

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



RIGORÓZNÍ PRÁCE

Hodnocení vybraných spirometrických a dynamometrických parametrů u bronchogenního karcinomu

Vedoucí rigorózní práce: PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2012

Mgr. Jana Ptáčnicková

OBSAH

OBSAH	2
1 Úvod	5
2 Cíl studie	6
TEORETICKÁ ČÁST	7
3 Bronchogení karcinom	7
3.1 Nemalobuněčný bronchogenní karcinom	9
Spinocelulární karcinom	9
Adenokarcinom	9
Velkobuněčný karcinom	10
3.1.1 Klinický obraz bronchogenního karcinomu	10
3.1.2 Stadia nemalobuněčného bronchogenního karcinomu	12
4 Malnutrice	15
5 Dynamometrie	18
5.1 Izokinetická dynamometrie	18
5.2 Izometrická dynamometrie	18
5.3 Dynamometrie jako ukazatel podvýživy	19
6 Spirometrie	24
6.1 Spirometrické parametry	25
6.2 Klasifikace ventilačních poruch	26
6.2.1 Obstrukční ventilační porucha	26
6.2.2 Restrikční ventilační porucha	27
6.3 Křivka průtok-objem	27
EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	30
7 Specifikace studie	30
8 Metodika	31
8.1 Dynamometrie	31
8.2 Spirometrie	32
8.3 Statistické vyhodnocení	33
9 Výsledky	34
9.1 Základní údaje	34

9.2	Vyhodnocení dynamometrie	34
9.3	Vyhodnocení spirometrie	36
9.4	Korelace	39
9.4.1	Korelace FVC a maximální hodnoty stisku, resp. cílové hodnoty stisku.....	39
9.4.2	Korelace FEV1 a maximální hodnoty stisku, resp. cílové hodnoty stisku	40
9.4.3	Korelace FVC a síly stisku vztaženou na hmotnost.....	41
9.4.4	Korelace FVC a síly stisku vztaženou na výšku	41
9.4.5	Korelace PEF a maximální hodnoty stisku resp. cílové hodnoty stisku.....	42
9.4.6	Korelace PEF a plocha pod křivkou	42
9.4.7	Korelace PEF a síly stisku vztaženou na výšku	43
9.4.8	Korelace FEF25 a maximální hodnoty stisku resp. cílové hodnoty stisku.....	43
9.4.9	Korelace PEF(%) a síly stisku vztaženou na výšku	44
9.5	Tabulky	45
10	Diskuse	53
11	Závěr	55
12	Abstrakt (český)	56
13	Abstract (anglický).....	57
14	Seznam tabulek	58
15	Seznam grafů.....	59
16	Seznam obrázků	59
17	Použité zkratky.....	60
18	Použitá literatura	61

Poděkování

Děkuji svému školiteli PharmDr. Miloslavu Hronkovi, Ph.D. za spolupráci, cenné rady, trpělivost a poskytnuté materiály.

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznam použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Jana Ptáčnicková

1 Úvod

Celosvětově je plicní karcinom zastoupen 12,8 % ze všech zhoubných nádorů. V České Republice obsadil první příčku mezi příčinami úmrtí na maligní nádory u mužů a třetí příčku u žen. V roce 2009 bylo v ČR hlášeno celkem 6 435 případů plicního karcinomu, což je zhruba o jedno procento méně než v roce 2008. U mužů v České Republice má incidence mírně sestupnou tendenci, v roce 2009 bylo evidováno 87,45 případů na 100 000 obyvatel oproti roku 2005, kdy bylo evidováno 93 případů na 100 000 obyvatel. U žen dochází k neustálému nárůstu incidence. V roce 2005 byla incidence plicního karcinomu u žen 30 případů na 100 000, ale v roce 2009 činila už 35,75 případů na 100 000 obyvatel. Zhruba u 75 % pacientů je diagnóza stanovena ve stádiu lokálně pokročilého nebo generalizovaného onemocnění - IIIB, IV (Skříčková, 2008 a Skříčková et al., 2010)

Nejfrekventovanější komplikací nádorů je kachexie, která se vyskytuje u 30 až 80 % pacientů. Nádorová kachexie se projevuje poklesem tělesné hmotnosti, snížením tukové a svalové tkáně, významným poklesem viscerálních proteinů a úbytkem bílkovin nacházejících se v krevní plazmě, jako je albumin, transferin a prealbumin. Kachexie je významným parametrem, který ovlivňuje prognózu a stav pacienta. Malnutrice negativně ovlivňuje mortalitu, zhoršuje kvalitu života a navyšuje expozici pooperačních komplikací. Je důležité, aby byla kachexie včas diagnostikována za pomoci nenáročných a neinvazivních metod, mezi které patří i dynamometrie. (Zadák, 2008)

Dušnost a kašel jsou nejčastější symptomy karcinomu plic. Spirometrie je nezastupitelná součást vyšetření u nádorů plic. Spirometrie se využívá k odhadu prognózy onemocnění, k monitorování efektu léčby a k posouzení prospěšnosti plicní rehabilitace. Je velmi důležité získávat další spirometrická data od pacientů s plicním karcinomem, abychom zkvalitnili odhad prognózy.

2 Cíl studie

Cílem této práce je vyhodnotit spirometrické a dynamometrické parametry u pacientů ve třetím a čtvrtém stádiu nemalobuněčného bronchogenního karcinomu. Porovnat získané hodnoty s hodnotami fyziologickými nebo studiemi, které se zabývají tímto problémem. Posoudit, jak vlastní chemoterapie působí na hodnocené parametry a zda se vyskytuje vzájemný vztah mezi sledovanými parametry.

Teoretická část

3 Bronchogení karcinom

Nádory průdušek nebo nádory vznikající v plicním parenchymu se souhrnně nazývají nádory plic.

Nádory plic dělíme podle biologického chování na benigní a maligní.

U nádorů plic je pouze 5-10 % benigních. Mezi benigní plicní karcinomy patří chondrohamartom, bronchiální adenom, hamartom, chondrom, hemangiom, lipom, fibrom a leiomyom. Asymptomaticky se většinou projevují periferní formy nádorů. Naopak symptomy vyplývající z obstrukce dýchacích cest (hemoptýza, dušnost, kašel, záněty) svědčí o centrálně lokalizovaném typu karcinomu plic.

Maligní nádory tvořící se v plicích jsou z 90 % bronchogenní karcinomy. Bronchiální karcinoid je zhoubný epitelový nádor plic, avšak lišící se v biologickém chování i klinickém průběhu, a proto se nezařazuje do bronchogenních karcinomů. Sekundární plicní nádory nebo-li plicní metastázy se vyskytují asi u 30 – 40 % nemocných s extratorakálně uloženými nádory. (Souček, 2005)

Bronchogenní karcinom je nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné onemocnění v celosvětovém měřítku. Během dvacátého století došlo k výraznému vzestupu incidence, čímž byla ovlivněna strategie chirurgické a onkologické léčby. Také zlepšením pooperační péče došlo ke snížení mortality a morbidit. Bohužel i přes všechna tato zlepšení je celkové pětileté přežití u mužů 6 – 14 % a u žen 7 – 8 %. Zaměříme-li se jen na Českou republiku je pětileté přežití 6,3 % u mužů a 8,2 % u žen. (Stolz, 2010)

Bronchogenní karcinomy rozdělujeme podle histologického typu, podle rozsahu onemocnění a podle biologických vlastností. Pro praxi je nejdůležitější dělení dle biologických vlastností, tedy na nemalobuněčný (NSCLC - Non Small Cell Lung Cancer) a malobuněčný (SCLC - Small Cell Lung Cancer) bronchogenní karcinom. Malobuněčné karcinomy, které představují 20-25 % případů, mají invazivní růst, významný sklon k metastázám do kostí, nadledvin, jater a centrálního nervového systému. Tumor zpočátku velmi dobře reaguje na chemo- a radioterapii, ale pak se stává resistantní. (Skříčková, 2008)

Vnější příčiny, které mohou vést ke vzniku onemocnění rozdělujeme na biologické (viry), chemické (karcinogeny) a fyzikální (ionizující záření). Nejčastější exogenní

příčinou (80-90 %) způsobující NSCLC je kuřáctví. Což se týká hlavně spinocelulárního nebo malobuněčného bronchogenního karcinomu. Dle odhadů na toto onemocnění umírá každý desátý těžký kuřák. Těžký kuřák (takto můžeme označit pacienta, který kouří 20 cigaret denně po dobu 20 let nebo 40 cigaret denně po dobu 10 let) má pravděpodobnost propuknutí nádoru 10-15%. Na rozdíl od nekuřáka má těžký kuřák 20-ti násobně větší pravděpodobnost, že onemocní karcinomem plic. Ovšem pokud se nekuřák často vyskytuje v zakouřeném prostředí má i on 1,5krát vyšší riziko onemocnění. Zhruba po 20 letech nekouření můžeme říct, že je riziko srovnatelné s nekuřáky. Rakovina plic se může objevit i u nekuřáka, pak se nejčastěji jedná o adenokarcinom. (Pešek, 2002 a Bureš a Horáček 2003)

Škodlivost kouření dokládá i studie z Francie, jenž se zabývala vztahem mezi kouřením a rakovinou plic u žen. Závěry studie ukazují, že kouření cigaret je nejvýznamnější příčinou současné epidemie karcinomu plic u francouzských žen, a že nejhlavnějším faktorem spojeným s kouřením pro změnu rizika rakoviny plic je trvání, intenzita a čas od skončení kouření. (Papadopoulos et al., 2011)

Ale zajímavé jsou i závěry jiné studie, kde Li konstatoval, že nezanechání kouření v průběhu léčby není nijak významně spojeno s horší prognózou přežívání u pacientů v pokročilém stádiu NSCLC. (Li Ch., 2011)

U chronických plicních onemocnění, jako jsou plicní fibróza a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je také významné riziko vzniku nádoru plic. Proto při zjištění těchto onemocnění je základním preventivním opatřením ukončení kouření. (Bureš a Horáček, 2003) Celkově můžeme říci, že riziko karcinomu plic bylo zvýšeno u diagnózy jakékoli chronické obstrukční plicní nemoci, emfyzému a chronické bronchitidy. (Schwartz et al., 2009)

Vliv plicní tuberkulózy na rozvoj rakoviny plic zkoumala studie z Tchaj-wanu. Resultát této studie dokládá solidní epidemiologický důkaz, že plicní tuberkulóza je rizikovým faktorem pro pozdější rozvoj bronchogenního karcinomu. (Wu et al., 2011)

Endogenní příčiny vzniku karcinomu plic jsou různé. Například zvýšená aktivita cytochromu P450 způsobuje intenzivnější produkci kancerogenů z cigaretového kouře. Nižší aktivita glutathionu S-transferázy, detoxikující aromatické uhlovodíky, a nižší aktivita buněčných mechanismů opravující DNA souvisí se vznikem bronchogenního karcinomu. Důležitou roli v rozvoji plicní rakoviny hrají onkogeny, tedy geny, které díky svým

proteinovým produktům způsobují transformaci buňky v nádorový genotyp. U karcinomu plic se uplatňují dva onkogeny a to K-ras a myc. Diametrální účinek oproti onkogenům mají tumorové supresorové geny, které brání buněčné transformaci a proliferaci. Gen p53, který kóduje protein p53, je jeden z nejdůležitějších genů uplatňující se v přirozeném zániku buněk. Studie ukazují horší prognózu nemocných s mutací genu p53. (Pešek, 2002) Targowski hodnotil výskyt proteinu p53 v séru u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a NSCLC. Byly sledovány tři skupiny, a to pacienti s NSCLC, pacienti s CHOPN a kontrolní skupina. U každého pacienta byla hodnocena sérová koncentrace proteinu p53 metodou ELISA. U zdravých jedinců nebyla pozorována zvýšená koncentrace proteinu p53 v séru tak často, jako u pacientů s NSCLC a CHOPN. Protein p53 byl sledován v séru třikrát častěji u pacientů s CHOPN než u zdravých jedinců. Nebyl však pozorován žádný významný rozdíl v koncentraci proteinu p53 mezi pacienty s CHOPN a NSCLC. (Targowski, 2010)

3.1 Nemalobuněčný bronchogenní karcinom

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom, který tvoří 75-80 % bronchogenních karcinomů, který se vyznačuje pomalým růstem, pozdějším metastazováním a malou citlivostí k radioterapii a chemoterapii. Řadíme sem spinocelulární karcinom, adenokarcinom a karcinom z velkých buněk.

Spinocelulární karcinom

Představuje 30-40% epitelálních karcinomů bronchiální sliznice. Předstupněm jeho vytvoření je dlaždicobuněčná metaplazie bronchiální sliznice. Jedná se o pomalu rostoucí tumor. Předpokládá se, že etapa invazivního růstu přichází až za 3-4 roky. Má lepší prognózu než ostatní typy nemalobuněčných karcinomů, pokud je v brzkém klinickém stádiu vykonána radikální resekce. V současnosti jeho incidence nevzrůstá.

Adenokarcinom

Asi 40% bronchiálních nádorů je způsobeno adenokarcinomem. V předešlých letech je zaznamenána jeho rostoucí incidence a čím dál tím častěji je rozpoznáván u nekuřáků a žen. Typický je u něj výskyt hlenu a glandulárních elementů. Patří sem například bronchoalveolární karcinom, který je příznačný růstem podél stěn plicních

sklípků. Rozeznáváme hlenotvornou a nehlenotvornou variantu. Poslední jmenovaná varianta má pozitivnější prognózu. (Skříčková et al., 2008)

V minulém roce došlo k deklasifikaci plicních adenokarcinomů. Nově je doporučeno vůbec nepoužívat termín bronchoalveolární karcinom a nahradit ho názvem adenokarcinom s nedominantně lipidickým typem růstu. Nová verze klasifikace byla vyvinuta ve spolupráci s molekulárními biology, klinickými pneumology, radiology a chirurgy. Další informace o této problematice můžete nalézt v Souhrn doporučení podle nového návrhu klasifikace karcinomů plic dle doporučení IASCL (*International Association for the Study of Lung Cancer*), ATS (*American Thoracic Society*) a ERS (*European respiratory Society*). (Škarda et al., 2011).

Velkobuněčný karcinom

Vyskytuje se v 10-15 % plicních nádorů. U velkobuněčného karcinomu se neobjevuje diferenciací nádorových buněk ať už dlaždicového nebo glandulárního typu. Některé velkobuněčné karcinomy obsahují neurosekreční granula. Rozlišujeme dvě varianty, a to obrovsko-buněčný karcinom a nádor ze světlých buněk. (Skříčková, 2008)

3.1.1 Klinický obraz bronchogenního karcinomu

Klinický obraz souvisí s lokalizací a velikostí nádoru a s přítomností eventuálních metastáz. Bezpříznaková bývají časná stadia onemocnění a s pokročilostí nemoci stoupá frekvence symptomů. K nespecifickým celkovým příznakům patří únava, nechutenství, váhový úbytek a občasná teploty.

Ke specifickým projevům patří:

Kašel, který je až u 75 % nemocných. Zpočátku je hlavně suchý, ale dráždivý a produktivní při zánětlivé komplikaci.

Hemoptýza se vyskytuje zhruba u 35 % pacientů. Může být ve formě nitek krve ve sputu až po masivní vykašlávání krve. Neexistuje vztah mezi hemoptýzou a prognózou nemoci.

Dušnost se objevuje spíše u pokročilých forem. Dušnost má různé příčiny jako je uzávěr bronchů, pneumonie za stenózou, výpotek pleurální či perikardiální, sekundární anemie atd...

Bolest na hrudi je při invazi nádoru do parietální pleury nebo hrudní stěny.

Chrapot může být způsoben paretickou hlasivkou na postižené straně.

Pancoastův syndrom je soubor typických znaků a projevů, zahrnujících bolest ramene a paže v oblasti inervace C8, Th1, Th2, Hornerův syndrom (ptóza víčka, exoftalmus, mióza), slabost a atrofii svalů ruky. Často je tento syndrom způsobený extrapulmonálním prorůstáním karcinomu v plicním vrcholu.

Syndrom HDŽ (horní duté žíly) je zapříčiněn nedostatečným průtokem krve horní dutou žílou do pravé síně srdeční. Příčiny jsou různé – extravaskulární útlak, nádorová infiltrace cévní stěny a intraluminální trombóza. Klinicky se syndrom HDŽ projevuje otokem krku a tváře, periorbitálními otoky, dilatací krčních žil, pletorou obličeje, prominencí kožních žil na horní polovině trupu, tinnitem a cephalgeou.

Pleurální syndrom je výpotek v období diagnózy projevující se suchým kašlem, dušností a tlakem na hrudi.

Symptomy zapříčiněné vzdálenými metastázami jsou:

CNS: bolest hlavy, rozmazané vidění, zvracení, diplopie, nauzea, slabost, malátnost, poruchy vědomí

Játra: ikterus při útlaku žlučových cest, dlouhou dobu jsou asymptomatická

Skelet: bolest v místě metastázy až patologické fraktury

Srdce: přímé prorůstání nádoru nebo metastaticky, objevuje se perikardiální výpotek projevující se dušností, kašlem a tlakem na hrudi

Nadledviny: klinicky se většinou neprojeví (Skříčková, 2008)

Ačkoliv je symptomatická zátěž nejvýznamnější ke konci životního období, spousta pacientů žije s nádorem plic, přičemž trpí řadou příznaků a vedlejšími účinky léčby. Ale i pacienti s včasně odhaleným NSCLC často obtěžují respirační příznaky např. kašel a dušnost. S ohledem na vysoký výskyt NSCLC a frekvenci s jakou se demonstruje v nevléčitelném stádiu, je velký díl léčebné péče o pacienty s NSCLC zacílen na léčbu symptomů. Kašel, bolesti, únava, dušnost, nechutenství a s tím související kachexie jsou nejčastější příznaky u pacientů s pokročilým NSCLC. Vhodná léčba rakoviny může vylepšit některé z těchto symptomů, ale často bývá zlepšení neúplné či přechodné. A proto

by měla být léčba pacientů s pokročilým NSCLC zaměřena i na terapii těchto nepříjemných symptomů. (Temel, 2006)

Poněvadž chemoterapie u NSCLC je obrovská přítěž i pro zdravého člověka, dala si následující studie za cíl, zjistit kvalitu života po chemoterapii. Kvalita života byla posuzována na základě intenzity symptomů rakoviny před i po terapii chemoterapií. Vyhodnocovala se slabost, nechutenství, podvýživa, dostatečnost dýchacích cest, infekce, hematologické, neurologické, parametry, srdeční poruchy a bolest. Bylo dokázáno, že chemoterapie u velké části pacientů vylepšila výkonnost a zmenšila příznaky nádoru, zejména u pacientů, kteří měli dobrou odezvu na léčbu. Nezávisle na výsledcích terapie se po proti-nádorové léčbě častěji manifestují infekce a srdeční onemocnění. (Slowik-Gabrielska, 1999)

3.1.2 Stadia nemalobuněčného bronchogenního karcinomu

K určení závažnosti onemocněním NSCLC je důležité stanovit stadium choroby. Od ledna 2011 je v České Republice zavedena nová sedmá revize TNM klasifikace. Onemocnění je děleno do čtyř stádií podle pokročilosti, přičemž první, druhé a třetí stadium má podstádia.

Stadium IA

Stádium je charakteristické tumorem o velikosti do 3 cm v nejdelším průměru. Nejsou metastázy na regionálních uzlinách ani vzdálené metastázy.

Stadium IB

Sem patří nemocní s tumorem větším než 3 cm a menším než 5 cm v nejdelším průměru. Ani zde nejsou metastázy na regionálních uzlinách a vzdálené metastázy. Obě dvě stadia A i B se standardně léčí lobektomií, pokud tento zákrok nelze provést je používána radioterapie.

Stadium IIA

Toto stádium zahrnuje nemocné s tumorem o velikosti do 5 cm a s postižením regionálních mízních uzlin ale, nanejvýš do úrovně uzlin hilových homolaterálně umístěných. Dále sem patří pacienti s tumorem o velikosti 5-7 cm v nejdelším rozměru bez postižení lymfatických uzlin.

Stadium IIB

Stadium IIB je charakteristické nádorem o velikosti 5-7cm v nejdelším rozměru s postižením lymfatických uzlin do úrovně hilových uzlin. Řadí se sem i pacienti s nádorem T3, který je větší než 7 cm s přímým šířením do bránice nebo hrudní stěny, parietálního perikardu, nervus phrenicus, mediastinální pleury, bez postižení lymfatických uzlin. Podobně jako u prvního stadia se nejdříve přistupuje k chirurgickému řešení a u inoperabilních se volí radioterapie.

Stadium IIIA

Stadium IIIA zahrnuje nemocné metastázami postižené homolaterální mediastinální nebo bifurkační uzliny. Nádory jsou větší než 7 cm nebo schopné invaze do hrudní stěny, bránice, parietálního perikardu. Dle nové klasifikace jsou do stadia IIIA zařazováni nemocní T4N0 a T4N1. Lepší terapeutické výsledky byly dosaženy kombinací léčebných metod, proto se standartně používá kombinace léčebných modalit prakticky u všech nemocných.

Stadium IIIB

U tohoto stadia může být tumor různého rozměru s invazí do mediastina, srdce a velkých cév. Mohou se objevovat metastázy v kontralaterální mediastinální uzlině, kontralaterální hilové, ipsilaterální nebo kontralaterální skalenové nebo supraklavikulární uzlině. Standartní postup u pacientů s dobrým stavem výkonnosti bez závažných komorbidit je konkominantní chemoradioterapie. U některých pacientů není konkominantní chemoradioerapie únosná z důvodu zhoršeného stavu výkonnosti, a proto se v těchto případech používá sekvenční postup – chemoterapie s následnou radioterapií.

Stadium IV

Jedná se o stadium se vzdálenými metastázami. Dlouhodobé přežití u stadia IV je zcela výjimečné a chirurgická léčba se v tomto stadiu neprovádí. I když existují i výjimky s radikálně resekabilní primární lokalizací nádoru a izolovanou metastázou v jednom orgánu. Léčba je vždy zaměřena hlavně paliativně s individuálním přístupem. (Zatloukal, 2011)

Tabulka 1: TNM klasifikace bronchogenního karcinomu podle UICC a AJCC, sedmá revize (Sobin, 2009)

7. revize TNM klasifikace	
okultní ca	TXN0M0
stadium 0	TisN0M0
stadium IA	T1aN0M0, T1bN0M0
stadium IB	T2aN0M0
stadium IIA	T2bN0M0, T1aN1M0, T1bN1M0, T2aN1M0
stadium IIB	T2bN1M0, T3N0M0
stadium IIIA	T1aN2M0, T1bN2M0, T2aN2M0, T2bN2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0
stadium IIIB	T4N2M0, T1-4N3M0
stadium IV	T1-4N1-3M1

Vysvětlivky:

TX- primární nádor nelze hodnotit nebo byl tumor prokázán zjištěním nádorových buněk ve sputu nebo bronchiálním výplachu, ale není viditelný zobrazovacími metodami nebo bronchoskopicky

T0- nejsou známky primárního nádoru

Tis- carcinoma in situ

T1- tumor ≤ 3 cm v nejdelším průměru, obklopen plicí nebo viscerální plesurou, bez bronchoskopických známek invaze od lobárního bronchu*

T1a- tumor ≤ 2 cm v nejdelším průměru

T1b- tumor > 2 cm a ≤ 3 cm v nejdelším průměru

T2- tumor splňující některé z následujících kritérií velikosti nebo rozsahu: > 3 cm a ≤ 7 cm v nejdelším průměru: postihuje hlavní bronchus, ≥ 2 cm distálně od kariny: invaduje viscerální plesuru: je sdružen s atelaktázou nebo pneumónií za stenózou, která zasahuje do oblasti hilu, ale nepostihuje celou plíci

T2a- tumor > 3 cm a ≤ 5 cm v nejdelším průměru

T2b- tumor > 5 cm a ≤ 7 cm v nejdelším průměru

T3- tumor > 7 cm nebo přímo invadující následující struktury: hrudní stěnu (včetně Pancoastova tumoru), bránici, n. phrenicus, mediastinální pleru, parietální perikard: tumor postihující hlavní bronchus < 2 cm distálně od kariny, ale bez postižení kariny: je sdružen s atelaktázou nebo s pneumónií za stenózou postihující celou plíci, nebo separovaný nádorový uzel (nebo uzly) ve stejném laloku jako primární nádor

T4- tumor jakékoli velikosti s invazí do: mediastina, srdce, velkých cév, n. laryngeus recurrens, průdušnice, jícnu, těl obratlů nebo kariny: nebo se satelitním nádorovým uzlem (nebo uzly) v jiném laloku ipsilaterální plíce jako primární nádor

NX- regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit

N0- bez metastatického postižení regionálních uzlin

N1- metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo ipsilaterálních hilových, nebo postižení intrapulmonálních uzlin včetně postižení přímým šířením primárního tumoru

N2- metastáza v ipsilaterální mediastinální a/nebo subkarinální uzlině (uzlinách)

N3- metastáza v kontralaterální mediastinální uzlině, kontralaterální hilové, ipsilaterální nebo kontralaterální skalenové nebo supraklavikulární uzlině (uzlinách)

M0- bez vzdálených metastáz

M1- vzdálené metastázy

M1a- separovaný nádorový uzel (uzly) v kontralaterálním laloku: tumor s pleurálními uzly nebo maligním pleurálním nebo perikardiálním výpotkem*

M1b- vzdálené metastázy

*Vzácný superficiálně se šířící tumor jakékoli velikosti s invazivní komponentou omezenou na bronchiální stěnu, který může zasahovat proximálně na hlavní bronchus, se klasifikuje jako T1a. (Zatloukal, 2011)

4 Malnutrice

Nevyvážený stav mezi přijímáním a vydáním energie klonící se ke straně výdeje se označuje malnutrice. O kachexii se jedná, pokud je déle trvající nedostatek energie sdružený s nedostatkem bílkovin. Nejvyšší stupeň kachexie je označován jako marasmus. Známkami malnutrice trpí 19-80 % hospitalizovaných pacientů. Zdaleka ne všichni tito pacienti nastupovali do nemocnice s malnutricí, asi 30 % pacientů má iatrogenní malnutrici, která se objevila až v nemocnici. Závažnou malnutricí, která může dojít až k úmrtí pacienta, jestliže nebude léčena umělou výživou, trpí 3-4 % pacientů. Některé pacienty neohrožuje malnutrice přímo na životě, ale její přítomnost obnáší řadu komplikací při léčbě. Do rizikové skupiny ohrožených malnutricí patří pacienti se zánětlivým střevním onemocněním, nemocní s chronickými respiračními chorobami, nemocní s karcinomem a nemocní v kritickém stavu. Nejčastější důvody pro rozvoj malnutrice je nechut' k jídlu, potíže s trávením a absorpcí živin, pokročilá anorexie, bolest při jídle nebo infekce. Rozeznáváme dva typy malnutrice. Marantickému typu se říká proteino-kalorická malnutrice a kwashiorkův typ je způsoben především malým množstvím proteinů nebo katabolizujícím onemocněním. (Zadák, 2008)

Podvýživa je častým problémem u pacientů s rakovinou a závažnost závisí na umístění nádoru, stádiu onemocnění a typu léčby. Hubnutí ovlivňuje odpověď pacienta na léčbu a zhoršuje citlivost k nežádoucím účinkům, což vede k horší prognóze a kvalitě života. A právě kvalita života je důležitým ukazatelem léčby. Kvalita života je popisována, jako prognostický faktor přežití u pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem. Byla provedena studie, která si kladla za cíl zjistit vztah mezi kvalitou života a podvýživou u pacientů s NSCLC. Účastníci studie byli rozčleněni do dvou skupin. V první skupině byli pacienti ve stádiu I, II a III A a ve druhé skupině pacienti ve stádiu III B a IV NSCLC. Studie se zúčastnilo 56 pacientů s průměrným věkem 64,3 let. Jednalo se o 14 žen a 42 mužů. Nejčastější předešlá léčba byla u první skupiny operace s adjuvantní terapií a u druhé skupiny převažovala chemoterapie. U pacientů s NSCLC se vyskytovala vysoká frekvence podvýživy v pokročilých stádiích nemoci a podvýživa byla spojena s horší kvalitou života. 20 % pacientů bylo ohroženo podvýživou nebo bylo podvyživeno. Podvyživení pacienti měli celkově horší zdravotní stav, byli na tom hůře fyzicky, emocionálně i sociálně. Ukázala se vysoká korelace mezi podvýživou a nedostatkem chuti k jídlu a mírná korelace mezi podvýživou a únavou, nevolností, zvracením a zácpou. I u

jiných karcinomů, jako například plic, prsu, vaječníku, jícnu, žaludku nebo tlustého střeva, byla prokázána souvislost podvýživy s horší kvalitou života. (Xará, 2011)

Meij se snažil zjistit, pomocí retrospektivní studie, prediktivní hodnotu nutričních parametrů u pooperační morbidity, mortality a přežití. Hodnotil se věk, pohlaví, nuceně vydechnutý objem vzduchu za jednu sekundu a body mass index. Z 51 sledovaných pacientů se pooperační komplikace vyskytnuly u 25 pacientů, z nichž 6 mělo závažné komplikace, a 2 zemřeli do deseti dnů po operaci. Celkový úbytek hmotnosti $\geq 5\%$ byl spojen s kratší dobou přežití. Zejména u pacientů s nadváhou dochází k úbytku hmotnosti $\geq 5\%$ během sledovaného období, kteří mají kratší dobu přežití. (Meij, 2011)

Jiná studie zkoumala, zda úbytek hmotnosti je spojen s délkou pobytu v nemocnici nebo ovlivňuje změny u tukuprosté hmoty. Pacienti byli hodnoceni 2-4 týdny před operací. Hodnocení obsahovalo body mass index, úbytek na váze v procentech, dynamometrii a bioelektrickou impedanci. Z 87 pacientů, zapsaných v této studii, zhublo 67 pacientů a 20% pacientů ztratilo více než 10% ze své původní hmotnosti. Síla stisku byla nižší u podvyživených pacientů ve srovnání s těmi, co nezhubli. Více než polovina z těchto pacientů zhubla před operací a jeden z pěti byl podvyživený. Měření tělesného složení prokázala, že podvyživení pacienti měli podstatně méně beztuké tělesné hmotnosti, než pacienti, kterým nebyla zjištěna podvýživa. Nutriční screening před operací by byl velmi přínosný. (Burden, 2010)

Haverkot si dal ve své studii za úkol, zhodnotit přesnost čtyř algoritmů v diagnostice podvýživy měřené pomocí handgripu u pacientů, kteří čekají na operaci. Ve studii bylo 504 probandů, u kterých byl referenční standard pro podvýživu definován na základě procentního nedobrovolného zhubnutí a body mass indexu. K diagnostice byly použity algoritmy handgripu od Álvares-da-Silva, Klidjian, Matos a Webb, které vyjadřují senzitivitu, specificitu, pozitivní a negativní prediktivní hodnotu. Žádný z algoritmů odvozených z měření síly stisku (handgrip strength) neukázal dostačující diagnostickou přesnost, aby mohl být zaveden jako systematický screeningový nástroj k odhalování podvýživy u pacientů čekajících na operaci. (Haverkot, 2012)

Zjistit, zda existuje vztah mezi silou stisku a funkčním stavem se pokusil Humphreys. Výskyt proteino-kalorické malnutrice u hospitalizovaných dospělých pacientů může dosáhnout 30 % až 50 % a nepříznivě ovlivnit klinický výsledek. Bylo hodnoceno 50 pacientů, kteří strávili v nemocnici v průměru 10 dní. Sledovala se antropometrie,

dynamometrie, sérová koncentrace bílkovin a subjektivní hodnocení. Ukázalo se, že pacienti, u nichž funkční stav poklesl během hospitalizace, měli při přijetí horší silový stisk levé ruky. Nenašel se žádný vztah mezi kalorickou rovnováhou a změnou svalové síly, ale ukázalo se, že subjektivní hodnocení, dynamometrie a tuk, jsou dobré prediktory poklesu funkčního stavu. (Humphreys, 2002)

5 Dynamometrie

Dynamometrií jsme schopni změřit sílu, kterou působí člověk na určité těleso po určité dobu. Dynamometrii můžeme rozdělit na izometrickou a izokinetickou.

5.1 Izokinetická dynamometrie

Izokinetická síla je schopnost dosáhnout největšího silového výkonu v celém rozsahu pohybu při konstantní rychlosti. Tato síla je založena na izokinetické svalové kontrakci při níž je třeba, aby byla dodržena konstantní rychlost stahu, aby byly zapojeny větší skupiny svalů a aby pohyb probíhal v celém rozsahu. Izokinetický dynamometr zajišťuje konstantní rychlost bez zřetele na napětí v kontrahovaných svalech a poskytuje zkoušení izokinetických svalových kontrakcí při různých rychlostech až po limit přístroje. Používá se téměř výhradně k měření velikosti volní svalové kontrakce. Z toho plyne, že kromě fyziologických a mechanických faktorů hrají roli také faktory psychologické, jelikož základními komponentami testování jsou i motivace a spolupráce vyšetřované osoby.

Pro měření izokinetické síly používáme dva typy dynamometrů. První druh udržuje konstantní rychlost otáčení kolem osy kloubu, užívá se pro zatížení a testování pohybu v jednom velkém kloubu (hlezno, koleno, kyčel, zápěstí, loket či rameno). Druhý typ zajišťuje konstantní rychlost posunu části těla po přímce. U tohoto pohybu je zapojeno více svalových skupin a kloubů.

5.2 Izometrická dynamometrie

Izometrická síla je založena na izometrické svalové kontrakci, při které vzrůstá svalové napětí, délka svalu zůstává stejná a mechanická práce je nulová. K měření izometrické síly se používají tensometry a dynamometry. Jednoduché piezoelektrické tensometry jsou určeny pro měření síly malé svalové skupiny. Většinou tyto přístroje připojujeme k počítači a můžeme tedy výsledky matematicky a graficky zpracovat (maximální síla). Dynamometry slouží k měření síly větších svalových skupin. (<http://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/kapitolysportmed/pages/18-11-zatezove-testy.html>)

5.3 Dynamometrie jako ukazatel podvýživy

Lidské tělo má schopnost vyvinout největší sílu kolem 30 roku života. V průběhu stárnutí se tělo mění. Zmenšuje se obsah svalové hmoty a zvyšuje se obsah tukové hmoty. (Hronek, 2011)

V důsledku toho dochází k poklesu svalové síly, čemuž se také říká involuční sarkopenie. Velkou roli při měření svalové síly hraje onemocnění či malnutrice. Sarkopenie může mít významné důsledky pro pacienta, jako poruchy mobility, častější pády, nesoběstačnost a riziko komplikací onemocnění. Ve vyšším věku je svalová síla nižší, ale ve spojení s malnutricí je pokles ještě rychlejší a významnější. Existují důkazy, že svalová funkce a svalová síla se snižuje v přítomnosti podvýživy. Nejdříve se nutriční změny vyskytují uvnitř svalové buňky a mají vliv na její funkci.

Nejčastěji se k měření využívá ruční dynamometr (hand grip). Obrovskou nevýhodou této metody je, že je závislá na spolupráci s pacientem. Pacienti buď nejsou schopni zmáčknout dynamometr, nebo nechtějí vydržet až do únavy ruky, což může vést ke zkresleným výsledkům. (Hrnčiarikova, 2007)

Jedna ze základních podmínek, aby se dynamometrie mohla rozšířit v praxi, bylo určení referenčních hodnot a hodnotících faktorů mezi zdravými lidmi. Měření probíhalo na dominantní i nedominantní ruce. Studie na 300 jedincích jednoznačně ukázala závislost dynamometrie na pohlaví a věku. Jak se dalo očekávat, síla stisku byla významně vyšší u dominantní ruky. Muži měli prokazatelně lepší sílu stisku než ženy ve všech věkových skupinách. Pohlaví je nejdůležitější determinant na dominantní i nedominantní ruce. Ženy vykazovaly deficit 11,47 kg ve vztahu k mužům ve stejné věkové skupině. Ukázalo se také, že síla stisku na dominantní i nedominantní ruce klesá se stoupajícím věkem. Po jednadvacátém roce života dochází každých deset let k redukci o 1,9 a 1,57 kg. Markantní rozdíly vznikají po šedesátém roce života. Je-li odchylka od normálu větší než pět procent, považují se hodnoty za abnormální. Korelace mezi silou stisku a proměnnými (věk, hmotnost, výška, BMI) byly vyhodnoceny jako statisticky významné mezi oběma horními končetinami, kde hladina významnosti činila $p < 0,001$. (Budziareck, 2008)

Tabulka 2: Síla stisku na dominantní ruce podle věku a pohlaví. (Budziareck, 2008)

Síla stisku na dominantní ruce podle věku a pohlaví		
Věk	muži	ženy
18 - 30 let	43,4 ± 8,35	22,8 ± 4,87
31 - 59 let	41,9 ± 9,21	24,0 ± 5,93
více než 60	31,3 ± 7,95	19,1 ± 5,18

Referenčním hodnotám u zdravých dospělých osob se věnoval i Luna-Heredia. Ve studii bylo zahrnuto 517 zdravých dobrovolníků (267 žen a 229 mužů) ve věku 17 až 97 let. Byla provedena tři po sobě jdoucí měření na dominantní i nedominantní ruce. Výsledky byly analyzovány po vztažení na věk, pohlaví, hmotnost, výšku a dominantní/nedominantní ruku. Síla stisku ruky u nedominantní ruky u žen bylo 22,8 kg a u mužů 35,1 kg. Byla prokázána negativní korelace s věkem a pozitivní korelace s výškou. (Luna-Heredia E, 2005)

Další studie prováděná na 3000 (1122 mužů a 1928 žen) dobrovolnicích tyto údaje potvrdila. Průměrné hodnoty síly stisku na pravé a levé ruce byly 42,8 a 40,9 kg u mužů, a 25,3 a 24,0 u žen. Nejvyšší hodnoty svalové síly jsou pozorovány mezi třetí a čtvrtou dekádu života. Poté dochází k výraznému poklesu hodnot. Svalová síla je značně spojena s BMI. Nižší svalová síla byla spojena s nižším BMI u obou pohlaví, ale jen u mužů s podváhou byly hodnoty významné. (Schlussel, 2008)

Obrázek 1: Pinch/grip analyser (MIE Medical Research Ltd., Leeds, Velká Británie)



Obrázek 2: Pinch/grip analyser (MIE Medical Research Ltd., Leeds, Velká Británie)



Hrnčiariková (2007) uvedla, že ve skupině geriatrických pacientů jsou již průměrné hodnoty kožní řasy nad tricepsem i obvod paže pod hranicí normy, ale u kontrolní skupiny jsou všechna měření normální. Při porovnání těchto skupin se ukázal významný pokles svalové síly měřené dynamometrem.

Víme, že únava při námaze má přímý a negativní vztah ke kosterní svalové hmotě a svalové síle, ale nevíme, zda tyto proměnné jsou spojeny s únavou související s rakovinou. Mnohorozměrná analýza ukázala, že únava související s rakovinou byla negativně spojena se stiskem ruky a kosterním svalovým hmotnostním indexem (SMMI – skeletal muscle mass index). Byly nalezeny výrazné rozdíly mezi pohlavími. Kde se snižovala únava související s rakovinou, tam vzrůstal SMMI u mužů, ale u žen nedošlo k žádné změně SMMI. Tyto výsledky naznačují, že u pacientů s pokročilým karcinomem je únava související s rakovinou spojena se svalovou hmotou a silou, a že mohou být cílem budoucí intervence. (Kilgour, 2010)

Tomuto tématu se věnovala i následující studie. Ve studii bylo 441 pacientů s NSCLC. Celková prevalence těžké svalové deplece (sarkopenie) byla u téměř padesáti procent pacientů ve všech kategoriích BMI. Sarkopenie byla zaznamenána u dvojnásobného počtu mužů (61 %) než žen (31 %). Výsledky naznačují, že úbytek kosterních svalů je výrazné u pacientů s rakovinou plic, a to navzdory normální nebo těžké tělesné hmotnosti. Svalové úbytky u pacientů s normální vahou, nadváhou či obezitou se

dají využít jako nutriční rizikový faktor, jako prognostický faktor a jako odhad toxicity léčby rakoviny. (Baracos,2010)

Snížená funkce a svalová slabost jsou význačné rysy u pacientů s rakovinou. Studie se účastnilo 189 osob, z nichž bylo 96 mužů. Průměrný věk vyšetřovaných osob byl 60,8 let. Tato studie zkoumala determinanty svalové funkce pomocí síly stisku a PEF (Peak Expiratory Flow), jako funkční stav u pacientů s rakovinou. Věk, pohlaví, tělesný index hmotnosti (BMI), umístění nádoru, přítomnost vzdálených metastáz, počet komorbidit a deprese byly koumány jako potencionálně rizikové faktory pro svalovou slabost. Ze 189 pacientů bylo 80 pacientů zařazeno do středně nebo silně podvyživené skupiny a 109 pacientů do skupiny dobře živených. Průměrná síla stisku u všech pacientů činila 22,7 kg, ve skupině dobře živených pacientů byla 30,4 kg a u pacientů silně nebo středně podvyživených byla 22,9. Síla stisku byla jako i v jiných studiích vyšší u mužů než u žen a mírně klesala s věkem. Síla stisku korelovala s maximální rychlostí průtoku (PEF), kde $p < 0,001$. Průměrné hodnoty maximální rychlosti průtoku byly 80,8 % (predikované hodnoty) u celého spektra pacientů. U dobře živených pacientů se hodnoty PEF vyšplhaly na 88,6 % a u pacientů silně nebo středně podvyživených klesly hodnoty k 68,5 %. Nižší hodnoty PEF a síly stisku, věk, pohlaví i BMI byly shledány jako rizikové faktory pro funkční stav. Proto je nutné věnovat se nutriční terapii, která zlepšuje funkci svalů. (Norman, 2010)

Vietnamská studie se pokoušela srovnat výsledek subjektivního globálního hodnocení u předoperačních chirurgických pacientů s objektivním měřením svalové síly. Z 274 pacientů (151 mužů, 123 žen) bylo 61 klasifikováno do skupiny A – dobře živený, 97 pacientů do skupiny B – mírně podvyživený a 116 pacientů do skupiny C – těžce podvyživený. Průměrný věk vyšetřovaných osob byl 52,5 let. Průměrná váha činila 46,7 kg a průměrné hodnoty hmotnosti klesaly směrem od skupiny A ke skupině C. Průměrná hodnota síly stisku dosáhla hodnoty 22,3 kg. Skupina A měla průměrnou hodnotu síly stisku 24,8 kg, skupina B měla průměr 23,7 kg a skupina C 19,6 kg. Skupina A měla normální hodnotu síly stisku, ale ve skupině B a C byl také značný počet pacientů s fyziologickými hodnotami síly stisku, které nenasvědčovali podvýživě. Zvláště u mužů bylo velké procento podvyživených s normálními hodnotami. Důvodem může být to, že muži jsou hubenější než ženy a to vede k nižším hodnotám BMI, které mají vliv na klasifikaci do skupin. Síla stisku pozitivně korelovala se svalovou hmotou. (Nang, 2007)

Dynamometrie byla použita u pacientů s chronickou bronchitidou a rozedmou plic při hodnocení svalové slabosti. A ukázalo se, že bez ohledu na obstrukci dýchacích cest je svalová slabost spojena s úbytkem FFM (Fat Free Mass – beztuká tělesná hmotnost). (Engelen, 2000)

Zjišťovalo se, zdali může být pokles svalové síly prognostickým faktorem u pacientů v paliativní péči, ale nebyly zaznamenány žádné významné statistické odchylky. (Colprim, 2011)

Dále se zkoumalo využití dynamometrie jako prognostický faktor u rakoviny zažívacího traktu. Ukázalo se, že dokáže citlivě předpovídat úmrtnost. Je přesnější než nutriční index a může s velkou přesností identifikovat pooperační morbiditu a mortalitu u pacientů s rakovinou. (Kalfarentzos, 1989).

Dynamometrie je rychlý, levný a přesný test pro hodnocení podvýživy, která zvyšuje náchylnost k pooperačním morbiditám. Pinch grip se ukázal jako nejpřesnější metoda při určení pooperačních komplikací, kde měl 87% úspěšnost. Obvod paže, poměr mezi výškou a váhou ani koncentrace sérového albuminu nebyly tak citlivé. Dokonce ani pokles hmotnosti o více než 10 % významně nesouvisel s pooperačními komplikacemi. (Klidjian, 1980)

6 Spirometrie

Spirometrie je jedním ze základních funkčních vyšetření plic, který popisuje plicní ventilaci. Spirometrie má nezastupitelnou úlohu v diferenciální diagnostice, hlavně plicních onemocnění. Pomocí spirometrie zjišťujeme, jak plní plíce své základní funkce, nenachází-li se v plicích patologický proces a případně jak velké jsou funkční rezervy. Spirometrické vyšetření se indikuje za účelem stanovení diagnózy, průběhu a prognózy onemocnění. Existují 3 skupiny funkčního vyšetření plic. První skupinou jsou základní vyšetření nebo-li vyhledávací, kam řadíme měření vrcholové výdechové rychlosti, screeningovou spirometrii a pulzní oxymetrii. Do druhé skupiny základní – rozšířené náleží klasická spirometrie včetně křivky průtok-objem a bronchomotorické testy. Třetí skupinu tvoří specializovaná vyšetření, která se provádí v laboratořích funkčního vyšetření plic.

Obrázek 3: spirometr Micro DL (Micro Medical Limited, Rochester, Velká Británie)



6.1 Spirometrické parametry

Spirometrické parametry rozdělujeme na statické a dynamické.

Statické parametry se označují jako objemy nebo kapacity, kde kapacity jsou vyjadřovány součtem dvou a více objemů. U těchto parametrů je pacient instruován jen ohledně hloubky dýchání, bez požadavku na rychlost. Statické parametry jsou: dechový objem, inspirační rezervní objem, expirační rezervní objem, reziduální objem, inspirační kapacita, funkční reziduální kapacita, vitální kapacita a celková plicní kapacita.

Dynamické ventilační parametry se stanovují z usilovného výdechu vitální kapacity. Pacient se musí zhluboka a plně nadechnout a poté s co největším úsilím a rychlostí vydechnout maximální objem vzduchu. Je důležité, aby pacient spolupracoval a usilovný výdech předčasně neukončil. Mezi dynamické parametry patří:

- Usilovná vitální kapacita (FVC – Forced Vital Capacity) je největší objem vzduchu, který vyšetřovaný vydechne po maximálním nádechu, ale co možno nejrychleji. Hodnoty se zaznamenávají v litrech či procentech.
- Objem vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu vitální kapacity (FEV_1 – Forced Expiratory Volume in one second) je usilovně vydechnutý objem za první sekundu po maximálním nádechu. FEV_1 uvádíme v litrech. Nižší hodnoty FEV_1 při normální hodnotě FVC naznačují obstrukční ventilační poruchu. Tento parametr je také často používán ke kvantifikaci obstrukční ventilační poruchy. Pokud spirometr ukazuje nižší hodnoty jak FEV_1 tak FVC jedná se o restriční ventilační poruchu.
- FEV_1/FVC – Tiffeneauův index – je procentuální podíl objemu vzduchu vydechnutého během první sekundy usilovného výdechu k vitální kapacitě. Jedná se o indikátor obstrukční ventilační poruchy.
- Vrcholová výdechová rychlost (PEF – Peak Expiratory Flow) je maximální rychlost průtoku vzduchu docílená během usilovného výdechu. Velmi záleží na spolupráci vyšetřované osoby a na vynaloženém úsilí. PEF se používá hlavně u astmatu ke sledování rozsáhlosti obstrukce, která je u astmatu velmi variabilní. Hodnoty zapisujeme v litrech za sekundu (l/s).

- FEF 25%, FEF 50%, FEF 75% (Forced Expiratory Flow) – usilovné expirační průtoky při 25 % FVC, při 50 % FVC a při 75 % FVC. Uvádějí se v litrech za sekundu.
- FEF (Forced Expiratory Flow) 25-75% je to střední výdechová rychlost neboli průměrná rychlost proudění exspirovaného vzduchu mezi 25% a 75% vydechnuté usilovné vitální kapacity. Nižší hodnoty FEF 25-75% při normálních hodnotách FEV₁ naznačují obstrukci periferních dýchacích cest malého rozsahu. Hodnoty se zaznamenávají v litrech za sekundu.
- FET – je celková doba výdechu v sekundách.
- Plicní věk (Lung age) – studie Haruki ukázala, že by plicní věk mohl být užitečným prediktorem pooperačních respiračních komplikací u pacientů s karcinomem plic léčených chirurgicky. (Haruki, 2010)

6.2 Klasifikace ventilačních poruch

Ventilační poruchy řadíme do dvou skupin a to na obstrukční a restriktivní.

6.2.1 Obstrukční ventilační porucha

Obstrukční ventilační porucha je charakterizována zvyšujícím se odporem dýchacích cest a tím dochází ke snížení rychlosti proudění vzduchu. Obstrukci můžeme nalézt v kterékoliv části dýchacích cest včetně jejich horní části, což je například tumor. Klinicky nejvýznamnější jsou dvě onemocnění, a to bronchiální astma a chronická obstrukční plicní nemoc. Obstrukce u astmatu je zapříčiněna zvýšenou sekrecí hlenu, otokem sliznice a konstrikcí hladké svaloviny stěny bronchů. Naproti tomu u CHOPN je obstrukce způsobena ztrátou elasticity vláken a prořídnutím plicního parenchymu. Obstrukční ventilační porucha je charakterizován poklesem hodnoty FEV₁. Za lehký stupeň obstrukční ventilační poruchy se považuje snížení hodnoty FEV₁ od 60 % po dolní limit normy, tedy 80 % referenční hodnoty. Hodnoty FEV₁ od 45 % do 59 % referenční hodnoty se objevují u středně těžkého stupně obstrukční ventilační poruchy. Za těžký stupeň se pokládá snížení FEV₁ pod 45 %. Tato kritéria jsou validní, pokud index FEV₁/VC je snížen pod dolní limit normy.

6.2.2 Restrikční ventilační porucha

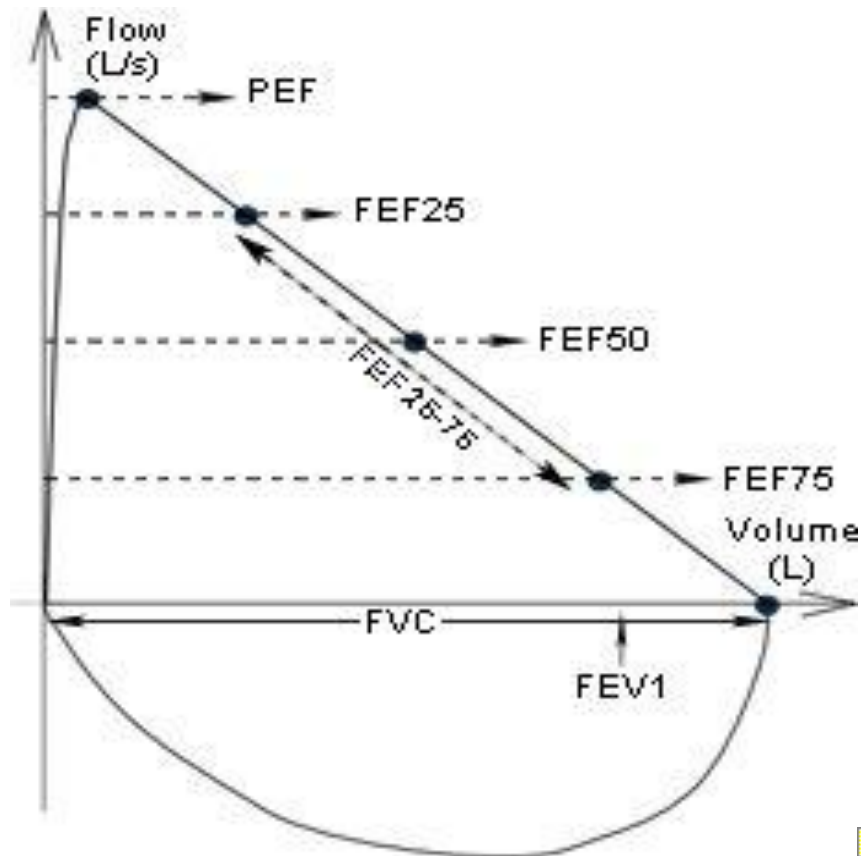
Restrikční ventilační poruchy se projevují poklesem schopnosti plic pojmout velký objem vzduchu. Neschopnost pojmout velký objem vzduchu kompenzují plíce zvýšením dechové frekvence a prohloubením výdechu. Příčinou restrikční poruchy může být tumor či pleurální výpotek, který zaujímá prostor v dutině hrudní a utlačuje plíce nebo onemocnění postihující skelet hrudníku (kyfoskolióza). Další příčinou může být infiltrace intersticia při plicních fibrózách, což snižuje poddajnost plicní tkáně nebo přechod tekutiny do alveolů provázející selhání levé srdeční komory nebo pneumonii. Restrikční ventilační porucha je dána poklesem celkové vitální plicní kapacity při normálních hodnotách indexu FEV_1/FVC . Dle závažnosti poklesu hodnoty vitální kapacity dělíme poruchu na lehkou, střední a těžkou. Lehký stupeň restrikční ventilační poruchy je od 60 % po 80 % referenční hodnoty. Středně těžký stupeň je dán hodnotami od 40 % do 60 % a těžký stupeň poruchy je u hodnot pod 40 % (<http://ulb.upol.cz/praktikum/spinav.pdf> - 22.7.12)

6.3 Křivka průtok-objem

Křivka průtok-objem graficky znázorňuje okamžitý průtok F vzduchu v závislosti na objemu V . Graf je rozdělen na inspirační a expirační část. Při usilovném výdechu je křivka průtok-objem výsledkem křivkou maximálních výdechových rychlostí při libovolném objemu v oblasti vitální kapacity, pak se nazývá křivkou maximálních průtoků a objemů. V dané části vitální kapacity znázorněné v určitém úseku křivky jsou charakteristické maximální výdechové průtoky. FVC je maximální nádech, po kterém následuje maximální výdech s úsilím o nejrychlejší průběh výdechu. Běžně stanovujeme hodnoty výdechových průtoků při 25 % FVC (FEF 25), 50 % FVC (FEF 50), 75 % FVC (FEF 75) a vrcholový výdechový průtok (PEF). Z výdechové části křivky vyplývá, že průtok dosahuje maxima (PEF) v 80 % FVC a postupně klesá až k nule. První úsek křivky (od 100 % do 75 % FVC) je odrazem rychlosti smršťování expiračního svalstva a tento úsek je závislý na úsilí výdechu. Druhá část křivky (od 75 % do 15 % FVC) informuje o vztahu mezi plicním objemem a maximálním dosažením průtoku. Tato část křivky je prakticky nezávislá na úsilí výdechu. Maximální průtoky v této oblasti se stávají ukazatelem odporu dýchacích cest a plicní elastičnosti. Poslední třetí část je koncový výdech (od 15 % do 0 % FVC), který je opět závislý na úsilí výdechu. Pro zdravého člověka je typický trojúhelníkový tvar křivky.

(<http://www.pneumologie.cz/odborne/doc/Doporuceny%20pos.pdf> – 15.9.2012)

Obrázek 4: Křivka průtok-objem



(<http://www.zdravkaruska.estranky.cz/fotoalbum/funkcni-testy/flowvolume.jpg> - .html) – 23.7.12

Snížená funkce plic je důležitým rizikovým faktorem pro rakovinu plic a zvyšuje chirurgické riziko u pacientů s operabilním typem rakoviny plic. Byla provedena studie, zda-li existuje vztah mezi nízkou hodnotou FEV1 a mortalitou u pacientů s NSCLC. Ve studii bylo evidováno 156 pacientů o průměrném věku 65 let a jejich průměrná hodnota FEV1 byla 1,91 litrů (79 % z předpokládaného). V multivariační analýze pomocí Coxova regresního modelu byly nezávislé prognostické faktory FEV1 méně než 50 % předpokládaného (poměr rizik [HR] = 2,704, 95% interval spolehlivosti [CI]: 1,516 až 4,823, $p = 0,001$). Z toho plyne, že snížená FEV1 je silně spojena s úmrtností u NSCLC. (Lee, 2011)

Závěry studie Lee podpořil i Ademuyiwa, který zkoumal prognostické faktory u NSCLC pacientů ve třetím stádiu bronchogenního karcinomu. Deset prognostických faktorů bylo analyzováno u 203 pacientů s NSCLC. Vybraní pacienti měli neléčené stádium III, FEV1 bylo větší nebo rovno 1 litr a ztráta hmotnosti byla menší než 5 % do tří měsíců před vyšetřením. Mezi analyzované faktory, které ovlivňují přežití, byly zahrnuty:

věk, pohlaví, etnická příslušnost, Body Mass Index, FEV1 (hodnoty vyšší než 2 litry vs hodnoty v rozmezí 1 až 2 litrů), kouření, hemoglobin v krvi, použití pozitronové emisní tomografie a stádium IIIA vs IIIB. Medián sledování byl 25,6 měsíce a medián přežití byl 21,2 měsíce. Ukázalo se, že FEV1 větší než 2 litry a vyšší předčištění hodnoty Hb jsou spojeny s lepším celkovým přežíváním u pacientů ve stádiu III NSCLC. (Ademuyiwa, 2007)

Jiná studie zase naznačila spojitost FEV1 a FVC se specifickými a nespecifickými symptomy. Byla hodnocena kvalita života 5 let po operaci u 67 pacientů s karcinomem plic. U mužů byli častěji hlášeny příznaky jako je únava, ztráta chuti k jídlu, kašel a hemoptýza než u žen. Příznaky se zdáli horší pro mladší pacienty a pacienti, kteří užívali nějaká doplňková léčiva, ti častěji trpěli únavou a nespavostí. Vyšší hodnoty FEV1 a FVC byly signifikantně spojeny s nižší frekvencí nevolnosti, zvracení a ztráty chuti k jídlu, zatímco nižší hodnoty FEV1 a FVC byly spojeny s celkovým poklesem funkčnosti a větší závažností specifických a nespecifických příznaků. Předoperační vyšetření odrážející plicní funkce jsou spojeny s kvalitou života u dlouhodobě přežívajících pacientů a mohou být užitečné pro řešení léčebné strategie u pacientů s karcinomem plic po operaci. (Sterzi, 2012)

Velmi důležitý je i efekt léčby pomocí chemoterapie na změnu symptomů, nutriční profil a kvalitu života u pacientů s pokročilým NSCLC. Kvalita života, plicní a nutriční parametry jsou významné faktory, které je nutné během léčby rakoviny plic sledovat. Nutriční stav byl hodnocen pomocí antropometrie, plicní funkce pomocí spirometrie a kvalita života pomocí dotazníku WHO-QOL Bref 26 před a po chemoterapii. Ve studii bylo 44 pacientů a většina (98%) měla III nebo IV stádium nemoci. Mezi nejběžnější symptomy patřili kašel, dyspnoe, bolest na hrudi, anorexie a horečka. Průměrné hodnoty \pm SD vitální kapacity (FVC%) byly $64,7 \pm 18,8$ a usilovně vydechnutého objemu vzduchu za jednu sekundu (FEV1%) byly $57,5 \pm 19,4$. Pacienti, kteří špatně reagovali na chemoterapii měli signifikantně vyšší výskyt výchozí horečky, nechutenství, vyšší ztráty váhy a vykouřili více cigaret ve srovnání s pacienty, kteří dobře odpovídali na chemoterapii. Celkově lze říci, že chemoterapie způsobila výrazný pokles ve frekvenci kašle, dušnosti, bolesti na hrudi, horečce a ztrátě hmotnosti. Nedošlo k žádnému významnému zlepšení plicních funkcí a stavu výživy. (Mohan, 2008)

Experimentální část

7 Specifikace studie

V této studii bylo posuzováno 19 pacientů s diagnostikovaným nemalobuněčným bronchogenním karcinomem ve třetím a čtvrtém stádiu. Bylo hodnoceno 5 žen a 14 mužů o průměrném věku 64 let. Ke dni 2. 11. 2011 zemřelo 9 mužů a 1 žena.

Vyšetření se konala ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové na oddělení Centrum pro výzkum a vývoj v časovém rozmezí prosinec 2009 až září 2011 pod vedením PharmDr. Miloslava Hronka, Ph.D. Každý pacient absolvoval tři vyšetření: V1 bylo vyšetření provedené před 1. cyklem chemoterapie (0. dne) V2 vyšetření bylo měřeno před 3. cyklem chemoterapie (po 6 týdnech) a V3 bylo závěrečné měření získané 3-4 týdny po posledním cyklu chemoterapie (za 12 týdnů).

K vyšetření se pacienti dostavili po dvanáctihodinovém lačnění. Měření se prováděla vždy v dopoledních hodinách v časovém intervalu od 7 do 10 hodin. Všechna vyšetření probíhala v následujícím pořadí: indirektní kalorimetrie, měření krevního tlaku, antropometrie, bioimpedance, dynamometrie a spirometrie, a trvala zhruba jednu hodinu. V této rigorózní práci je hodnocena dynamometrie a spirometrie.

8 Metodika

8.1 Dynamometrie

Pomocí dynamometrie jsme schopni měřit sílu, kterou člověk působí na určité těleso po určitou dobu. Měření je založeno na izometrické svalové kontrakci, při které roste svalové napětí, sval nemění svou délku a externí mechanická práce je nulová.

Proměřovali jsme následující parametry:

Maximální hodnota: tedy hodnota při maximálním stisku ruky.

Cílová hodnota: se stanoví jako 50 % maximální hodnoty.

Uplynulý čas: celkový čas testu.

Výsledný čas: doba stisku, kterou vyšetřovaný vydržel ve stanoveném rozmezí, které je v 50% maximální hodnotě stisku.

Cílový čas: procentuální hodnota vypočítaná dělením výsledného času uplynulým časem.

Celková plocha: plocha vyjadřující závislost síly stisku na čase neboli číselné vyjádření vytrvalosti.

Získané hodnoty síly stisku se přepočítaly na kg hmotnosti, na kg netučné hmoty a výšku.

K měření jsme použili přístroj Pinch/grip analyser od MIE Medical Research Ltd., Leeds z Velké Británie. Přístroj zapojíme do zásuvky s elektrickým proudem a počítače, spustíme CAS software. Založíme pacientovi kartu, kde vyplníme údaje: datum narození, jméno, pohlaví, váha, výška a dominantní končetina. Ikonou New test a zvolením Endurance test zahájíme měření. Před každým měřením ještě nesmíme zapomenout vynulovat analyzátor pomocí tlačítka Zero. Vyšetřovaný je proměřován ve stoje. Do dominantní horní končetiny mu vložíme analyzátor a změříme maximální sílu stisku. Dále stanovíme vytrvalostní stisk pacienta. Na monitoru se zobrazí zelené pole, vymezující zhruba polovinu maximálního stisku, ve kterém by měl pacient vydržet co možná nejdéle. Měřit se začne automaticky, jakmile pacient vyvine takovou sílu, která je v rozmezí zeleného pole. Kdykoliv se pacient dostane mimo stanovené pole, přestane se počítat výsledný čas a zaznamenává se jen čas uplynulý. Je potřeba pacienta upozornit aby vydržel

až do úplné únavy ruky, aby byl test co možná nejpřesnější. Po dokončení testu software vyhodnotí výsledky, které vložíme do předem připravené tabulky.

8.2 Spirometrie

Spirometrie slouží k funkčnímu vyšetření plic, které je indikováno za účelem stanovení diagnózy, ke stanovení průběhu a prognózy onemocnění, jako součást předoperační prohlídky nebo v našem případě slouží, jako indikátor změny stavu během léčby. Vyšetření musí probíhat podle přesně definovaných postupů a řádně zaškoleným personálem. Velmi důležitá je také spolupráce pacienta. Výsledky by mohli být zkresleny, pokud by pacient plně nespolupracoval a nebral v potaz doporučení vyšetřujícího.

K měření jsme použili Spirometr Micro DL (Micro Medical Limited, Rochester, Velká Británie). Získané parametry jsou zaznamenávány do tzv. spirometrické křivky tedy spiogramu, který v souřadnicové soustavě znázorňuje vztah mezi průtokem vzduchu dýchacími cestami a objemem usilovně vydechnutého a nadechnutého vzduchu. Určujeme základní dynamické ventilační parametry mezi, které patří FEV₁, FVC, PEF, FEV 1%, FEF a FET. Výsledky jsou uvedeny v absolutních hodnotách a v procentech predikované hodnoty. Tím tento program usnadňuje vyhodnocení získaných výsledků a poskytuje jejich přesnost.

Vyšetření probíhalo následujícím způsobem. Nejdříve připojíme spirometr k počítači a spustíme software Spida 5. V menu data se vybere ikona „Add new patient“, což znamená přidání nového pacienta a vyplníme potřebné údaje o vyšetřované osobě: jméno, pohlaví, datum narození, výška a váha). Pokud jsme danou osobu již vyšetřovali, najdeme dříve zavedenou kartu. Spirometrický test spustíme kliknutím na políčko „New examination“. Zda-li je spirometr zapnut a připraven k měření se ukáže pohybem úst postavičky chlapce na monitoru počítače. Měření se provádí vestoje pacienta. Před každým měřením se vloží vždy nový náustek, který se pak vkládá mezi zuby a je držen rty. Nikdy nesmíme zapomenout na nosní klip, bez kterého by mohlo dojít ke zkreslení výsledků. Vyšetřovaný se zhluboka a maximálně nadechne a poté provede co nejintenzivnější rychlý výdech do spirometru. Je třeba upozornit pacienta, aby se jednalo opravdu o jeho maximální nádech a nejrychlejší výdech. Bez absolutní spolupráce pacienta nejsou výsledky dostatečně validní. Uskuteční se dvě měření v rychlém sledu za sebou. Po vyhodnocení programem se výsledky měření přenesou do předem připraveného dokumentu k následnému zpracování.

8.3 Statistické vyhodnocení

Pro posouzení výsledků jsme použili program GraphPadPrism verze 5.02, a to konkrétní deskriptivní statistiku zahrnující tyto proměnné: Min – Minimum, Max – Maximum, Med – Median, 25% P – 25% Percentil, 75% P – 75% Percentil, Maen – Průměr, SD – směrodatná odchylka, SE – výběrová směrodatná odchylka, HL – horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, DL – dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru.

Zpracované výsledky jsme předložili, jako aritmetický průměr (Mean) \pm směrodatná odchylka (SD).

Pro vyhodnocení statisticky významné rozdílnosti mezi třemi sledovanými obdobími, jsme použili One-way ANOVA test. K určení hodnot s nenormálním rozdělením jsme aplikovali Kruskal-Wallis test. Statisticky významnou rozdílnost se podařilo prokázat, jestliže P-values (P) bylo menší než 0.05. Při hodnocení dat jsme prováděli ještě Dunnettův test, který srovnává první měřené období s druhým měřeným obdobím a první měřené období s třetím měřeným obdobím. Pomocí tohoto testu zjistíme, zda-li došlo k nějakým signifikantním proměnám mezi obdobími.

K hodnocení vzájemných vztahů mezi měřenými parametry jsme použili korelační test.

9 Výsledky

9.1 Základní údaje

Do studie bylo zahrnuto 19 pacientů, z nichž bylo 5 žen a 14 mužů.

Průměrný věk pacientů během prvního vyšetření byl $63,53 \pm 8,065$. Tento průměr se během následujících vyšetření změnil kvůli úmrtí pacientů.

Pacienti měli průměrnou výšku během prvního vyšetření $170,4 \pm 10,67$.

Průměrná hmotnost se v průběhu tří vyšetření změnila jen nepatrně. Od prvního vyšetření k druhému došlo k poklesu hmotnosti o 2kg ($V1 = 74,19 \pm 13,12$, $V2 = 72,11 \pm 12,76$), ale mezi druhým a třetím měřením jsme zaznamenali nárůst hmotnosti na hodnotu z prvního měření ($V3 = 74,17 \pm 14,54$). Nepozorovali jsme žádnou statisticky významnou odlišnost mezi sledovanými obdobími.

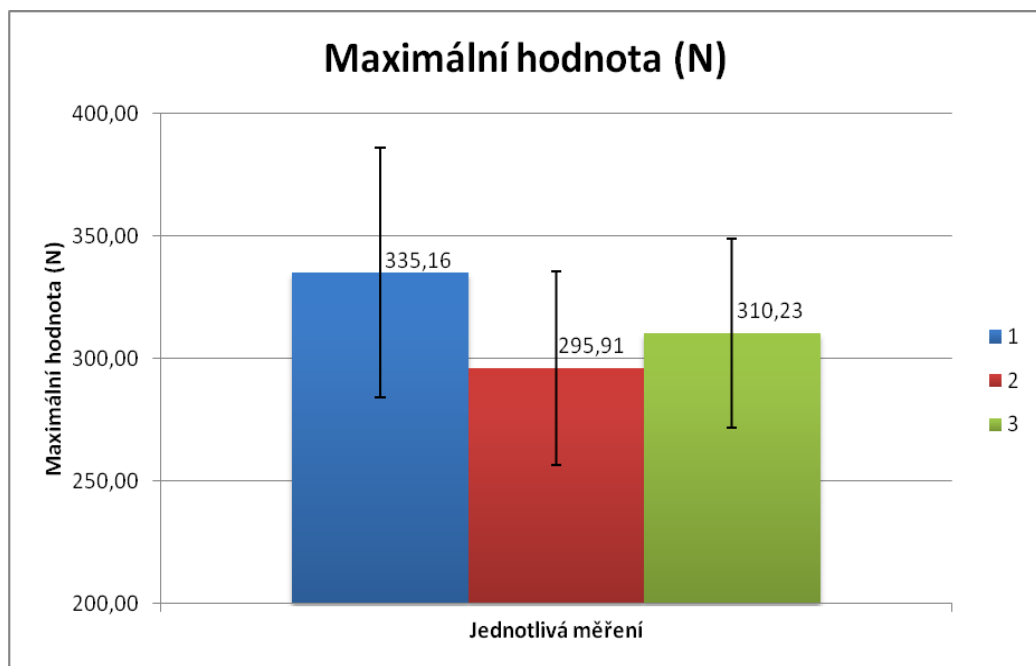
FFM (fat free mass) hodnoty byly při prvním měření $50,87 \pm 8,316$. Při druhém vyšetření jsme zjistili mírný pokles FFM, a to $48,67 \pm 8,3$, ale při třetím měření byly hodnoty srovnatelné s prvním vyšetřením ($V3 = 50,35 \pm 10,94$). Během všech tří vyšetření byly hodnoty FFM ve fyziologickém rozmezí. Ani ANOVA ani Dunnettův test neukázali statisticky významnou rozdílnost mezi sledovanými obdobími.

9.2 Vyhodnocení dynamometrie

Průměrné hodnoty maximálního stisku ruky byly $V1: 335,16 \pm 101,97$, během chemoterapie klesla maximální hodnota stisku na $V2: 295,91 \pm 79,00$, ale po ukončení chemoterapie opět průměrné hodnoty stouply $V3: 310,23 \pm 76,85$. Všechna tři měření byla v intervalu fyziologických hodnot. Jelikož je cílová hodnota polovina maximální hodnoty, měly tyto hodnoty stejný průběh, tedy nejdříve pokles síly stisku během chemoterapie a poté vzestup hodnot po ukončení chemoterapie ($V1: 167,58 \pm 50,98$, $V2: 147,96 \pm 39,5$, $V3: 155,11 \pm 38,43$). Uplynulý čas měl v průběhu sledovaných období stoupající tendenci ($V1: 96,08 \pm 31,09$, $V2: 99,65 \pm 29,88$, $V3: 101,97 \pm 44,67$) stejně tak, jako výsledný čas, který udává dobu stisku při 50 % maximální hodnoty. Výsledný čas vzrostl během léčby chemoterapií od prvního vyšetření k druhému o 3,38 vteřiny a od druhého k třetímu vyšetření o 9,2 vteřiny, tedy od prvního do třetího vyšetření se zlepšila výdrž pacientů ve stanoveném rozmezí o 12,58 vteřiny ($V1: 81,31 \pm 33,3$, $V2: 84,69 \pm 36,97$, $V3: 93,89 \pm$

49,88). Jelikož měl uplynulý i výsledný čas během všech tří období stoupající hodnoty, pak i cílový čas měl tento průběh (V1: $0,83 \pm 0,17$, V2: $0,84 \pm 0,24$, V3: $0,89 \pm 0,18$). Celková plocha na začátku chemoterapie byla V1: $14968,03 \pm 5788,35$, poté klesla na V2: $13956,02 \pm 5181,96$, ale po chemoterapii opět stoupla, když ne na původní hodnotu V3: $14462,02 \pm 7859,28$. Stisk ruky vztažený na hmotnost těla měl průměrné hodnoty před chemoterapií V1: $4,5 \pm 1,08$, při druhém měření byla hodnota V2: $4,14 \pm 1,09$ a po chemoterapii se hodnoty opět přiblížily k výsledkům z prvního měření V3: $4,45 \pm 0,99$. Stisk ruky vyjádřený na kilogram tukuprosté hmoty měl průměrnou hodnotu při prvním vyšetření V1: $6,14 \pm 1,35$, při druhém vyšetření V2: $5,73 \pm 1,28$ a po chemoterapii byla hodnota V3: $5,77 \pm 0,81$. Stisk ruky v poměru s výškou vykazoval hodnoty V1: $1,94 \pm 0,48$, V2: $1,74 \pm 0,4$, V3: $1,86 \pm 0,3$. ANOVA test neprokázal u žádného z parametrů statisticky významnou rozdílnost mezi třemi sledovanými obdobími. Signifikantní nebyl ani Dunnettův test, který porovnával výsledky z prvního vyšetření s výsledky z druhého vyšetření a výsledky prvního vyšetření s výsledky z třetího vyšetření.

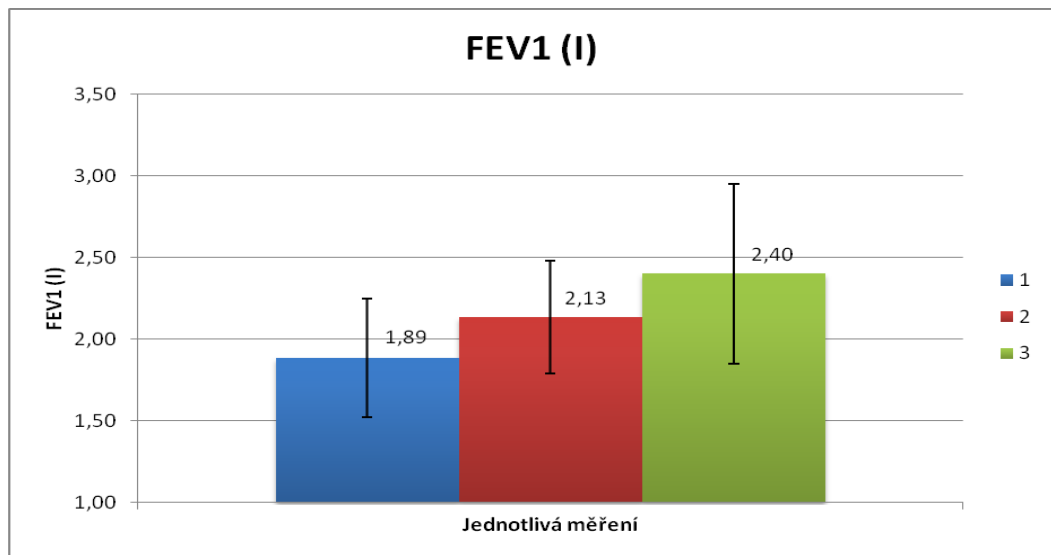
Graf 1: Změna maximální hodnoty stisku během jednotlivých měření



9.3 Vyhodnocení spirometrie

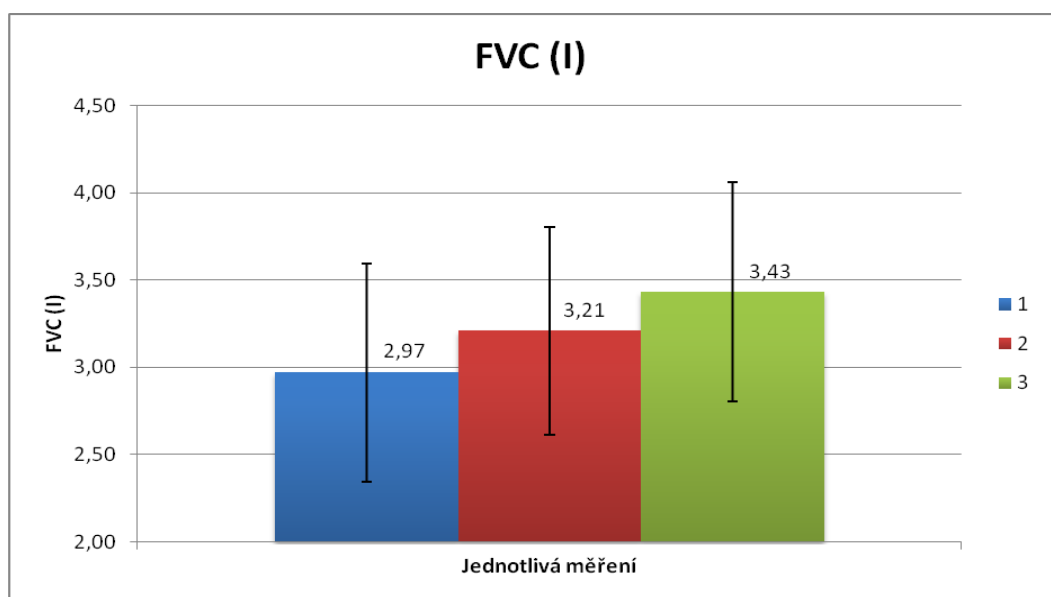
Průměrné hodnoty FEV1 byly před chemoterapií V1: $1,89 \pm 0,73$. Už během chemoterapie se zvětšoval objem vydechnutý za jednu vteřinu V2: $2,13 \pm 0,69$ a po skončení léčby byl objem ještě větší V3: $2,40 \pm 1,10$.

Graf 2: Změna FEV1 během jednotlivých měření



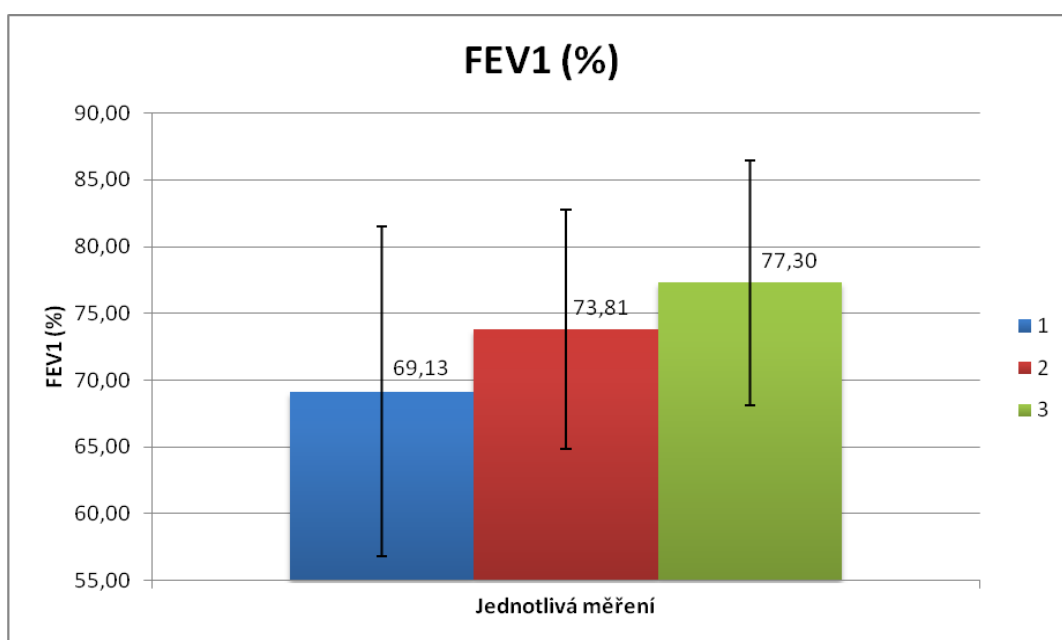
Podobný průběh výsledků mělo i FVC, kde se postupně zvětšoval vydechnutý objem V1: $2,97 \pm 1,25$, V2: $3,21 \pm 1,19$, V3: $3,43 \pm 1,26$.

Graf 3: Změna FVC během jednotlivých měření



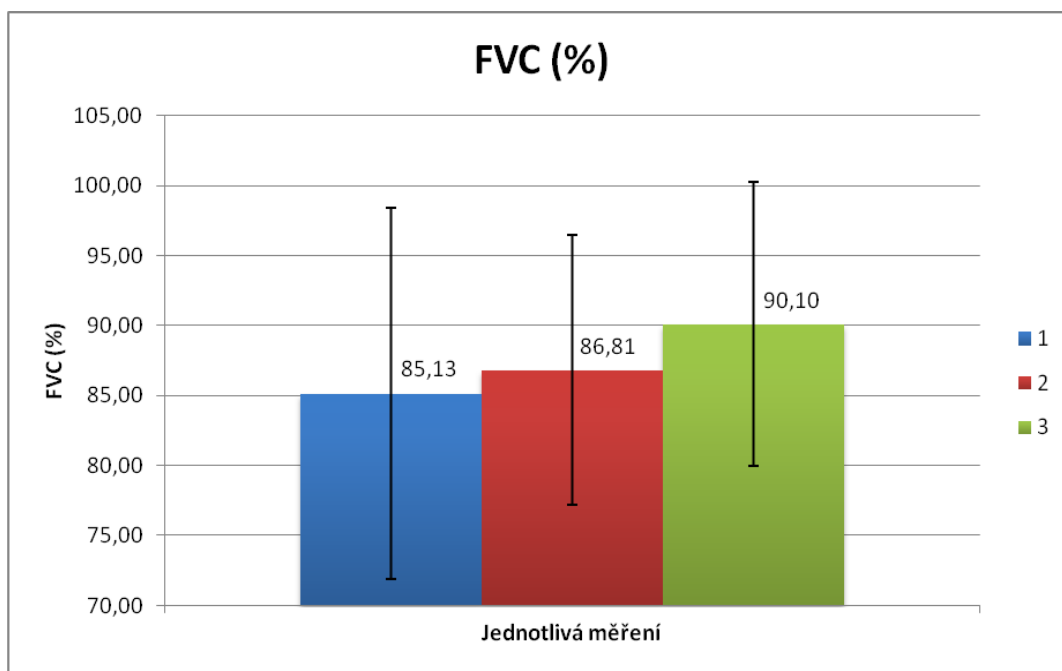
PEF hodnoty měly zajímavý průběh, během chemoterapie stouply o 15,32 l/s, ale po ukončení chemoterapie opět klesly a dokonce pod hodnotu z prvního měření, kde byl rozdíl 27,69 l/s, V1: 283,87 ± 179,52, V2: 299,19 ± 112,82, V3: 271,50 ± 85,16. Průměrné hodnoty poměru FEV1/FVC byly V1: 66,33 ± 14,18, V2: 68,31 ± 10,69, V3: 70,00 ± 13,96, došlo tedy ke vzestupu poměru o 3, 67 od prvního k třetímu měření. Hodnoty FEF 25 stouply při každém měření V1: 3,36 ± 2,29, V2: 3,49 ± 1,56, V3: 3,76 ± 1,53. Objem vzrostl od prvního vyšetření k druhému o 0,13 l/s a od druhého k třetímu o 0,27 l/s. Výsledky FEF50 byly poněkud odlišné, od prvního měření k druhému došlo k vzestupu o 0,23l/s, ale při třetím měření nebyl pozorován žádný rozdíl od druhého měření V1: 1,59 ± 0,71, V2: 1,82 ± 0,74, V3: 1,82 ± 0,74. Stejně to probíhalo i u FEF75, kde došlo od prvního období k druhému zvýšení o 0,11 l/s, ale k žádné změně mezi druhým a třetím obdobím V1: 0,54 ± 0,20, V2: 0,65 ± 0,24, V3: 0,66 ± 0,20. FEF25-75 vykazalo hodnoty V1: 1,24 ± 0,58, V2: 1,51 ± 0,55, V3: 1,53 ± 0,54. Před chemoterapií byly hodnoty FET o 2,25 s rychlejší než při léčbě chemoterapií a po léčbě čas ještě klesl o 0,56 s V1: 8,95 ± 4,17, V2: 6,70 ± 2,44, V3: 6,14 ± 2,51. Plicní věk byl před léčbou a během léčby téměř shodný, ale k velkému poklesu o 6,4 let došlo po ukončení léčby V1: 71,44 ± 26,10, V2: 71,50 ± 24,73, V3: 65,10 ± 28,78. FEV1 bylo při prvním vyšetření V1: 69,13 ± 24,75 % fyziologické hodnoty, během chemoterapie stouply hodnoty na 73,81 ± 17,92 % a po léčbě byly výsledky dokonce o 8,17 % oproti prvnímu vyšetření V3: 77,30 ± 18,39.

Graf 4: Změna FEV1(%) během jednotlivých měření



FVC vykazalo v prvním období $85,13 \pm 26,54$ % referenční hodnoty, během chemoterapie stouply hodnoty na $86,81 \pm 19,32$ % referenční hodnoty a po skončení chemoterapie hodnoty nadále stouply až na $90,10 \pm 20,29$ % referenční hodnoty.

Graf 5: Změna FVC(%) během jednotlivých měření



PEF hodnoty nejprve stouply, ale po skončení chemoterapie klesly o 7,05 %, V1: $64,87 \pm 38,27$ % , V2: $65,25 \pm 18,29$ % , V3: $58,2 \pm 12,9$ % . Výsledky FEF25 se během prvního a druhého měření lišily pouze o půl procenta, ale po léčbě stouply o 2,7 %, V1: $52,00 \pm 33,23$ % , V2: $52,50 \pm 19,18$ % , V3: $55,20 \pm 15,75$ % . FEF50 mělo opačný průběh během sledovaných období, nejprve hodnoty stouply a po skončení terapie zase klesly V1: $39,87 \pm 17,38$ % , V2: $44,69 \pm 17,96$ % , V3: $42,20 \pm 15,02$ % . FEF75 stoupl od prvního k druhému vyšetření o 7,32% a od druhého k třetímu měření zase poklesl o 3,93 %, V1: $37,31 \pm 18,13$ % , V2: $44,63 \pm 17,81$ % , V3: $40,70 \pm 16,44$ % . FEF25-75 měl podobný průběh jako FEF75, tedy nejdříve vzestup hodnot a po ukončení léčby pokles, ale ne pod hodnotu z prvního měření, V1: $39,94 \pm 19,78$, V2: $47,00 \pm 16,86$, V3: $44,80 \pm 13,69$. Ani u jednoho z těchto parametrů nebyla prokázána statisticky významná rozdílnost mezi prvním a druhým obdobím, a mezi prvním a třetím obdobím, které jsme zjišťovali pomocí Dunnettova test. Signifikantní změny mezi třemi sledovanými obdobími nebyly pozorovány ani u ANOVA testu.

9.4 Korelace

Pomocí korelací jsme hodnotili, zda-li existuje nějaká vzájemná souvislost mezi sledovanými spirometrickými a dynamometrickými parametry, dále mezi délkou přežití a spirometrickými parametry a mezi délkou přežití a dynamometrickými parametry. Ve všech třech sledovaných obdobích byla prokázána korelace mezi FVC a maximální hodnotou a mezi FVC a cílovou hodnotou. Při prvním a druhém měření byla signifikantně prokázána korelace mezi FVC a stiskem ruky vztaženému na hmotnost těla, mezi FVC a stiskem ruky vztaženému na výšku těla a mezi PEF a celkovou plochou. Ve druhém a třetím období existovala vzájemná souvislost mezi FEV1 a maximální hodnotou stisku, mezi FEV1 a cílovou hodnotou stisku, mezi PEF a maximální hodnotou stisku, mezi PEF a cílovou hodnotou stisku, mezi FEF25 a maximální hodnotou stisku, mezi FEF25 a cílovou hodnotou stisku a mezi PEF(%) a stiskem ruky vztaženému na výšku.

Všechny ostatní korelace nebyly dostatečně signifikantní, tedy hladina významnosti nebyla nižší než $P = 0,05$.

9.4.1 Korelace FVC a maximální hodnoty stisku, resp. cílové hodnoty stisku

Tabulka 3: Korelace FVC a maximální hodnoty stisku

	<u>Maximální hodnota stisku</u>	
	r	P
FVC -1	0,5778	0,0006
FVC -2	0,5316	0,0014
FVC -3	0,5576	0,0131

Vysvětlivky: FVC – 1 = usilovná vitální kapacita při prvním vyšetření, FVC – 2 = usilovná vitální kapacita při druhém vyšetření, FVC – 3 = usilovná vitální kapacita při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

Tabulka 4: Korelace FVC a cílové hodnoty stisku

	Cílová hodnota stisku	
	r	P
FVC -1	0,5778	0,0006
FVC -2	0,5316	0,0014
FVC -3	0,5576	0,0131

Vysvětlivky: FVC – 1 = usilovná vitální kapacita při prvním vyšetření, FVC – 2 = usilovná vitální kapacita při druhém vyšetření, FVC – 3 = usilovná vitální kapacita při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.4.2 Korelace FEV1 a maximální hodnoty stisku, resp. cílové hodnoty stisku

Tabulka 5: Korelace FEV1 a maximální hodnoty stisku

	Maximální hodnota stisku	
	r	P
FEV1 -1	0,1291	0,1717
FEV1 -2	0,5301	0,0014
FEV1 -3	0,6186	0,007

Vysvětlivky: FEV1 – 1 = Objem vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu vitální kapacity při prvním vyšetření, FEV1 – 2 = Objem vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu vitální kapacity při druhém vyšetření, FEV1 – 3 = Objem vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu vitální kapacity při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

Tabulka 6: Korelace FEV1 a cílové hodnoty stisku

	Cílová hodnota stisku	
	r	P
FEV1 -1	0,1291	0,1717
FEV1 -2	0,5301	0,0014
FEV1 -3	0,6186	0,007

Vysvětlivky: FEV1 – 1 = Objem vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu vitální kapacity při prvním vyšetření, FEV1 – 2 = Objem vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu vitální kapacity při druhém vyšetření, FEV1 – 3 = Objem vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu vitální kapacity při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.4.3 Korelace FVC a síly stisku vztaženou na hmotnost

Tabulka 7: Korelace FVC a síla stisku/hmotnost

	Síla stisku/ hmotnost	
	r	P
FVC -1	0,3826	0,0106
FVC -2	0,3558	0,0147
FVC -3	0,1512	0,3411

Vysvětlivky: FVC – 1 = usilovná vitální kapacita při prvním vyšetření, FVC – 2 = usilovná vitální kapacita při druhém vyšetření, FVC – 3 = usilovná vitální kapacita při třetím vyšetření, síla stisku/hmotnost = síla stisku vydělená hmotností, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.4.4 Korelace FVC a síly stisku vztaženou na výšku

Tabulka 8: Korelace FVC a síla stisku/výška

	Síla stisku/ výška	
	r	P
FVC -1	0,5162	0,0017
FVC -2	0,3852	0,0103
FVC -3	0,2505	0,2065

Vysvětlivky: FVC – 1 = usilovná vitální kapacita při prvním vyšetření, FVC – 2 = usilovná vitální kapacita při druhém vyšetření, FVC – 3 = usilovná vitální kapacita při třetím vyšetření, síla stisku/výška = síla stisku vydělená výškou, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.4.5 Korelace PEF a maximální hodnoty stisku resp. cílové hodnoty stisku

Tabulka 9: Korelace PEF a maximální hodnoty stisku

	Maximální hodnota stisku	
	r	P
PEF -1	0,1278	0,174
PEF -2	0,5024	0,0021
PEF -3	0,5558	0,0133

Vysvětlivky: PEF – 1 = maximální výdechová rychlost při prvním vyšetření, PEF – 2 = maximální výdechová rychlost při druhém vyšetření, PEF – 3 = maximální výdechová rychlost při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

Tabulka 10: Korelace PEF a cílové hodnoty stisku

	Cílová hodnota stisku	
	r	P
PEF -1	0,1278	0,174
PEF -2	0,5024	0,0021
PEF -3	0,5558	0,0133

Vysvětlivky: PEF – 1 = maximální výdechová rychlost při prvním vyšetření, PEF – 2 = maximální výdechová rychlost při druhém vyšetření, PEF – 3 = maximální výdechová rychlost při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.4.6 Korelace PEF a plocha pod křivkou

Tabulka 11: Korelace PEF a Celková plocha pod křivkou síla/čas

	Celková plocha pod křivkou síla/čas	
	r	P
PEF -1	0,349	0,016
PEF -2	0,3453	0,0167
PEF -3	0,1165	0,3345

Vysvětlivky: PEF – 1 = maximální výdechová rychlost při prvním vyšetření, PEF – 2 = maximální výdechová rychlost při druhém vyšetření, PEF – 3 = maximální výdechová rychlost při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.4.7 Korelace PEF a síly stisku vztaženou na výšku

Tabulka 12: Korelace PEF a síla stisku/výška

	Síla stisku/ výška	
	r	P
PEF -1	0,1598	0,125
PEF -2	0,4044	0,0081
PEF -3	0,6628	0,0139

Vysvětlivky: PEF – 1 = maximální výdechová rychlost při prvním vyšetření, PEF – 2 = maximální výdechová rychlost při druhém vyšetření, PEF – 3 = maximální výdechová rychlost při třetím vyšetření, síla stisku/výška = síla stisku vydělaná výškou, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.4.8 Korelace FEF25 a maximální hodnoty stisku resp. cílové hodnoty stisku

Tabulka 13: Korelace FEF25 a maximální hodnota stisku

	Maximální hodnota stisku	
	r	P
FEF25 -1	0,04352	0,4381
FEF25 -2	0,312	0,0245
FEF25 -3	0,5789	0,0106

Vysvětlivky: FEF25 – 1 = usilovné expirační průtoky při 25 % FVC při prvním vyšetření, FEF25 – 2 = usilovné expirační průtoky při 25 % FVC při druhém vyšetření, FEF25 – 3 = usilovné expirační průtoky při 25 % FVC při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

Tabulka 14: Korelace FEF25 a cílová hodnota stisku

	Cílová hodnota stisku	
	r	P
FEF25 -1	0,04353	0,4381
FEF25 -2	0,312	0,0245
FEF25 -3	0,5789	0,0106

Vysvětlivky: FEF25 – 1 = usilovné expirační průtoky při 25 % FVC při prvním vyšetření, FEF25 – 2 = usilovné expirační průtoky při 25 % FVC při druhém vyšetření, FEF25 – 3 = usilovné expirační průtoky při 25 % FVC při třetím vyšetření, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.4.9 Korelace PEF(%) a síly stisku vztaženou na výšku

Tabulka 15: Korelace PEF(%) a síla stisku/výška

	Síla stisku/ výška	
	r	P
PEF(%) -1	0,0393	0,4617
PEF(%) -2	0,296	0,0294
PEF(%) -3	0,5913	0,0257

Vysvětlivky: PEF(%) – 1 = maximální výdechová rychlost při prvním vyšetření, PEF(%) – 2 = maximální výdechová rychlost při druhém vyšetření, PEF(%) – 3 = maximální výdechová rychlost při třetím vyšetření, síla stisku/výška = síla stisku vydělená výškou, r = Pearsonův koeficient, P = hladina významnosti.

9.5 Tabulky

Tabulka 16: Dynamometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a Dunnettův test – první část

měření	Maximální hodnota			Cílová hodnota			Uplynulý čas		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Min	186,60	177,66	183,76	93,30	88,83	91,88	34,65	54,86	44,82
25% P	257,34	231,22	258,77	128,67	115,61	129,39	79,74	80,51	79,97
Median	305,31	301,86	334,59	152,66	150,93	167,29	84,69	91,57	89,30
75% P	412,85	343,94	361,62	206,42	171,97	180,81	121,99	126,60	114,24
Max	558,18	426,46	432,56	279,09	213,23	216,28	151,05	152,51	200,29
Průměr	335,16	295,91	310,23	167,58	147,96	155,11	96,08	99,65	101,97
SD	101,97	79,00	76,85	50,98	39,50	38,43	31,09	29,88	44,67
SE	23,39	19,75	23,17	11,70	9,88	11,59	7,13	7,47	13,47
DL	286,00	253,80	258,60	143,00	126,90	129,30	81,09	83,73	71,97
HL	384,30	338,00	361,90	192,20	169,00	180,90	111,10	115,60	132,00
One-way ANOVA test	0,4252			0,4252			0,8946		
Mean Diff 1- 2	39,25			19,62			-3,579		
Mean Diff 1- 3	24,93			12,47			-5,902		

Vysvětlivky:

Min - minimum, 25%P - 25% percentil, 75%P - 75% percentil, Max - maximum, SD - směrodatná odchylka, SE - výběrová směrodatná odchylka,

DL - dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL - horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, One-way ANOVA test = P value – hladina významnosti, Mean Diff - rozdíl mezi prvním a druhým měřením, a mezi prvním a třetím měřením.

Tabulka 17: Dynamometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a Dunnettův test – druhá část

měření	Výsledný čas			Cílový čas			Celková plocha		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Min	25,51	19,62	23,62	0,45	0,28	0,53	5049,96	5554,02	4575,84
25% P	64,82	67,22	63,45	0,72	0,86	0,88	11167,17	10657,25	9743,34
Median	75,99	83,66	81,76	0,90	0,93	0,97	14389,32	13233,67	15742,22
75% P	96,31	100,19	112,14	0,94	0,99	0,99	18863,52	16819,00	19900,65
Max	146,83	149,00	198,05	0,99	0,99	0,99	26234,42	23163,06	28931,42
Průměr	81,31	84,69	93,89	0,83	0,84	0,89	14968,03	13956,02	14462,02
SD	33,30	36,97	49,88	0,17	0,24	0,18	5788,35	5181,96	7859,28
SE	7,64	9,24	15,04	0,04	0,06	0,05	1328,00	1295,00	2370,00
DL	65,26	64,99	60,38	0,75	0,71	0,77	12178,00	11195,00	10397,00
HL	97,36	104,40	127,40	0,91	0,96	1,00	17758,00	16717,00	20957,00
One-way ANOVA test	0,6941			0,7475			0,7647		
Mean Diff 1- 2	-3,388			-0,0029			1012		
Mean Diff 1- 3	-12,58			-0,0532			-708,8		

Vysvětlivky:

Min - minimum, 25%P - 25% percentil, 75%P - 75% percentil, Max - maximum, SD - směrodatná odchylka, SE - výběrová směrodatná odchylka,

DL - dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL - horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, One-way ANOVA test = P value – hladina významnosti, Mean Diff - rozdíl mezi prvním a druhým měřením, a mezi prvním a třetím měřením.

Tabulka 18: Dynamometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a Dunnettův test – třetí část

měření	stisk/kg hmotnosti			stisk/kg FFM			stisk/ výška		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Min	2,92	2,66	3,48	3,19	3,63	4,38	1,11	1,05	1,37
25% P	3,81	3,43	3,65	5,44	5,07	5,24	1,64	1,39	1,72
Median	4,24	4,04	4,41	6,16	5,97	5,63	1,84	1,82	1,89
75% P	5,27	4,62	5,05	7,08	6,37	6,38	2,3	2,04	2,05
Max	6,66	6,49	6,2	8,37	8,08	7,14	2,92	2,32	2,3
Průměr	4,5	4,14	4,45	6,14	5,73	5,77	1,94	1,74	1,86
SD	1,08	1,09	0,99	1,35	1,28	0,81	0,48	0,4	0,3
SE	0,25	0,27	0,33	0,31	0,32	0,24	0,11	0,1	0,1
DL	3,98	3,56	3,69	5,49	5,05	5,22	1,71	1,53	1,63
HL	5,02	4,73	5,21	6,79	6,42	6,31	2,18	1,95	2,1
One-way ANOVA test	0,5971			0,5572			0,3761		
Mean Diff 1- 2	0,3564			0,4091			0,2038		
Mean Diff 1- 3	0,0505			0,3777			0,0771		

Vysvětlivky:

Min - minimum, 25%P - 25% percentil, 75%P - 75% percentil, Max - maximum, SD - směrodatná odchylka, SE - výběrová směrodatná odchylka,

DL - dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL - horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, One-way ANOVA test = P value – hladina významnosti, Mean Diff - rozdíl mezi prvním a druhým měřením, a mezi prvním a třetím měřením.

Tabulka 19: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a Dunnettův test – první část

měření	FEV 1 (l)			FVC (l)			PEF (l/s)		
	1,00	2,00	3,00	1,00	2,00	3,00	1,00	2,00	3,00
Min	0,92	1,00	1,00	1,29	1,39	1,26	94,00	133,00	127,00
25% P	1,34	1,62	1,55	2,02	2,37	2,63	172,00	212,75	211,25
Median	1,66	2,17	2,49	2,64	3,18	3,57	237,00	294,50	266,50
75% P	2,17	2,65	2,78	3,61	3,77	4,57	303,00	363,00	336,50
Max	3,37	3,37	4,89	5,30	5,33	4,89	726,00	512,00	385,00
Průměr	1,89	2,13	2,40	2,97	3,21	3,43	283,87	299,19	271,50
SD	0,73	0,69	1,10	1,25	1,19	1,26	179,52	112,82	85,16
SE	0,18	0,17	0,35	0,40	0,30	0,40	44,07	28,20	26,93
DL	1,44	1,77	1,61	2,38	2,58	2,53	182,10	239,10	210,60
HL	2,23	2,50	3,19	4,08	3,84	4,34	369,90	359,30	332,40
One-way ANOVA test	0,2318			0,9127			0,8448		
Mean Diff 1- 2	-0,2981			0,0206			-23,19		
Mean Diff 1- 3	-0,5673			-0,2018			4,5		

Vysvětlivky:

Min - minimum, 25%P - 25% percentil, 75%P - 75% percentil, Max - maximum, SD - směrodatná odchylka, SE - výběrová směrodatná odchylka,

DL - dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL - horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, One-way ANOVA test = P value – hladina významnosti, Mean Diff - rozdíl mezi prvním a druhým měřením, a mezi prvním a třetím měřením.

Tabulka 20: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a Dunnettův test – druhá část

měření	FEV1/FVC			FEF25 (l/s)			FEF50 (l/s)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Min	34,00	43,00	52,00	1,05	1,26	1,75	0,65	0,66	0,86
25% P	61,00	68,50	61,00	1,94	2,40	2,29	1,01	1,24	1,35
Median	70,00	71,00	68,50	2,62	3,35	4,24	1,38	1,91	1,69
75% P	74,00	75,25	77,25	3,75	4,21	4,85	2,20	2,31	2,43
Max	88,00	79,00	100,00	9,78	6,23	6,02	2,98	2,98	2,91
Průměr	66,33	68,31	70,00	3,36	3,49	3,76	1,59	1,82	1,82
SD	14,18	10,69	13,96	2,29	1,56	1,53	0,71	0,74	0,74
SE	4,69	2,67	4,42	0,58	0,39	0,48	0,18	0,18	0,23
DL	53,12	62,61	60,01	1,94	2,65	2,67	1,14	1,43	1,29
HL	73,13	74,01	79,99	4,42	4,32	4,86	1,91	2,21	2,34
One-way ANOVA test	0,4607			0,7395			0,4676		
Mean Diff 1- 2	-5,188			-0,3069			-0,2906		
Mean Diff 1- 3	-6,875			-0,584			-0,2883		

Vysvětlivky:

Min - minimum, 25%P - 25% percentil, 75%P - 75% percentil, Max - maximum, SD - směrodatná odchylka, SE - výběrová směrodatná odchylka,

DL - dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL - horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, One-way ANOVA test = P value – hladina významnosti, Mean Diff - rozdíl mezi prvním a druhým měřením, a mezi prvním a třetím měřením.

Tabulka 21: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a Dunnettův test – třetí část

měření	FEF75 (l/s)			FEF25-75 (l/s)			FET (s)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Min	0,28	0,26	0,41	0,28	0,58	0,82	2,66	3,26	1,34
25% P	0,36	0,47	0,52	0,83	1,14	1,16	6,52	5,03	4,34
Median	0,52	0,70	0,67	1,13	1,55	1,49	8,38	6,34	6,86
75% P	0,66	0,79	0,71	1,66	1,74	1,93	11,05	7,92	7,76
Max	0,96	1,19	1,06	2,33	2,48	2,46	20,89	11,49	9,33
Průměr	0,54	0,65	0,66	1,24	1,51	1,53	8,95	6,70	6,14
SD	0,20	0,24	0,20	0,58	0,55	0,54	4,17	2,44	2,51
SE	0,05	0,06	0,06	0,14	0,14	0,17	1,04	0,61	0,79
DL	0,43	0,52	0,52	0,93	1,21	1,14	6,73	5,40	4,34
HL	0,64	0,78	0,80	1,55	1,80	1,91	11,17	8,00	7,93
One-way ANOVA test	0,2470			0,3117			0,0626		
Mean Diff 1- 2	-0,1125			-0,2663			2,248		
Mean Diff 1- 3	-0,1225			-0,2893			2,81		

Vysvětlivky:

Min - minimum, 25%P - 25% percentil, 75%P - 75% percentil, Max - maximum, SD - směrodatná odchylka, SE - výběrová směrodatná odchylka,

DL - dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL - horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, One-way ANOVA test = P value – hladina významnosti, Mean Diff - rozdíl mezi prvním a druhým měřením, a mezi prvním a třetím měřením.

Tabulka 22: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a Dunnettův test – čtvrtá část

měření	Lung Age			FEV1 (%)			FVC (%)			PEF (%)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Min	24,00	24,00	24,00	35,00	41,00	41,00	37,00	47,00	44,00	20,00	30,00	40,00
25% P	59,50	70,50	36,00	55,00	64,00	74,00	67,50	75,00	81,25	44,50	55,25	53,50
Median	86,50	80,50	80,50	64,00	72,50	78,50	82,00	86,50	95,00	53,00	65,00	57,00
75% P	90,00	90,00	84,00	80,50	87,00	89,75	104,00	103,00	99,25	68,50	77,50	62,25
Max	90,00	90,00	90,00	125,00	103,00	103,00	130,00	116,00	121,00	167,00	91,00	81,00
Průměr	71,44	71,50	65,10	69,13	73,81	77,30	85,13	86,81	90,10	64,87	65,25	58,20
SD	26,10	24,73	28,78	24,75	17,92	18,39	26,54	19,32	20,29	38,27	18,29	12,90
SE	6,53	6,18	9,10	6,67	4,48	5,82	6,79	4,83	6,42	9,59	4,57	4,08
DL	57,53	58,32	44,51	51,98	64,26	64,14	72,90	76,52	75,59	41,87	55,50	48,97
HL	85,34	84,68	85,69	80,39	83,36	90,46	101,90	97,11	104,60	82,75	75,00	67,43
One-way ANOVA test	0,7999			0,4081			0,9341			0,8123		
Mean Diff 1- 2	-0,0625			-7,625			0,5625			-2,938		
Mean Diff 1- 3	6,338			-11,11			-2,725			4,112		

Vysvětlivky:

Min - minimum, 25%P - 25% percentil, 75%P - 75% percentil, Max - maximum, SD - směrodatná odchylka, SE - výběrová směrodatná odchylka,

DL - dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL - horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, One-way ANOVA test = P value – hladina významnosti, Mean Diff - rozdíl mezi prvním a druhým měřením, a mezi prvním a třetím měřením.

Tabulka 23: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a Dunnettův test – pátá část

měření	FEF25 (%)			FEF50 (%)			FEF75 (%)			FEF 25-75 (%)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Min	17,00	20,00	26,00	15,00	16,00	21,00	12,00	14,00	21,00	5,00	16,00	25,00
25% P	28,00	43,50	44,00	26,00	35,75	31,75	27,00	29,00	30,00	29,25	35,25	36,00
Median	48,00	53,50	61,00	39,00	44,00	43,00	31,00	49,50	39,00	36,50	50,50	44,50
75% P	54,00	59,25	68,50	49,00	53,00	47,00	49,50	55,25	48,75	50,50	58,50	55,00
Max	150,00	88,00	70,00	81,00	76,00	70,00	72,00	77,00	76,00	77,00	72,00	66,00
Průměr	52,00	52,50	55,20	39,87	44,69	42,20	37,31	44,63	40,70	39,94	47,00	44,80
SD	33,23	19,18	15,75	17,38	17,96	15,02	18,13	17,81	16,44	19,78	16,86	13,69
SE	8,53	4,80	4,98	4,57	4,49	4,75	4,53	4,45	5,20	4,95	4,22	4,33
DL	30,95	42,28	43,94	28,33	35,12	31,45	27,65	35,14	28,94	29,40	38,02	35,00
HL	67,30	62,72	66,46	47,80	54,26	52,95	46,97	54,11	52,46	50,48	55,98	54,60
One-way ANOVA test	0,8326			0,5619			0,5079			0,5123		
Mean Diff 1- 2	-3,375			-6,625			-7,313			-7,063		
Mean Diff 1- 3	-6,075			-4,138			-3,388			-4,862		

Vysvětlivky:

Min - minimum, 25%P - 25% percentil, 75%P - 75% percentil, Max - maximum, SD - směrodatná odchylka, SE - výběrová směrodatná odchylka,

DL - dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, HL - horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru, One-way ANOVA test = P value – hladina významnosti, Mean Diff - rozdíl mezi prvním a druhým měřením, a mezi prvním a třetím měřením.

10 Diskuse

Hodnoty, které jsme získali, jsme srovnávali se studii ze zahraničí, ale protože se tématem hodnocení spirometrických a dynamometrických parametrů u NSCLC ve třetím a čtvrtém stádiu zabývá globálně málo studií, porovnávali jsme některé hodnoty s fyziologickými hodnotami.

Hodnoty maximálního stisku ruky demonstrujeme v newtonech, ale všechny studie, se kterými budeme v této studii pracovat, používají hodnoty maximálního stisku ruky v kilogramech. Proto jsme hodnoty z jednotlivých měření přepočítali vydělením číslem 9,83, čímž jsme získali hodnoty v kilogramech a to konkrétně $V1 = 34,1$ kg, $V2 = 30,1$ a $V3 = 31,56$. Porovnáme-li námi získané hodnoty s hodnotami zdravých jedinců stejné věkové kategorie podle Budziarek, nejsou naši pacienti ani v jednom vyšetřovacím období mimo fyziologické rozmezí. Budziarek uvádí pro věkovou kategorii více než 60 let hodnoty pro muže 31,3 kg a pro ženy 19,1. Jelikož bylo v naší studii z 19 pacientů pouze 5 žen, a nedělili jsme vyšetřované osoby podle pohlaví, zaměřili jsme se hlavně na mužské hodnoty. (Budziarek, 2008) Luna-Heredia se také zabývala referenčními hodnotami u zdravých osob, i zde byla prokázána negativní korelace s věkem a rozdíly mezi pohlavími. Průměrné hodnoty pro muže byli 35,1 kg, a proto můžeme tvrdit, že jsme byli ve fyziologickém rozmezí. (Luna-Heredia E, 2005) FFM není mimo fyziologické rozmezí, a proto můžeme naše pacienty zařadit mezi normálně vyživované osoby. Srovnáme-li naše výsledky s vietnamskou studií u předoperačních chirurgických pacientů, která třídila pacienty podle podvýživy, jsou námi vyšetřované osoby v dobré svalové kondici. Průměrná hodnota síly stisku vietnamských pacientů dosáhla hodnoty 22,3 kg a skupina A, kde byli zařazeni dobře živení pacienti, měla sílu stisku 24,8 kg, což je o 9,3 kg méně než u našich pacientů před chemoterapií. (Nang, 2007) Norman zkoumal sílu stisku u pacientů s rakovinou, které také rozdělil podle nutričního stavu. Ve skupině dobře živených pacientů, kam bychom mohli řadit i naše pacienty, byla hodnota síly stisku 30,4 kg, což odpovídá našim výsledkům. Tato studie zkoumala i PEF, tedy maximální výdechovou rychlost, jako funkční stav u pacientů s rakovinou. V této studii síla stisku korelovala s maximální rychlostí průtoku (PEF), kde $p < 0,001$. Nám se podařilo prokázat korelace PEF se silou stisku u druhého a třetího vyšetření, tedy během a po chemoterapii, kde při druhém vyšetření bylo $p = 0,0021$ a při třetím $p = 0,0133$. PEF hodnoty nejprve vzrostly, ale po skončení chemoterapie klesly o 7,05 %, $V1: 64,87 \pm 38,27$ %, $V2: 65,25 \pm 18,29$ %, $V3: 58,2 \pm 12,9$ %. V PEF hodnotách se od Normana velmi lišíme, jelikož průměrné

hodnoty jeho skupiny pacientů byly 80,8 % u celého spektra vyšetřovaných. U dobře živených pacientů se hodnoty PEF vyšplhaly na 88,6 % a u pacientů silně nebo středně podvyživených klesly hodnoty k 68,5 %. Zařadíme-li i zde námi vyšetřované pacienty do kategorie dobře živených, jsou naše hodnoty o 23,73% nižší před chemoterapií a o 30,4% nižší po chemoterapii v porovnání s Normanem. (Norman, 2010) Snížená funkce plic je důležitým rizikovým faktorem pro rakovinu plic a zvyšuje chirurgické riziko u pacientů s operabilním typem rakoviny plic. Tomuto tématu se věnoval Lee a zjistil, že snížená hodnota FEV1 je silně spojena s úmrtností u NSCLC. Průměrná hodnota FEV1 byla 1,91 litrů. (Lee, 2011) Naše hodnoty pro FEV1 byly V1: $1,89 \pm 0,73$ l, V2: $2,13 \pm 0,69$ l a V3: $2,40 \pm 1,10$ l. Z toho plyne, že námi vyšetřovaným pacientům chemoterapie prospěla a došlo ke zlepšení FEV1 o 0,51 litru. Tvzení, že FEV1 je silný prognostický faktor potvrdil i Ademuyiwa, který dokázal, že FEV1 větší než 2 litry je spojeno s lepším celkovým přežíváním u pacientů ve stádiu III NSCLC. (Ademuyiwa, 2007) Sterzi zase popsal, že spirometrická měření před operací jsou důležitá nejen jako prognostický faktor přežití, ale jsou spojeny i s kvalitou života. Vyšší hodnoty FEV1 a FVC byly signifikantně spojeny s nižší frekvencí nevolnosti, zvracení a ztráty chuti k jídlu, zatímco nižší hodnoty FEV1 a FVC byly spojeny s celkovým poklesem funkčnosti a větší závažností specifických a nespecifických příznaků. (Sterzi, 2012) Jak důležitá je chemoterapie pro změnu symptomů, nutriční profil a kvalitu života u pacientů s pokročilým NSCLC zjišťoval Mohan. Průměrné hodnoty \pm SD vitální kapacity (FVC%) byly $64,7 \pm 18,8$ a usilovně vydechnutého objemu vzduchu za jednu sekundu (FEV1%) byly $57,5 \pm 19,4$. V porovnání s našimi výsledky byly hodnoty Mohana FVC před chemoterapií nižší o 20,43 % a po chemoterapii o 25,4 %. Hodnoty FEV1 byly taktéž nižší, před chemoterapií o 11,63 % a po chemoterapii o 19,8 %. Pacienti v naší studii měli jednoznačně lepší spirometrické parametry a můžeme se ztotožnit s názorem, že chemoterapie způsobila výrazný pokles ve frekvenci kašle, dušnosti a ztrátě hmotnosti. (Mohan, 2008)

Prokázali jsme korelaci mezi FVC a maximálním stiskem ruku během všech tří měření $P1 = 0,0006$, $P2 = 0,0014$ a $P3 = 0,0131$. Mohli bychom to vysvětlit lepším okysličováním tkání, což vede k lepší práci svalů a tedy i vyšším hodnotám síly stisku.

11 Závěr

Do studie bylo zařato 19 pacientů, a to konkrétně 5 žen a 14 mužů.

Ani jeden parametr dynamometrie neukázal statisticky významnou rozdílnost během tří sledovaných období. Hodnoty u maximálního stisku ruky během chemoterapie poklesly, po ukončení chemoterapie následně vzrostly a celou dobu se drželi v intervalu fyziologických hodnot, což svědčí o pozitivním efektu chemoterapie. Výsledný čas měl stoupající tendenci jak během tak i po ukončení chemoterapie, tedy od prvního do třetího vyšetření se zlepšila výdrž pacientů ve stanoveném rozmezí o 12,58 vteřiny. Tyto výsledky naznačují, že nedošlo k výraznému úbytku svaloviny a výkonější práci svalů a do jisté míry i ochotu pacienta bojovat a spolupracovat.

Hodnoty FEV1 vzrostly od prvního měření k třetímu měření o 0,51 l a podobně na tom byly i hodnoty FVC, kde se zvětšil objem plic o 0,46 l, z čehož vyplývá, že pacientům chemoterapie značně prospěla a podle studií, které naznačují, že FEV1 a FVC je prognostický faktor pro přežití, chemoterapie prodloužila přežití a zmírnila symptomy, jako jsou frekvence kašle, dušnost a ztráta hmotnosti. Nalezli jsme vzájemný vztah mezi FVC a maximálním stiskem ruky, který ukazuje, že zlepšení dynamické kapacity plic podpoří výkonnost svalů, což vede ke snížení pocitu únavy. Hodnota FEV1 uvedená v procentech referenčních hodnot byla po chemoterapii o 8,17 % vyšší oproti výsledkům před chemoterapií a ani při jednom vyšetření neklesla pod fyziologickou hodnotu. PEF hodnoty měly zajímavý průběh, během chemoterapie stouply o 15,32 l/s, ale po ukončení chemoterapie opět klesly a dokonce pod hodnotu z prvního měření, kde byl rozdíl 27,69 l/s. Podařilo se nám prokázat korelaci mezi PEF a maximálním stiskem ruky u druhého a třetího měření. Žádný ze spirometrických parametrů neměl statisticky významné změny během sledovaných období.

Z hlediska spirometrických a dynamometrických parametrů můžeme říci, že pacienti z chemoterapie profitovali. Souhlasíme s názorem, že dynamometrie je rychlá, jednoduchá a spolehlivá metoda, která by mohla sloužit k upřesnění prognózy pacienta.

12 Abstrakt (český)

Tato práce měla za cíl vyhodnotit spirometrické a dynamometrické parametry, u pacientů s nemalobuněčným bronchogenním karcinomem ve třetím a čtvrtém stádiu, a srovnat je s referenčními hodnotami či studiemi, které se týkají této problematiky.

Celkem jsme provedli tři vyšetření, a to konkrétně: první vyšetření V1 bylo měřeno před prvním cyklem chemoterapie (0. den), druhé vyšetření V2 bylo měřeno před třetím cyklem chemoterapie (po 6 týdnech) a třetí vyšetření bylo naměřeno tři až čtyři týdny po posledním cyklu chemoterapie (za 12 týdnů). Na vyšetření docházeli pacienti po dvanáctihodinovém lačnění. Studie se zúčastnilo 19 pacientů z toho 5 žen a 14 mužů, z nichž zemřelo 9 mužů a jedna žena. Věkový průměr byl 64 let.

Ani jeden parametr dynamometrie neukázal statisticky významnou rozdílnost během tří sledovaných období. Nalezli jsme vzájemný vztah mezi FVC a maximálním stiskem ruky, který ukazuje, že zlepšení dynamické kapacity plic podpoří výkonnost svalů, což vede ke snížení pocitu únavy. Hodnoty FEV1 vzrostly od prvního měření k třetímu měření o 0,51 l a podobně na tom byly i hodnoty FVC, kde se zvětšil objem plic o 0,46 l. Žádný ze spirometrických parametrů neměl statisticky významné změny během sledovaných období.

Z hlediska spirometrických a dynamometrických parametrů můžeme říci, že pacienti z chemoterapie profitovali. Souhlasíme s názorem, že dynamometrie je rychlá, jednoduchá a spolehlivá metoda, která by mohla sloužit k upřesnění prognózy pacienta.

13 Abstract (anglický)

The aim of this thesis is to evaluate spirometry and dynamometric parameters of patients with non-small cell lung cancer in the third and fourth stage and compare them with physiological values or studies dealing with this issue.

In total we measured three performance namely: first measurement V1 was measured before first cycle of chemotherapy (0. Day), second examination V2 was measured before third cycle chemotherapy (6 weeks) and third measurement was measured three or four weeks after last cycle chemotherapy (12 weeks). Patients always came after a twelve-hour fasting. Among the evaluated patients there were 5 women and 14 men, of whom 9 men and 1 woman died. The average age of the patients was 64 years.

Not one parameter of dynamometry showed statistically significant differences during three monitoring periods. We found interrelationship between FVC and maximal value of hand grip. It shows that an improvement of dynamic lung capacity supports muscle power which leads to decrease of fatigue. FEV1 increased from the first measurement to the third measurement by 0,51 l and similarly FVC increased by 0,46 l. No of the spirometry parameters changed significantly during monitoring periods.

In terms of dynamometer and spirometric parameters, we can say that patients would benefit from chemotherapy. We agree with the view that dynamometry is a fast, simple and reliable method that could be used to patient's prognosis.

14 Seznam tabulek

Tabulka 1: TNM klasifikace bronchogenního karcinomu podle UICC a AJCC

Tabulka 2: Síla stisku na dominantní ruce podle věku a pohlaví

Tabulka 3: Korelace FVC a maximální hodnoty stisku

Tabulka 4: Korelace FVC a cílové hodnoty stisku

Tabulka 5: Korelace FEV1 a maximální hodnoty stisku

Tabulka 6: Korelace FEV1 a cílové hodnoty stisku

Tabulka 7: Korelace FVC a síla stisku/hmotnost

Tabulka 8: Korelace FVC a síla stisku/výška

Tabulka 9: Korelace PEF a maximální hodnoty stisku

Tabulka 10: Korelace PEF a cílové hodnoty stisku

Tabulka 11: Korelace PEF a Celková plocha pod křivkou síla/čas

Tabulka 12: Korelace PEF a síla stisku/výška

Tabulka 13: Korelace FEF25 a maximální hodnota stisku

Tabulka 14: Korelace FEF25 a cílová hodnota stisku

Tabulka 45: Korelace PEF(%) a síla stisku/výška

**Tabulka 16: Dynamometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a
Dunnettův test – první část**

**Tabulka 17: Dynamometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a
Dunnettův test – druhá část**

**Tabulka 18: Dynamometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a
Dunnettův test – třetí část**

**Tabulka 19: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a
Dunnettův test – první část**

**Tabulka 20: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a
Dunnettův test – druhá část**

**Tabulka 21: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a
Dunnettův test – třetí část**

**Tabulka 22: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a
Dunnettův test – čtvrtá část**

**Tabulka 23: Spirometrické parametry ze všech tří vyšetření + ANOVA a
Dunnettův test – pátá část**

15 Seznam grafů

Graf 6: Změna maximální hodnoty během jednotlivých měření

Graf 7: Změna FEV1 během jednotlivých měření

Graf 8: Změna FVC během jednotlivých měření

Graf 9: Změna FEV1(%) během jednotlivých měření

Graf 10: Změna FVC(%) během jednotlivých měření

16 Seznam obrázků

Obrázek 5: Pinch/grip analyser (MIE Medical Research Ltd., Leeds, Velká Británie)

Obrázek 6: Pinch/grip analyser (MIE Medical Research Ltd., Leeds, Velká Británie)

Obrázek 7: Spirometr Micro DL (Micro Medical Limited, Rochester, Velká Británie)

Obrázek 8: Křivka průtok-objem

17 Použité zkratky

zkratka	anglický význam	český význam
25%P	25% Percentile	25% prcentil
75%P	75% Percentile	75% percentil
MAMC	Midle Arm Muscle Circumference	střední obvod svalstva paže
BMI	Body Mass Index	poměr mezi hmotností a výškou
COPN		chronická obstrukční plicní nemoc
DL	lower 95% confidence intervals of mean	dolní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	kooperativní skupina v onkologii
ERS	European Respiratory Society	evropská respirační společnost
FEF	Forced Expiratory Flow	usilovné expirační průtoky při 25, 50, 75 % FVC
FET	Forced Expiratory Time	celková doba výdechu
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second	• Objem vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu vitální kapacity
FFM	Fat Free Mas	beztuká hmota
FVC	Forced Vital Capacity	usilovná výdechová kapacita
HDŽ		horní dutá žíla
HL	upper 95% confidence intervals of mean	horní limit 95% intervalu spolehlivosti aritmetického průměru
IASCL	International Association for the Study of Lung Cancer	intracelulární voda
Max	Maximum	maximum
Med	Median	střední hodnota znaku
Min	Minimum	minimum
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer	nemalobuněčný karcinom plic
PEF	Peak Expiratory Flow	usilovná výdechová rychlost
SCLC	Small Cell Lung Cancer	malobuněčný karcinom plic
SD	Standart Deviation	směrodatná odchylka
SE	Standart Error	výběrová směrodatná odchylka
SMMI	Skeletal Muscle Mass Index	kosterní svalový hmotnostní index

18 Použitá literatura

Ademuyiwa, F.O., Johnson, C.S., White, A.S., Breen, T.E., Harvey, J., Neubauer, M., Hanna, N.H. Prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2007 Sep, vol. 8, no. 8, s. 478-82.

Baracos, V.E., Reiman, T., Mourtzakis, M., Gioulbasanis, I., Antoun, S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer contemporary view of cancer cachexia with the use of tomography image analysis. *Am J Clin Nutr*, 2010 Apr, vol. 91, no.4, s. 1133S-1137.

Budziareck, B.M., Pureza Duarte, R.R., Barbarosa-Silva, M.C.G. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clinical nutrition*, 2008, vol. 27, s. 357-362.

Burden, S.T., Hill, J., Shaffer, J.L., Todd, C. Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet.*, 2010 Aug, vol. 23, no. 4, s. 402-7.

Bureš, J., Horáček, J. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vydání. Praha: Galén, 2003. 870 s.

Colprim Galceran, D., Farriols Danés, C., Prat Clusellas, T., Luna Aranda, M., Muniesa Portoles, J.M., Planas Domingo, J. Hand grip strength: can it be a prognostic factor for mortality in palliative care patients? *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2011 Sep, vol. 46, no. 5, s. 265-7.

Engelen, M.P., Schols, A.M., Does, J.D., Wouters, E.F. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical nutrition*, 2000 Mar, vol. 71, no. 3, s. 733-8.

Haruki, T., Nakamura, H., Taniguchi, Y., Miwa, K., Adachi, Y., Fujioka, S. 'Lung age' predicts post-operative complications and survival in lung cancer patients. *Respirology*, 2010 Apr, vol. 15, no. 3, s. 495-500.

Haverkort, E.B., Binnekade, J.M., de Haan, R.J., van Bokhorst-de van der Schueren, M.A. Handgrip strength by dynamometry does not identify malnutrition in individual preoperative outpatients. *Clin Nutr*, 2012 Feb, vol. 26.

Hrnčiariková, D., Jurašková, B., Klemera, P., Zadák, Z. Antropometrická vyšetření a měření svalové síly u geriatrických pacientů. Česká geriatrická revue, 2007, vol. 5, no.2, s. 96 – 101.

Hronek, M. Antropometrické metody a jejich využití ke stanovení složení těla. In Zadák Z et al. Metodologie předklinického a klinického výzkumu v metabolismu, výživě, imunologii a farmakologii. Praha: Galén, 2011. 333s.

Humphreys, J., de la Maza, P., Hirsch, S., Barrera, G., Gattas, V., Bunout, D. Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. Nutrition., 2002 Jul-Aug, vol. 18, no. 7-8, s. 616-20.

Kalfarentzos, F., Spiliotis, J., Velimezis, G., Dougenis, D., Androulakis, J. Comparison of forearm muscle dynamometry with nutritional prognostic index, as a preoperativ indicator in cancer patients. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1989, vol. 13, s. 34-36.

Kilgour, R.D., Viganò, A., Trutschnigg, B., Hornby, L., Lucar, E., Bacon, S.L., Morais, J.A. Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. J Cachexia sarcopenia Muscle, 2010, vol. 1, s. 177-185.

Klidjian, A.M., Foster, J.K., Kammerling, R.M., Cooper, A., Karran, S.J. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. Br Med J, 1980 Oct, vol. 281, no. 6245, s. 899-901.

Lee, J.H., Song, E.M., Sim, Y.S., Ryu, Y.J., Chang, J.H. Forced expiratory volume in one second as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol., 2011 Feb, vol. 6, no. 2, s. 305-9.

Li, Ch.T., Marek, M., Guclu, S., Kim, Y., Meshref, M., Qin, S., Kadziola, Z., Krejcy, K., Altug, S. Smoking and prognostic faktor in an observational petting in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. Journal of Cancer, 2011 Jan, vol. 11, no.2, s. 52 – 61.

Luna-Heredia, E., Martín-Peña, G., Ruiz-Galiana, J. Handgrip dynamometry in healthy adults. Clin Nutr., 2005 Apr, vol. 24, no. 2, s. 250-8.

Mohan, A., Singh, P., Kumar, S., Mohan, C., Pathak, A.K., Pandey, R.M., Guleria, R. Effect of change in symptoms, respiratory status, nutritional profile and quality of life

on response to treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008 Oct-Dec, vol. 9, no. 4, s. 557-62.

Nang, V., Pham, M.D., Petronella, L. M., Cox-Reijven, Ph.D., Will, K. W. H. Wodzig, Ph.D., Jan, W. Greve, M.D., Ph.D., and Peter, B. Soeters, M.D., Ph.D. SGA and measures for muscle mass and strength in surgical Vietnamese patients. *Nutrition*, 2007, vol. 23, s. 283-291.

Norman, K., Stobäus, N., Smoliner, Ch., Zocher, D., Scheufele, R., Valentini, L., Lochs, H., Pirlich, M. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 2010, vol. 30, s. 1-6.

Papadopoulos, A. et al. Cigarette smoking and lung cancer in woman: Results of the French ICARE case-control study. *Lung Cancer*, 2011, vol. 74, no.3, s. 369-377.

Pešek, M. et al. *Bronchogenní karcinom*. Praha: Galén, 2002. 235s.

Schlüssel, M.M., dos Anjos, L.A., de Vasconcellos, M.T., Kac, G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clinical nutrition*, 2008 Aug, vol. 27, no.4, s. 601-7.

Schwarz, A.G. et al. Chronic obstructive lung diseases and risk of non-small cell lung cancer in woman. *J Thorac Oncol*, 2009, vol. 4, no.3, s. 291-299.

Skříčková, J., Čoupek, P., Babičková, L., Tomšíková, M., Kaplanová, J., Princ, D., Kadlec, B., Špelda, S. Léčebné postupy u nemalobuněčného karcinomu plic. *Klinická onkologie*, 2008, vol. 21, no.6, s. 317-29.

Sobin, L.H., Gospodarowicz, K.M., Wittekind, Ch. TNM klasifikace zhoubných nádorů. 7. vydání. Praha: publikaci přeložil a zpracoval Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011. 246s.

Souček, M., Špínar, J., Svačina, P. *Vnitřní lékařství pro stomatology*. 1. vydání. Praha: Grada publishing, a.s., 2005. 380 s.

Sterzi, S., Cesario, A., Cusumano, G., Corbo, G., Lococo, F., Biasotti, B., Lapenna, L.M., Magrone, G., Dall'armi, V., Meacci, E., Porziella, V., Bonassi, S., Margaritora, S., Granone, P. How best to assess the quality of life in long-term survivors after surgery for NSCLC? Comparison between clinical predictors and questionnaire scores. *Clin Lung Cancer*, 2012 May, vol. 16.

Stolz, A., Pafko, P. a kolektiv. Komplikace v plicní chirurgii. 1. Vydání. Praha: Grada publishing, a.s., 2010. 235 s.

Škarda, J. et al. Novinky v klasifikaci adenocarcinomů plic a potenciální prognostické a prediktivní faktory u nemalobuněčných plicních karcinomů. Československá patologie, 2011, vol. 47, no.4, s. 168-172.

Targowski, T., Janda, P., Owczarek, W., Raczka, A., Jahnz-Rózyk, K., Plsa, T. Evaluation of occurrence frequency of circulating p53 protein in serum of patient with chronic obstructive pulmonary diseases and non-small cell lung cancer. PolMerkur Lekarski, 2010 Apr, vol. 28, no.166, s. 265-7.

Temel, J.S., Pirl, W.F., Lynch, T.J. Comprehensive symptom management in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. Clinical Lung Cancer, 2006 Jan, vol. 7, no.4, s. 241-9.

van der Meij, B.S., Phernambucq, E.C., Fieten, G.M., Smit, E.F., Paul, M.A., van Leeuwen, P.A., Oosterhuis, J.W. Nutrition during trimodality treatment in stage 3 non-small cell lung cancer: not only important for underweight patients. Journal of Thoracic Oncology, 2011 Sep, vol. 6, no.9, s. 1563-8.

Wu Chen-Yi et al. Pulmonary Tuberculosis Increases the Risk of Lung Cancer. Cancer, 2011, vol. 117, no.3, s. 618-624.

Xára, S., Amaral, T.F., Parente, B. Undernutrition and quality of life in non small cell lung cancer patients. Rev Port Pneumologia, 2011, vol. 17, no. 4, s. 153-158.

Zadák, Z. Výživa v intenzivní péči. Druhé vydání. Praha: Grada Publishing, 2008. 544s.

Zatloukal, P. Bronchogenní karcinom-léčba. Postgraduální medicína, 2011, vol. 13, no.6, s. 673-680.

Internetové zdroje:

<http://www.pneumologie.cz/odborne/doc/Doporuceny%20pos.pdf> – 15.9.2012

<http://www.zdravkaruska.estranky.cz/fotoalbum/funkcni-testy/flowvolume.jpg.-.html> - 23.7.2012

<http://ulb.upol.cz/praktikum/spinav.pdf> - 22.7.2012

<http://is.muni.cz/do/fsp/s/e-learning/kapitolysportmed/pages/18-11-zatezove-testy.html> - 22.7.2012