

Výsledky pilotního projektu rekondičního tréninku u pacientů s hematologickými malignitami

Janíková A.¹, Hadrabová M.¹, Hrnčířiková I.², Stejskal P.², Svobodová Z.², Malá A.², Dovrtělová L.², Šťastná J.¹, Kapounková K.², Mayer J.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno

²Katedra podpory zdraví Fakulty sportovních studií Masarykovy univerzity Brno

Transfuzní Hematol. dnes, 24, 2018, No. 1, p. 37-45

SOUHRN

Východiska: Přežití pacientů s hematologickými malignitami je stále lepší, avšak u mnohých pacientů v remisi přetrvává dlouhodobý pocit nevykonnosti a „nemoci“, který pramení z dekondice. Cílem našeho projektu bylo ověřit v praxi proveditelnost, bezpečnost a účinnost řízeného tréninku.

Metody: Pacienti byli měřeni ve třech časových bodech: před zahájením onkologické léčby, po jejím ukončení (v remisi) a po sledování či intervenčním pohybovém programu (IPP; trvání tři měsíce, frekvence 3krát týdně, délka lekce 60 minut). Sledované parametry zahrnovaly tělesné složení, aerobní výkon (maximální spotřeba kyslíku %VO₂max/kg), sympatovagální rovnováhu (celkové skóre) a svalovou sílu horních končetin (hand grip). Měření také sloužilo k optimalizaci tréninkové zátěže.

Výsledky: V období 2012–2016 bylo celkem změřeno 101 pacientů; 61 bylo po léčbě jen sledováno a 40 pacientů bylo zařazeno do IPP (36/40 dokončilo IPP podle plánu, docházka 80%). V průběhu léčby došlo k významnému zhoršení sympatovagální rovnováhy ($p = 0,04$) a nevýznamnému snížení aerobní vykonnosti ($p = 0,18$). Ve skupině IPP došlo k významnému zvýšení aerobního výkonu ($p = 0,001$) a rovněž ke zlepšení sympatovagální rovnováhy ($p = 0,02$). Ve skupině sledovaných jsme pozorovali pouze nárůst body mass indexu ($p = 0,01$).

Závěr: Výsledky ukazují dobrou toleranci, proveditelnosti i účinnost IPP u pacientů v remisi hematologické malignity. Porucha sympatovagální rovnováhy se jeví jako klíčová a lze ji efektivně reparovat fyzickým tréninkem.

KLÍČOVÁ SLOVA

fyzická aktivita – lymfom – leukemie – podpůrná léčba

SUMMARY

Janíková A., Hadrabová M., Hrnčířiková I., Stejskal P., Svobodová Z., Malá A., Dovrtělová L., Šťastná J., Kapounková K., Mayer J.

Results of a pilot project: reconditioning training in patients with haematological malignancies

Premises: The survival of patients suffering from haematological malignancies continues to improve. However, many patients in remission feel “ill” and in “poor shape” for a long time after successful treatment, a feeling triggered by decondition. The aim of our project was to verify in practice the feasibility, safety and efficacy of a structured training program.

Methods: Patients were assessed at three time points: before starting oncological treatment, upon finishing it (in remission) and after follow-up or after an interventional physical training program (IPP; duration of three months, frequency of 3 x weekly, duration of each session 60 minutes). The parameters studied included physical composition, aerobic capacity (maximum oxygen consumption %VO₂max/kg), sympathetic-vagal equilibrium (total score) and the muscular strength of the upper limbs (hand grip). These measurements also helped optimise the training load.

Results: A total of 101 patients were assessed in the period from 2012 to 2016. Of these, 61 were only followed after treatment and 40 were included in the IPP (36/40 finished the IPP according to plan, 80% attendance). Significant deterioration of sympathetic-vagal equilibrium was noted during treatment ($p = 0.04$) as was a non-significant decrease in aerobic capacity ($p = 0.18$). In the IPP group, there was a significant increase in aerobic capacity ($p = 0.001$) as well as an improvement in sympathetic-vagal equilibrium ($p = 0.02$). In the group of patients who were only followed, we observed an increase in the body mass index ($p = 0.01$).

Conclusion: These results demonstrate the good tolerance, feasibility and efficacy of IPP in patients in remission of their haemato-oncological disease. The disorder of sympathetic-vagal equilibrium appears to be crucial and may be effectively repaired using physical training.

KEY WORDS

physical activity – lymphoma – leukaemia – supportive care

ÚVOD

Léčebné výsledky u hematologických malignit jsou v posledních třech dekádách dramaticky lepší než kdykoli dříve. Pětileté přežití se uvádí nyní asi 67 % pro pacienty s ne Hodgkinovými lymfomy (NHL), přičemž u indolentního folikulárního lymfomu lze očekávat pětileté přežití až kolem 87 %, pro Hodgkinovy lymfomy je to 85 % [1, 2]. U chronických leukemií (především u chronické myeloidní a chronické lymfocytární leukemie) je situace stran dlouhodobého přežití velmi podobná, pětileté přežití se nyní pohybuje přes 90 %, respektive 80 % [3–5].

Nicméně i pacienti, kteří jsou pokládáni za vyléčené, trpí velmi často i po léta únavou, celkovou nevykonností a pocitu nemoci, které úzce souvisí s uplatněním na trhu práce a plněním sociálních funkcí [6, 7]. Únava vede často pacienty k tělesnému šetření a inaktivitě, čímž se dále stupňuje nevykonnost (= de kondice), která dále prohlubuje pocitu únavy a nemoci. Většina pacientů po onkologické léčbě stráví méně než 1 % bdělého času denně (< 10 minut) zátěží středního a vysokého stupně [8, 9]. Uvádí se například, že kolem 60 % pacientů ještě 3 roky po ukončení vysokodávkované chemoterapie popisuje sníženou výkonnost ve zvedání břemene a chůzi na delší vzdálenost [10]. Naopak podle velkých onkologických studií u pacientek s karcinomem prsu a pacientů s kolorektálním karcinomem byl pozorován blahodárný vliv pohybové aktivity nejen na kvalitu života, zvýšení tělesné kondice, ale byl patrný efekt dokonce na prodloužení přežití a přežití bez návratu nemoci [11–14].

Nádorové onemocnění samo o sobě nebo v kombinaci s léčbou (zpravidla chemoterapií, kortikoidy, ale i biologickou léčbou apod.) vede nejen ke svalové atrofii, ale také k tzv. sympatovagální (vegetativní) nerovnováze [15–17]. Jejimi projevy jsou pocitu na omdlení, slabost (= únava), točení hlavy, palpitace, vnitřní napětí, poruchy spánku apod. Rovněž se předpokládá, že antracykliny indukovaná dysfunkce levé komory je spojena s časnými změnami v sympatovagální rovnováze a posunem směrem k převaze sympatiku [17]. Porucha sympatovagální rovnováhy je považována za nezávislý prediktor náhlé smrti [18–20]. Variabilita

srdční frekvence, která odráží sympatovagální rovnováhu a autonomní kardiovaskulární kontrolu, je sledovaným parametrem u mnoha chorobných stavů včetně nádorů. Je ale také doloženo, že tělesné cvičení zlepšuje autonomní regulaci a rovnováhu včetně pacientů s onkologickým onemocněním [21, 22]. Lze tedy předpokládat, že vhodnou pravidelnou fyzickou aktivitou mohou být významně zlepšeny nejen parametry kardiovaskulární, svalové a vegetativní kondice, ale i celkové léčebné výsledky.

Zatímco studií analyzujících pohybovou intervenci z různých úhlů pohledu je u pacientů s tzv. solidními nádory publikováno mnoho, u pacientů s hematologickými malignitami prakticky chybějí. Studií srovnávajících měřitelný efekt tréninkových intervencí (aerobního nebo silového tréninku) s tzv. běžnou péčí je ve světové literatuře za posledních 10 let méně než dvacet. Interpretace vlivu pohybové aktivity je obtížná nejen kvůli malému počtu studií, ale také kvůli malým sestavám pacientů, heterogenitě souborů a hodnoceným cílům. Studie analyzující tréninkovou intervenci u hematologických malignit je velmi obtížné provádět z řady důvodů, které jsou shrnuty v přehledné práci Janíkové et al. 2012 [23]. Lze však konstatovat, že pro hematologické pacienty nepředstavuje vhodná fyzická aktivita žádné bezpečnostní riziko oproti tzv. běžné péči [24]. I ze skromných dat je dále patrné, že pohybová intervence zlepšuje kvalitu života, parametry fyzické zdatnosti, mírní depresi a únavu, je obtížné však prozatím říci, zda pohybová intervence ovlivňuje přežití [24]. Skupina hematoonkologických pacientů je velmi heterogenní stran základního onemocnění (lokalizovaný lymfom vs. akutní leukemie) i podané léčby (konvenční biologická léčba nebo chemoterapie vs. alogenní transplantace kostní dřeně nebo indukční fáze léčby akutní leukemie). Není tedy vůbec jasné, jaký typ fyzického tréninku (zda spíše vytrvalostní nebo silový apod.) je pro pacienty optimální v závislosti na fázi a typu léčby, diagnóze, věku a individuálních schopnostech pacienta. Mnoho otázek souvisí také s metodikou vlastního cvičení, neboť cílovou skupinou jsou nemocní lidé spíše nad 60 let věku, kteří se řadu let žádné systematické pohybové aktivitě vůbec

nevěnovali. Je třeba proto volit programy z hlediska technického provedení a kontroly zátěže snadno proveditelné a měřitelné. V rámci České republiky jakékoli zkušenosti s aplikací pohybové intervence u dospělých pacientů s hematologickými malignitami zcela chybějí. Rehabilitace v pojetí standardních rehabilitačních oddělení tuto formu péče nenabízí a lázeňské pobyty určené pro onkologické pacienty jsou zpravidla zaměřené spíše na balneo a wellness metody.

V naší pilotní práci jsme se zaměřili na hodnocení efektu, proveditelnosti a bezpečnosti řízeného tříměsíčního tréninku u skupiny pacientů v remisi po ukončení indukční léčby. Dalším cílem bylo zmapování změn základních parametrů tělesné výkonnosti vlivem podané protinádorové léčby. Změny jsme hodnotili srovnáním vybraných parametrů v době stanovení diagnózy a po ukončení léčby.

METODY

Design projektu

Hlavním cílem bylo zhodnocení efektu supervizované 3měsíční tréninkové intervence ve srovnání s tzv. běžnou péčí. Vzhledem k obecně vysoké rizikovosti hematologických pacientů jsme zvolili pro pilotní projekt skupinu pacientů po ukončení léčby v remisi hematologického onemocnění (dominantně lymfomů) nebo pacienty na kontinuální léčbě ale se stabilními parametry krevního obrazu (chronická myeloidní leukemie).

Hodnotili jsme měřitelné změny tělesného složení (BMI = *body mass index*, tuková, netuková tkáň), sympatovagální rovnováhy (CS = celkové skóre), aerobní výkonnosti (vrcholová spotřeba kyslíku; % $\text{VO}_2\text{max/kg}$) a svalové síly na horní končetině (*hand grip*). Pacienti byli opakovaně změřeni, optimálně ve třech časových bodech: ZT1 – v době stanovení diagnózy před zahájením léčby, ZT2 – po ukončení léčby/indukční části léčby v remisi, ZT3 – ještě cca po 3–6 měsících od ukončení léčby (po tréninkové intervenci/observaci).

Srovnávali jsme dynamiku výše jmenovaných parametrů v průběhu léčby (čili rozdíl mezi hodnotami změřenými před léčbou a po jejím ukončení; ZT1 vs. ZT2). Dále efekt rekondičního tréninku srovnáním hodnot měřených po ukončení léčby a s odstupem 3–6 měsíců (ZT2 vs. ZT3), během kterých proběhl trénink nebo sledování.

Pacienti

Do projektu jsme zařazovali pacienty léčené pro lymfom nebo leukemii na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno. Projekt byl předem schválen

Etickou komisí FN Brno a pacienti podepsali informovaný souhlas se zátěžovým vyšetřením i zařazením do rekondičního programu. Funkční vyšetření i rekondiční trénink probíhal na Fakultě sportovních studií Masarykovy univerzity Brno. Do rekondičního programu (nebo sledování) byli zařazeni pouze pacienti > 18 let, v remisi hematologického onemocnění, ECOG 0-2 a bez obecných kontraindikací k zátěžovému vyšetření. Randomizace byla geografická (pacienti z blízkého okolí schopni 3krát týdně na cvičení dojíždět vs. pacienti z větší vzdálenosti).

Pacienti s NHL byli léčeni 6 cykly RCHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), pacienti s Hodgkinovým lymfomem 6 cykly BEACOPP (cyklofosamid, adriamycin, etoposid, prokarbazin, prednison, vinkristin, bleomycin) a pacienti s chronickou myeloidní leukemií kontinuální biologickou léčbou tyrozinkinázovými inhibitory (imatinib).

Funkční vyšetření

Kompletní funkční vyšetření (FV) zahrnovalo několik testů na jednotlivé složky fyzické výkonnosti. Aerobní kondice byla měřena na sportovním ergometru (Lode Excalibur) a 12svodovým EKG (Custo Cardio 100 BT). Maximální spotřeba kyslíku (% $\text{VO}_2\text{max/kg}$), produkce CO_2 a plicní ventilace byly stanoveny kontinuálně (Metalyzer[®]3b, Cortex). Iničiální zátěž byla nastavena na 1 W/kg a postupně zvyšována každou minutu o 0,3W/kg až do subjektivního maxima.

Svalová síla u horních končetin byla měřena *hand-grip* testem na obou rukou přístrojem MIE Medical Research Ltd, Digital Analyser – Pinch/Grip, zaznamenány byly maximální hodnoty ze tří měření.

Tělesné složení (tukové a netukové tkáně) bylo provedeno pomocí bioelektrické impedance (BIA, přístroj InBody 203). U všech pacientů byla změřena tělesná výška, hmotnost a vypočten BMI. Sympatovagální rovnováha byla hodnocena pomocí variability srdeční frekvence, která byla měřena přístrojem DiANS PF 8 podle popsané metodiky s využitím komplexního indexu „celkového skóre“ (CS), který eliminuje zkreslení měření způsobené věkem či nemocí [25].

Metodika intervenčního pohybového programu (IPP)

Pohybová intervence byla plánována na minimální dobu 3 měsíců, frekvence cvičení 3krát týdně cvičební jednotka (CJ) trvala 60 minut. Skladba CJ zahrnovala 10 minut dynamického rozcvičení a zahřátí, následovala hlavní část na bázi kardio-tréninku nebo intervalového tréninku (střídání kardio-zátěže s posilováním) střední až vysoké intenzity počátku po dobu 20 minut

Tab. 1. Přehled počtů pacientů vyšetřených v jednotlivých časových bodech na sledované parametry včetně počtu pacientů s více vyšetřeními v časech ZT1–ZT3

Čas měření Typ vyšetření	ZT1	ZT2	ZT3	ZT1 + ZT2	ZT2 + ZT3	ZT1 + ZT2 + ZT3
Kardiopulmonální rovnováha (%VO ₂ max/kg)	n = 19	n = 66	n = 45	n = 13	n = 35	n = 5
Sympatovagální rovnováha (CS-skóre)	n = 19	n = 62	n = 44	n = 11	n = 32	n = 3
Tělesné složení výška/hmotnost/ BMI	n = 35	n = 94	n = 59	n = 28	n = 59	n = 15
Tělesné složení (% tukové/svalové hmoty)	n = 17	n = 51	n = 41	n = 10	n = 28	n = 3
Svalová síla (hand grip)	n = 20	n = 60	n = 47	n = 13	n = 36	n = 5

Zkratky: BMI – *body mass index*, %VO₂max/kg – index maximální spotřeby kyslíku, ZT1 – zátěžová vyšetření před zahájením onkologické léčby, ZT2 – zátěžová vyšetření po ukončení onkologické léčby, ZT3 – zátěžová vyšetření po fázi tréninku nebo observace

(cca první měsíc) později až 40 minut. Závěrečných 10 minut bylo věnováno zklidnění a uvolnění nervosvalového napětí. Pomocí zátěžového testu byly stanoveny bezpečné limity zátěže s určením tréninkové tepové frekvence (TTF) v oblasti anaerobního prahu. Úroveň fyzické zátěže jsme sledovali pomocí tepové frekvence (TF), která byla kontinuálně snímána osobními sport-testery (ST polar RS 100, RS 300X) a také podle subjektivního vnímání zátěže podle Borgovy škály v intervalech 5 minut (TTF se pohybovala v rozmezí 60–80 %) [26].

Statistické hodnocení

Základní popisná statistika (minimum, maximum, medián) byla použita pro charakteristiku demografických a klinických parametrů souboru. Kvantitativní rozdíly mezi různými skupinami pacientů byly porovnány neparametrickým testem (Mann-Whitney). Pro porovnání proměnných u týchž pacientů bylo použito párového t-testu. Kvalitativní parametry byly testovány chi-kvadrát testem. Byla použita standardní hladina významnosti $\alpha = 0,05$.

VÝSLEDKY

V období 9/2012 až 10/2016 bylo celkem změřeno alespoň jedenkrát 101 pacientů s hematologickou malignitou, poslední hodnocení bylo provedeno k 5/2017. Do IPP bylo zařazeno celkem 40/101 pacientů a 61/101 pacientů bylo pouze sledováno. Medián věku v době 1. vyšetření byl 54 let (19–76 let), poměr žen a mužů 58 (57 %) vs. 43 (43 %). Zastoupení diagnóz byl následující:

53 pacientů s indolentními B-lymfomy (z toho 46 folikulární lymfom), 23 pacientů s Hodgkinovým lymfomem, 14 pacientů s agresivními neHodgkinovými lymfomy (především DLBCL = difuzním velkobuněčným B-lymfomem), 8 pacientů s chronickou leukemií (5/8 pacientů s CML = chronickou myeloidní leukemií) a 3 pacienti s akutní leukemií. Pacienti byli podle možností vyšetřeni před zahájením léčby v době stanovení diagnózy, po ukončení léčby v remisi (v případě CML léčba probíhala dále) a po IPP nebo observaci. Vzhledem k přirozenému vývoji choroby, komorbiditám, logistickým i kapacitním obtížím jsou počty pacientů vyšetřených jednotlivými přístroji v časových bodech T1–T3 odlišné, jak ukazuje tabulka 1.

Analýza pacientů vyšetřených před léčbou a po ní

Medián intervalu mezi vstupním vyšetřením a vyšetřením po léčbě (ZT1–ZT2) byl 322 dní (140–379 dní). Průměrný BMI narůstal během léčby, nicméně tato změna nedosáhla statistické významnosti ($p = 0,11$), poměr tukové a svalové tkáně se během léčby příliš neměnil. Během léčby jsme pozorovali významný pokles indexu CS ($p = 0,04$), který signalizuje zhoršení sympatovagální rovnováhy. Aerobní výkonnost klesala sice po léčbě, průměrná maximální spotřeba kyslíku (%VO₂max/kg) změřena vstupně byla 101,08 a po léčbě pouze 97,15, avšak nedosáhla statistické významnosti ($p = 0,18$). Svalová síla ruky měřena *hand-grip* testem na pravé ruce i levé ruce se výrazněji neměnila. Přehledně jsou všechny měřené hodnoty uvedeny v tabulce 2.

REKONDIČNÍ TRÉNINK U HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

Tab. 2. Změny měřených parametrů u pacientů před zahájením systémové léčby (chemoterapie) a po jejím ukončení

	Měřené parametry	ZT1 průměr ± SD	ZT2 průměr ± SD	p
Kardiopulmonální kondice	%VO ₂ max/kg (n = 13)	101,08 ± 10,59	97,15 ± 16,5	0,18
Sympatovagální rovnováha	Celkové skóre (n = 11)	-1,08 ± 1,86	-1,96 ± 1,57	0,04 0,14
Tělesné složení	BMI (n = 28)	26,41 ± 5,2	26,94 ± 5,1	0,11
	% svalové hmoty (n = 10)	36,87 ± 5,35	36,52 ± 5,55	0,63
	% tukové hmoty (n = 10)	33,02 ± 8,84	33,62 ± 9,29	0,63
Svalová síla	Hand grip pravá ruka (n = 11)	302 ± 99,83 296 ± 111	306 ± 119 294 ± 118	0,84 0,87
	Hand grip levá ruka (n = 11)			

Zkratky: BMI – body mass index, %VO₂max/kg – index maximální spotřeby kyslíku, ZT1 – zátěžová vyšetření před zahájením onkologické léčby, ZT2 – zátěžová vyšetření po ukončení onkologické léčby

Analýza pacientů po 3 měsících intervenčního pohybového programu (IPP) vs. observace

Celkem bylo zařazeno do IPP 40 pacientů avšak pouze 36/40 (90 %) jej dokončilo podle plánu (tzn. účast v rekondičním programu alespoň 80 dní). Důvodem pro předčasné ukončení byl u 3 pacientů relaps lymfomu, jedna pacientka měla opakované těžké infekční komplikace. Pacienti, kteří předčasně rekondiční program ukončili, cvičili 14, 29, 39 a 64 dní. Průměrná docházka u cvičících s dokončeným IPP byla 83 % (medián 88 %; rozmezí 41–100 %). Pacienti tolerovali trénink velmi dobře, intolerance zátěže nebyla důvodem k přerušení IPP. Kontrolní skupinu tvořilo 61 „necvičících“ pacientů, kteří vedli svůj běžný život. Porovnání vybraných

parametrů (v bodě T2) mezi skupinami cvičících a necvičících pacientů je uvedeno v tabulce 3. Skupiny cvičících a necvičících pacientů se po léčbě nelišily parametry funkčního vyšetření, avšak ve skupině cvičících bylo méně pacientů s folikulárním lymfomem (35 % vs. 52 %; p = 0,08), nevýznamně méně pacientů s Hodgkinovým lymfomem 15 % vs. 28 % (ns), naopak více pacientů s diagnózou chronické myeloidní leukemie (12,5 % vs. 0 %; p < 0,018). Interval mezi měřeními (ZT3–ZT2) byl významně delší ve skupině necvičících (p = 0,0015).

Ve skupině s IPP bylo zaznamenáno po 3 měsících statisticky významné zlepšení variability srdeční frekvence (CS skóre) a aerobní výkonnosti (%VO₂max/kg).

Tab. 3. Srovnání parametrů mezi skupinami pacientů v IPP a pacientů pouze sledovaných, měření provedeno v čase ZT2 po ukončení léčby, re-spektive indukční fáze léčby (v případě CML) před zahájením cvičení či observace

Parametry měření po ukončení léčby (ZT2)	Pacienti v intervenčním pohybovém programu (cvičící) n = 40	Pacienti sledovaní n = 61	p
Věk v době měření (roky)	medián 53 (19–73) průměr 50,7 ± 13,48	medián 54 (22–76) průměr 49,56 ± 16,88	0,72
Muži : ženy	14 : 26 (35 % mužů)	29 : 32 (48 % mužů)	ns
ZT3–ZT2 (dny)	medián 137 (85–196)	medián 209 (105–342)	0,0015
Kardiopulmonální kondice			
%VO ₂ max/kg (průměr ± SD)	94,54 ± 17,13 (n = 24)	95,31 ± 18,4 (n = 42)	0,87
Sympatovagální rovnováha			
CS skóre (průměr ± SD)	-2,1 ± 1,48 (n = 18)	-1,7 ± 2,22 (n = 44)	0,46
Tělesné složení (průměr ± SD)			
BMI	27,07 ± 4,06 (n = 40)	27,1 ± 4,47 (n = 54)	0,97
% svalové hmoty	36,9 ± 5,5 (n = 13)	39,3 ± 6,0 (n = 38)	0,21
% tukové hmoty	33,07 ± 9,1 (n = 13)	29,23 ± 9,9 (n = 38)	0,23
Svalová síla (průměr ± SD)			
Hand grip pravá ruka (N)	307,29 ± 138,58 (n = 20)	337,05 ± 129,4 (n = 40)	0,41
Hand grip levá ruka (N)	276,13 ± 122 (n = 20)	314,48 ± 122 (n = 40)	0,26

Zkratky: BMI – body mass index, %VO₂max/kg – index maximální spotřeby kyslíku, ZT2 – zátěžová vyšetření po ukončení onkologické léčby, ZT3 – zátěžová vyšetření po fázi tréninku nebo observace, CS skóre – celkové skóre, N – newton

Tab. 4. Změny sledovaných parametrů u pacientů v IPP a necvičících pacientů; srovnání po 3měsíčním IPP nebo pouze sledování

Měřené parametry	Cvičící pacienti IPP			Necvičící pacienti		
	ZT2 průměr ± SD	ZT3 průměr ± SD	p	ZT2 průměr ± SD	ZT3 průměr ± SD	p
Kardiopulmonální kondice %VO ₂ max/kg	(n = 18) 98,33 ± 16,7	(n = 18) 112,2 ± 17,4	0,0001	(n = 17) 94,18 ± 18,41	(n = 17) 96,59 ± 18,04	0,42
Sympatovagální rovnováha	(n = 13)	(n = 13)		(n = 19)	(n = 19)	
Celkové skóre	-2,27 ± 1,70	-0,85 ± 1,92	0,02	-1,24 ± 2,21	-1,37 ± 2,47	0,8
Tělesné složení BMI	(n = 32) 27,89 ± 3,9	(n = 32) 28,04 ± 4,1	0,11	(n = 23) 25,03 ± 3,64	(n = 23) 25,68 ± 4,0	0,01
	(n = 10)	(n = 10)		(n = 18)	(n = 18)	
% svalové hmoty	36,24 ± 5,9	36,32 ± 6,44	0,87	39,72 ± 5,3	39,09 ± 6,3	0,3
% tukové hmoty	34,17 ± 9,8	34,16 ± 10,8	0,99	28,06 ± 8,55	29,42 ± 10,2	0,2
Svalová síla Hand grip pravá ruka (N)	(n = 17) 309 ± 144	(n = 17) 321 ± 106	0,48	(n = 19) 321 ± 134	(n = 19) 335 ± 131	0,24
Hand grip levá ruka (N)	281 ± 129	314 ± 129	0,02	292 ± 129	325 ± 151	0,02

Zkratky: BMI – body mass index, %VO₂max/kg – index maximální spotřeby kyslíku, ZT2 – zátěžová vyšetření po ukončení onkologické léčby, ZT3 – zátěžová vyšetření po periodě sledování nebo intervenčním pohybovém programu, N – newton

Tělesné složení (BMI, tuková a netuková složka) se významněji nezměnili, svalová síla na horních končetinách dosáhla na levé ruce významného zvýšení (tab. 4). Naopak ve skupině necvičících pacientů dochází od ukončení léčby k nárůstu BMI ($p = 0,01$) s trendem ke zvyšování především tukové složky (bez statistické významnosti). Parametry variability srdeční frekvence a aerobní výkonnosti zůstávají ve skupině necvičících stacionární (nezlepšují se). Síla stisku levé ruky dosáhla podstatné zlepšení (ne však pravá). Měření svalové síly ukazuje v obou skupinách cvičících i necvičících stejné změny.

DISKUSE

Předkládaná práce je svého druhu v ČR naprosto ojedinelá. Provádění intervenční studie takového typu je velmi náročné, neboť je zde nutná enormní aktivní a dlouhodobá spolupráce pacienta, navíc je velmi náročné zajistit koordinaci projektu z hlediska logistiky, kapacit lidských i přístrojových zdrojů. Komplexní funkční vyšetření samo o sobě vyžaduje asi 1,5 hodiny a bylo prováděno postupně na čtyřech přístrojích (spiroergometr, měření variability srdeční frekvence DiANS PF 8, ruční siloměr, INBody). Z hlediska přesnosti a reprodukovatelnosti měření nebylo navíc možné

při poruše spiroergometru využít jakékoli náhradní kapacity na jiném pracovišti. Studie tohoto typu se tedy zásadně liší jak od projektů observačních, obvykle zaměřených pouze na testování odběru vzorku (nejčastěji krve), tak i od většiny studií intervenčních, kde je spolupráce pacienta spíše pasivní (pacient zpravidla dostane lék). Vyšetření bylo také nutné provést v předem určeném intervalu za přímé aktivní účasti pacienta, což je komplikovanější než u studií založených na sledování parametrů, které lze vyšetřit z dříve nasbíraných vzorků s časovým odstupem. Velký časový tlak byl na funkční vyšetření zvláště před zahájením léčby v úvodu diagnózy. Je také nutno uvážit, že řada pacientů zařazených do programu neabsolvovala kontrolní vyšetření z různých přirozených příčin (progrese, toxicita léčby, přidružená onemocnění). Z výše uvedených důvodů je v naší studii vyhodnocen poměrně malý počet pacientů a značný podíl chybějících hodnot, což představuje jednu z velkých limitací v interpretaci dat. Nicméně obdobné problémy popisují autoři i jiných studií s pohybovou intervencí podobného typu [27, 28, 29, 30].

I přes uvedená úskalí a nedostatky považujeme výsledky za velmi cenné a zajímavé. Naše pozorování změn v parametrech fyzické kondice před zahájením léčby a po jejím ukončení, byť na malém vzorku nemoc-

ných, je poměrně unikátní. V literatuře jsme našli pouze jedinou práci srovnávající parametry svalové síly, aerobní kapacity a fyzické aktivity a pocitu únavy u pacientů s lymfomy před léčbou, během léčby a po jejím ukončení [30]. Na rozdíl od publikovaných výsledků v této studii (29 pacientů s lymfomem), kde po léčbě pozorovali pokles především svalové síly, jsme v naší skupině pacientů (n = 13) neprokázali významné odchylky, ani pokud jde o svalovou sílu ani v aerobní výkonnosti (i když zde je patrný trend k poklesu). Poměrně významné zhoršení bylo u našich pacientů po léčbě zaznamenáno především ve vegetativní rovnováze (tento parametr nebyl ale součástí studie Vermaete et al.), což je v souladu s ojedinělými reporty u pacientů s lymfomou po léčbě antracykliny nebo pacientek s ovariálním karcinomem po léčbě s karboplatinou a paclitaxelem [16, 17]. Autonomní dysfunkce může stát za řadou stesků a obtíží pacientů po ukončení chemoterapie (pocitů na omdlení, točení hlavy, slabost, únava, intolerance zátěže, bušení srdce...).

Tolerance i adherence k intervenčnímu pohybovému programu byla překvapivě velmi dobrá, průměrná docházka dosahovala kolem 80 % a je ve shodě s publikovanými údaji u pacientů s lymfomou, kde se pohybuje podle různých autorů mezi 77–90 % [27, 31, 32, 33]. Uvádí se, že pacienti s hematologickou malignitou mají obecně lepší adherenci k pohybovým programům než běžná populace, kde se docházka pohybuje kolem 70 %, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční činí jen cca 40–50 % [34, 35].

Ze srovnání skupin pacientů s IPP oproti pacientům sledovaným vyplývá, že řízený pravidelný i relativně krátký trénink (pouze 3 měsíce) přináší měřitelné a významné zlepšení především v oblasti aerobní kapacity (%VO₂max/kg) a vegetativní rovnováhy (CS skóre variability srdeční frekvence). Domníváme se, že zjištěné rozdíly ve fyzické výkonnosti byly výhradně způsobeny IPP. Rozdíly mezi oběma skupinami zejména v zastoupení diagnóz nepovažujeme vzhledem k použité statistické metodice za významné (hodnocení párových měření). Rozdíl v délce mezi měřeními ZT2–ZT3 mezi skupinami IPP a skupinou pouze sledovaných pacientů je sice významný, avšak je spíše ve prospěch skupiny sledovaných pacientů (delší doba od ukončení léčby = delší doba na spontánní rekonvalescenci). Ve skupině s IPP jsme pozorovali pouze nevýznamný pokles BMI, redukci tukové tkáně s nepatrným nárůstem svalů. Naopak pacienti sledovaní vykazovali nárůst BMI. Naše výsledky odpovídají výstupům největší randomizované studie 122 pacientů s lymfomem, z nichž 60 pacientů absolvovalo řízený 12týdenní trénink (frekvence 3krát týdně, trvání jednotky 45minut) a 62 pacientů sloužilo

jako kontrolní skupina. Hodnocení bylo provedeno při vstupu do studie (před zahájením pohybové intervence) a po 6 měsících. Ve studii se prokázal silný vliv tréninku na kardiopulsační kondici (aerobní kapacitu) a na rozdíl od našich výsledků i na nárůst svalové hmoty [27]. Domníváme se, že odlišné výsledky mohou být dány metodikou, neboť v naší studii jsme používali k měření tělesného složení bioimpedanci, ve studii Courneya et al. byla použita denzitometrie (X-ray Dual absorbtometr). Roli mohou hrát i rozdíly ve struktuře cvičební jednotky (v našem případě méně zaměřené na rozvoj svalové síly zejména horních končetin). Recentně publikovaná poměrně velká randomizovaná studie zahrnující 109 pacientů s lymfomem či myelomem po vysokodávkované léčbě naopak poměrně překvapivě žádné rozdíly mezi pacienty cvičícími tzv. vysoce intenzivní trénink a necvičícími neshledala [32]. Trénink v této studii trval 18 týdnů, hodnocené parametry byly maximální spotřeba kyslíku (VO₂max), *hand grip* test a 30sekundový „*chair and stand*“ test. Jak ale i sami autoři připouštějí, studie trpěla jednak „kontaminací“ kontrolní skupiny pacienty, kteří si cvičení organizovali samostatně (47 % pacientů této skupiny absolvovalo 10 a více různých cvičebních lekcí!). V metodice jsou další sporné body jako například poměrně nízká frekvence tréninků (základní schéma pouze 1–2krát týdně, což je prostě málo), tréninky byly organizovány v mnoha lokálních rehabilitačních centrech, kde lze předpokládat i nezanedbatelný vliv variability v trenérském vedení [32].

Za nejzajímavější pokládáme velmi zřetelné zlepšení autonomní dysbalance u našich pacientů, která byla navíc zjevně narušena prodělanou léčbou. Jak vidno, tento neblahý následek je reverzibilní a fyzický trénink je velmi efektivní „metodou léčby“. Zlepšení autonomní rovnováhy po fyzickém tréninku bylo pozorováno u pacientek se syndromem polycystických ovarií nebo u starších pacientů [36, 37], avšak efekt fyzického tréninku na autonomní systém u pacientů zejména s lymfomem po onkologické léčbě jsme v literatuře nenalezli.

ZÁVĚR

Naše pilotní práce dokládá proveditelnost, bezpečnost a účinnost fyzického tréninku u pacientů s hematologickou malignitou po ukončení indukční fáze léčby. Velmi zajímavé jsou pozorované změny v dynamice vegetativní rovnováhy a jejich ovlivnění fyzickým tréninkem. Nicméně je zapotřebí výsledky jednak ověřit na větší sestavě pacientů, případně modifikovat strukturu tréninku více směrem k silovému tréninku a také doplnit hodnocení parametrů kvality

života. Delší sledování větší skupiny pacientů by také umožnilo korelaci výsledků parametrů fyzické aktivity s přežitím pacientů.

LITERATURA

- Ye X, Mahmud S, Skrabek P, Lix L, Johnston JB. Long-term time trends in incidence, survival and mortality of lymphomas by subtype among adults in Manitoba, Canada: a population-based study using cancer registry data. *BMJ Open* 2017;7(7):e015106.
- Chirlaque MD, Salmeron D, Galceran J, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol*; publikováno elektronicky 17. července 2017. DOI 10.1007/s12094-017-1710-6.
- Gunnarsson N, Sandin F, Höglund M, et al. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. *Eur J Haematol* 2016;97(4):387–392.
- Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia* 2017;31(3):593–601.
- Pulte D, Castro FA, Jansen L, et al. Trends in survival of chronic lymphocytic leukemia patients in Germany and the USA in the first decade of the twenty-first century. *J Hematol Oncol* 2016;9:28.
- Calaminus G, Dörffel W, Baust K, et al. Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978–2002. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1519–1529.
- Kiserud CE, Fagerli UM, Smeland KB, et al. Pattern of employment and associated factors in long-term lymphoma survivors 10 years after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Acta Oncol* 2016;55(5):547–553.
- Lynch BM, Dunstan DW, Healy GN, Winkler E, Eakin E, Owen N. Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003–2006). *Cancer Causes Control* 2010;21(2):283–288.
- Lynch BM, Friedrenreich CM, Winkler EA, et al. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003–2006). *Breast Cancer Res Treat* 2011;130 (1):183–194.
- Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisløff F, Nordic Myeloma Study Group. Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. *Eur J Haematol* 2004;72(3):172–180.
- Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, Morris H, Giles GG. Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer. *Gut* 2006;55(5):689–694.
- Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 2006;55(1):62–67.
- Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293(20):2479–2486.
- Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015;54(5):635–654.
- Bilora F, Veronese F, Zancan A, et al. Autonomic dysfunction in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. A paraneoplastic syndrome? *Hematol Rep* 2010;2(1):e8.
- Dermitzakis EV, kimiskidis VK, Lazaridis G, et al. The impact of paclitaxel and carboplatin chemotherapy on the autologous nervous system of patients with ovarian cancer. *BMC Neurol* 2016;16(1):190.
- Nousiainen T, vanninen E, Jantunen E, et al. Neuroendocrine changes during the evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients. *Clin Sci (Lond)* 2001;10(6):601–607.
- Fadul N, Strasser F, Plamer JL, et al. The association between autonomic dysfunction and survival in male patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(2):283–290.
- Giese-Davis J, Wilhelm FH, Tamagawa R, et al. Higher vagal activity as related to survival in patients with advanced breast cancer: an analysis of autonomic dysregulation. *Psychosom Med* 2015;77(4):346–355.
- Guo Y, Palmer JL, Strasser F, Yusuf SW, Bruera E. Heart rate variability as a measure of autonomic dysfunction in men with advanced cancer. *Eur J Cancer Care* 2013;22(5):612–616.
- Herrera NA, Jesus I, Shinohara AL, et al. Exercise training attenuates dexamethasone-induced hypertension by improving autonomic balance to the heart, sympathetic vascular modulation and skeletal muscle microcirculation. *J Hypertens* 2016;34(10):1967–1976.
- Niederer D, Vogt L, Thiel C, et al. Exercise effects on HRV in cancer patients. *Int J Sports Med* 2013;34(1):68–73.
- Janíková A, Radvanský J, Vysoký R, et al. Význam fyzické aktivity u pacientů s hematologickými malignitami. *Transfuze Hematol dnes* 2012;18:31–38.
- Bergenthal N, Will A, Steckmann F, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11(11):CD009075.
- Stejskal P, Šlachta R, Elfmark M, et al. Spectral analysis of heart rate variability: new evaluation method. *Acta Univ Palacki Olomouc Gymn* 2002;32(2):13–18.
- Svobodová Z, Malá A, Adámková R, et al. (2014). Physical activities program suitable for hemato-oncological patients – A pilot study. 7th International Scientific Conference on Kinesiology Book of Abstracts; p. 107.
- Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:4605–4612.
- Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D, et al. Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1245–1255.
- Shelton ML, Lee JQ, Morris GS, et al. A randomized control trial of

- a supervised versus self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psychooncology* 2009;18:353–359.
30. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. *Ann Hematol* 2014;93:411–424.
31. Courneya KS, Stevinson C, McNeely ML, et al. Predictors of adherence to supervised exercise in lymphoma patients participating in a randomized controlled trial. *Ann Behav Med* 2010;10:30–39.
32. Persoon S, ChinAPaw MJM, Buffart LM, et al. Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation: results from the EXIST study. *PLoS ONE* 2017;12(7):e0181313.
33. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol* 2014;25(2):493–499.
34. Drbošalová V, Steskal P, Bajorek J, et al. Adherence to physical activity in patients with coronary artery disease. *Acta Univ Palacki Olomouc Gymn* 2010;40(4):53–61.
35. Kováčová L, Stejskal P, Neuls F, et al. Adherence to the aerobic exercise program in women aged 40 to 65. *Acta Univ Palacki Olomouc Gymn* 2011;41(2):55–63.
36. Sa JC, Costa EC, da Silva E, et al. Aerobic exercise improves cardiac autonomic modulation in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol* 2016;202:356–361.
37. Sarmiento AO, Santos ADC, Trombetta IC, et al. Regular physical exercise improves cardiac autonomic and muscle vasodilatory responses to isometric exercise in healthy elderly. *Clin Interv Aging* 2017;12:1021–1028.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

- AJ** – design projektu, napsání rukopisu
HM – napsání a revize rukopisu
JM – revize rukopisu
HI – design projektu, logistika projektu, revize rukopisu
PS, DL – design a organizace projektu
KK – design, logistika a organizace projektu, revize rukopisu
SZ – design tréninkového plánu, monitorování pacientů, napsání rukopisu
MA – design tréninkového plánu, monitorování pacientů, napsání rukopisu

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů, a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 22. 9. 2017.

Přijato po recenzi dne 3. 11. 2017.

doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika
 FN Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 e-mail: janikova.andrea@fnbrno.cz