit při rehabilitačním cvičení, pokud chceme zlepšit spirometrické parametry.

U 25 pacientů byla zjištěna restriktivní porucha intrapulmonálního původu, to je kombinace restriktivní poruchy a zvýšené tuhosti plic. Při zkoumání chorobopisů těchto 25 pacientů se prokázalo, že většina z nich byla léčena protokolem ABVD (14 pacientů, tj. 56%), ačkoliv v základním souboru bylo ABVD použito pouze u 22.8% pacientů. Pravděpodobnou příčinou těchto následků je účinek bleomycinu, který způsobuje fibrózu plic a kardiomyopatii,

jak popsali Leventhal a Donaldson (1989). Dále bylo zjištěno, že 19 pacientů (tj. 76%) bylo zářeno dávkou větší než 40 Gy v oblasti krku (oproti 39% pacientů v základním souboru). Pravděpodobným mechanismem vzniku těchto následků je poškození měkkých tkání v důsledku záření a jizvy. Vznikají svalové dysbalance, které mohou vést k neefektivnímu svalovému stereotypu dýchání. Dochází ke zkrácení mm. scaleni, které způsobuje omezení dýchání v oblasti horního hrudního kvadrantu, na což se navazují blokády žeber a přetížení m. sternocleidomastoideu a horní části m. trapezius. Poruchy se často řetězí a vadný stereotyp dýchání může vést až k omezenému pohybu bránice.

Konečně třetím typem studie byl klinický kvaziexperiment, při kterém jsme testovali, zda intenzivní týdenní rehabilitace zlepší kineziologické a spirometrické parametry. Pro tento pokus, který tvoří těžiště naší práce, bylo vybráno 10 pacientů s restriktivní poruchou plic. V souboru těchto pacientů bylo 7 mužů a 3 ženy ve věkovém rozmezí 13 až 30 let, jednalo se tedy o značně heterogenní soubor. V celém souboru bylo mnoho odlišných faktorů, pacienti v souboru se lišili typem chemoterapie, typem záření, dávkou záření, povoláním, vzděláním, atd. Společným znakem bylo, že všichni pacienti měli jizvu v oblasti krku. Naše výsledky ukazují, že po intenzivním týdenním cvičení se zlepšily patologické nálezy v oblasti pletence ramenního a krku u všech pacientů. Našli jsme rovněž souvislost mezi cvičením a zvětšením PFT. Bylo prováděno vstupní a výstupní goniometrické měření pasivního a aktivního rozsahu ramenního kloubu a krční páteře. Po týdenní rehabilitaci bylo zjištěno zvětšení mobility kloubů v oblasti ramene, krku a hrudníku. Vlivem uvolnění zkrácených svalů došlo ke zvětšení rozsahu pohybu, které mělo pozitivní vliv na plicní objemy. Objektívni nálezy korespondují se subjektivními pocity pacientů, kteří pociťovali značné zlepšení a získávali motivaci pro další cvičení. Toto subjektivní hodnocení bylo zjišťováno pomocí anamnesticky řízeného dotazníku, který vyplňovali všichni vyšetřovaní pacienti a deset vybraných pacientů jej vyplňovalo před i po absolvování týdenní rehabilitace.

Zvětšení objemu hrudníku bylo zjištěno pouze při maximálním nádechu (zvětšení o 2,1 cm). Tato změna zřejmě odráží schopnost více „roztáhnout hrudník“ během dýchacího manévru. To je důležité zvláště pro dosažení vyšší hodnoty vitální kapacity plic.

Výsledky subjektivního hodnocení pacientů a jejich motivace pro cvičení ukázaly značné zlepšení po rehabilitaci v průměru o 3.3 pro fyzickou kondici a 3.1 pro motivaci ke cvičení při použití škály od -5 do +5. Toto zlepšení není nijak překvapivé a je přirozeným důsledkem psychického působení při intenzivní rehabilitaci. Pacienti věnovali cvičení značné úsilí (týdenní hospitalizace) a proto mají tendenci hodnotit vliv cvičení optimisticky. Je však velmi důležité, že tento intenzivní kurz se stává počátečním impulsem pro dlouhodobé



samostatné cvičení pacientů, které může jedině přinést trvalé zlepšení. V tomto smyslu také byli všichni pacienti instruováni.

Nejvýznamnější změnou při vstupním a výstupním vyšetření respiračních parametrů bylo zvýšení vitální kapacity při usilovném výdechu  $VC_{EX}$ , která stoupla o 4.2 % ( $P < 0.01$ ) a snížení poměru ITGV/TLC o 5.5% ( $P < 0.04$ ). Protože velikost plic se nezměnila (viz parametr TLC) obě tyto změny představují významné zlepšení funkce plic. Zlepšení kloubní pohyblivosti je výsledkem cílené rehabilitace.

### **Cíl práce**

Cílem práce bylo zhodnotit respirační problémy u pacientů v dlouhodobé remisi MH a stanovit nejčastější příčiny jejich problémů.

Na základě výše uvedených dat je možno konstatovat, že respirační problémy jsou diagnostikovány pouze v menší míře a nejsou hlavním pozdním následkem. Vyšetření plicních funkcí u velkého souboru 153 pacientů prokázalo, že velká většina z nich nepocítovala žádné respirační problémy. A to i přesto, že objektivní měření ukázalo menší průměrnou velikost plic (podle parametru celkové plicní kapacity, TLC činila 93% referenčních hodnot) a kineziologický rozbor identifikoval řadu dysbalancí. Při individuálním hodnocení bylo u 25 pacientů vysloveno podezření na restriktivní poruchu intrapulmonálního původu (t.j. kombinace restriktivní porucha a zvýšená tuhost plic, čili malé a tuhé plíce).

Nejčastější příčinou respiračních problémů jako pozdních následků léčby byly shledány změny na kůži (jizva) po chirurgickém zákroku a po radioterapii a svalová dysbalance pacientů.

### **Odpovědi na vědecké otázky**

Na vědecké otázky, které jsme si položili na začátku naší práce lze odpovědět následovně:

- 1) Respirační pozdní následky se projevují u pacientů s MH pouze v malé míře.
- 2) Vadné držení těla se však vyskytuje velmi často a koreluje pouze velmi slabě s respiračními problémy.
- 3) Tyto obtíže lze efektivně korigovat intenzivním a vhodným rehabilitačním cvičením. K měřitelnému zlepšení došlo již po týdenní intenzivní rehabilitaci.

### **Potvrzení hypotéz**

**H1** Při vyšetření souboru pacientů se prokázalo, že měkké tkáně mají značný význam pro pohyb člověka a dojde-li k jejich poruše aktivní jizvou nebo neposunlivou fascií, vznikají funkční poruchy, které mohou vést k bolestivým stavům. Goniometrické měření potvrdilo zlepšení kloubních rozsahů po rehabilitaci (viz Tab.10 a 11). H1 se tedy potvrdila.

**H2** U vybrané testované skupiny deseti pacientů (viz kap. 7.4) došlo při intenzivním cvičení ke zlepšení držení těla a v jeho důsledku také ke zvětšení objemu hrudníku při maximálním nádechu. Toto zlepšení bylo zjištěno na základě opakovaného vyšetření a opakovaným měřením obvodu hrudníku (viz Tab.12). H2 se tedy také potvrdila.

**H3** Zlepšením držení těla a dýchacích stereotypů došlo statisticky významně ke zvětšení dvou respiračních objemů – výdechové vitální kapacita plic a poměru ITGV ku TLC (viz Tab.14). H3 proto můžeme považovat za potvrzenou.

**H4** K viditelným pokrokům došlo již po jednom týdnu intenzivního cvičení, při kterém se pacienti věnovali rehabilitaci průměrně 5 hodin denně. Podstatně se zlepšily goniometrické parametry, avšak spirometrické parametry se zlepšily pouze mírně. Pro udržení a další možné zlepšení je třeba mnohem delší pravidelné cvičení. V tomto smyslu se hypotéza H4 nepotvrdila.

## **7 Závěr**

Výzkum souboru pacientů v remisi m. Hodgkin ukázal, že většina z nich žije kvalitní život a subjektivně nevnímá pozdní následky, způsobené léčbou. Je to dáno především tím, že nemoc propukla v dětském věku a mladý organismus se vyrovnal s následky léčby. Vzhledem k tomu, že většina pacientů si jen málo pamatuje stav před onemocněním, považuje svůj současný stav za normální a nesnaží se jej příliš usilovně změnit. Objektivní měření však ukázala, že existují pozdní následky, které kromě jiného zvyšují nebezpečí dechových obtíží. U několika pacientů s výraznými respiračními problémy byla nalezena příčina i mechanismus jejich vzniku: Radioterapie v oblasti krku zpomaluje vývoj svaloviny, zvláště m. sternocleidomastoideus a m. trapezius. V pozdějším věku dochází k jejich zkrácení. Následně pak je alterována vlastní mechanika dýchání a samozřejmě i snížení plicních objemů, zvláště VC<sub>EX</sub> a TLC. Časté také jsou další průvodní respirační obtíže včetně dušnosti, tachypnoe, stridoru a podobně. Právě pro tyto pozdní následky jsou proto optimální léčebné protokoly bez radioterapie, které se v poslední době začínají uplatňovat.

Komplexní rehabilitace při onkologické léčbě dětí a adolescentů byla shledána velmi důležitou. Již týdenní cílená intenzivní rehabilitační terapie měla statisticky významný vliv na zlepšení téměř všech rehabilitačních parametrů. Spirometrické ukazatele se však změnily podstatně méně. Ke statisticky významnému zlepšení došlo pouze u dvou spirometrických parametrů - VC<sub>EX</sub> a ITGV/TLC. K výraznějšímu zlepšení plicní funkce by bylo zřejmě třeba mnohem delší rehabilitace.

Výraznější zařazení rehabilitačních metod do rutinních léčebných postupů by mohlo v blízké budoucnosti přispět k dalšímu zlepšení komplexnosti a adresnosti léčebné strategie a následné péče o zvyšující se počet pacientů, kteří byli v mládí léčeni pro Hodgkinovu chorobu. Smyslem onkologické léčby není jen bezprostřední záchrana života, ale též jeho navrácení k plnohodnotnému životu. Exaktně zvolená a indikovaná, přesně prováděná rehabilitační terapie, včetně vedení ke zdravému a stavu odpovídajícímu způsobu života, je významnou součástí léčby.

## Literatura

- BARKLEY, S. – BAILEY, S. Rehabilitation in the Child with Cancer. In: *Neoplastic Diseases of Childhood* (Ed. C. Pochedly). Switzerland: Harwood Academic Publishers, 1994.
- BLATT, J. – BLEYER, W.A. – COPELAND, D.R. Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. In: *Pediatric Oncology* (ed. Pizzo, P.A. - Poplack, D.G.). Philadelphia: J.B. Lippincott company, 1993, s. 1079–1090.
- DONALDSON, S. S. – KAPLAN, H. S. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep*, 1982, vol. 66(4), s. 977–989.
- GREENHALGH, T. *Jak pracovat s vědeckou publikací*. Grada 2003. 208 s.
- HERMACHOVÁ, H. O svalovém napětí a jeho ovlivnění ve fyzioterapii. *Rehab. fyz. Lék.*, 1999, vol. 3, s. 108–110.
- KOUTECKÝ, J. *Nádorová onemocnění dětí a mladistvých*. Praha: Karolinum, 1997, 220 s.
- LEVENTHAL, B.G. – SHEARER, P.D. Recognizing and Managing the Late Effects of Cancer Treatment. *Oncology*, 1989, vol.3, no.5, s. 73–83.
- LEWIT, K. *Manipulační léčba v rámci léčebné rehabilitace*. Nakladatelství dopravy a spojů. Praha, 1990.
- MÁČEK, M. – SMOLÍKOVÁ, L. *Pohybová léčba u plicních chorob*. Praha: Victoria Publishing, 1995.
- MÁLKOVÁ, M. – KOUTECKÝ, J. – RADVANSKÝ, J. Nejčastější dlouhodobé odchylky od normy v oblasti muskuloskeletálního systému u pacientů v dlouhodobé remisi nádorových onemocnění manifestovaných v dětství či adolescenci. *Čes.-slov. Pediat.* 2002, roč. 57, č.9, s. 493–498.
- PLACHETA, Z. – SIEGELOVÁ, J. – ŠTEJFA, M. *Zátěžová diagnostika v ambulantní a klinické praxi*. Praha: Grada, 1999.
- POTTER, R. Paediatric update: Paediatric Hodgkin's Disease. *Eur.J.Cancer*, 1999, vol. 35, s. 1466–1476.
- RADVANSKÝ J. - RADVANSKÁ J. - VLČEK P. - MÁLKOVÁ M. - ŠAFÁŘOVÁ M. - MORAVCOVÁ Z. *Pozdní následky onkologické léčby dětí a adolescentů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby*. Závěrečná zpráva projektu NC/6756-3. FN Motol, 2003.
- RADVANSKÝ, J. – RADVANSKÁ, J. – SLABÝ, K. – WEINREB, M. – HLADÍKOVÁ, M., KOUTECKÝ, J. – MÁLKOVÁ, M. – ŠAFÁŘOVÁ, M. – ŠULC, J. – MAREK, J. – VLČEK, P. – ECKSCHLAGER, T. – MORAVCOVÁ, I. – PRŮŠA, R.: Pozdní následky Hodgkinovy choroby a její léčby u pacientů léčených v letech 1980 - 1999 na klinice dětské onkologie UK 2.LF a FNM. *Klinická onkologie*, 2004, roč. 17, s. 131–135.
- ŠULC, J. – MÁLKOVÁ, M. – SMOLÍKOVÁ, L. – SLABÝ, K. – RADVANSKÝ, J. RADVANSKÁ, J. – ŠAFÁŘOVÁ, M. – VÉLE, F. – HLADÍKOVÁ, M. – ONDRUSZOVÁ, L. – KOLÁŘ, P. Effect of serial physiotherapy in patients long-term in remission of Hodgkin's disease. *Advances in Physiotherapy*, submitted.
- VÉLE, F. *Kineziologie pro klinickou praxi*. Praha: Grada Avicenum, 1997, 272 s.
- ZVÁROVÁ, J. *Základy statistiky pro biomedicínské obory*. 1. vyd., Praha: Karolinum, 2001. 218 s. ISBN 80-7184-786-0.