

# Význam fyzické aktivity pro přežití a kvalitu života u pacientů s lymfoproliferativním onemocněním

Hadrabová M., Janíková A.

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU Brno

*Transfuzní Hematol. dnes, 24, 2018, No. 3, p. 182-192*

## SOUHRN

Cílem této přehledové práce je shrnout problematiku fyzické aktivity pacientů s lymfomou. Zavedení pohybové aktivity jako metody podpůrné léčby u pacientů s hematologickou malignitou se může jevit na první pohled jako velmi jednoduché, v praxi však často obtížně realizovatelné. Pacienti s lymfomou tvoří z pohledu aplikace fyzického tréninku poměrně různorodou skupinu, která zahrnuje pacienty po ukončení léčby bez zvláštních omezení, pacienty, kteří podstupují ambulantní léčbu a pacienty hospitalizované delší dobu v rámci transplantační či indukční léčby. Každá tato skupina vyžaduje odlišnou metodiku tréninku a také odlišné nástroje na objektivní měření efektu fyzické zátěže.

Soustředili jsme se proto jednak na možnosti monitorování jednotlivých komponent fyzické zdatnosti pacientů s přihlédnutím na proveditelnost u jednotlivých podskupin, dále na faktory, které odlišují populaci pacientů s lymfomou od „běžné populace“ a které mají dopad na strukturu a také výstupy, které lze od tréninkové intervence očekávat. Dále jsme shrnuli výsledky dosud publikovaných studií s tréninkovou intervencí podle jednotlivých výkonnostních podskupin pacientů s lymfomou a analyzovali jsme výsledky.

Zdá se, že vhodně vedená pohybová intervence by mohla (podobně jako u některých solidních nádorů) vést také ke zlepšení dlouhodobého přežití. Pro využití fyzického tréninku jako smysluplné metody podpůrné péče je však třeba dobře definovat strukturu cvičení v kontextu fáze léčby, věku a limitací pacientů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

lymfoproliferativní onemocnění – fyzická kondice – pohybová intervence – kvalita života

## SUMMARY

Hadrabová M., Janíková A.

### The importance of physical activity for survival and quality of life in patients with lymphoproliferative disease

The aim of this review is to summarize the issues associated with physical activity in lymphoma patients. Including physical activity in standard supportive care may appear trivial at first. Practice has shown however that it is very difficult to implement despite. Lymphoma patients are, from the aspect of physical training application, a very heterogeneous group, comprising patients who have finished their treatment and have no special physical limitations, outpatients, patients hospitalized for an extended period due to auto/allogeneic stem cell transplantation or intensive induction treatment. Each group requires a different training methodology and different means of providing objective measurements of physical load.

Therefore, we focused on the means of monitoring the individual components of patient fitness levels with regards to feasibility in individual patient sub-groups. We also studied the factors that differentiate lymphoma patients from the healthy population and that affect both the structure and results that are to be expected from physical training intervention. We then summarized and analysed, based on individual lymphoma patient sub-groups, the results of existing studies concerned with physical training intervention.

Our results indicate that correctly implemented physical intervention may (similarly to the case in certain solid tumours) lead to increased long-term survival rates. It is, however, important to correctly define the structure of the physical training, based on the given patient's current phase of treatment, age and any other limitations, in order for physical training to be a meaningful treatment-supportive method.

## KEY WORDS

lymphoproliferative diseases – physical fitness – physical training – quality of life

## ÚVOD

Díky velkým pokrokům v léčbě se za posledních 20 let zlepšilo 5leté přežití pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem z 51 % na 63 %, u Hodgkinova lymfomu se nyní udává přežití v 5 letech 90 % [1-4].

Navzdory tomu se většina pacientů potýká s řadou následků proběhlé agresivní léčby. Průzkumy ACS (American Cancer Society) nebo ESMO (European Society of Medical Oncology) identifikují jako nejčastější stesk pacientů únavu a nevykonnost, jež vede k problémům s návratem do běžného života před diagnózou, včetně zaměstnání, plnění rodinných a sociálních funkcí a brání provozování volnočasových aktivit. Tyto potíže přetrvávají často i několik let po ukončené terapii [5-9]. Nízká úroveň fyzické aktivity před léčbou a obezita negativně ovlivňují přežití pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem a folikulárním lymfomem [10].

Podle WHO je nedostatek fyzické aktivity 4. nejvýznamnějším faktorem přispívajícím globálně k mortalitě obyvatelstva (WHO 2017) a může dokonce představovat jeden z hlavních rizikových faktorů vzniku nádorových onemocnění [11]. Tyto závěry podporují pozorování cvičením-indukované redukce karcinogeneze v experimentech na myším modelu. Klíčová se zdá být redukce proinflatorních faktorů (mRNA MCP-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) u fyzicky aktivních myší, která byla spojena s redukcí počtu a velikosti polypů [12-16].

Absence fyzické aktivity představuje nezanedbatelný faktor nejen při vzniku onkologického onemocnění, ale hraje významnou úlohu i během terapie. Fyzická aktivita v průběhu léčby zlepšuje toleranci terapie [17, 18], zlepšuje celkovou léčebnou odpověď (ORR = overall response rate), dobu do progresu (PFS = progression free survival) i celkové přežití (OS = overall survival) [19-22].

Navzdory obecně vnímané prospěšnosti dostatečné pohybové aktivity ve všech fázích nemoci, je její zařazení do běžné praxe obtížné. V současné době jsou jako standardní pohybové aktivity nabízeny pacientům klasická rehabilitace (zaměřená především na vertikalizaci a elementární sebeobsluhu) a lázeňská péče, jejíž těžiště spočívá spíše ve wellness a balneoterapii. Bohužel ani jeden z těchto postupů není zaměřen na upevňování či budování jakékoli složky tělesné zdatnosti.

Rutiní aplikaci pohybové intervence jako metody podpůrné terapie brání u skupiny hematologických pacientů několik důležitých skutečností.

1. Pacienti s hematologickými onemocněními tvoří z pohledu fyzického tréninku heterogenní skupinu sahající od téměř asymptomatických nemocných s indolentními lymfomy až k dlouhodobě hospitalizovaným pacientům s cypeniemi.

2. Medián věku většiny hematologických malignit dospělého věku je v době stanovení diagnózy 55 let a více. S přibývajícím věkem klesá flexibilita i svalová síla.

3. Pacienti mívají řadu dalších onemocnění interních (onemocnění srdce, plic, obezita) a rovněž omezení stran pohybového aparátu (artróza).

Je tedy jasné, že je nutné definovat rozdílné testovací algoritmy a cvičební programy pro pacienty v závislosti na aktuální tíži stavu, fázi léčby, věku, přidružených onemocněních apod. a zohlednit také strukturu tréninku s ohledem na často velmi limitované schopnosti pacientů, kteří jsou jednak nemocní, ale také řadu let vůbec nijak necvičili.

## FYZICKÁ KONDICE A JEJÍ PARAMETRY U PACIENTŮ S HEMATOLOGICKOU MALIGNITOU

Tělesná kondice je schopnost jednotlivce provozovat denní aktivity s optimálním výkonem, vytrvalostí a silou a také zvládat stres, únavu a onemocnění [23]. Tělesnou kondici lze dále rozdělit na čtyři hlavní oblasti, pro běžné denní činnosti je důležité rozvíjení všech těchto složek:

- Kardiorespirační kondice (= vytrvalost)
- Muskuloskeletální kondice (= síla, flexibilita)
- Tělesné složení
- Vegetativní rovnováha

### Kardiorespirační (oběhově dechová) kondice

Je charakterizována tolerancí vytrvalostní (aerobní) zátěže, která obnáší zapojení velkých a středních svalových skupin po delší dobu (chůze, běh, jízda na kole apod.). Tento typ kondice je dobře udržitelný do vysokého věku a také je dobře trénovatelný napříč různými věkovými i výkonnostními skupinami.

K měření kardiorespirační zdatnosti se standardně využívá stanovení spotřeby kyslíku (VO<sub>2</sub>max) zátěžovou spiroergometrií. Vyšetření na bicyklovém ergometru však naráží na řadu potíží, jež jsou reprezentovány jak kontraindikacemi zátěžových vyšetření obecně, tak individuálními limitacemi danými komorbiditami pacienta. Zásadní ovlivnění může být v důsledku projevů základního hematologického onemocnění (těžká anémie, celková slabost), kloubních potíží, neuropatie apod. Při nemožnosti provést spiroergometrii lze využít tzv. 6minutový „walking test“, kdy se hodnotí vzdálenost dosažená za 6 minut chůze. Tento test je dobře použitelný u pacientů hospitalizovaných, geriatrických či osob s neurologickým postižením [24, 25].

Intenzita a tolerance aerobní zátěže se nejčastěji stanovuje měřením tepové frekvence (TF). Pásma tepové

frekvence vyjadřují rozmezí, pro které je typický způsob hrazení energie potřebné pro svalovou kontrakci. Aerobní zóna (vytrvalostní) odpovídá cca 60–85 % maximální tepové frekvence ( $TF_{max}$ ).  $TF_{max}$  lze přímo měřit, nebo vypočítat (například  $TF_{max} = 220 - \text{věk}$ ). Variabilita této hodnoty je však v populaci vysoká (cca  $\pm 20$  tepů/min,  $\pm 2$  SD), navíc hodnota závisí na typu zátěže, může být ovlivněna medikací (betablokátory), anémií [26, 27]. K měření intenzity kardiopulsační zátěže lze využít i subjektivní hodnocení tzv. 20stupňové Borgovy škály, jejíž výhodou je jednoduchost a dostupnost, přičemž hodnocení dobře koreluje s objektivními výsledky získanými na ergometru [28].

### Muskuloskeletální (svalově kosterní) kondice

Zjednodušeně hovoříme o svalové síle, čili schopnosti svalů vyvinout napětí po určitou dobu, což vyžaduje nejen objem a hustotu svalové hmoty ale také rozsah pohybu jednotlivých kloubů (flexibilitu). Tento typ kondice je nezbytný při zvedání břemen, ale také při rychlé reakci svalů například při uklouznutí apod. Trénink svalové síly vyžaduje cvičení proti velkému odporu (s velkou zátěží) obvykle po krátkou dobu. V posledních letech je trénink zaměřený na rozvoj svalové síly populární jak ve sportu, tak i v běžné populaci. Tento typ cvičení má svá omezení, neboť s věkem rychle ubývá flexibility kloubů a vazů (již od 40. roku věku) a dochází také fyziologicky ke svalové atrofii. Silový trénink je zpravidla časově náročnější, neboť je nutné nejprve zvládnutí správné techniky, teprve pak je možno přejít k větším zátěžím. Rovněž stanovení maximální síly je obtížnější zvláště pak u osob například s kloubním či nervovým postižením.

Svalová síla je ovlivněna celou řadou demografických faktorů, proto je vhodné získané hodnoty vyjadřovat v percentilu vztaženému k normativním hodnotám pro danou věkovou kategorii a pohlaví. Sledování svalové síly může být zatíženo poměrně výraznou chybou, k získání relevantních výsledků, je proto vhodné využít více metod, eventuálně doplnit rovněž o EMC [29, 30]. V praxi se používají tzv. svalové testy či dynamometry. Jedním z nejčastěji používaných je tzv. Jamarův *Hand Grip Test* (test síly stisku ruky) [31–33]. Sílu dolních končetin lze měřit pomocí izokinetického dynamometru se zaměřením na extenzory a flexory kolenního kloubu při daných úhlových rychlostech. Zejména u starších pacientů při silovém tréninku často nedochází k signifikantnímu zlepšení svalové síly horních končetin, nicméně zlepšuje se jejich celková kondice a síla dolních končetin, která je pro kvalitu života klíčová – síla dolních končetin je nezbytná pro stabilitu, prevenci pádu a samozřejmě i stupeň sebeobsluhy pacienta [34].

Alternativně lze sílu svalů dolních končetin hodnotit testem maximální rychlosti chůze či TUG testem (*timed up and go test*), v němž se měří čas nutný k následujícím úkonům: vstát ze židle, chůze 3 metry, otočit se a opět se posadit [35]. V STS (*sit-to-stand*) testu se měří doba, za kterou pacient zvládne 5krát vstát a opětovně si sednout na židli o definované výšce [36, 37].

### TĚLESNÉ SLOŽENÍ

Poměr svalové a tukové tkáně souvisí do jisté míry s oběma předchozími typy kondice. Obezita (čili nadbytek tukové tkáně) je obecný rizikový faktor. Z hlediska běžného života i závažných chorob jako jsou hematologické malignity, jsou na tom lépe zpravidla jedinci, kteří bez ohledu na tukovou složku mají především zachovanou svalovou hmotu. Jedinci s nízkým a velmi nízkým BMI (čili bez tuku, ale současně s nízkým objemem svalů) dopadají při léčbě nejhůře [38].

Tělesné složení můžeme měřit přímo DXA (duální emisní rentgenová absorpciometrie), nebo nepřímým měřením kožní řasy kaliperem, nebo BIA (bioelektrickou impedanční analýzou). Metody nepřímé jsou obecně dostupnější, levnější a snazší na provedení, ale jsou zatíženy velkou intra- i interindividuální chybou, kdy výsledek měření může být například v případě bioimpedance ovlivněn hydratací či pocením. Přímá měření se vyznačují vysokou přesností a jsou považována za referenční (celotělové pletyzmografie či DXA), [39]. V praxi se využívají také antropometrické indexy. Nejrozšířenější je tzv. BMI (*body mass index*; odvozený z hmotnosti a výšky pacienta), který ale neinformuje o tom, zda hmotnost pacienta je na vrub tukové či svalové tkáně. Lepší výpovědní hodnoty má v tomto případě měření poměr výška/obvod pasu či boků.

### VEGETATIVNÍ ROVNOVÁHA

Význam funkční nerovnováhy vegetativního (autonomního) nervového systému (poměr sympatiku a parasympatiku) pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu je znám již poměrně dlouho [40]. Poškození autonomní regulace (tj. převaha sympatiku) je spojeno s vyšším rizikem náhlé smrti, maligních arytmií po infarktu myokardu (HR:4,6; 95% CI:1,62–13,02). Vliv autonomní nerovnováhy se uplatňuje i při vzniku glukózové intolerance, inzulínové rezistence, funkcí hypotalamo-hypofyzo-adrenální dráhy, i jako důležitého hráče při regulaci zánětu (zvýšená aktivita zánětlivých cytokinů) [41, 42]. Autonomní dysregulace je negativní prediktivní faktor také u pacientů s nádorovými chorobami [43–45]. Autonomní dysregulace negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů, jelikož sinusový uzel není schopen přizpůsobit frekvenci tvorby vzru-

chů požadavkům organismu, neadekvátní variabilita srdeční frekvence se pak u pacientů projevuje pocitů na omdlení či dokonce synkopami, únavou, palpita-cemi. Vegetativní (autonomní) rovnováhu lze velmi dobře stanovit tzv. spektrální analýzou srdeční frekvence [46, 47]. Její zhodnocení slouží primárně k optimalizaci tréninkové zátěže u sportovců [40]. Aerobní trénink vede k výraznému zlepšení autonomní dysregulace, jež se projevuje nárůstem variability srdeční frekvence, což bylo potvrzeno studii u pacientů po terapii nádorových onemocnění i u pacientů s diabetem, jež mají rovněž narušenou sympatovagální rovnováhu [43, 46, 48].

### **VLIVY HEMATOLOGICKÉHO ONEMOCNĚNÍ NA KONDICI A FYZICKOU AKTIVITU**

Důvody vzniku de kondice u onkologických a tedy hematoonkologických pacientů jsou:

1. Všeobecná úroveň kondice populace
2. Působení základního onemocnění
3. Režim pacientů v době léčby včetně hospitalizace
4. Vliv onkologické léčby

#### **Všeobecná úroveň kondice populace**

Podle doporučení World Health Organization (WHO) by se měli dospělí lidé věnovat minimálně 150 minut týdně aerobní aktivitě ve středním pásmu intenzity, nebo 75 minut týdně v pásmu maximální aerobní zátěže (WHO 2012). Odhaduje se však, že přibližně třetina dospělé populace doporučení minimální pohybové aktivity nenaplní. Fyzické aktivity také ubývá se stárnutím populace [49–53]. Data z České republiky ukazují, že zhruba 59 % žen a 34 % mužů (≥ 15 let) mají kriticky nízkou úroveň fyzické aktivity. Fyzická aktivita klesá dále zhruba na polovinu ve skupině 60 let a starších oproti nejaktivnější věkové skupině 30–44 let [54]. U české populace 60+ se intenzivně pohybuje jen cca 25 % mužů a pouze necelých 10 % žen. Přesná data o skutečné úrovni fyzické aktivity konkrétně u pacientů s lymfoproliferativními onemocněními nejsou k dispozici.

Pokud tedy již před vznikem onemocnění byl pacient spíše neaktivní, dá se očekávat prohloubení nečinnosti během terapie a po ní. Roli hrají i demograficko-sociologické faktory, což je velmi dobře dokumentované např. u velkých souborů pacientek s rakovinou prsu. Mnohem vyšší adherence k fyzické aktivitě, cvičení, je obecně zaznamenávána u pacientek vyššího vzdělání, ve věku mezi 30–65 lety, jež i před vznikem onemocnění měly snahu aktivně se podílet na svém zdraví [55].

#### **Působení základního hematologického onemocnění**

Hematologická malignita může ovlivňovat stav pacienta svou lokalizací (útlak, limitace rozsahu pohybu,

bolest), přímými celkovými příznaky nádorové masy (metabolické změny, nechutenství, kachexie apod.) nebo nepřímo, skrze tzv. paraneoplastické projevy. Oproti pacientům se solidními tumory se také častěji setkáváme se změnami v krevním obraze – anémií, trombocytopenií, leukopenií, jež dále negativně ovlivňují možnosti fyzické aktivity pacientů.

U některých typů hematoonkologických onemocnění se již před zahájením terapie můžeme setkat také s neuropatií včetně postižení vegetativního nervového systému [44]. K tomuto dochází nejčastěji v důsledku komprese nervových vláken, vzácněji se jedná o paraneoplastický projev [56]. Nádorové onemocnění vede komplexními mechanismy k vegetativní dysbalanci, která je pro organismus nevýhodná a je asociována s horší prognózou [56, 57]. Podle ojedinělých prací pacienti vykazovali signifikantní pokles svalové síly v době stanovení diagnózy před léčbou [58].

#### **Vliv hospitalizace**

Během pobytu v nemocnicích v rámci vstupní diagnostiky či při podávání terapie, nejsou pacienti vedeni k fyzické aktivitě. K tomuto vedou jak limitované časové možnosti, tak ve většině případů i prostorová limitace lůžkových oddělení. V českých nemocnicích, na rozdíl od např. Skandinávie, kde součástí lůžkových oddělení je ve většině zařízení i společenská místnost s cvičebními pomůckami, takovéto prostory kromě specializovaných rehabilitačních zařízení a výjimečně pediatrických oddělení nenacházíme. Pacienti rovněž nejsou většinou informováni o jejich konkrétních možnostech, případně individuálních omezeních fyzické aktivity, takže si často automaticky vytvoří názor, že nejlépe svému tělu prospějí, když budou hlavně ležet a odpočívat, podobně jako k tomu byli vedeni při pobytu v nemocnici [59].

#### **Vliv onkologické léčby**

Onkologická léčba, zejména polychemoterapie a vysoké dávky kortikoidů, ale i některé nové cílené léky, působí svou toxicitou přímo i nepřímo na komponenty kondice. Během chemoterapie nebo po jejím ukončení byl u pacientů s lymfomy pozorován signifikantní pokles aerobní výkonnosti, síly stehenního svalu i síly stisku ruky [58].

#### **Účinek kortikoidů**

Kortikosteroidy jsou standardní součástí většiny užívaných režimů u lymfomů v poměrně vysokých dávkách. Pacienti s non-Hodgkinskými lymfomy jsou obvykle léčeni kombinací CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin a prednison), přičemž pred-

nison je podáván v dávce 100 mg denně po dobu 5 dní v každém cyklu (obvyklý počet je 6 cyklů). U pacientů s Hodgkinovým lymfomem léčených režimem eskalovaný BEACOPP je prednison podáván v rámci každého cyklu v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> denně celkem 14 dní, cyklů se podává také 6 [60, 61].

Dávky dexamethazonu 4 mg (= 25 mg prednisonu) po dobu 4 dnů vedly u zdravých dobrovolníků k poklesu sérových hladin testosteronu a TCF4 (*transcription factor 4* – faktor responsivní na androgeny) [62]. Ve svalových vláknech dochází ke snížení svalového IGF-1 (*insulin-like growth factor*) a pokles mRNA svalových androgenních receptorů. Již po 7 dnech užívání dexamethazonu dochází k redukci myosinu, plochy průřezu svalových vláken i specifické síly. Prevalence steroidní myopatie je dvojnásobná u žen a u osob neaktivních [63]. Rovněž biopsie ukazují, že negativní účinek kortikoidů se projevuje zejména u méně aktivních svalových skupin [64]. Slabost způsobená steroidní myopatií se obvykle upraví za několik týdnů až měsíců po ukončení podávání kortikosteroidů, nicméně může přetrvávat i několik let [65]. Steroidy představují rovněž rizikový faktor vzniku osteoporózy [66].

### Neurotoxická

Chemoterapií indukovaná periferní neurotoxická (CIPN) se u pacientů projevuje predominantně senzitivním postižením, motorické, autonomní či kranální léze jsou méně časté (nebo méně nápadné). Postižení se rozvíjí zpravidla postupně v závislosti na kumulativní dávce.

Z léků běžně používaných v terapii agresivních lymfoproliferativních onemocnění se jedná zejména o vinca alkaloidy a platinové deriváty, z novějších molekul je známá neurotoxická revlimidu, thalidominu či brentuximab vedotinu [67]. Klinicky jsou typické parestezie, hypo- nebo hyperstezie, zhoršení především jemné motoriky rukou, méně často bývá zhoršení vizu vlivem poškození očních nervů a účinkem na splanchnické nervy bývá zácpa. Polyneuropatie v oblasti končetin bývá pro pacienty velmi svízelná, dlouhodobá a v některých případech brání i tolik žádoucí fyzické aktivitě [68]. U pacientů léčených platinovými deriváty se může rovněž objevit ototoxicita s vestibulárními obtížemi.

Mechanismus vzniku postižení není vždy zcela jasný, vzhledem k závislosti tíže postižení na kumulativní dávce je nutné důkladné zhodnocení rizikosti pacienta před zahájením terapie a pravidelná kontrola přítomnosti symptomů neurologického postižení k případné redukci dávek [68].

### Kardiotoxicita

Na snížené výkonnosti pacientů se může podílet také postižení srdce, které může být způsobeno antracykliny. U pacientů s lymfomem byl pozorován vývoj dysfunkce levé komory po antracyklinech sdružený s vegetativní nerovnováhou a převahou sympatiku [69]. U pacientů s rozsáhlejšími nálezy v mediastinu je často indikována radioterapie na tuto oblast, jež může vést k poškození srdce a plic a s tím spojené deterioraci kardiorepirační výkonnosti [70, 71].

### Cytopenie

Na rozdíl od pacientů se solidními nádory se u pacientů s hematologickými malignitami mnohem častěji setkáváme s cytopeniemi, které jsou způsobeny myelotoxicitou léčby, často v kombinaci s infiltrací kostní dřeně základním onemocněním. Nejčastěji se setkáváme s anémií, pacienti jsou ale většinou na hodnoty kolem 100 g/l adaptováni, nemívají projevy anemického syndromu a pro cvičení nejsou překážkou. Naopak pravidelná fyzická aktivita s postupně zvyšující se zátěží vede k větší toleranci nižších hodnot hemoglobinu. Trombocytopenie zvláště u hodnot trombocytů nad 50 x 10<sup>9</sup>/l nepředstavuje zásadně zvýšené riziko krvácení. Dokonce ani hluboká trombocytopenie kolem 10 x 10<sup>9</sup>/l nevedla u cvičících pacientů ve studii ke zvýšenému riziku krvácivých komplikací [72]. Neutropenie sama o sobě nepředstavuje překážku fyzické aktivity, samozřejmě je dobré se jí věnovat v podmínkách, jež nepřinášejí zvýšené riziko infekce. Naopak jsou doloženy pozitivní účinky fyzické aktivity na incidenci a tíži infekčních komplikací, kratší dobu hospitalizace, kratší dobu restituce neutropenie a přehození štěpu po transplantaci kostní dřeně [73]. Mechanismus pozitivního působení fyzické aktivity na zkrácení doby pancytopenie je doložen na myších modelech, kdy se zdá být klíčová stimulace proliferace a diferenciací základních prekurzorů myelopoézy, zejména silovým cvičením [72-76].

## MOŽNOSTI MINIMALIZACE DEKONDICE PACIENTŮ S LYMFOMY

### Obecná doporučení

WHO doporučuje pro všechny dospělé bez rozdílu věku minimálně 30 minut pohybové aktivity alespoň 5 dní v týdnu. Pro dospělé starší 65 let je kladen velký význam na silová cvičení a cvičení pro udržení rovnováhy jako prevenci pádů [77]. Naopak se uvádí, že fyzická zátěž přesahující cca 50 km běhu joggingovou intenzitou týdně již zdravotní stav nezlepšuje [78]. Obecný cvičební program by měl ideálně zahrnovat

kardiorespirační cvičení, posilovací cvičení, senzomotorické cvičení a cvičení zvyšující flexibilitu s frekvencí alespoň 2–3krát týdně.

### Konkrétní doporučení pohybové intervence pro pacienty s lymfomy

Pacienti s hematologickou malignitou představují z pohledu aplikace fyzického tréninku i prosté diagnostiky kondice značně heterogenní skupinu nemocných. Zaměřili jsme se, podle našeho názoru, na tři výrazně odlišné typy pacientů. Pacienty po ukončení léčby v remisi, nemocné bez zásadních komorbidit a komplikací léčené ambulantně a pacienty hospitalizované po celou dobu léčby (v indukční fázi léčby nebo pacienty hospitalizované v rámci provedení transplantace kostní dřeně). Tyto tři skupiny pacientů budou vyžadovat odlišný přístup jak v metodikách měření, tak i ve struktuře vlastních rekondičních programů.

### Pacienti po ukončené terapii

Tuto skupinu považujeme za nejbližší „běžné populace“ a také skupinu nejméně komplikovanou. Na rozdíl od pacientů po terapii solidních tumorů existuje nepoměrně méně prací zabývající se touto problematikou u pacientů s hematologickými malignitami [79, 80]. Je třeba si uvědomit určité odlišnosti, medián věku populace pacientů především s non-Hodgkinskými lymfomy je zhruba 60 let.

Věk sám o sobě není překážkou fyzického tréninku, vzestup kondice lze dobře pozorovat i u lidí nad 65 let věku [78]. Nicméně je třeba předpokládat více limitací spojených s komorbiditami, opotřebením či degenerací kloubního aparátu a také poškození v důsledku podané léčby (viz výše).

Positivní vliv fyzické aktivity po ukončení terapie u pacientů s lymfomy byl pozorován u pacientů po léčbě ve studii 319 pacientů. Osoby, které naplnily kritéria  $\geq 150$  minut střední až intenzivní fyzické zátěže za týden (25 % pacientů) a také jedinci s podlimitní, ale alespoň nějakou tělesnou aktivitou (53 %) vykazovaly lepší fyzické i psychické parametry zdraví ( $p < 0,001$ ), [81]. Faktory spojené prakticky s nulovou aktivitou byly ženské pohlaví, komorbidita a nespolupracující pacienti.

Velká prospektivní randomizovaná studie analyzovala vliv 18týdenního supervizovaného tréninku u pacientů s myelomem nebo lymfomem po vysokodávkované léčbě. Celkem 54 pacientů (medián věku 54 let, 59 % mužů) bylo zařazeno do cvičení a 55 dostávalo „běžnou péči“ (medián věku 56 let, 67 %). Sledované parametry v obou skupinách byly: fyzická výkonnost měřená na bicyklovém ergometru (parametry  $VO_{2\text{peak}}$ ,  $W_{\text{peak}}$  – maximální spotřeba kyslíku a maximální dosažená práce),

síla horních končetin (měřena *hand-grip* testem) a síla dolních končetin (30sekundový „sit-and-stand“ test). Cvičící pacienti trénovali pod vedením instruktorů v místě bydliště, lekce probíhaly 2krát týdně prvních 12 týdnů, potom 1krát týdně. Tréninková jednotka zahrnovala 4 standardizované posilovací cviky („vertical row“, „leg press“, „bench press“, „pull over“) a dva doplňkové cviky na břišní svaly a svaly stehien. Přičemž prvních 12 týdnů se cvičilo 10 opakování v sadě se zátěží 65–80 % maximální síly (1 RM), od 13. týdne 20 opakování se zátěží jen 35–40 % maxima. Intervalový trénink zahrnoval 2krát osm minut šlapání na ergometru/spinneru. Tři čtvrtiny pacientů se účastnili alespoň 80 % plánovaných lekcí, naopak 47 % pacientů z kontrolní skupiny mělo ve stejnou dobu více než 10 lekcí (10/36, 27 %) řízeného tréninku, který si zajistili sami. V kontrolní skupině bylo také 44 % vs. 28 % vysokoškolsky vzdělaných lidí. V obou porovnávaných skupinách došlo ke zlepšení výkonnosti a svalové síly, nicméně bez významného rozdílu. Věk byl signifikantní faktor ovlivňující dopad fyzického tréninku na výkonnost. K výsledkům této studie je třeba poznamenat, že interpretace dat musí brát do úvahy relativně nízkou frekvenci tréninků (za optimum pro vzestup trénovanosti se považuje frekvence 3krát týdně) a také určitý problém s metodikou silového tréninku (návlek správné techniky jistě zabere několik lekcí, u silových cviků mohou více než u šlapání na ergometru být limitující kloubní omezení). Navíc vysoký počet pacientů samostatně cvičících ve skupině kontrolní ovlivňuje relativně výsledky skupiny cvičící. Není bez zajímavosti, že analogicky koncipovaná studie prováděná mezi různými onkologickými pacienty s totožnou strukturou silového tréninku vyzněla jednoznačně pozitivně pro skupinu cvičících pacientů. Ve cvičící skupině bylo jen cca 8 % pacientů s lymfomy, věkový průměr byl u cvičících pacientů 48 let, přičemž 82 % tvořili ženy [82].

### Pacienti léčení ambulantně

Tato skupina nemocných je v hlavních rysech podobná skupině pacientů po léčbě, lze zde uplatnit podobné přístupy diagnostických měření i tréninku. Je třeba zohlednit časový rámeček léčby s vlastním podáním terapie a projevy toxicity, které budou s tréninkem interferovat.

V jediné velké prospektivní randomizované studii byl hodnocen význam aerobního tréninku u pacientů s non-Hodgkinskými ( $n = 100$ ) a Hodgkinovými lymfomy ( $n = 22$ ), kteří byli současně léčeni systémovou léčbou [83]. Efekt 12týdenního supervizovaného aerobního tréninku (bez silových komponent) byl hodnocen u 60 cvičících vs. 62 necvičících pacientů.

Hodnocenými parametry byly: kardiovaskulární výkonnost ( $VO_{2peak}$ ), a poměr tukové a netukové složky těla (duální absorpciometrie). Frekvence tréninku byla 3krát týdně, cvičení probíhala na bicyklovém ergometru s postupně se zvyšující zátěží během terapie (60 %  $VO_{2peak}$  s navyšováním o 5 % týdně do 75 %  $VO_{2peak}$ ). Trvání zátěže v rámci tréninkové jednotky (60 min) se zvyšovalo z 15–20 minut o 5 minut týdně na cílových 40–45minut. Jedenkrát týdně byl zařazen intervalový trénink. Cvičící pacienti měli při kontrolním měření signifikantně vyšší kardiovaskulární výkonnost a více netukové tělesné hmoty než skupina necvičících pacientů. Fyzický trénink nijak negativně neovlivňoval léčebný plán nebo léčebnou odpověď [83]. Faktory, které pozitivně ovlivňovaly adherenci pacientů k tréninku, byly vyšší věk (> 40 let), předchozí pohybová aktivita, intenzita onkologické léčby a nižší BMI [84]. Další randomizovaná studie zahrnující pacienty s lymfomem (31 cvičících a 30 necvičících) uvádí obdobné výsledky. Kombinovaný trénink se silovými prvky, který probíhal v průběhu konvenční léčby (délka programu 36 týdnů, 2krát týdně) vedl ke zlepšení aerobní výkonnosti, hlubokého čítí a rovnováhy u pacientů cvičících. V intervenční skupině byl věkový průměr 44 let a 71 % tvořili muži [85].

#### **Pacienti léčení za hospitalizace (intenzivní indukční léčba, transplantace kostní dřeně)**

Nejkomplikovanější podskupinou pacientů z hlediska měření, aplikace i hodnocení výstupů tréninkové intervence jsou pacienti v globálně těžkém stavu a současně prodávající značně toxickou léčbu. Je nemyslitelné aplikovat na tuto skupinu nemocných srovnatelná měřicí i tréninková kritéria jako u pacientů po ukončené léčbě. Přesto je jisté, že by si právě tato vysoce riziková skupina pacientů svůj přiměřený tréninkový program zasloužila.

Zajímavé výsledky přinesla „*match-paired*“ pilotní studie 18 pacientů s lymfomem a leukemiemi (průměr věku 46 let, 50 % mužů) podstupující vysokodávkovanou léčbu. Pohybovaná intervence trvala po dobu hospitalizace (3 týdny), pacienti 3krát týdně šlapali na ergometru po dobu 20–30 minut v subjektivním pásmu mírně namáhavý. Cílem studie bylo vyhodnotit vliv tréninku na výskyt teplot a zánětu plic u pacientů. Trénink byl přerušen při krevním tlaku 170/100 mm Hg a více, nebo při překročení tepové frekvence 180/min – věk pacienta. Zátěž byla pro pacienty stanovena modifikovaným zátěžovým testem na bicyklovém ergometru (zahájení při 25Watt, navyšování zátěže každé 2 minuty o 10 Watt, test byl ukončen při tepové frekvenci 180 – věk pacienta). Jako zátěž pro

cvičení byla zvolena 80% zátěž dosažená v rámci zátěžového testu. I při nízkém počtu cvičících pacientů a relativně krátké intervenci bylo pozorováno výrazné snížení výskytu pneumonie ( $p = 0,061$ ) a také horeček ( $p = 0,061$ ) [86].

Objektivní zlepšení fyzické kondice po tréninku probíhajícího za hospitalizace pro alogenní transplantaci analyzovala studie, v níž bylo srovnáno 17 cvičících a 16 necvičících pacientů (především s leukemiemi, věkový průměr 41 let). Pacienti cvičili 2krát denně 10–20 minut na bicyklovém ergometru, intenzita zátěže byla stanovena podobně jako v předchozí studii, kontrolní skupina absolvovala standardní rehabilitaci 1krát denně. Ve skupině cvičících pacientů byla pozorována po ukončení intervence lepší vytrvalostní kondice ( $p = 0,002$ ) i svalová síla oproti pacientům na standardní rehabilitaci ( $p = 0,002$ ) bez zvýšení toxicity léčby [87].

Studie u pacientů s agresivními lymfomy v průběhu indukční léčby za hospitalizace nejsou bohužel k dispozici. Představu o možnostech a efektu fyzického tréninku u pacientů v úvodní fázi onemocnění lze získat ze studií pacientů s akutními leukemiemi ve fázi indukce. Randomizovaná kontrolovaná studie hodnotila efekt 3týdenního rekondičního programu u 11 pacientů (věkový průměr 49 let, 73 % mužů) v indukční fázi léčby akutní leukemie. Tréninková intervence sestával z 12minutové chůze 5 dní v týdnu. Hodnocené parametry byly: vzdálenost dosažená po 12 minutách chůze, dále úroveň únavy, deprese a úzkosti. Ve všech sledovaných parametrech byla skupina cvičících významně lepší než pacienti s tzv. běžnou rehabilitací [88]. Jiná studie byla v nerandomizovaném uspořádání zaměřená na proveditelnost, bezpečnost a efektivitu tréninkové intervence u pacientů s akutní myeloblastickou leukémií ( $n = 35$ ) včetně pacientů nad 60 let. Průměrný věk pacientů byl 56 let, plánovaný trénink byl individuálně stanoven pro každého pacienta na základě vstupních vyšetření. Frekvence tréninků byla denně po dobu probíhající hospitalizace a délka tréninkové jednotky 30–45minut. Tréninková jednotka zahrnovala aerobní část (chůze/jízda na ergometru), silový trénink (odporové pásy, volná závaží) a strečink. Průměrná doba hospitalizace a tedy i tréninku byla 37 dní (SD 10,6), průměrný objem cvičení byl 8 dní. Funkční výkonnost byla po intervenci významně zlepšena ( $p = 0,006$ ; 6minutový test chůzí), zlepšení bylo rovněž pozorováno v aerobní výkonnosti ( $VO_{2peak}$ ) a testu sed-vztyk, ovšem bez dosažení statistické významnosti. Síla stisku ruky klesala vzdor tréninkové intervenci. Ačkoli aerobní výkonnost byla u pacientů zlepšena bez ohledu na věk (< 60 let vs. ≥ 60 let), test

sed-vztyk se u starších pacientů cvičením nepodařilo ovlivnit. Svalová síla klesala intenzivněji u starších pacientů oproti mladším [89].

## ZÁVĚR

Lze tedy shrnout, že pravidelná fyzická aktivita hraje významnou roli v morbiditě a mortalitě populace obecně, u pacientů s onkologickým onemocněním významně zlepšuje kvalitu života. Při aplikaci fyzického tréninku u pacientů s lymfomy je třeba si uvědomit, že jde o populaci v průměru starších lidí s limitacemi pohybového i oběhového aparátu, kteří jsou navíc zasaženi účinky onkologické léčby. Z intervenčních studií vyplývá, že fyzický trénink lze aplikovat v kterékoli fázi choroby. Z hlediska objektivního hodnocení efektu pohybové intervence velmi záleží na stavbě tréninku, která musí reflektovat cíle, kterých chceme dosáhnout, věkové a fyzické limitace jednotlivých pacientů.

## LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359–386.
2. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Nat Cancer Inst Monographs* 2014;48:130–144.
3. Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Kor J Hematol* 2012;47(2):92–104.
4. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology* 2011;58:4–14.
5. Oerlemans S, Mols F, Issa DE, et al. A high level of fatigue among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma: results from the longitudinal population-based PROFILES registry in the south of the Netherlands. *Haematologica* 2013;98(3):479–486.
6. Jensen RE, Arora NK, Belizzi KM, et al. Health-related quality of life among survivors of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2013;119(3):672–680.
7. Blaes AH, Ma L, Zhang Y, et al. Quality of life appears similar between survivors of indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52(11):2105–2110.
8. Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(10):597–609.
9. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-related fatigue, clinical practice guidelines in oncology. *J Nat Compr Cancer Netw* 2015;13(8):1012–1039.
10. Boyle T, Connors JM, Gascoyne R, et al. Physical activity, obesity and survival in diffuse large B-cell and follicular lymphoma cases. *Br J Haematol* 2017;178:442–447.
11. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, et al. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(7):1018–1028.
12. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132:3456–3464.
13. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008;25(9):2097–2116.
14. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ, et al. A systematic review of the association, between physical activity and colorectal cancer risk. *Scand J Med Sci Sports* 2009;19:764–781.
15. Kelly SA, Zhao L, Jung KCH, et al. Prevention of tumorigenesis in mice by exercise is dependent on strain background and timing relative to carcinogen exposure. *Sci Rep* 2017;7:43086.
16. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metab* 2016;23(3):554–562.
17. Bergström A, Terry P, Lindblad P, et al. Physical activity and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2001;92(1):155–157.
18. Michaud DS, Giovannucci E, Willet WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286(8):921–929.
19. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1244–1253.
20. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, et al. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol* 2012;2:2775–2809.
21. Bade BC, Thomas DD, Scott JB, et al. Increasing physical activity and exercise in lung cancer: reviewing safety, benefits, and application. *J Thorac Oncol* 2015;10(6):861–871.
22. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293:2479–2486.
23. Máček M, Radvanský J. Fyziologie a klinické aspekty pohybové aktivity. 1. vyd. Praha, Galén, 2011.
24. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L, et al. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther* 2002;82(2):128–137.
25. Ries JD, Echternach JL, Nof L, et al. Test-retest reliability and minimal detectable change scores for the timed “Up & Go” Test, the Six-Minute Walk Test, and gait speed in people with Alzheimer disease. *Phys Ther* 2009;89(6):569–579.
26. Achten J, Jeukendrup AE, Asker E, et al. Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med* 2003;33(7):517–538.
27. Da Cunha FA, Farinatti Pde T, Midgley AW, et al. Methodological and practical application issues in exercise prescription using the heart rate reserve and oxygen uptake reserve methods. *Sci Med Sport* 2011;14(1):46–57.
28. Hampton S, Armstrong G, Shah MV, et al. Quantification of perceived exertion during isometric force production using Borg scale in

- healthy individuals and in chronic stroke patients. *Top Stroke Rehab* 2014;21(1):33–39.
29. Aagaard P, Andersen JL, Bennekou M, et al. Effects of resistance training on endurance capacity and muscle fiber composition in young top-level cyclists. *Scand J Med Sci Sports* 2011;21:298–307.
  30. Lehnert M, Novosad J, Neuls F, Langer F, Botek M. *Tréning kondice ve sportu*. 1. vyd. Olomouc, Univerzita Palackého v Olomouci, 2010.
  31. Wind AE, Takken T, Helders PJ, et al. Is grip strength a predictor for total muscle strength in healthy children, adolescents, and young adults? *Eur J Pediatr* 2010;169(3):281–287.
  32. Velghe A, De Buyser, Noens L, et al. Hand grip strength as a screening tool for frailty in older patients with haematological malignancies. *Acta Clin Belg* 2016;71(4):227–230.
  33. Granger CL, McDonald CF, Parry SM, et al. Functional capacity, physical activity and muscle strength assessment of individuals with non-small cell lung cancer: a systematic review of instruments and their measurement properties. *BMC Cancer* 2013;13:135–140.
  34. Tieland M, Verdiik LB, de Groot LC, et al. Handgrip strength does not represent an appropriate measure to evaluate changes in muscle strength during an exercise intervention program in frail older people. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015;25(1):27–36.
  35. Podsiadlo D, Richardson S. The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(2):142–148.
  36. Nyberg LA, Hellénus M, Wandell P, et al. Maximal step-up height as a simple and relevant health indicator: a study of leg muscle strength and the associations to age, anthropometric variables, aerobic fitness and physical function. *Br J Sports Med* 2013;47:992–997.
  37. Bohannon RW, Richard W, Magasi SR, et al. "Sit-to-Stand Test: performance and determinants across the age-span." *Isokinet Exerc Sci* 2010;18(4):235–240.
  38. Jones AM, Vanhatalo A, Burnley M, et al. Critical power: implications for determination of  $\dot{V}O_{2\max}$  and exercise tolerance. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(10):1876–1890.
  39. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(6):1139–1146.
  40. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. Heart rate variability and physical exercise – current status. *Herz* 2006;31(6):544–552.
  41. Kop WJ, Stein PK, Tracy RP, et al. Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med* 2010;72(7):626–635.
  42. Indumathy J, Pal GK, Pal P, et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. *Obes Res Clin Pract* 2015;9(1):55–66.
  43. 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.
  44. Guo Y, Koshy S, Hui D, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with cancer. *J Clin Neurophys* 2015;32(6):516–520.
  45. Fadul N, Strasser F, Palmer JL, et al. The association between autonomic dysfunction and survival in male patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Pain Symptom Manag* 2010;39:283–290.
  46. Stejskal P, Šlachta R, Elfmark M, et al. Spectral analysis of heart rate variability: new evaluation method. *Acta Univ Palacky Olomuc* 2002;32(2):13–18.
  47. Galuszka J, Stejskal P, Lukl J, et al. Assessment of spectral analysis of heart rate variability in patients with history of atrial fibrillation by means of age-dependent parameters. *Biomed Papers* 2002;146(2):81–85.
  48. Niederer D, Vogt L, Thiel C, et al. Exercise effects on HRV in cancer patients. *Int J Sports Med* 2013;34(1):68–73.
  49. Franco MR, Tong A, Howard K, et al. Older people's perspectives on participation in physical activity: a systematic review and thematic synthesis of qualitative literature. *Br J Sports Med* 2015;49(19):1268–1276.
  50. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Impact of physical inactivity on the world's major non-communicable diseases. *Lancet* 2012;380(9838):219–229.
  51. Gerovasili V, Agaku IT, Filippidis FE, et al. Levels of physical activity among adults 18–64 years old in 28 European countries. *Prev Med* 2015;81:87–91.
  52. Marques A, Sarmento H, Martins J, et al. Prevalence of physical activity in European adults – compliance with the World Health Organization's physical activity guidelines. *Prev Med* 2015;81:333–338.
  53. Hallal CP, Andersen LB, Bull FC, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* 2012;380(9838):247–257.
  54. Janíková A, Radvanský J, Vysoký R, et al. Význam fyzické aktivity u pacientů s hematologickými malignitami. *Transfuzie Hematol Dnes* 2012;18:31–38.
  55. Kampshoff CS, van Mechelen W, Schep G, et al. Participation in and adherence to physical exercise after completion of primary cancer treatment. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13(1):100.
  56. 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.
  57. De Couck M, van Brummelen D, Schallier D, et al. The relationship between vagal nerve activity and clinical outcomes in prostate and non-small cell lung cancer patients. *Oncol Rep* 2013;30(5):2435–2441.
  58. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, et al. Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. *Ann Hematol* 2014;93:411–424.
  59. Götte M, Kesting S, Winter C, et al. Comparison of self-reported physical activity in children and adolescents before and during cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(6):1023–1028.
  60. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with

- newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381(9880):1817–1826.
61. Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(3):70–77.
  62. Inder WJ, Jang C, Obeyesekere VR, Alford FP. Dexamethasone administration inhibits skeletal muscle expression of the androgen receptor and IGF-1 – implications for steroid-induced myopathy. *J Endocrinol (Oxf)* 2010;73(1):126–132.
  63. Minetto MA, Qaisar R, Agoni V, et al. Quantitative and qualitative adaptations of muscle fibers to glucocorticoids. *Muscle Nerve* 2015;16:631–639.
  64. Danon MJ, Schliselfeld LH. Study of skeletal muscle glycogenolysis and glycolysis in chronic steroid myopathy, non-steroid histochemical type-2 fiber atrophy, and denervation. *Clin Biochem* 2007;40(1-2):46–51.
  65. Straus DJ. Long-term survivorship at a price: late-term, therapy-associated toxicities in the adult Hodgkin lymphoma patient. *Ther Adv Hematol* 2011;2(2):111–119.
  66. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood* 2010;115(26):5322–5328.
  67. Banach M, Juranek JK, Zygulska AL, et al. Chemotherapy induced neuropathies – a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav* 2017;7(1):e00558.
  68. Kerckhove N, Collin A, Condé S, et al. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol* 2017;8:86.
  69. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Neuroendocrine changes during evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients. *Clin Sci* 2001;101(6):601–607.
  70. Simunek T, Sterba M, Popelova A, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 2009;61(1):154–171.
  71. Mège A, Ziouèche A, Porel N, et al. Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer Radiothérap* 2010;15(6):495–503.
  72. Elter T, Stipanov M, Heuser E, et al. Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing intensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *Int J Hematol* 2009;90(2):199–204.
  73. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, et al. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 1997;90(9):3390–3394.
  74. Bergenthal N, Will A, Streckmann F, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Dat Syst Rev* 2014:11.
  75. Ishikawa A, Tsuji T. The impact of rehabilitation on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematopiet Cell Transplant* 2016;4(5):107–117.
  76. Tarnowski M, Piotrowska K, Grymula K, et al. Prolonged strenuous exercise expands the population of developmentally early stem cells in bone marrow (BM) and mobilizes them into peripheral blood – novel evidence that strongly supports a positive effect of physical activity on extension of life span at the level of stem cells. *Blood* 2012;20(21):584.
  77. [http://ec.europa.eu/assets/eac/sport/library/policy\\_documents/eu-physical-activity-guidelines-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/assets/eac/sport/library/policy_documents/eu-physical-activity-guidelines-2008_en.pdf)
  78. <http://www.fsps.muni.cz/spa/vysledky/>
  79. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: A systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2006;175:34–41.
  80. Meyerhardt JA, Giovanucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:3527–3534.
  81. Bellizzi KM, Rowland JH, Jeffery DD, et al. Physical activity and quality of life in adult survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(6):960–966.
  82. De Backer IC, Vreugdenhil G, Nijziel MR, et al. Long-term follow-up after cancer rehabilitation using high-intensity resistance training: persistent improvement of physical performance and quality of life. *Br J Cancer* 2008;99:30–36.
  83. 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(27):4605–4612.
  84. Courneya KS, Stevinson C, McNeely ML, et al. Effects of supervised exercise on motivational outcomes and longer-term behavior. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(3):542–549.
  85. 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;25:493–499.
  86. Baumann FT, Zimmer P, Finkenberk K, et al. Influence of endurance exercise on the risk of pneumonia and fever in leukemia and lymphoma patients undergoing high dose chemotherapy. A pilot study. *J Sports Sci Med* 2012;11:638–642.
  87. Baumann FT, Zopf EM, Nykamp E, et al. Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. *Eur J Haematol* 2011;87:148–156.
  88. Chang PH, Lai YH, Shun SC, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manag* 2008;35:524–534.
  89. Alibhai SM, O'Neil S, Fisher-Schlombs K, et al. A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. *Lek Res* 2012;36(10):1255–1261.

HADRABOVÁ M. et al.

**Podíl na přípravě rukopisu**

MH - příprava první verze manuskriptu  
AJ - odborné vedení a revize rukopisu

*Doručeno do redakce dne 17. 1. 2018.*

*Přijato po recenzi dne 11. 4. 2018.*

**Poděkování**

Poděkování patří doc. Janíkové a všem kolegům z IHOK, zejména lékařům a sestřičkám lymfomové skupiny a hlavně našim pacientům.

**Prohlášení o nepřítomnosti střetu zájmů**

V souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou autorky ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

**MUDr. Markéta Hadrabová**

Interní hematologická a onkologická klinika  
FN Brno a LF MU Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: marketa.hadrabova@fnbrno.cz