

UNIVERZITA KARLOVA

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Barbora Votrubová

**Možnosti klinického hodnocení a rehabilitace
chemoterapií indukované polyneuropatie u
dětských onkologických pacientů**

bakalářská práce

Praha 2017

Autor práce: **Barbora Votrubová**

Vedoucí práce: **Mgr. Filip Jevič**

Oponent práce: **Mgr. Kateřina Medunová**

Datum obhajoby: **2017**

Bibliografický záznam

VOTRUBOVÁ, Barbora. *Možnosti klinického hodnocení a rehabilitace chemoterapií indukované polyneuropatie u dětských onkologických pacientů*. Praha: Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2017, 68 s. Vedoucí bakalářské práce Mgr. Filip Jevič.

Abstrakt

Tato rešeršní bakalářská práce se zabývá problematikou chemoterapií indukované polyneuropatie (CIPN) u dětských onkologických pacientů. V obecné části jsou popsány základní charakteristiky polyneuropatie a specifické vlastnosti CIPN, její výskyt, klinická manifestace, rizikové faktory a přehled chemoterapeutik nejčastěji indukujících polyneuropatie u dětské populace. Ve speciální části jsou představeny současné způsoby hodnocení CIPN pomocí klinických škálovacích systémů a dále jsou uvedeny dostupné poznatky o ovlivnění CIPN rehabilitací.

Součástí práce je popis a překlad škály „pediatric-modified Total Neuropathy Score“ (ped-mTNS) a „Total Neuropathy Scale-Pediatric Vincristine“ (TNS-PV). V diskuzi jsou rozebrány výhody a nedostatky obecných i specifických systémů pro hodnocení polyneuropatie vyvolané chemoterapií u dětí. Z prezentovaných metod jsme jako nejvhodnější pro využití v klinické praxi vyhodnotili škálu TNS-PV.

Klíčová slova

polyneuropatie, dětská onkologie, nežádoucí efekt chemoterapie, CIPN, chemoterapií indukovaná polyneuropatie, klinické hodnocení, rehabilitace

Bibliographic record

VOTRUBOVÁ, Barbora. *Assessment tools and physical therapy intervention for chemotherapy induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients*. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2017, 68 p. Supervisor Mgr. Filip Jevič.

Abstract

This bachelor thesis aims to provide a general overview of chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) in pediatric cancer patients. The first part describes common characteristics of polyneuropathy and specific attributes of CIPN, its incidence, clinical manifestation, risk factors and summary of most frequently used chemotherapy agents causing peripheral neuropathy. The second part reports current assessment strategies for CIPN based on clinical grading scales and then it reports present knowledge of rehabilitation interventions for patients with CIPN.

The thesis also includes description and translation of „pediatric-modified Total Neuropathy Score“ (ped-mTNS) and „Total Neuropathy Scale-Pediatric Vincristine“ (TNS-PV). In discussion part, there are summarized both advantages and disadvantages of CIPN testing systems. The TNS-PV was concluded as the most feasible scale for use in rehabilitation or oncology clinic settings.

Keywords

polyneuropathy, pediatric oncology, chemotherapy adverse effects, CIPN, chemotherapy induced peripheral neuropathy, clinical assessment, rehabilitation

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně pod vedením Mgr. Filipa Jeviče, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita pro k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 2. 5. 2017

Barbora Votrubová

Poděkování

Ráda bych zde poděkovala Mgr. Filipu Jevičovi za trpělivost, věcné připomínky, rady a čas, který věnoval odbornému vedení této bakalářské práce. Děkuji také rodině a přátelům za podporu během psaní i celého studia.

OBSAH

ÚVOD	10
OBEČNÁ ČÁST.....	11
1 PŘEHLED POZNATKŮ	11
1.1 POLYNEUROPATIE	11
1.1.1 Definice a obecná charakteristika	12
1.1.2 Klasifikace.....	12
1.1.3 Symptomatologie.....	13
1.1.4 Klinické vyšetření a diagnostika.....	15
1.1.5 Elektromyografie	16
1.2 CHEMOTERAPIÍ INDUKOVANÉ PERIFERNÍ NEUROPATIE (CIPN)	16
1.2.1 Specifika nádorů u dětí a mladistvých	16
1.2.2 Chemoterapie jako součást komplexní onkologické léčby	17
1.2.3 Chemoterapií indukovaná periferní neuropatie	18
1.2.4 Symptomatologie.....	19
1.2.5 Rizikové faktory	21
1.3 CHEMOTERAPEUTIKA NEJČASTĚJI INDUKUJÍCÍ POLYNEUROPATII	21
1.3.1 Vincristin a vinca alkaloidy	22
1.3.2 Platinové deriváty	23
1.3.3 Taxany	24
1.3.4 Etoposid	25
1.3.5 Bortezomib	25
1.3.6 Thalidomid	26
SPECIÁLNÍ ČÁST	28
2 SOUČASNÉ MOŽNOSTI HODNOCENÍ CIPN U DĚTÍ	28
2.1 OBEČNÉ KLINICKÉ ŠKÁLOVACÍ SYSTÉMY	28
2.1.1 Karnofského a Lanského skóre.....	28
2.1.2 Common Terminology Criteria for Adverse Events.....	29
2.1.3 Modified Balis Pediatric scale	30
2.2 SPECIFICKÉ HODNOCENÍ CIPN U DĚTÍ.....	31
2.2.1 Pediatric-modified Total Neuropathy Score	31
2.2.2 Total Neuropathy Score-Pediatric Vincristine.....	33
2.3 NÁSTROJE PRO HODNOCENÍ BOLESTI U DĚTÍ.....	35
2.3.1 Poker Chip Tool	36
2.3.2 FACES pain scale.....	36
2.3.3 Visual Analog Scale	36
2.4 FUNKČNÍ VÝKONNOSTNÍ TESTY.....	37
2.5 HODNOCENÍ KVALITY ŽIVOTA.....	38
3 MOŽNOSTI REHABILITACE U DĚTÍ S CIPN	39
3.1 FYZIOTERAPEUTICKÉ TECHNIKY V ONKOLOGII.....	39
3.2 SPECIFICKÉ DEFICITY SPOJENÉ S POLÉKOVOU NEUROPATIÍ	40
3.2.1 Rozsah pohybu v hlezenním kloubu.....	41
3.2.2 Svalová síla.....	42
3.2.3 Jemná motorika	42
3.2.4 Rovnováha a chůze.....	43
4 KAZUISTIKA PACIENTA.....	45
5 DISKUZE.....	48
5.1 KLINICKÉ ŠKÁLY PRO HODNOCENÍ CIPN U DĚTÍ	48
5.1.1 CTCAE a Balis Pediatric Scale	48
5.1.2 Ped-mTNS a TNS-PV	48
5.2 REHABILITACE CIPN	50

5.3 KAZUISTIKA.....	51
ZÁVĚR.....	53
REFERENČNÍ SEZNAM.....	55
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	64
SEZNAM TABULEK.....	65
SEZNAM PŘÍLOH.....	66
PŘÍLOHY.....	67

SEZNAM ZKRATEK

ADL	běžné denní činnosti (activities of daily living)
ALL	akutní lymfoblastická leukémie
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, second edition
CIPN	chemotherapy-induced peripheral neuropathy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (verze 3.0, verze 4.0)
DF-ROM	rozsah pohybu dorzální flexe
EMG	elektromyografie
MABC-2	Movement Assessment Battery for Children, second edition
mTNS	modified-Total Neuropathy Scale
ped-mTNS	pediatric modified Total Neuropathy Score
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
TNS	Total Neuropathy Scale
TNS-PV	Total Neuropathy Score-Pediatric Vincristine
VAS	Visual Analogue Scale
VIPN	vincristine-induced peripheral neuropathy

ÚVOD

Chemoterapie je klíčovou součástí léčby mnoha typů nádorových onemocnění a významně přispívá k zlepšení statistik určujících míru přežití dětských onkologických pacientů. Při včasné diagnostice a léčbě 80 % dětí se zhoubným nádorem přežije nejméně 5 let od diagnózy nebo dosáhne dlouhodobé remise. Chemoterapeutická léčba s sebou však nese také riziko různých komplikací, protože toxické působení cytostatik není přesně zacíleno jen proti nádorovým buňkám a postihuje i buňky některých zdravých tkání. Jedním z častých nežádoucích účinků chemoterapie je neurotoxicita, která může zasáhnout jak centrální, tak periferní nervový systém. Akutní a chronické poruchy periferního nervového systému vyvolané chemoterapeutickou léčbou mají podobu periferních polyneuropatií, které jsou nazývány chemoterapií indukované polyneuropatie (CIPN).

Problematika neuropatií po chemoterapeutické léčbě je dosud u dětské populace nedostatečně prozkoumána a popsána. Současné poznatky vycházejí převážně ze studií věnujících se CIPN u dospělých pacientů a z malé části i z výzkumných prací zaměřených konkrétně na dětské pacienty, které vyšly během posledního desetiletí. Jedním z důvodů nedostatku informací o neurotoxickém efektu chemoterapie u dětských pacientů je nepřítomnost standardizovaného systému hodnocení CIPN. Nástroj pro hodnocení CIPN by mohl být přínosem pro fyzioterapeuty, lékaře i zdravotní sestry pečující o dětského onkologického pacienta, protože by umožnil zaznamenat změny funkce periferního nervového systému v čase, přizpůsobit léčbu v případě potřeby a zvolit vhodný rehabilitační plán k snížení možné funkční poruchy způsobené polyneuropatií.

Cílem této práce je představit problematiku chemoterapií indukované polyneuropatie, která vzniká jako komplikace onkologické léčby u dětských pacientů, a předložit přehled poznatků a výsledků dosavadních výzkumů o možnostech jejího klinického hodnocení a ovlivnění rehabilitací.

OBEČNÁ ČÁST

1 PŘEHLED POZNATKŮ

1.1 Polyneuropatie

Periferní neuropatie je obecný termín, který označuje poruchu jakékoliv části periferního nervového systému. Polyneuropatie tvoří specifickou podskupinu periferních neuropatií a představují systémové postižení periferních nervů s klinickou manifestací převážně na distálních částech končetin. Názvy periferní neuropatie a polyneuropatie se mnohdy zaměňují. Termín periferní neuropatie je sice pokládán za méně přesný, avšak v literatuře se používá více (Alušík & Paluch, 2014). Zejména v anglicky psaných textech, které se zabývají tématem polyneuropatií, se setkáme často s označením „peripheral neuropathy“.

Z hlediska diagnostiky je významná klasifikace periferních neuropatií podle distribuce postižení na jednotlivé subtypy - mononeuropatie, plexopatie, mononeuropatia multiplex a polyneuropatie (England & Asbury, 2004). Mononeuropatie představuje postižení jednoho periferního nervu a nejčastěji bývá způsobena útlakem při průchodu nervu fyziologickými úžinami mezi kostmi či ligamenty, traumatickými lézemi, ale může být vyvolána například i ischemizací. Pojem plexopatie značí lézi senzomotorických nervových pletení. Plexopatie mají své typické projevy podle toho, zda je zasažen cervikální, brachiální nebo lumbosakrální plexus. Přechodem mezi mononeuropatiemi a polyneuropatií je tzv. mononeuropatia multiplex neboli syndrom mnohočetných mononeuropatií, který je známý například u diabetu či vaskulitid (Nevšímalová, Tichý & Růžička 2002). Tento syndrom se projevuje fokální lézí několika periferních nervů, které vznikly simultánně či následně. Při těžkých mnohočetných formách mohou léze až splývat a klinicky se manifestovat téměř symetrickým postižením motorických i senzitivních vláken. Pak může mononeuropatia multiplex napodobovat polyneuropatii (Ehler, 2009).

Tématem této práce jsou lékové neuropatie, konkrétně chemoterapií indukované periferní neuropatie, které spadají pod polyneuropatie vyvolané toxickými

vlivy. Tato kapitola přiblíží polyneuropatie z obecného hlediska a neuropatiím vyvolaným chemoterapií se bude věnovat kapitola 1.2.

1.1.1 Definice a obecná charakteristika

Polyneuropatie tvoří heterogenní skupinu onemocnění periferních nervů, u níž dochází k difuznímu nebo vícečetnému systémovému poškození periferních nervů. Vzniká působením různých endogenních i exogenních vlivů. Podle příčiny se polyneuropatie dělí na řadu podskupin: dědičné, zánětlivé - dysimunitní, metabolické, endokrinní, toxické, nutriční, degenerativní, paraneoplastické. Porucha může být symetrická nebo asymetrická, poškození obvykle zasáhne nejvíce dlouhé periferní nervy dolních končetin. Projevy polyneuropatie mohou být senzitivní, motorické i autonomní, často smíšené. Někdy může převažovat poškození silných vláken zajišťujících motoriku a propriocepci, jindy jsou více porušena tenká vlákna, která obstarávají senzitivní modalitu bolesti, teploty a autonomní funkce (Ambler, 2013; Nevšimalová et al., 2002).

Periferní neuropatie je poměrně běžný projev různých systémových onemocnění a udává se, že postihuje 3 - 8 % obyvatel. Výskyt i distribuce konkrétních polyneuropatií závisí na věku a souvisí nejen s narůstajícím výskytem některých chorob způsobujících neuropatii, ale také s klinickými, histologickými či fyziologickými změnami, které probíhají v periferním nervu v závislosti na stáří. Ve vyspělých zemích patří mezi nejčastější příčiny periferní neuropatie diabetes mellitus a alkoholismus, v rozvojových zemích se drží velká incidence neuropatií u lepry. Existují i případy, u kterých se ani po důkladném vyšetření nepodaří zjistit přesný původ periferní neuropatie, jejich procento kolísá podle různých pracovišť mezi 13-22 % (Ambler, 2013).

1.1.2 Klasifikace

Polyneuropatie můžeme klasifikovat podle několika kritérií. První dělení vychází z časového průběhu nemoci a vývoje příznaků pacienta. Ehler (2013) rozlišuje neuropatie akutní, subakutní a chronické. U akutních bývá rozvoj symptomů během několika dnů až týdnů, u subakutních je rozvoj od 4 týdnů do 2 měsíců a u chronických polyneuropatií se příznaky rozvíjejí po dobu delší než 2 měsíce a to způsobem trvalé progresy nebo v atakách a remisích.

Další dělení je dle charakteru postižení nervu na polyneuropatie axonální, demylelinizační a neuronální degenerace (neronopatie). Axonální degenerace nastává při poškození axonu a axonoplazmatického transportu (vlivy toxické, metabolické, ischemické, infekční, traumatické trakce či komprese). U polyneuropatií dochází častěji k prvotnímu postižení dlouhých axonů (dlouhých nervů) v jejich distální části a proces progreduje proximálním směrem k buňce (Ambler, 2011). Demyelinizační léze vzniká na podkladě poškození myelinové pochvy. Při demyelinizaci krátkého úseku se šíří vzruch postupnou depolarizací membrány axonu a dojde ke zpomalení vedení. Pokud je demyelinizací postižen delší úsek vlákna, objeví se blok vedení. K demyelinizační lézi dochází například u hereditárně podmíněných a autoimunitních neuropatií. Neuronální degenerace označuje lézi přímo buněčného těla neuronu a může se jednat o motoneuron v předních míšních rozích či senzitivní neuron v míšních gangliích. Příkladem těchto neuronopatií jsou paraneoplastické senzitivní ganglionopatie nebo některé toxické neuropatie (Ehler, 2009).

1.1.3 Symptomatologie

Polyneuropatie se manifestuje celou řadou obtíží nemocného, může mít příznaky senzitivní, motorické a autonomní. Tyto symptomy lze dělit na pozitivní a negativní. Pozitivní příznaky vznikají v důsledku zvýšené či spontánní aktivity, zatímco negativní příznaky odrážejí sníženou aktivitu periferního nervového systému (Ehler, 2012).

Pozitivní senzitivní příznaky zahrnují situace, kdy je zvýšená citlivost vůči určitému podnětu (hyperestezie), nebo jsou přítomné abnormální senzitivní vjemy nebolestivého (parestezie) či bolestivého charakteru (dysestezie) jako například mravenčení, brnění, otupělost, píchání a pálení. Dále může dojít k hyperpatii, tedy ke zvýšení prahu citlivosti pro taktilní, termické či algické podněty, kdy však po překročení tohoto prahu vnímá pacient stimulus velmi bolestivě či nepříjemně. Mezi pozitivní symptomy se řadí také bolest spontánní, nebo závislá na stimulaci. Hyperalgezie označuje zvýšenou citlivost a snížený práh k bolestivým stimulům a alodynii je definována jako bolest vyvolaná podnětem, který je za normálních okolností nebolestivý (Ambler, 2013; Ehler, 2012).

K negativním senzitivním příznakům patří hypostezie, která představuje snížené vnímání určité kvality podnětu, a anestezie znamenající úplnou ztrátu určitého typu

citlivosti. Jako globální poruchu nazýváme stav, kdy jsou porušeny všechny modalities cití a jako disociovanou označujeme poruchu jen některé modalities (Ambler, 2013). Negativní symptomy bývají často až pozdním projevem poruchy funkce senzitivních vláken. Časnějším ukazatelem senzitivní dysfunkce jsou pozitivní symptomy, protože zpočátku patologického procesu dochází spíše k iritaci nervových vláken (Kolář, Máček et al., 2015).

Charakter senzitivních příznaků závisí na typu jednotlivých senzitivních vláken, u kterých došlo v rámci neuropatie k poruše. Tenká nemyelinizovaná a slabě myelinizovaná vlákna vedou bolest a termické kvality cití. Při jejich postižení je typická akrální lokalizace příznaků, nejdříve zpravidla na dolních a později i na horních končetinách. Silná myelinizovaná vlákna zajišťují vnímání doteku, tlaku, pohybcitu, polohocitu a vibračního cití (Tabulka 1). Poškození tohoto tzv. hlubokého cití se klinicky projeví senzitivní ataxií manifestující se nejistým stojem a poruchou rovnováhy chůze při vyloučení optické kontroly (Ehler, 2009).

Typ klasifikace		Průměr, rychlost vedení	Funkce vláken	Myelinová pochva
Abecední	Numerická			
A-alfa	Ia	13-20 μm 80-120 m/s	Eferentní - volní inervace extrafuzálních svalových vláken Aferentní - propriocepce ze svalových vřetének Aferentní - propriocepce ze šlachových tělísek	Velmi silná
	Ib			
A-beta	II	6-12 μm 30-70 m/s	Aferentní - dotyk, tlak, vibrace	Silná
A-gama		5-8 μm 4-24 m/s	Eferentní - inervace intrafuzálních svalových vláken	Přítomná
A-delta	III	1-5 μm 3-30 m/s	Aferentní - chlad, bolest (rychlá, ostrá)	Tenká
B		1-3 μm 3-14 m/s	Eferentní - viscerální pregangliová autonomní vlákna	Inkompletní
C	IV	0,5-1 μm 0,5-2,5 m/s	Aferentní - teplo, chlad, bolest (pomalá, tupá); eferentní - postgangliová autonomní vlákna	Není

Tabulka 1. Klasifikace periferních nervových vláken (Ambler, 2013 - upraveno)

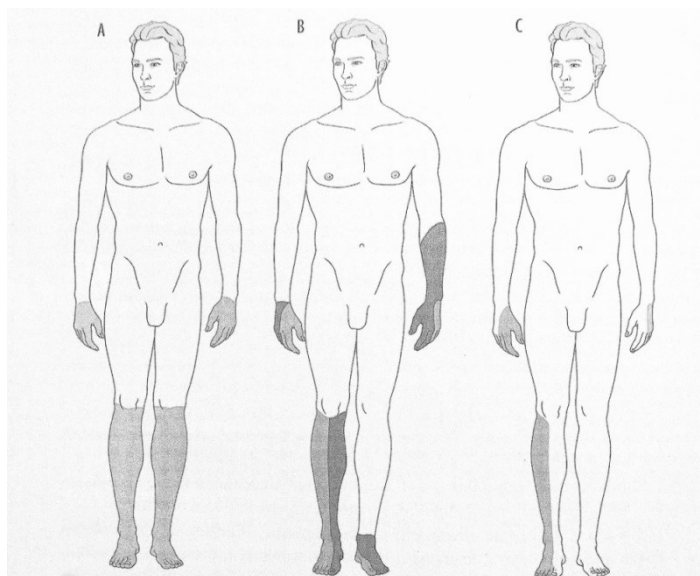
Za pozitivní motorické příznaky jsou považovány svalové záškuby, hypertonie a křeče, které někdy bývají velmi bolestivé. K negativním motorickým příznakům patří slabost, únavnost a atrofie svalů. Svalová slabost se vyskytuje nejčastěji na akrech dolních končetin. Klinicky se ukáže až při úbytku nejméně 50 % motorických vláken (Ehler, 2012). Snížení motorické funkce se manifestuje především oslabením dorzální flexe nohy. Pozornost je třeba věnovat i postavení nohy kvůli možným deformitám, které se vyskytují zejména u hereditárních forem neuropatie (Otruba, 2011).

Při postižení autonomních vláken vznikají projevy autonomní dysfunkce jako například poruchy pocení, poruchy srdečního rytmu, ortostatické potíže, zácpa či průjem, inkontinence moči, impotence a řada dalších vegetativních obtíží (Ambler, 2013).

1.1.4 Klinické vyšetření a diagnostika

Ambler (2013) při diagnostice polyneuropatií vychází ze tří základních kritérií: zaprvé z anamnézy a vyhodnocení subjektivních příznaků, zadruhé z objektivního nálezu a jako třetí důležitou součást vyšetření každé periferní léze považuje elektromyografii.

Objektivní nález vychází z celkového neurologického vyšetření, které zahrnuje vyšetření motoriky a citlivosti. Posouzení dysfunkce motorických vláken spočívá ve vyšetření reflexů, svalové síly a rozboru pohybů v jednotlivých segmentech (Ehler, 2009). Porucha na úrovni senzitivních vláken se prokazuje vyšetřením jednotlivých modalit cití, kam patří taktilní citlivost, termické cití, bolest, polohocit, pohybocit, vnímání vibrací, dvoudobá diskriminace, topognozie a stereognozie (Kolář, Máček et al., 2015). Dle Amblera (2013) je přinejmenším potřeba testovat bolest, taktilní citlivost, vibraci a propiocepci. Při vyšetření se porovnávají rozdíly mezi pravou a levou stranou a také mezi proximální a distální částí končetin, protože porucha citlivosti může mít různou distribuci (Obrázek 1).



Obrázek 1. Typy senzitivních poruch u polyneuropatií: A. punčochový a rukavicový charakter poruchy u symetrické polyneuropatie, **B.** asymetrické postižení u multifokální neuropatie, **C.** multifokální mononeuropatie (Ambler, 2013)

1.1.5 Elektromyografie

EMG (elektromyografie) slouží k doplnění a upřesnění klinického vyšetření. Z elektrodiagnostických metodik se využívá neurografie a jehlová EMG. Neurografie neboli kondukční studie vyšetřuje vodivost motorických nebo senzitivních vláken periferních nervů, hodnotí rychlost vedení, velikosti odpovědí a poruchy vedení. Jehlová EMG zachycuje bioelektrické potenciály kosterních svalů a umožňuje rozpoznat abnormální spontánní aktivitu přítomnou u denervačního syndromu (Ehler, 2012).

Na základě EMG vyšetření je možné určit, zda se jedná o axonální, demyelinizační či smíšený typ neuropatie. Také přispívá k stanovení distribuce změn a jejich dynamiky (Ambler, 2013).

1.2 Chemoterapií indukované periferní neuropatie (CIPN)

Tato kapitola se bude věnovat již specificky polyneuropatiím vznikajícím jako následek chemoterapeutické léčby u dětských pacientů. Vzhledem k rozdílnosti nádorů v dětském a dospělém věku je však nejprve na místě se s těmito odlišnostmi seznámit.

1.2.1 Specifika nádorů u dětí a mladistvých

V České republice je ročně diagnostikováno více než 60 000 zhoubných nádorových onemocnění, přičemž dětská onkologická onemocnění z tohoto počtu zastupují méně než 1%. Z údajů vychází, že na každých přibližně 150 onkologicky postižených dospělých připadá jedno postižené dítě. (Štěrba, 2011).

Dle Vyhlídala (2014) přibývá za jeden kalendářní rok 300-350 nových dětských pacientů s nádorovým onemocněním. Díky velkému pokroku dětské onkologie, ke kterému došlo za posledních padesát let, značně vzrostla míra kurability. Na rozdíl od dospělých je při adekvátní diagnostice a léčbě u 80 % dětí se zhoubným nádorem dosaženo přežití bez známek onemocnění nejméně 5 let od diagnózy nebo je dosaženo dlouhodobé remise (Ward et al., 2014). I přes vysokou úspěšnost léčby zůstávají nádorová onemocnění druhou nejčastější příčinou úmrtí u dětí hned za úrazy (Štěrba, 2011).

Dětská onkologie se od dospělé zásadně liší v zastoupení jednotlivých typů nádorů. Zatímco u dospělých vycházejí nádory hlavně z ektodermy, u dětí pocházejí

nejčastěji z neuroektodermu a mezodermu (Vyhlídal, Ješina a kol., 2014). Výskyt jednotlivých typů se mění s věkem dítěte. U nejmenších dětí do pěti let převažují leukémie, neuroblastom, nefroblastom a také pro tuto skupinu typický retinoblastom. V druhém pětiletí dominují nádory CNS a ve třetím to jsou lymfomy, nádory měkkých tkání a kostí. V období po pubertě se již objevují nádory typické pro dospělý věk (Koutecký, Kabíčková & Starý, 2002).

Zcela odlišné je u dětí biologické chování nádorů, které se vyznačuje agresivitou a vysokou rychlostí růstu. Také časněji metastazují a tím i ohrožují pacienta na životě mnohem dříve. Na druhou stranu tyto vlastnosti přispívají k větší chemosenzitivitě a radiosenzitivitě nádorů u dětí, což s sebou přináší lepší výsledky léčby (Štěrba, 2011).

Další rozdíly jsou patrné v projevech maligního onemocnění u dítěte a dospělého. V dětském věku jsou příznaky nádorových onemocnění nespecifické a mohou být zaměnitelné se symptomy jiných častěji se vyskytujících onemocnění. Projevy se mohou týkat změny charakteru dítěte, proměny chování, obecného neprospívání, motorických poruch nebo také recidivujících infekcí (Vyhlídal, Ješina a kol. 2014).

Pro osud nemocného je zásadní časná a správná diagnostika maligní choroby a zahájení adekvátní léčby. Proto je třeba uvažovat o nádorových onemocněních v rámci diferenciálně diagnostických úvah u jakýchkoliv nejasných, nespecifických stavů nebo případů, které nereagují obvyklým způsobem (Štěrba, 2011).

1.2.2 Chemoterapie jako součást komplexní onkologické léčby

Péče o pacienta, u kterého je potvrzeno nádorové onemocnění, se skládá z komplexní onkologické léčby a léčby podpůrné. Do komplexní onkologické péče patří onkochirurgické operační výkony, chemoterapie, radioterapie a také v posledních letech prudce se rozvíjející biologická léčba (Vyhlídal, Ješina a kol., 2014).

Chemoterapie představuje způsob systémové léčby malignit, při kterém se používají léky zvané cytostatika. Jsou to látky zastavující růst nádorových buněk. Cytostatika svým působením „narušují nukleové kyseliny a důležité metabolické pochody v buňce, a tím inhibují jejich proliferaci“ (Koutecký et al, 2002).

Jednotlivá chemoterapeutika mají různý mechanismus zastavení buněčného dělení a liší se také schopností průniku do tkání, vedlejšími účinky a citlivostí k jejich působení. Účinek cytostatik je nespecifický a pojí se s ním tedy i nežádoucí postižení zdravých buněk. Obecně působí hlavně na buňky rychle se dělící, tedy nádorové, ale zároveň může poškodit i jiné buňky v lidském těle vyznačující se rychlým dělením, například buňky kostní dřeně, sliznic, kůže, vlasových váčků a pohlavní buňky. Další toxicita k orgánovým systémům (srdce, plíce, ledviny, GIT, nervová soustava apod.) je závislá na typu chemoterapeutika (Vyhlídal, Ješina a kol., 2014).

Pravděpodobnost úspěchu léčby a úplného zničení nádorových buněk se zvyšuje použitím kombinované chemoterapie, při které se používají cytostatika s rozdílným mechanismem účinku a tím je dosaženo nejen větší účinnosti, ale i menší toxicity a zpomalení vzniku rezistence. Pro každý typ nádoru se používá specifická kombinace léků - režim chemoterapie (Koutecký et al., 2002).

U tzv. high dose chemoterapie pacienti dostávají vysoké dávky chemoterapeutik. Vyšší protinádorový účinek této metody s sebou však nese vážné toxické postižení kostní dřeně, které je zajištěno podáním periferních kmenových buněk nebo transplantací kostní dřeně. Tento způsob představuje pro pacienty s dříve smrtelným onemocněním efektivní formu léčby (Vyhlídal, Ješina a kol., 2014).

1.2.3 Chemoterapií indukovaná periferní neuropatie

Gilchrist (2012) definuje chemoterapií indukovanou periferní neuropatii (CIPN) jako „jakékoliv poškození, zánět či degeneraci periferních nervů vyvolanou působením chemoterapeutické látky.“ CIPN je stále častější neuropatickou a mnohdy bolestivou komplikací po prodělané onkologické léčbě u dětských i dospělých pacientů. Symptomy spojené s touto neuropatií bývají však častokrát nedostatečně vyhodnocené a nediodagnostikované.

O prevalenci a následcích CIPN u pediatrické populace je také dosud známo jen málo informací (Moore & Groninger, 2013). Jedním z hlavních důvodů nepostačujících údajů o CIPN u dětí je nedostatek specifických způsobů měření s dobrou citlivostí pro polékové neuropatie u dětí (Shkoza et al., 2015).

Data z různých studií se shodují v tom, že u dětí léčených pro nádorové onemocnění různého typu (mimo centrální nervovou soustavu) se CIPN v průběhu

léčby projeví poměrně často. Smith et al. (2015) zaznamenala CIPN u 78 % dětí s ALL během prvního roku léčby s vrcholem výskytu 2-4 měsíce od začátku chemoterapie. U dětských pacientů s různými typy nádorů se dle výzkumu Gilchrist et al. (2014) projevila polyneuropatie během léčby v 87 % případů. V další studii zkoumající nástup a vývoj neuropatie u dětí s ALL, lymfomy či solidními nádory bylo CIPN evidováno u 85 % pacientů v průběhu léčby a u 40,3 % pacientů byla detekována přetrvávající polyneuropatie šest měsíců po ukončení léčby (Gilchrist et al., 2017).

Poruchy spojené s CIPN jsou u dětí zaznamenány i léta po skončení léčby. Ramchandren et al. (2009) popsal abnormality v nervových kondukčních studiích u 30 % dětí více než dva roky po léčbě ALL. Další studie ukazují, že nejen děti s ALL, ale i s jinými typy nádorů, mají několik let po chemoterapeutické léčbě poruchu motorické zdatnosti (Hartman et al., 2008).

1.2.4 Symptomatologie

Polyneuropatie způsobená cytostatiky se může manifestovat na jakékoliv úrovni periferního nervového systému - senzitivní, motorické i autonomní (Moore & Groninger, 2013):

- při postižení senzitivních vláken se objevují příznaky jako snížení citlivosti (otupělost), brnění, ztráta propriocepce nebo bolest
- motorické projevy zahrnují pokles svalové síly, zejména distální svalovou slabost, poruchu koordinace a rovnováhy, odchylky v chůzi a sníženou manuální zručnost
- mezi příznaky autonomní dysfunkce patří změny termoregulace, krevního tlaku či střevní motility
- neurologické vyšetření může odhalit taktilní alodynii, termální alodynii, přecitlivělost a snížení či ztrátu vibračního čítí nebo hlubokých šlachových reflexů
- další běžné symptomy pozorované u dětí jsou nedostatek energie, netečnost, bolest, nevolnost, kašel a nechutenství, klinická manifestace může být různá v závislosti na věku dítěte (Tabulka 2) (Kandula et al, 2016).

Věková kategorie	Senzitivní neuropatie	Motorická neuropatie	Autonomní neuropatie
Kojenci, batolata a mladší děti (0-3 roky)	Nespecifický diskomfort/ bolest Odmítání chování Změny chování Nezpůsobilost k řádnému vyšetření senzitivity	Odmítání chování/ odchylky v chůzi Nespecifický diskomfort a svalové křeče Různá způsobilost k podstoupení svalového testu	Zácpa Změny krevního tlaku a srdeční frekvence nemusí být evidentní, pokud nejsou testovány
Předškolní a školní věk (4-10 let)	Různá schopnost verbalizovat a lokalizovat bolest, odchylky v čítí* Funkční porucha jemné motoriky Různá způsobilost k vyšetření senzitivity	Odchylky v chůzi/přepadávání nohy Potíže s chůzí do schodů, a s pohybovou aktivitou Může popisovat svalové křeče* Funkční porucha hrubé motoriky Způsobilost podstoupit svalový test	Zácpa Polohová závrat'*
Školní věk, puberta (11-17 let)	Verbalizuje a lokalizuje bolest a odchylky v čítí* Funkční porucha jemné motoriky ovlivňující samostatnost Způsobilost podstoupit vyšetření senzitivity	Odchylky v chůzi/přepadávání nohy Potíže s chůzí do schodů, a s pohybovou aktivitou Může popisovat svalové křeče* Funkční porucha hrubé motoriky ovlivňující samostatnost Způsobilost podstoupit svalový test	Zácpa Polohová závrat'*

* Může být potřeba specifických otázek k zjištění symptomů

Tabulka 2. Klinická manifestace CIPN v závislosti na věku (Kandula et al., 2016)

CIPN se zpravidla manifestuje jako polyneuropatie závislá na délce nervových vláken (length-dependent) s počátečními odchylkami na nejdelších axonech. To vede k časným projevům na chodidlech a rukách s tzv. „ponožkovou a rukavicovou distribucí“. Při progresi se příznaky šíří proximálním směrem (Shkoza et al., 2015; Moore & Groninger, 2013; Gilchrist, 2012).

Mezi brzké symptomy patří parestézie a otupělost vyskytující se mezi prvním a třetím cyklem léčby. Motorická slabost obvykle přichází později. Senzitivní nervová vlákna a axony vedoucí bolest jsou totiž nemyelinizované nebo jen slabě myelinizované a jsou k toxické poruše více náchylné než motorická vlákna. Senzitivní příznaky mohou přetrvávat několik týdnů až měsíců po ukončení chemoterapie nebo se dokonce může polyneuropatie poprvé objevit až po ukončení léčby. Tento jev je známý jako tzv. coasting effect (v překladu: efekt dobíhání) (Shkoza et al., 2015).

1.2.5 Rizikové faktory

Většina studií zkoumajících rizikové faktory spojené se vznikem CIPN se sice zaměřuje na populaci dospělých, ale může nás alespoň upozornit na potenciální rizikové činitele působící v dětském věku (Gilchrist, 2012). Jako predispoziční faktor pro vznik CIPN je uváděna dřívější přítomnost neuropatie různé příčiny, např. diabetická, alkoholová, paraneoplastická nebo hereditární. Vliv má také předchozí chemoterapeutická léčba, která zvyšuje náchylnost k CIPN (Grisold et al., 2012). U starších pacientů přispívají k silnějším symptomům degenerativní změny nervů, které jsou závislé na věku. U dětí se vztah věku a chemoterapií indukované polyneuropatie teprve zkoumá. Podle výsledků Gilchrist et al. (2017) je vyšší věk dítěte spojen s rizikem závažnější míry neuropatie. S tím souhlasí nález Smith et al. (2015), která ve své studii popsala, že VIPN bylo horší u starších dětí.

Dále je přítomnost CIPN závislá na dávce chemoterapeutika. Protokoly s vyšší intenzitou léčby stupňují závažnost polyneuropatických symptomů (Gilchrist, 2012). Například Verstappen et al. (2005) ve své studii udává, že u pacientů léčených vincristinem pro lymfom byla míra polékové neuropatie závislá na dávce, přičemž více příznaků se objevilo u pacientů dostávajících > 12 mg vincristinu. Tato závislost na dávce však není v klinickém či funkčním vyšetření vždy potvrzena, např. Hartman et al. (2006) zkoumala vliv kumulativní dávky vincristinu na motorické dovednosti dětí pomocí testu Movement Assessment Battery for Children a žádné významné souvislosti neprokázala.

U pediatrické populace bylo vysledováno, že vyšší riziko CIPN mají jedinci s diagnózou Guillain-Barre syndromu, s onemocněním Charcot-Marie-Tooth, dále po předchozí léčbě látkami na bázi platiny, nebo při nedostatku vitamínu B či jiném nutričním deficitu (Moore & Groninger, 2013).

1.3 Chemoterapeutika nejčastěji indukující polyneuropatii

Poškození periferního nervového systému způsobené chemoterapií se může objevit na úrovni axonu, těla neuronu či myelinové pochvy. Mechanismus poruchy je specifický pro jednotlivá chemoterapeutika a podle toho je specifický i rozvoj a průběh příznaků vznikající periferní neuropatie. Je známa řada chemoterapeutických látek používaných v protinádorové léčbě, které způsobují periferní neuropatie. Patří mezi ně

vinca alkaloidy, platinové deriváty, taxany, epothilony, bortezomib, thalidomid a další (Gilchrist, 2012).

1.3.1 Vincristin a vinca alkaloidy

Vinca alkaloidy, zahrnující vincristin, vinblastin, vindesin a vinorelbin, jsou protinádorové látky původně izolované z tropické rostliny *Catharanthus roseus* (Alušik & Paluch, 2014). Vincristin, hlavní představitel vinca alkaloidů, je cytostatikum často používané v léčbě leukémií, lymfomů a solidních nádorů dětských i dospělých onkologických pacientů (Dougherty et al., 2007). Vinca alkaloidy fungují jako antimitotické léky, které ovlivňují uspořádání mikrotubulů. Inhibují jejich polymeraci a vedou k destabilizaci mikrotubulů, čímž zamezují proliferaci nádorových buněk, ale také způsobují poruchu axonálního transportu a mohou být příčinou toxických polyneuropatií (Courtemanche et al., 2015; Ambler, 2013). Vincristinem indukovaná periferní neuropatie (VIPN) je charakterizovaná senzitivní, motorickou i autonomní nervovou poruchou vzniklou na základě dysfunkce A β , A δ a C-vláken (Smith et al., 2013). Jde o poměrně častý nežádoucí efekt chemoterapie, například dle výsledků studie Smith et al. (2015) bylo VIPN vyvoláno u 78 % dětí s ALL léčených vincristinem.

Klinické projevy VIPN mohou být pestré: distální parestezie či snížená citlivost v oblasti rukou a nohou spojené s neuropatickou bolestí, snížení nebo ztráta hlubokých šlacho-okosticových reflexů, distální svalová slabost, ataxie a poruchy chůze. Svalová slabost postihuje nejčastěji extenzory palce u nohy a dorzální flexory kotníku. Manifestovat se mohou i příznaky související s poruchou kraniálních nervů. Autonomní dysfunkce se nejčastěji projevuje zácpou, také může být přítomna retence moči, impotence či ortostatická hypotenze (Smith et al., 2013; Toopchizadeh, 2009).

První příznaky pozorované již během týdne od zahájení léčby jsou snížené nebo vyhaslé reflexy Achillovy šlachy a patelární. Hodně dětí se také potýká se snížením svalové síly, zejména dorzálních flexorů hlezna. Poruchy chůze mohou být přítomny od třetího týdne léčby a později. Změny citlivosti především parestézie, snížený polohocit a jemné dotykové čítí byly také zaznamenány (Hartman et al., 2009). V některých studiích se uvádí predominance motorického postižení (Courtemanche et al., 2015), v jiných naopak senzitivního (Pignataro & Swisher, 2010). Hartman et al. (2009) dle shromáždění údajů z různých studií udává, že snížené reflexy se vyskytují u 57-100%

pacientů, parestézie u 46-57% a svalová slabost v 23-36% případů. Dle Kanduly et al. (2016) je po vincristinu u dětí pozorována predominance motorická neuropatie zatímco u dospělých je predominantní senzitivní neuropatie.

Klinické příznaky spojené s VIPN bývají často reverzibilní a vymizí po dokončení chemoterapeutické léčby, avšak některé poruchy mohou přetrvat jako dlouhodobé následky a ovlivňovat kvalitu života dítěte (Huang & Ness, 2011). Dlouhodobější efekt léčby vincristinem zkoumal Jain et al. (2014), který ve své studii pomocí nervových kondučních studií detekoval VIPN u 44 % dětí s ALL vyšetřovaných do 18 měsíců po ukončení léčby a u 20 % dětí testovaných v období od 19 měsíců do 3 let po poslední injekci vincristinu.

1.3.2 Platinové deriváty

Mezi zástupce chemoterapeutik na bázi platiny patří cisplatina, oxaliplatina a carboplatina. Působí proti řadě solidních tumorů a jsou využívány při léčbě dospělých i dětských onkologických pacientů (Gilchrist, 2012).

Tyto látky mají schopnost navázat se na vlákna DNA a způsobit jejich poruchu a následně apoptotickou smrt buňky. V periferním nervovém systému se jejich toxické působení lokalizuje na jadernou DNA neuronů v gangliu zadního míšního kořene (spinální ganglion) a vede k senzitivní neuropatii. Uvedené sloučeniny platiny mají podobný mechanismus působení, liší se však mírou toxicity (Podratz et al., 2011).

Cisplatina je z platinových derivátů považována za nejvíce neurotoxickou (Amptoulach & Tsavaris, 2011). Je pro ni typická senzitivní neuronopatie, která postihuje především silná vlákna a může vést k senzitivní ataxii. Mezi časné symptomy patří distální parestézie, jež se mohou šířit i do proximálních částí končetin. Motorické funkce nebývají postiženy. Pro cisplatinu je také typický coasting effect, což znamená, že se neuropatie může u nemocného projevit až po ukončení léčby, např. po 8 měsících (Ambler, 2013). Dále působí cisplatina značně ototoxicky, což se u pacientů projevuje zhoršením nebo úplnou ztrátou sluchu (Braganca & Packer, 2008). Senzitivní neuropatie po cisplatině jsou obvykle reverzibilní, ale obnova probíhá velice pomalu v průběhu řady měsíců a často let (Alušik & Paluch, 2014).

U oxaliplatiny mohou mít příznaky neurotoxicity akutní nebo chronický průběh. Již několik hodin po podání infuze se objevují parestézie a dysestezie v akrální a

periorální oblasti, které se zhoršují v chladu. Riziko chronické polyneuropatie se zvyšuje s kumulativní dávkou léku. Distální senzitivní neuropatie u chronické formy se projevuje výraznějšími parestezií a dysestezií na končetinách a poruchou senzomotorické koordinace, má tendenci progredovat i po vysazení léčby (coasting efekt). Polyneuropatie je částečně reverzibilní přibližně u 80 % pacientů a ke kompletní úpravě dochází u 40 % pacientů za 6-8 měsíců po ukončení chemoterapie (Amptoulach & Tsavaris, 2011).

Carboplatina je méně neurotoxická oproti cisplatině. Vyšší riziko neurologických dysfunkcí hrozí po vysokých dávkách carboplatiny nebo při její kombinaci s jinými neurotoxickými látkami, například s taxany (Alušik & Paluch; Amptoulach & Tsavaris, 2011).

1.3.3 Taxany

Taxany, zejména paclitaxel a docetaxel jako jejich hlavní zástupci, jsou látky, které se běžně využívají v chemoterapii u dospělých pacientů se solidními tumory. U dětí a mladistvých se používají jen zřídka (Gilchrist, 2012). Yoon et al. (2014) a Zwerdling et al. (2006) ve svých studiích zjistili, že docetaxel prokazuje protinádorovou aktivitu u dětí a mladistvých s rekurentními nebo neustupujícími nádory skupiny Ewingova sarkomu, avšak pro ověření těchto výsledků je třeba další výzkum.

Taxany se stejně jako vinca alkaloidy řadí mezi cytostatika alterující mikrotubulární struktury v průběhu mitózy, působí však jiným mechanismem (Ambler, 2013). Taxany fungují jako mikrotubuly-stabilizující látky, blokují depolymeraci, způsobují inhibici mitózy a následně indukují buněčnou smrt. Kromě širokého spektra cytotoxické aktivity proti nádorům vaječníků, prsu a plic, je léčba taxany spojena také s výskytem vedlejších neurotoxických komplikací (Argyriou et al., 2008). Předpokládá se, že periferní neuropatie indukovaná taxany vzniká následkem změny mikrotubulárního uspořádání vedoucí k poruše axonálního transportu. Mimo axonopatii jsou popisovány i biochemické alterace v gangliu zadního míšního kořene a zvýšená mikroglialní aktivace v míše (Brewer et al., 2016).

Polyneuropatie po paclitaxelu a docetaxelu má typicky senzitivní manifestaci s punčochovo-rukavicovým charakterem, obvyklé počáteční příznaky jsou parestezie, necitlivost, brnění a pálivá bolest. Deficit motorických funkcí nebývá častý, objevuje se

pouze v závažných případech ve spojitosti s vysokou kumulativní dávkou taxanu (Gilchrist, 2012). Mírné neuropatické příznaky jsou reverzibilní a pacienti mohou očekávat zlepšení nebo úplné vymizení symptomů během 3-6 měsíců po vysazení chemoterapie. U těžších neuropatií bývají příznaky ireverzibilní (Brewer et al., 2016).

1.3.4 Epothilony

Epothilony jsou další skupinou mikrotubuly-stabilizujících látek. Nejvíce popsaný zástupce této skupiny je ixabepilone, chemoterapeutikum používané v léčbě solidních nádorů u dospělých, zejména u refrakterního karcinomu prsu. U dětských pacientů se ověřuje používání epothilonů v léčbě refrakterních solidních tumorů, které jsou resistantní k paclitaxelu (Jacobs et al., 2010).

Kinetické studie ukázaly, že tyto látky jsou kompetitivními inhibitory vazby paclitaxelu na polymery tubulinu. To svědčí o tom, že vazebné místo epothilonů a paclitaxelu na mikrotubulech se široce překrývá či je dokonce identické a předpokládá se, že mechanismus jejich působení bude také stejný (Argyriou et al., 2012).

Údaje o toxicitě epothilonů u dětských pacientů jsou nedostatečné. Ve studiích zaměřených na dospělé pacienty léčené epothilony se v 71 % případů prokázala senzitivní neurotoxicita (Jacobs et al., 2010). Motorická a autonomní toxicita byla také zaznamenána, avšak v značně menší míře. Je důležité poznamenat, že tito pacienti byli v rámci léčby před užitím ixabepilonu často vystaveni i dalším neurotoxickým látkám, proto je složité hodnotit jejich individuální toxicitu (Gilchrist, 2012).

1.3.5 Bortezomib

Bortezomib je inhibitor proteasom užívaný v první linii léčby mnohočetného myelomu, u dětí se používá u refrakterních nebo recidivujících nádorů, například lymfomů a leukémií (Gilchrist, 2012). Inhibicí proteasomu je tlumena proliferace buněk a tím je usnadněna apoptóza nádorových buněk. Vedlejším účinkem při podávání bortezomibu je však značná neurotoxicita vedoucí k polyneuropatiím (Ambler, 2013).

Mechanismus vzniku bortezomibem-indukované polyneuropatie není dosud zcela objasněn. Výsledky z experimentálních studií ukázaly značné buněčné změny v gangliu zadního míšního kořene, prokázány byly poruchy fungování mRNA a poškození na úrovni mitochondrií a endoplazmatického retikula (Argyriou et al., 2012).

Neuropatie po bortezomibu je převážně senzitivní s charakteristickým punčochovo-rukavicovým typem distribuce. Autonomní a motorické symptomy nejsou časté, ale také se mohou objevit. Na rozdíl od ostatních chemoterapií-indukovaných polyneuropatií je u terapie bortezomibem častý výskyt středně těžké až těžké neuropatické bolesti, která může významně ovlivnit kvalitu života. Bolestivá polyneuropatie je závažný vedlejší účinek, který často limituje dávkování bortezomibu (Rampen et al., 2013). Chaudhry et al. (2008) uvádí, že polyneuropatické projevy jsou většinou reverzibilní a redukce dávek bortezomibu vede k zlepšení příznaků.

1.3.6 Thalidomid

Thalidomid patří mezi imunomodulační a antiangiogenetické látky, má využití v léčbě několika imunitně vázaných chorob (juvenilní revmatoidní artritidy, vaskulitidy, Crohnova choroba aj.) a neoplastických onemocnění u dětí i dospělých (Priolo et al., 2008). V protinádorové terapii se používá u některých dětských pacientů s meduloblastomem a hepatocelulárním karcinomem, avšak největší uplatnění má v léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem (Gilchrist, 2012).

Přesný mechanismus protinádorové aktivity thalidomidu není znám, předpokládá se, že působí skrze inhibici angiogeneze a imunomodulaci. Zároveň není prozatím objasněna ani patogeneze thalidomidem-indukované periferní neuropatie. Thalidomid způsobuje na délce závislou axonální neuropatii s převažujícím postižení senzitivních vláken oproti motorickým (Chaudhry et al., 2008).

Obvyklé symptomy zaznamenané u dospělých pacientů jsou distální parestzie či dysestezie. Při vyšetření se může ukázat snížená citlivost v distálních částech končetin, svalová síla bývá většinou zachována, případně se může objevit lehká slabost. Šlacho-okosticové reflexy, především distální (reflex Achillovy šlachy), mohou být snížené či vyhaslé. Po vysazení thalidomidu se neuropatické symptomy často zlepšily (Argyriou et al, 2012).

Chemoterapeutika	Mechanismus nervové poruchy	Projevy CIPN	Využití v dětské onkologii
Vincristin	Destabilizace mikrotubulů, porucha axonálního transportu	Distální senzitivní neuropatie Motorická neuropatie - svalová slabost (zejména dorzální flexe kotníku, extenze zápěstí) Autonomní dysfunkce občas	Leukémie, lymfomy, solidní nádory
Cisplatina	Vazba na DNA buněk spinálního ganglia a indukce apoptózy	Distální senzitivní neuropatie (parestezie a dysestezie v akrální a periorální oblasti) Motorické poruchy méně běžné	Nádory mozku, kostí a další solidní nádory
Taxany	Inhibice mikrotubulů, porucha axonálního transportu, biochemické alterace ve spinálním gangliu indukující apoptózu	Distální senzitivní neuropatie Motorické poruchy až při vyšší kumulativní dávce	Zřídka, použití u dětí ve fázi testování
Epothilony	Inhibice mikrotubulů, podobně jako taxany	Distální senzitivní neuropatie Motorické poruchy méně běžné	Refrakterní solidní nádory
Bortezomib	Inhibice proteazom, porucha buněč. metabolismu, poruchy na úrovni spinálního ganglia	Distální senzitivní neuropatie Neuropatická bolest	Refrakterní a recidivující nádory
Thalidomid	Není objasněn, antiangiogeneze vedoucí k axonální poruše	Distální senzitivní neuropatie	Meduloblastom, hepatocelulární karcinom

Tabulka 3. Přehled chemoterapeutik vyvolávajících polyneuropatii (upraveno z Pignataro & Swisher, 2009; Gilchrist, 2012; Kandula et al., 2016)

SPECIÁLNÍ ČÁST

2 SOUČASNÉ MOŽNOSTI HODNOCENÍ CIPN U DĚTÍ

Klinické testy hodnotící polyneuropatie vyvolané chemoterapií mohou být užitečné nejen pro fyzioterapeuty, ale také pro lékaře a zdravotní sestry pečující o onkologického pacienta. Umožňují jim zaznamenat změny ve funkci periferního nervového systému v průběhu času (např. v době probíhající chemoterapie či v období po jejím ukončení), uzpůsobit tomu odpovídajícím způsobem léčbu, vytvořit náležitý rehabilitační plán na snížení potenciální funkční poruchy v důsledku periferní neuropatie a sledovat efekt terapie (Gilchrist et al., 2009).

V dosavadních studiích hodnotících dětské pacienty s CIPN jsou k vyhodnocení stupně poruchy využívány různé testovací metody. Tyto testy se liší ve své specifitě i senzitivitě. Některé jsou velmi obecné a hodnotí jen celkový stav pacienta bez zhodnocení neuropatie, další například měří míru periferních neuropatií bez specifické orientace na symptomy typické pro CIPN. Standardizované testovací metody zaměřené konkrétně na hodnocení CIPN u dětí školního věku jsou vyvíjeny až v posledních letech a vychází z testů vytvořených pro hodnocení polékové neuropatie u dospělých pacientů.

2.1 Obecné klinické škálovací systémy

2.1.1 *Karnofského a Lanského skóre*

Tyto škály se používají k hodnocení celkového funkčního stavu (performance status) pacienta ve vnitřním lékařství a zejména u onkologických pacientů během léčby. Karnofského skóre je určeno pro dospělé pacienty, má hodnocení v rozmezí 100 - 0 popsané v intervalech po 10. Nejvyšší skóre 100 znamená normální stav bez obtíží či známek onemocnění a 0 označuje smrt. Na stejném principu je postavené Lanského skóre, které je však uzpůsobeno na hodnocení dětí do 16 let věku. Je založeno na pozorování aktivit typických pro dítě, jako je míra zapojení do hry, unavitelnost, spavost, atd. (Karnofsky/Lansky Performance Status, 2009).

Karnofského a Lanského skóre sice nehodnotí neuropatii, ale je využitelné při hodnocení stupně tělesné aktivity pacienta. Například minnesotský rehabilitační

program pro děti a dospívající s akutní lymfoblastickou leukémií (The Stoplight Program, 2014) podle těchto škál hodnotí stupeň aktivity pacientů a řadí je pak do tří skupin určujících rozsah pohybových aktivit a cvičení, které v rámci programu mají vykonávat.

2.1.2 Common Terminology Criteria for Adverse Events

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) je v současnosti nejčastěji používaný skórovací systém v klinických studiích hodnotících CIPN u dětských pacientů (Kandula et al., 2016). Tato škála byla vytvořena k všeobecnému hodnocení závažnosti jakýchkoliv nežádoucích účinků, symptomů nebo nemoci časově spojené s léčbou nebo léčebnou procedurou. Není specifická pro děti, je určena pro hodnocení všech pacientů vystavených vedlejším účinkům terapie.

Systém CTCAE obsahuje rozsáhlý seznam možných komplikací, které se mohou objevit kdekoli v lidském organismu, a u každé potenciální komplikace uvádí pětistupňové hodnocení míry její závažnosti. Verze 4.03 pro CTCAE je rozdělena na 26 kategorií podle tělesných systémů, kde se může vedlejší účinek léčby projevit, např. poruchy imunitní, gastrointestinální, kardiologické, psychiatrické, respirační atd. Každá taková kategorie zahrnuje konkrétní možné poruchy a hodnocení závažnosti stupňované v rozmezí 1-5 s 1 označující asymptomatický stav či jen lehké příznaky a 4 označující život ohrožující či invalidizující stav. Poslední stupeň „5“ v této škále značí smrt v důsledku specifického nežádoucího účinku léčby (NCI-CTCAE version 4.03, 2010).

V kategorii „Poruchy nervového systému“ jsou zařazeny individuální škály pro periferní motorickou a periferní senzitivní neuropatii, které se využívají mimo jiné i pro hodnocení polékových neuropatií u dětí. Stanovují stupeň neuropatie od 1 do 5 podle přítomnosti neuropatických symptomů a podle míry omezení běžných denních činností (ADL) s rozlišením na omezení personálních a instrumentálních ADL (Tabulka 4).

CTCAE poskytuje jednoduchou klasifikaci rozsáhlé oblasti zahrnující mnoho tělesných struktur a funkcí, avšak jak uvádí Gilchrist (2014) hodnocení je velmi obecné s pouze hrubým náhledem na vedlejší účinky léčby a zaostává ve schopnosti specificky změřit CIPN, vyvodit jeho tíži a sledovat drobné změny ve vývoji neuropatie v čase.

2.1.3 Modified Balis Pediatric scale

Modified Balis Pediatric Scale je modifikovaná verze testovacího systému CTCAE, která přináší hodnocení s přiblížením symptomů a vlivu periferní neuropatie na aktivity specifické pro dětský věk (Tabulka 4) (Kandula et al., 2016). Hodnocení podle této škály bylo zahrnuto v některých studiích zkoumajících míru VIPN u dětí s nádorovým onemocněním (Smith et al., 2015; Bradfield et al., 2015; Ceppi et al., 2014; Smith et al., 2013). Smith ve svých dvou pracích využila k měření VIPN různé škálovací systémy a zjistila, že výsledky stupně závažnosti periferní neuropatie hodnocené dle Balis scale a CTCAE se výrazně nelišily. Bradfield et al. (2015) ve své studii uvádí, že Balis scale má relativně nízkou senzitivitu k rozpoznání neuropatických symptomů a je to škála vhodná spíše pro zjednodušení neurologického ohodnocení.

CTCAE v4.03					
Stupeň	1	2	3	4	5
Periferní senzitivní neuropatie	Asymptomatický; snížen/ snížené šlacho-okosticové reflexy nebo parestézie	Středně těžké symptomy; omezující instrumentální ADL*	Závažné symptomy; omezené personální ADL**	Život ohrožující stav; indikována urgentní intervence	Smrt
Periferní motorická neuropatie	Asymptomatický; pouze v klinickém či diagnostickém pozorování	Středně těžké symptomy; omezující instrumentální ADL*	Závažné symptomy; omezené personální ADL**, indikována pomůcka	Život ohrožující stav; indikována urgentní intervence	Smrt
ADL = běžné denní aktivity; *instrumentální ADL - týká se přípravy jídla, nakupování potravin a oblečení, používání telefonu, peněz,...) **personální ADL - týká se mytí, oblékání, svlékání, samostatného krmení, používání záchodu, brání léků,...)					
Modified Balis Paediatric Scale					
Stupeň	1	2	3	4	5
Periferní senzitivní neuropatie	Parestézie, bolest, či necitlivost, která nevyžaduje léčbu či nezasahuje do funkce končetin	Parestézie, bolest, či necitlivost regulovaná nenarkotickou medikací (bez způsobení ztráty funkce), nebo porucha chůze či jemné motoriky (zapínání knoflíků, psaní či kreslení, používání příborů); zachována schopnost tyto činnosti provádět, porušena pouze jejich kvalita	Parestézie nebo bolest, která je regulovaná narkotiky nebo narušuje funkci končetin (chůze, jemná motorika) či kvalitu života (nеспavost, vážná porucha schopnosti provádět normální aktivity)	Kompletní ztráta čítí, nebo bolest neregulovatelná narkotiky	Smrt
Periferní motorická neuropatie	Subjektivní slabost, bez deficitů patrných při neurologickém vyšetření, šlacho-okosticové reflexy v normě nebo snížené	Slabost ovlivňující chůzi nebo jemnou motoriku (zapínání knoflíků, psaní či kreslení, používání příborů); zachována schopnost tyto činnosti provádět, porušena pouze jejich kvalita	Neschopnost provádět činnosti spojené s jemnou motorikou nebo neschopnost chůze bez dopomoci	Ochrnutí	Smrt

Tabulka 4. Klinické škálovací systémy pro hodnocení neuropatie CTCAE verze 4.03 a Modified Balis Paediatric Scale (Kandula et al., 2016)

2.2 Specifické hodnocení CIPN u dětí

2.2.1 Pediatric-modified Total Neuropathy Score

Tato škála je odvozená z Total Neuropathy Scale (TNS), což je testovací systém vyvinutý ke klinickému hodnocení periferní neuropatie, který má prokázanou reliabilitu a validitu při měření CIPN u dospělých onkologických pacientů (Cavaletti et al., 2003). Zahrnuje zjišťování symptomů pacienta pomocí dotazníku, neurologické vyšetření a nervové kondukční studie. Na základě testu TNS bylo vytvořeno několik modifikací uzpůsobených pro klinické využití. Jedna z verzí pojmenovaná modified-Total Neuropathy Scale (mTNS) byla sestavena pro stanovení závažnosti CIPN u dospělých žen s nádorovým onemocněním prsu. Tato adaptovaná m-TNS škála byla vytvořena pro vhodnější využití v onkologické a rehabilitační praxi tím, že se v ní upustilo od elektrodiagnostického testování. Byla také inspirací pro vytvoření podobného testování orientovaného na dětské pacienty (Gilchrist, 2012; Gilchrist et al., 2009).

Pediatric-modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS) je měření určené k hodnocení chemoterapií indukované polyneuropatie u dětí od 5 let věku (Příloha č. 1, Příloha č. 2). Obsahuje dotazníkovou část se třemi otázkami zaměřenými na senzitivní symptomy, motorické funkce a autonomní funkce a dále pěti-dílné neurologické vyšetření zahrnující testování jemného dotyku, vibračního čítí, čítí bolesti (ostrý podnět), distální svalové síly pomocí manuálního svalového testu a vyšetření šlacho-okosticových reflexů (Tabulka 5).

Položka v testu	Testovací metoda, nástroj	Hlavní vyšetřované typy nervových vláken a receptorů
Senzitivní symptomy	otázka v dotazníku	Senzitivní vlákna - různého typu
Motorické symptomy	otázka v dotazníku	Motorická vlákna - somatická
Autonomní symptomy	otázka v dotazníku	Autonomní vlákna - motorická i senzitivní
Čítí jemného dotyku	Semmes-Weinsteinovo monofilamentum	Senzitivní - A β vlákna, Meissnerovo tělísko
Čítí bolesti	rozlišení mezi ostrým a tupým podnětem - nástroj MediPin	Senzitivní - C a A δ vlákna, nervová zakončení
Vibrační čítí	ruční Biothesiometr	Senzitivní - A β vlákna, Paciniho tělísko
Svalová síla	svalový test - extenze palce u nohy, dorzální flexe kotníku, abdukce prstů, extenze zápěstí	Motorická - A α vlákna
Šlacho-okosticové reflexy	neurologické kladívko - reflex Achillovy šlachy, patelární reflex	Senzitivní - receptory svalového vřetenka, vlákna typu Ia a II Motorická - A α a A γ vlákna

Tabulka 5. Komponenty ped-mTNS testu (Gilchrist & Tanner, 2013)

Gilchrist & Tanner (2013) zvažovala vyloučení položky autonomní symptomy a také cití bolestivého (ostrého) stimulu, protože jejich výsledky se významně nelišily mezi onkologickými pacienty a kontrolní skupinou. Ponechání autonomních symptomů v ped-mTNS odůvodnila tím, že jako jediná z položek hodnotí vegetativní funkce a je tedy důležitá pro dohlédnutí na všechny části periferního nervového systému. Cití bolesti (bodnutí) je zase jediná položka, která testuje senzitivní neuropatii tenkých Aδ a C vláken, a proto byla také zachována.

Každá kategorie je oznámkována body v rozpětí 0 - 4, kde „0“ označuje stav bez poruchy či příznaků a „4“ označuje horší příznaky nebo proximální šíření neurologických symptomů (Tabulka 6). Celkově je možno dosáhnout v testu 32 bodů a polyneuropatii signalizuje, když pacient dosáhne celkového skóre 5 a více. Platí, že vyšší výsledek ped-mTNS testu indikuje závažnější míru neuropatie. Testování může být prováděno kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem, který nemusí být neurolog, ale je vyškolený v technikách neurologického vyšetření (Gilchrist & Tanner, 2016; Gilchrist & Tanner, 2013).

Ped-mTNS					
Stupeň	0	1	2	3	4
Senzitivní symptomy (brnění, otupělost, bolest)	Žádné	Symptomy omezeny na prsty u rukou nebo nohou	Symptomy přítomny až ke kotníku či zápěstí	Symptomy rozšířeny až ke kolenu či loktu	Symptomy rozšířeny až nad koleno či loket
Motorické symptomy (knoflíky, chůze, schody)	Bez obtíží	Trochu obtížné	Středně obtížné	Potřebuji pomoc	Vůbec to nezvládnou provést
Autonomní symptomy (závrat/motání hlavy studené ruce/nohy)	Nikdy	Málokdy	Občas	Hodně často	Téměř pořád
Klinické vyšetření: Jemné dotykové cití	Normální	Snížené na prstech u ruky/nohy	Snížené až po zápěstí/kotník	Snížené až po loket/koleno	Snížené až po oblast nad loktem/kolenem
Vnímání bolesti (bodnutí)	Normální	Snížené na prstech u ruky/nohy	Snížené až po zápěstí/kotník	Snížené až po loket/koleno	Snížené až po oblast nad loktem/kolenem
Vibrační cití	Normální	Snížené na prstech u ruky/nohy	Snížené až po zápěstí/kotník	Snížené až po loket/koleno	Snížené až po oblast nad loktem/kolenem
Svalová síla - distální¹ (svalový test)	Normální	Lehká slabost	Středně těžká slabost	Těžká slabost	Ochrnutí
Šlacho-okosticové reflex	Normální	Snížený reflex Achillovy šlachy	Vyhaslý reflex Achillovy šlachy, patelární normální	Vyhaslý reflex Achillovy šlachy patelární snížený	Oba reflexy vyhaslé

¹ extenze palce u nohy, dorzální flexe hlezna, abdukce prstů, extenze zápěstí

Tabulka 6. Skórovací stupnice ped-mTNS (Gilchrist & Tanner, 2013)

Gilchrist & Tanner (2013) ve své studii popisuje ped-mTNS testování u 41 dětí ve věku 5-18 let s leukémií, lymfomem či solidním tumorem podstupujících

chemoterapii vincristinem nebo cisplatinou. Její výsledky prokazují, že ped-mTNS je validní měření s dostatečnou reliabilitou vhodné pro hodnocení CIPN u dětí školního věku a dospívajících. Zároveň Gilchrist v této studii zkoumala vztah neuropatie a specifických funkčních schopností dítěte. Pomocí Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) testovala rovnováhu a manuální zručnost dětí a potvrdila si svou hypotézu, že horší neuropatie (vyšší ped-mTNS skóre) je spojena s horšími výsledky z testování funkčních schopností (rovnováhy a zručnosti), pro které je nutná motorická kontrola a citlivost z distálních segmentů končetin.

V další studii, kde bylo testováno 60 dětí ve věku 5-18 let léčených pro nádorové onemocnění srovnává Gilchrist et al. (2014) relativní schopnost rozpoznat senzitivní a motorickou neuropatii pomocí hodnotící škály CTCAE v3.0 v porovnání s použitím ped-mTNS. Mezi skórováním obou testů nebyl nalezen vzájemný vztah, jedinou položkou ped-mTNS s významnou korelací s CTCAE stupnicí bylo testování svalové síly. Zároveň se ve výsledcích projevilo, že hodnocení dle CTCAE ve 40 % případů selhalo v identifikování senzitivní neuropatie a v 15 % případů nerozeznalo středně těžkou motorickou neuropatii. Ped-mTNS se ukázalo jako citlivější testování pro určení přítomnosti a závažnosti periferní neurotoxicity v porovnání s CTCAE v3.0.

2.2.2 Total Neuropathy Score-Pediatric Vincristine

Total Neuropathy Score-Pediatric Vincristine (TNS-PV) je varianta TNS testu uzpůsobená k hodnocení neuropatie u dětských onkologických pacientů léčených vincristinem. Jeho součástí je jedna otázka na ověření přítomnosti subjektivního pocitu brnění, otupělosti (necitlivosti) a neuropatické bolesti, dále vyšetření vibračního a termického čítí, svalové síly, šlacho-okosticových reflexů a zjištění příznaků autonomní neuropatie či neuropatie laryngeálního nervu (Tabulka 7). Oproti této 7-položkové variantě TNS-PV uvádí Smith et al. (2013) ještě upravenou 5-položkovou verzi, která zahrnuje subjektivní příznaky, termické i vibrační čítí, svalovou sílu a reflexy. Položku autonomní a laryngeální neuropatie v této variantě vyloučila, protože měla neoptimální mezipoložkovou korelaci. Ve své studii ověřila platnost a spolehlivost obou variant.

Smith et al. (2013) popisuje, že oproti původní TNS škále bylo v TNS-PV zaměněno testování bolestivého stimulu ostrým předmětem za termické čítí (u obou se vyšetřuje funkce tenkých A δ nervových vláken). Tato změna byla provedena, aby se při

testování vyloučil diskomfort dítěte spojený s bolestí. Vyšetřující použili 128 Hz ladičku se závažím k vyšetření vibračního cití a zároveň také k ohodnocení teplotní citlivosti (schopnost pacienta vnímat chlad při přiložení ladičky na kůži). Subjektivní symptomy zahrnující brnění, otupělost a neuropatickou bolest byly zjišťovány dotazníkovou formou. Svalová síla byla hodnocena svalovým testem pro konkrétní svalové skupiny (Tabulka 7). V testu byl dále oboustranně vyšetřován reflex bicipitový, tricipitový, brachioradiální, patelární a reflex Achillovy šlachy (Smith et al., 2008).

TNS-PV					
Stupeň	0	1	2	3	4
Nejhorší subjektivní příznak (brnění, otupělost, bolest)	Žádné	Manifestace na prstech u nohy až po středonoží (nezahrnuje patu)	Středonoží až po kotník	Rozšíření nad kotník až po koleno, bez symptomů na horní končetině	Rozšíření nad koleno, nebo příznaky současně na dolní i horní končetině
Tepelné cití	Normální	Snížené/chybí na prstech u nohy až po středonoží (nezahrnuje patu)	Snížené/chybí od středonoží až po kotník	Snížené/chybí nad kotníky až po koleno	Snížené/chybí nad kolenem, nebo na horních i dolních končetinách současně
Vibrační cití	Normální	Snížené/chybí na prstech u nohy až po středonoží (nezahrnuje patu)	Snížené/chybí od středonoží až po kotník	Snížené/chybí nad kotníky až po koleno	Snížené/chybí nad kolenem, nebo na horních i dolních končetinách současně
Svalová síla ¹	Normální	Lehká slabost, ale překoná malý odpor	Středně těžká slabost, překoná gravitaci, ale ne odpor	Těžká slabost, nepřekoná gravitaci	Ochrnutí
Šlacho-okosticové reflexy ²	Normální	Snížený reflex Achillovy šlachy	Vyhaslý reflex Achillovy šlachy	Vyhaslý reflex Achillovy šlachy, ostatní sníženo	Všechny reflexy vyhaslé
Autonomní symptomy/zácpa	Žádná	Vyžaduje změkčovače stolice nebo dietní opatření	Vyžaduje laxativa	Zácpa vyžadující klystýr nebo manuální evakuaci	Život ohrožující stav (např. toxické megakolon, obstrukce), smrt
Laryngeální symptomy/chrapot	Normální hlas/pláč	Lehký nebo občasný chrapot	Perzistentní chrapot, zachovaná schopnost vokalizovat, případně lehký otok	Šepot, neschopnost vokalizovat, případně zřetelný otok	Dušnost/stridor vyžadující tracheostomii nebo intubaci

¹ extenze/flexe palce u nohy, dorzální flexe hlezna, flexe kyčle, stisk prstů, abdukce palce u ruky, extenze zápěstí, abdukce paže, skóre je určeno podle nejslabší svalové skupiny.

² reflex bicipitový, tricipitový, brachioradiální, patelární a reflex Achillovy šlachy

Tabulka 7. Skórovací stupnice TNS-PV (Smith et al., 2013)

Každá položka v TNS-PV je hodnocena na škále od 1 do 4, vyšší skóre značí závažnější stupeň neuropatie. V originálním znění TNS testu je stupnice vytvořená

podle šíření příznaků z distálních částí končetin (chodidla, ruce) proximálně (nad kolena, lokty), kdy proximální výskyt symptomů znamená horší neuropatii. Smith et al. (2013) však upozornila na to, že je třeba rozlišit, zda se symptomy objevují jen na chodidlech nebo i na rukách, protože příznaky VIPN na chodidlech i rukách signalizují závažnější neuropatii, než jen příznaky vyskytující se pouze na nohou. Ve studii z roku 2013, kde porovnávala hodnocení neuropatie podle původní TNS stupnice orientované na distální a proximální šíření příznaků versus TNS-PV stupnice zohledňující projevy na nohách versus rukách (Tabulka 7), došla k závěru, že škála TNS-PV je citlivější k rozpoznání závažnější míry VIPN.

Smith et al. (2013) zkoumala použití různých škálovacích systému pro hodnocení VIPN u dětských pacientů a ve své studii, které se účastnilo 65 dětí ve věku 1-18 let s nově diagnostikovanou akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), prokázala TNS-PV jako platný a spolehlivý test pro měření VIPN u dětí od 6 let věku.

2.3 Nástroje pro hodnocení bolesti u dětí

Bolest spojenou s neuropatií je obtížné přesně zhodnotit, neboť dítě jakéhokoliv věku nemusí být schopné popsat specifický charakter bolesti, který by rozlišil neuropatickou bolest od nociceptivní bolesti. Existuje mnoho nástrojů hodnotících chování či subjektivně popisovanou bolest u dětí, ale nejsou zaměřené konkrétně na bolest neuropatickou (Smith et al., 2013). Podle nálezu společnosti Pediatric Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (PedIMMPaCT) prozatím nebylo vyvinuto reliabilní a validní měření neuropatické bolesti použitelné u dětských pacientů (McGrath et al., 2008). Z důvodu nepřítomnosti standardizovaných testů pro neuropatickou bolest se v klinických studiích zaměřených na CIPN u dětí používají nespécifické škály hodnocení bolesti.

Společnost PedIMMPaCT hodnotící metody pro měření bolesti v klinických testech doporučuje u pediatrické populace od 3 do 4 let věku použití metody Poker Chip Tool (PCT), v období 5-12 let FACES Pain Scale nebo Visual Analog Scale pro děti od 8 let (McGrath et al., 2008; Gilchrist et al., 2013). Například Smith et al. (2013) ve své studii zaměřené na testování VIPN použila k hodnocení bolesti stupnici FACES Pain Scale, která se dle jejích dat ukázala jako validní, citlivé a vyhovující měření intenzity bolesti vztahující se k VIPN. Nicméně další výzkum v této oblasti je nutný pro zjištění,

zda FACES pain scale umožňuje určit specificky neuropatickou bolest oproti nociceptivní.

2.3.1 *Poker Chip Tool*

Metoda pokerových žetonů používá 4 červené žetony, z nichž každý představuje podíl bolesti. Žetony jsou dítěti předloženy a samo má vybrat, kolik dílků bolesti (žetonů) právě cítí. Dítě bez bolesti udá, že nemá žádný dílek. Jeden žeton znamená „velmi malou bolest“, dva žetony „trochu větší bolest“, tři žetony „velkou bolest“ a čtyři žetony se rovnají „největší bolesti, jaká může být“. Poker chip tool skórování je od 0 do 4. Testování je jednoduché a několik studií demonstrovalo jeho validitu (McGrath et al., 2008; Rømsing, 1996).

2.3.2 *FACES pain scale*

Škála využívá stupnici nakreslených dětských obličejů znázorňující ve svém výrazu vzrůstající stupně trápení vztahující se k intenzitě bolesti. Obličejové jsou spojeny s odpovídajícím skórováním. Existuje mnoho různých variant „faces“ škál lišících se počtem obličejů, způsobem nakreslení a umístěním obličejů v ploše (Plevová et al., 2012). Například Wong-Baker FACES Pain Rating Skale (Obrázek 2) se skládá z šesti nakreslených obličejů, které jsou ohodnoceny dle intenzity bolesti od 0 do 10 (Wong-Baker FACES Foundation, 2016)

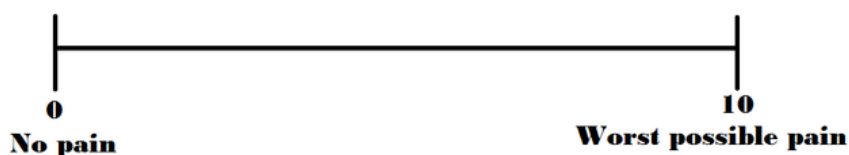


Obrázek 2. Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (<http://wongbakerfaces.org/>)

2.3.3 *Visual Analog Scale*

Visual Analog Scale (VAS) je vizuální analogová škála využívaná k subjektivnímu hodnocení bolesti u pacientů všech věkových kategorií od 5 let věku (Plevová et al., 2012). Pacient na úsečce obvykle 10 cm dlouhé, jejíž počáteční krajní

bod indikuje „žádnou bolest“ a koncový bod představuje „největší možnou bolest“, vyznačí místo, které vypovídá o intenzitě jeho prožívané bolesti (Obrázek 3).



Obrázek 3. Visual Analog Scale (<https://www.oercommons.org/authoring/4081-the-essential-guide-to-the-physical-therapy-aide/view>)

2.4 Funkční výkonnostní testy

U dětských onkologických pacientů se vedle specifického hodnocení CIPN hodnotí také celková pohybová zdatnost, úroveň motorického vývoje, vytrvalost a další funkční parametry. Používají se na to testy, které nejsou specifické pro onkologické pacienty, ale jsou běžně využitelné bez závislosti na diagnóze. Výsledky takových testů mohou posloužit nejen k přiblížení aktuální pohybové zdatnosti pacienta, ale jsou využitelné i pro pozorování změn zdatnosti v čase, např. v reakci na léčbu, také pro ověření vlivu rehabilitace a plánování vhodné terapie. Studie, které se věnují CIPN u dětí používají testy pohybové zdatnosti například ke zkoumání vztahu mezi mírou polyneuropatie a pohybovými dovednostmi.

V klinických studiích zabývajících se dětskými onkologickými pacienty patří mezi nejčastěji využívaná funkční měření Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) a Movement Assessment Battery for Children (MABC-2), oba nyní rozšířené ve své druhé verzi.

BOT-2 je obsáhlá sada pro testování dovedností hrubé i jemné motoriky určená pro děti od 4 do 21 let. Skládá se z jednotlivých subtestů hodnotících jemnou motoriku, manuální zručnost, bilaterální koordinaci, rovnováhu, běh a koordinaci horních končetin. Může se využívat buď v krátké, nebo dlouhé verzi (Bruininks, 2005).

MABC-2 představuje další standardizovanou metodu pro hodnocení úrovně motoriky u dětí ve věku od 3 do 16 let. Umožňuje kvantitativní hodnocení výkonu v pohybových úlohách vztahené k věkovým normám a kvalitativní hodnocení způsobu provedení pohybových úloh. Tato metoda je určena k rozpoznání stupně a charakteru

motorických obtíží, či vývojové poruchy pohybové koordinace. Test má tři věkové verze a každá z nich obsahuje osm pohybových úloh. Položky jsou zaměřené na hodnocení manuální dovednosti (jemné motoriky), hrubé motoriky a rovnováhy (Henderson et al., 2007).

Dále se využívají jednotlivé testy pro hodnocení funkčního stavu a celkové zdatnosti pacienta, např. šestiminutový test chůze (6MWT), Time up and go test (TUG) a Time up and down stairs (TUDS) (Kandula et al., 2016).

2.5 Hodnocení kvality života

K hodnocení kvality života související se zdravím (Health-Related Quality of Life; HRQOL) je u dětí od 2 do 18 let využíván nástroj Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). Obsahuje jednak všeobecnou hodnotící škálu a také mnoho modulů orientujících se specificky na konkrétní druhy onemocnění (Varni, 2014).

U dětských onkologických pacientů prokázal Varni et al. (2002) spolehlivost a platnost PedsQL generické škály (Generic Core Scales), dále modulu pro pacienty s nádorovým onemocněním (Cancer Module) a škály pro hodnocení únavy (Multidimensional Fatigue Scale). Doporučuje je jako vhodné měření pro klinické studie, výzkumy i klinickou praxi.

Ramchandren et al. (2009) ve své studii použil k hodnocení vlivu CIPN na kvalitu života dětí s ALL základní generický modul PedsQL 4.0 a neprokázal mezi položkami vzájemný vztah. Marchese et al. (2004) zkoumala pomocí generického a nádorového modulu PedsQL 3.0, zda, dojde ke změně kvality života dětí s ALL, které se účastnily rehabilitačního programu oproti skupině, která neměla pravidelné cvičení. V její studii se rozdíly v HRQOL mezi zmíněnými skupinami pacientů neukázaly.

3 MOŽNOSTI REHABILITACE U DĚTÍ S CIPN

Rehabilitace je důležitou součástí zdravotní péče o dítě s onkologickou diagnózou. Je určena jak pacientům v průběhu léčby tak těm, kteří po dokončené léčbě dlouhodobě přežívají nebo jsou vyléčeni a potýkají se s různými pozdními následky. Také samozřejmě náleží pacientům nevléčitelným, u kterých je snaha zajistit co nejvyšší zbytek života (Koutecký et al., 2002).

Nádorové onemocnění se pojí s širokým spektrem možných nežádoucích efektů léčby. Často má nepříznivý vliv na fyziologickou, psychologickou a sociální úroveň dítěte. Při dlouhodobé léčbě dochází ke zhoršení srdeční činnosti stejně jako snížení motorických a kognitivních schopností, což celkově přispívá k poklesu kvality života (Vyhlídal, Ješina a kol., 2014).

Děti potřebují být stimulovány k aktivitě a zvýšené mobilitě, aby snadněji překonaly či alespoň zmírnilo negativní působení cytotoxické léčby. S rehabilitací je třeba začít již v době stanovení diagnózy, pokračovat v průběhu podávání chemoterapie či případně po každém chirurgickém zákroku (Kowalczyk, 2009). Někdy lze pomocí rehabilitace docílit návratu funkční normy, jindy je možná jen částečná úprava a stabilizace funkce. V některých případech nelze dosáhnout žádné nápravy a přetrvávající poškození je třeba kompenzovat zlepšením činnosti jiných struktur či ho substituovat. U nenapravitelných stavů je hlavním záměrem rehabilitační péče umožnit dítěti kvalitní život (Koutecký et al., 2002).

Jedním z faktorů důležitých pro úspěch rehabilitace je aktivní spolupráce dítěte, která je bohužel často nedostatečná, a podstatnou roli v ní hraje také postoj rodičů. Pokud nejsou důslední a nemotivují dítě ke cvičení, může si k rehabilitaci vybudovat negativní vztah. Jejich osobní dovednosti jsou rovněž důležité, neboť po zacvičení provádějí základní rehabilitaci s dítětem obvykle sami (Kowalczyk, 2009; Koutecký et al., 2002).

3.1 Fyzioterapeutické techniky v onkologii

Využití fyzioterapeutických technik, metod a léčebných postupů je u každého onkologického pacienta zcela individuální a odvíjí se od jeho klinického i psychického stavu, věku a schopnosti jeho aktivní spolupráce. U všech postupů je třeba přihlížet

k onkologickým kontraindikacím. Zakázané jsou metody a techniky, které mohou poškodit kožní kryt v oblasti nádoru či spádových lymfatických splavů a kontraindikovány jsou také postupy zvyšující vegetativní funkce, buněčný metabolismus, lokální hyperémii a následnou vazodilataci v místě nádoru.

Často praktikované jsou manuální techniky, ze kterých se používají mobilizační techniky a techniky měkkých tkání. Nikdy se neaplikují v místě ložiska či metastázy nádoru. Také není vhodné využívat fasciální tlakovou masáž s možným drážděním lymfatických uzlin a splavů. Běžně se používá i manuální lymfodrenáž, avšak s nutností zachování neporušeného kožního krytu. Různé relaxační techniky mohou být přínosné pro navození svalového a psychického uvolnění. U neurologických komplikací se využívají techniky a léčebné metody na neurofyziologickém podkladě např.: propioceptivní neuromuskulární facilitace, koncept manželů Bobathových, senzomotorická stimulace a Vojtova reflexní lokomoce (Kolář a kol., 2009).

3.2 Specifické deficity spojené s polékovou neuropatií

Problematika neuropatií po chemoterapeutické léčbě a jejich rehabilitace je dosud u dětské populace nedostatečně prozkoumána a popsána. Existuje několik přehledových článků zabývajících se CIPN u dětí (Kandula et al., 2016; Moore & Groninger, 2014; Gilchrist, 2012), ale rehabilitaci u těchto pacientů zmiňují jen krátce. Shodují se v myšlence potřeby rehabilitace a jejího možného příznivého vlivu, avšak konkrétní „evidence-based“ postupy terapie u těchto neuropatií v nich nejsou zaznamenány.

V posledním desetiletí vyšly přehledové články zaměřující se obecně na rehabilitaci či pohybovou aktivitu u dětských onkologických pacientů (tedy ne jen těch s CIPN) a jedinců dlouhodobě po léčbě přežívajících (Stubblefield et al., 2013; Baumann et al., 2013; Silver & Gilchrist, 2011; Huang & Ness, 2011). Jejich závěry potvrzují, že rehabilitační cvičení a pohybová aktivita jsou pro pacienty během léčby i po ní prospěšné. Popsaný je příznivý vliv na únavu, svalovou sílu a kvalitu života. Vybrané studie uvádí i pozitivní vliv na imunitní systém, tělesnou stavbu, spánek, stupeň aktivity a různé aspekty pohybové činnosti (Baumann et al., 2013). Z těchto přehledových článků o rehabilitaci v dětské onkologii lze jen úzce čerpat poznatky o specifickém ovlivnění poruch spojených s CIPN. Existují však jednotlivé studie

zkoumající přítomnost konkrétních neuromuskulárních poruch vázaných na polékovou neuropatii u dětských onkologických pacientů a případnou účinnost fyzioterapeutické intervence. Jejich nálezy budou popsány v následujících kapitolách.

3.2.1 Rozsah pohybu v hlezenním kloubu

Omezený rozsah pohybu v kotníku a snížení distální svalové síly se běžně objevují u pacientů v průběhu chemoterapeutické léčby i po jejím ukončení. K snížení pasivního i aktivního rozsahu pohybu dorzální flexe (DF-ROM) v hlezenním kloubu dochází u dětí léčených pro ALL (Ness et al., 2014; Wright et al., 2003) i jiné typy nádorů (Gilchrist & Tanner, 2016; Hartman et al., 2008). Pokles pohyblivosti je způsobený oslabením dorzálních flexorů kotníku a následně i zkrácováním m. gastrocnemius (Hartman et al., 2008).

Pozitivní vliv rehabilitace na ovlivnění pohyblivosti kotníku uvádí několik studií. Např. Wright et al. (2003) zdokumentoval měření DF-ROM pomocí goniometru u 40 dětí s ALL v období dvou let léčby a jeden rok po ukončení léčby. Zaznamenal průměrnou tendenci poklesu hlavně aktivního DF-ROM v kotníku již během léčby oproti zdravým kontrolám přiřazeným dle věku a pohlaví. Následně po ukončení chemoterapie bylo patrné zvýšení aktivního i pasivního rozsahu. Zároveň ukázal, že pro zlepšení DF-ROM a prevenci kontraktur u dětí léčených pro leukémii je účinná edukace pacienta i rodičů, informování o možném poklesu rozsahu pohybu během léčby, pravidelné cvičení a pohybová aktivita, společně s průběžnými kontrolami a případným využitím ortopedické pomůcky.

Marchese et al. (2004) ověřila, že u dětí v období udržovací léčby ALL, které během 4 měsíců absolvovaly 5 ambulantních fyzioterapií a k tomu třikrát týdně prováděly domácí cvičení zahrnující protahování nohy do dorzální flexe a posilování dolních končetin, se významně zvýšil rozsah pohybu v kotníku a svalová síla extenze v koleni oproti pacientům s ALL bez pravidelného cvičebního programu.

V některých pracích se však příznivý vliv cvičení nepovedl prokázat. Například Hartman et al. (2009) v klinické randomizované studii zkoumala, zda dvouletý cvičební program v průběhu léčby dětí s ALL působí preventivně na rozvoj vedlejších účinků léčby. U skupiny, která měla stanovený dvouletý rehabilitační plán, se ukázal podobný pokles fyzické zdatnosti i pasivního DF-ROM jako u skupiny, která neměla specifickou

pohybovou terapii. Hartman však uvádí, že důvodem tohoto výsledku bylo pravděpodobně nedodržování cvičebního plánu a nedostatečná adherence pacientů k pohybové aktivitě.

3.2.2 Svalová síla

Snížení svalové síly, obezita a únava představují nežádoucí efekty protinádorové léčby, které se objevují již v průběhu terapie a přetrvávají i dlouhou dobu po jejím ukončení (Deisenroth et al., 2016). Atrofie svalů a slabost jsou u této populační skupiny běžným problémem z důvodu katabolického působení některých chemoterapeutik nebo kortikosteroidů. Svalové deficity jsou navíc často stupňovány převahou sedavé činnosti a dlouhotrvajícím klidem na lůžku (Van Brussel et al., 2005).

Deisenroth et al. (2016) testovala pomocí ručního dynamometru změny svalové síly u dětí s různými typy nádorů krátce po jejich diagnostikování a zahájení léčby. Ukázalo se, že již v rané fázi léčby mají pacienti významně nižší sílu ve všech testovaných svalových skupinách (dorzální/plantární flexory kotníku, flexory/extensory kolene, flexory kyčle, flexory/extensory lokte, abduktory ramene) v porovnání se zdravými kontrolami přiřazenými dle věku a pohlaví. Největší oslabení je zaznamenáno na dolních končetinách. Tyto výsledky mapující změny svalové síly při léčbě ALL korelují s výsledky dalších studií (Gilchrist & Tanner, 2016; Ness et al., 2014; Muratt et al., 2011) a poukazují na význam zařazení posilovacího cvičení (zejména pro dolní končetiny) do rehabilitačního programu dětí léčených s nádorovým onemocněním.

3.2.3 Jemná motorika

I když jsou často příznaky CIPN vidět nejdříve na dolních končetinách, může se polyneuropatie projevit také poruchami jemné motoriky a ovlivnit například psací dovednosti. Někteří pacienti a jejich rodiče či učitelé popisují problémy jako je snížená kvalita a nesnadnost psaní či křeče při psaní (Hartman et al., 2007). Reinders-Messelink et al. (2001) také popisuje sníženou rychlost psaní a zvýšený tlak na tužku u dětí s ALL.

Vliv chemoterapeutické léčby na jemnou motoriku zkoumá jen několik studií a všechny kromě jedné jsou zaměřené konkrétně na dětské pacienty s ALL. Reinders-Messelink et al. (1996) zjistila na vzorku 17 dětí s ALL dva roky po ukončení

léčby, že u všech byla zhoršená kvalita psaní oproti zdravým jedincům. Výsledky této studie jsou však sporné, protože pacienti nesplnili věkovou hranici stanovenou testem, kterým byly hodnocené jejich psací dovednosti. Vliv vincristinu na jemnou motoriku potvrdila také Sabarre et al. (2014), která zaznamenala podprůměrnou úroveň manuální zručnosti u poloviny z 15 hodnocených dětí v období udržovací léčby ALL.

Hartman et al. (2007) testovala 33 dětských pacientů s různými typy nádorů nejméně rok po ukončení chemoterapie a nenašla podstatné rozdíly v kvalitě či rychlosti psaní těchto pacientů v porovnání se zdravými jedinci. Ze svých výsledků Hartman vyvodila, že obtíže při psaní nepředstavují dlouhodobou komplikaci protinádorové léčby. V pozdější studii však při testování 92 dětí po dokončené léčbě vincristinem v porovnání se zdravou skupinou objevila Hartman et al. (2008) u pacientů sníženou svalovou sílu dorzální flexe zápěstí a špetkového úchopu. Toto zhoršení mělo negativní vliv na výsledky funkčních testů ruky a míčové dovednosti.

Studie mapující vliv chemoterapie na změny jemné motoriky v průběhu léčby a po jejím ukončení zatím nejsou dostatečné a je třeba tuto problematiku ještě probádat na větším vzorku pacientů. Dosud je známo, že některá chemoterapeutika jako je např. vincristin způsobují polyneuropatii zasahující i horní končetiny, což má negativní dopad na jemnou motoriku. Důležitou roli proto v časném rozpoznání deficitu jemné motoriky a stanovení vhodné rehabilitace hraje ergoterapie či fyzioterapie (Sabarre et al., 2014).

3.2.4 Rovnováha a chůze

Poruchy rovnováhy se promítají do funkčních schopností dítěte jako zejména ADL, hraní si a různé další rekreační činnosti dětského věku, proto je vyšetření rovnováhy důležitou součástí celkového hodnocení pohybových dovedností. U pacientů po léčbě ALL byly pomocí Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency nalezeny problémy s rovnováhou, společně s nižší svalovou silou a rychlostí běhu oproti kontrolní skupině (Wright et al., 1998).

Narušení rovnovážných funkcí u pacientů po léčbě ALL potvrzuje také Galea et al. (2004) vycházející z hodnocení 71 dětských pacientů testovaných nejméně rok po skončení léčby. Největší odchylky se v porovnání s věkově přiřazenými jedinci ukázaly při stožení o zúžené bázi s vyloučením zrakové kontroly, tedy v rovnovážně nejnáročnější zkoušce z testů prováděných v této studii. Jedna třetina pacientů nebyla schopna

nejnáročnější test vůbec provést. Galea et al. (2004) vzhledem k zjištěným údajům navrhuje zařadit během léčby dětí s ALL i po jejím ukončení aktivitu zaměřené na zlepšení posturální kontroly a stability v různorodých podmínkách.

Prozatím téměř nepopsanou problematikou je vliv CIPN na chůzi. Na toto téma provedla až Gilchrist & Tanner (2016) výzkum, kterého se zúčastnilo 52 dětí a dospívajících léčených vincristinem pro různé typy nádorů. Časoprostorové charakteristiky chůze hodnotila pomocí systému GaitRite (elektronický počítačem snímaný chodník) a vytrvalost šesti minutovým testem chůze. Pro odhalení dopadu specifických poruch na chůzi přidala ještě měření aktivní a pasivní DF-ROM v hleznu goniometrem a testování celkové síly a rovnováhy prostřednictvím BOT-2 testu. U pacientů se oproti kontrolní skupině vyskytovala snížená rychlost a délka kroku společně s širší bází při chůzi a v šesti-minutovém testu neušli takovou vzdálenost. Dále měli významně nižší aktivní i pasivní DF-ROM a horší skóre v rovnovážné a silové části BOT-2 testu. Gilchrist uvádí, že pacienti svůj snížený rozsah pohybu v kotníku kompenzovali zkrácením délky kroku. Krokové parametry byly také závislé na poruchách rovnováhy a míře neuropatie stanovené dle ped-mTNS skóre. Horší výsledky šesti minutového testu chůze byly spojeny s neuromuskulární únavou oslabených dorzálních flexorů u dětí s VIPN.

Z dostupných dat vyplývá, že důležité faktory, které musí fyzioterapeut brát v potaz při snaze ovlivnit abnormality chůze pacienta s CIPN, jsou poruchy rovnováhy a rozsah pohybu v kotníku do dorzální flexe, stejně jako svalová síla ovlivňující funkční kapacitu při chůzi (Gilchrist & Tanner, 2016).

4 KAZUISTIKA PACIENTA

Anamnéza:

Pacient: J.J., muž, 2001

Diagnóza: Akutní lymfoblastická leukémie

RA: matka roč. 1970 - po léčbě ca mammae, vrozené chybění thyroidey; dědeček + ca pohrudnice, otec roč. 1965 - po cholecystektomii pro lithiasu; babička ve 40 letech ca prsu, dělohy; dědeček ca prostaty, bratr roč. 1994 - zdrav

SA: v domku s rodiči a sourozencem, pes a 2 kočky

OA: Dítě z 2. fyziologické gravidity, po umělém oplodnění, porod 41 g.týdnu, spontánní, záhlavím, PH 3800 g, PD 45 cm, perinatálně sepse se zástavou a resuscitací, hemiparéza levostranná, rehabilitoval, jinak v pořádku, varicella prodělal

Hospitalizace: Nemocnice na Bulovce, 2011 - mononukleóza, spálová angina

NO:

- **1.9.2016 na KDHO diagnostikována ALL** - nízce hyperdiploidní (1,157) cALL. Léčba dle ALL BFM AIEOP 2009 od 1.9.2016.
- Od 14.2. P II+Asp. Oncaspar bez reakce. Steroidní toxicita. Pro významnou neurotoxicitu odklad 3.VCR, Oncaspar bez přerušení.
- 10.3. pacient přijat kvůli pádu k observaci v přer. P IIA+asp, 10 dnů po 2. VCR, 3 dny po 2. Oncasparu. Ráno po vertikalizaci doma se mu podlomily nohy, udeřil se do hlavy o skříň v okcip. oblasti a upadl. Bez poruchy vědomí, nezvracel, bez neurol. potíží. Dle neurol. vyšetření pac. trvale plně orientován, bez známek centrální symptomatologie, bez ložiskového neurologického nálezu.
- Na EMG známky primárně axonální motoricko-senzitivní symetrické neuropatie na DKK. Pro významnou periferní neuropatii na DKK zahájena léčebná rehabilitace.

Vyšetření: Pacient je měsíc po 2. VCR. Přijíždí na mechanickém invalidním vozíku v doprovodu otce, je orientován místem i časem, spolupracuje. Sed stabilní, do stoje se dostává s obtížemi, potřeba vzeprít se o ruce kvůli slabosti DKK, nedostatečná aktivita

HSSP, oslabení ventrální muskulatury. Provedeno vyšetření podle ped-mTNS pro hodnocení CIPN (Obrázek 4). Z testování bylo vyřazeno vibrační čítí, protože při vyšetření nebyl k dispozici Biothesiometr ani ladička. Proto celkový maximální počet bodů činí 28 místo původních 32. Pacient dosáhl celkového skóre 11 značící lehkou až středně těžkou polyneuropatii. Testem bylo zjištěno snížení svalové síly DKK distálně, absence reflexu Achillovy šlachy (L5-S2) a patelárního (L2-4) bilaterálně. Čítí bez poruchy až na oblast levého stehna laterálně, kde snížena taktilní citlivost a vnímání bolesti. V této oblasti také subjektivní pocit otupělosti. Pacient udává potíže s chůzí, při které potřebuje dopomoc.

Ped-mTNS (Pediatric-modified total neuropathy scale)	
Dotazník:	Klinické vyšetření:
Senzitivní symptomy: <u>0</u> (zapište nejhorší skóre ze tří vjemů) „Cítíte na nějakých částech těla brnění (svrbění), otupělost (necitlivost) nebo bolest?“ <u>0</u> brnění <u>0</u> otupělost <u>0</u> bolest (pro každé zapište číslo ze škály) pozn.: pac. cítí otupělost pouze na levém stehnu laterálně, v jiné oblasti ne Pokud ano, „Kde se lokalizují tyto pocity?“ 0 Nikde 1 Symptomy omezeny na prsty rukou či nohou 2 Symptomy přítomny až ke kotníku či zápěstí 3 Symptomy rozšířeny až ke kolenu či lokti 4 Symptomy rozšířeny nad kolena či kotníky Motorické symptomy: <u>3</u> (zapište nejhorší skóre ze tří otázek) „Máte potíže se zapínáním knoflíků či zipu?“ <u>1</u> „Máte potíže s chůzí, např. časté klopýtání?“ <u>3</u> „Máte problémy s chůzí do schodů či ze schodů?“ <u>3</u> Pokud ano, „Je to..... (vyber jednu z možností)“ 0 Bez obtíží 1 Trochu obtížné 2 Středně obtížné 3 Potřebuji pomoc 4 Vůbec to nevládnou Autonomní symptomy: <u>2</u> (zapište nejhorší skóre ze dvou otázek) „Točí se vám hlava nebo máte pocit závratě, když vstáváte postele?“ <u>2</u> „Cítíte ruce nebo nohy teplejší nebo studenější než normálně?“ <u>0</u> 0 Nikdy 1 Málokdy 2 Občas 3 Hodně 4 Téměř vždy	Čítí jemného dotyku: <u>0</u> 0 Normální 1 Snížené v prstech u ruky/nohy 2 Snížené až po zápěstí /kotník 3 Snížené až po loket/koleno 4 Snížené až po oblast nad loktem/kolenem Čítí bolesti: <u>0</u> 0 Normální 1 Snížené na prstech u ruky/nohy 2 Snížené až po zápěstí /kotník 3 Snížené až po loket/koleno 4 Snížené až po oblast nad loktem/kolenem pozn.: pac. má čítí jemného dotyku i bolesti snižené pouze v laterální oblasti levého stehna Vibrační čítí: <u>___</u> (nevyšetřeno) 0 Normální 1 Snížené v prstech u ruky/nohy 2 Snížené až po zápěstí /kotník 3 Snížené až po loket/koleno 4 Snížené až po oblast nad loktem/kolenem Svalová síla: <u>2</u> (nejhorší skóre) Hodnoty svalového testu (dle Jandy) P / L : EXT palce u nohy <u>3</u> / <u>3</u> DF hlezna <u>4</u> / <u>4</u> ABD prstu <u>5</u> / <u>5</u> EXT zápěstí <u>5</u> / <u>5</u> 0 Normální (Janda 5) 1 Lehká slabost (Janda 4) 2 Střední slabost (Janda 3) 3 Těžká slabost (Janda 2) 4 Ochrnutí (Janda 1-0) Hluboké šlachové reflexy: <u>4</u> (reflex Achillovy šlachy, patelární reflex) 0 Normální 1 Snížený r. Achillovy šlachy 2 Vyhaslý r. Achillovy šlachy, patelární normální 3 Vyhaslý r. Achillovy šlachy, patelární snížený 4 Oba reflexy vyhaslé Celkový skóre: <u>11</u> / 28 (32)

Obrázek 4. Vyplněný formulář ped-mTNS podle výsledků vyšetření pacienta

9 Hole Peg Test (devítikolíkový test) před terapií - PHK: 23s, LHK: 24s

Time Up and Go (TUG) před terapií - 13,7s (pozn.: pacient zvládl absolvovat test bez dopomoci, pouze se zajišťováním, největší potíž měl ve fázi vstávání ze sedu do stoje, musel se vzepřít o HKK)

Terapie: Vojtova reflexní lokomoce (reflexní plazení, reflexní otáčení), cvičení v 3M poloze na zádech a v sedu pro aktivaci HSSP, edukace do autoterapie

9 Hole Peg Test (devítikolíkový test) po terapii - PHK: 21s, LHK: 23s

Time Up and Go (TUG) po terapii - 12,7s

Krátkodobý rehabilitační plán: cvičení na zvýšení svalové síly DKK, TMT a protahování svalů v oblasti hlezna pro udržení rozsahu pohybu, aktivace HSSP, trénink vertikalizace ze sedu do stoje

Dlouhodobý rehabilitační plán: zvýšení celkové kondice, zlepšení kvality stoje a chůze - balanční cvičení, prvky senzomotorické stabilizace, motivace k pravidelné pohybové aktivitě

Závěr: Výsledky Ped-mTNS ukazují na přítomnost polyneuropatie s postižením převážně motorické složky. Zároveň příznaky nasvědčují přidružené mononeuropatii v oblasti (areae nervinae) n. cutaneus femoris lateralis na levé DKK neznámé etiologie. 9 Hole Peg Test a Time up and Go byly provedeny pro zjištění přímého efektu terapie na mobilitu pacienta. Výsledky testů odebraných před a po terapii se významně nelišily, zaznamenáno bylo zlepšení průměrně o 1s. Je v plánu použít skóre testů k porovnávání s dalším měřením pro sledování dlouhodobějšího efektu pravidelného cvičení. Subjektivně pacient udává po terapii pocit zlepšení.

5 DISKUZE

5.1 Klinické škály pro hodnocení CIPN u dětí

5.1.1 CTCAE a Balis Pediatric Scale

System hodnocení motorické a senzitivní periferní neuropatie CTCAE je velice obecný. Nevychází z objektivního vyšetření, ale zakládá se pouze na zhodnocení závažnosti příznaků neuropatie podle toho, zda omezují personální či instrumentální ADL nebo ohrožují život pacienta. Výhodou tohoto skórování může být časová nenáročnost a jednoduchost. CTCAE je hrubá škála umožňující zařadit pacienty do velkých skupin. I přes to, že neposkytuje podrobné hodnocení periferní neuropatie, mnoho studií ji využívá pro snadné celkové rozdělení sledovaných pacientů.

Pro specifické hodnocení CIPN je však škála CTCAE nedostatečně citlivá. Ve studiích (Gilchrist & Marais & Tanner, 2014; Smith et al., 2013) vykazovalo hodnocení CIPN pomocí CTCAE „floor effect“ (efekt podlahy). To znamená, že většina testovaných dosahovala nejnižšího (podlažního) skóre a nebyla u nich polyneuropatie rozpoznána nebo byla podhodnocena míra její závažnosti. Nejvíce stupnice CTCAE selhává v detekování senzitivní neuropatie (Gilchrist & Marais & Tanner, 2014).

Škála Modified Balis Pediatric Scale je podobná CTCAE, ale má trochu lépe popsané příznaky, podle kterých odlišuje jednotlivé stupně neuropatie. Stále však není dostatečně senzitivní pro hodnocení míry CIPN a jejích změn v čase (Bradfield et al., 2015). Hodnotí příznaky např. podle toho, zda narušují kvalitu činností, funkci nebo ovlivňují kvalitu života, ale nezakládá se na výsledcích klinického měření.

Souhlasím s tvrzením Gilchrist et al. (2009), že pro spolehlivé určení stupně závažnosti polyneuropatie a možnost zhodnocení efektu terapie zaměřené na ovlivnění CIPN je potřeba škála, která by vycházela z testování širšího spektra neurologických příznaků a umožnila hodnotit i malé změny.

5.1.2 Ped-mTNS a TNS-PV

Ped-mTNS je první nástroj vyvinutý cíleně k hodnocení CIPN u dětí školního věku. Testování obsahuje dotazník na subjektivní příznaky (senzitivní, motorické i autonomní) a klinické vyšetření čítí jemného dotyku, bolesti, vibrací, svalové síly a

šlacho-okosticových reflexů. Zjišťuje tedy periferní neurotoxicitu napříč různými typy nervových vláken. Test ped-mTNS byl vyvinut Laurou Gilchrist (2009, 2013), která ho po ověření jeho platnosti a spolehlivosti začala používat ve svých klinických studiích. Kromě Gilchrist ho z jiných autorů ve studii použil zatím jen Shkoza et al. (2015).

Limitujícím faktorem škály ped-mTNS je, že neumožňuje hodnocení CIPN u dětí mladších 5 let, které nemusí rozumět otázkám vyšetřujícího a nedokáží popsat svoje příznaky. Přitom prvních pět let života je období největšího výskytu ALL a zatím není vytvořený žádný testovací systém vhodný pro hodnocení neuropatie v tomto věku (Gilchrist et al., 2009; Shkoza et al., 2015).

Další faktor, který podle mě omezuje využití ped-mTNS v praxi je vyšetření vibračního cití Biothesiometrem, což je elektrické zařízení k měření vibračního prahu. Ladička by byla pro tento účel praktičtější, její pořízení je finančně méně náročné a snadněji se přenáší (oproti Biothesiometru, který se nevejde do kapsy). Gilchrist et al. (2009) tuto variantu při vyvíjení testovacího systému zvažovala, avšak nakonec upřednostnila Biothesiometr, protože k využití ladičky neměla dostatek podkladů. Uvedla, že k zavedení ladičky do ped-mTNS místo Biothesiometru je potřeba vytvořit a ověřit charakteristiky měření u dětí v následujících studiích.

Gilchrist & Tanner (2013) považují za výhodu ped-mTNS testování to, že k němu není potřeba specializovaných lékařů, ani nadbytečného vybavení a nezabere mnoho času (dle Gilchrist stačí 10 minut), takže tento testovací systém splňuje požadavky jednoduchého nástroje využitelného pro klinické účely.

Podle mého názoru pro snažší aplikaci testu v praxi zůstává otázkou možnost záměny Biothesiometru za ladičku. K tomu bych pro snížení celkového počtu nezbytných pomůcek navrhla vyšetření jemného dotyku a cití bolesti (ostrého stimulu) pouze pomocí jednoho nástroje - např. Neuropenu. Neuropen je pomůcka kombinující filamentum s kalibrovaným špendlíkem a umožňuje tak otestovat obě zmíněné modality cití.

Druhým specifickým skórovacím systémem pro testování chemoterapií indukované polyneuropatie je TNS-PV, který je zaměřený na hodnocení polyneuropatie vzniklé konkrétně po léčbě vincristinem. Test zahrnuje otázku na subjektivní příznaky, vyšetření termického a vibračního cití, test svalové síly a vyšetření šlacho-okosticových

reflexů. V 7-položkové variantě je navíc ještě zhodnocení příznaků autonomní a laryngeální neuropatie.

V porovnání s ped-mTNS mi přijde škála TNS-PV vhodnější pro praktické využití. Je kratší a méně náročná z hlediska potřeby pomůcek (Mora et al., 2016). Zatímco k provedení ped-mTNS je nutné mít Semmes-Weinsteinovo monofilamentum, Medipin, Biothesiometr a neurologické kladívko, k vykonání TNS-PV testu je potřeba jen ladička a neurologické kladívko. Navíc se v TNS-PV nevyšetřuje vnímání bolesti ostrým stimulem, což eliminuje diskomfort dítěte při testování. Místo toho se pro kontrolu funkce A δ a C vláken testuje termické čítí, konkrétně chladové počítky, přiložením ladičky na kůži pacienta. TNS-PV tak velmi prakticky používá jednu pomůcku k vyšetření dvou různých modalit čítí. Oproti ped-mTNS také neobsahuje vyšetření čítí jemného dotyku, které je vedeno nervovými vlákny A β . Tato vlákna zároveň zprostředkovávají čítí vibrací, které je zahrnuto do obou testovacích systémů, proto nevidím jako nedostatek, že TNS-PV jemný dotyk nevyšetřuje.

TNS-PV a ped-mTNS jsou také rozdílné v principu, podle kterého určují míru závažnosti polyneuropatie. TNS-PV totiž odlišuje, zda se příznaky vyskytují jen na dolních končetinách - což značí lehčí polyneuropatii, nebo jsou současně na dolních i horních končetinách - což ukazuje na závažnější stav. Díky tomuto způsobu hodnocení symptomů je TNS-PV citlivější k stanovení míry CIPN .

Škála TNS-PV byla ve studii Lavoie Smith et al. (2013) prokázána platnou a spolehlivou metodou pro hodnocení VIPN u dětských onkologických pacientů léčených pro akutní lymfoblastickou leukémií, její použití u pacientů s jinými typy nádorů zatím nebylo zkoumáno.

5.2 Rehabilitace CIPN

Kapitola o možnostech ovlivnění CIPN rehabilitací je z důvodu nedostatku přehledových článků o tomto tématu založena na poznacích dostupných z klinických studií. Jejich výsledky spolu nemusí vždy korelovat a potvrzovat si navzájem své nálezy zejména v důsledku různorodosti podmínek jednotlivých studií (viz. kapitola 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4) - např. jiné typy nádorů sledované skupiny pacientů, různé léčebné protokoly a fáze léčby (Kandula et al., 2016), nespolupráce resp. nedodržování stanoveného rehabilitačního režimu pacientem (Hartman et al., 2009), malé vzorky

studovaných pacientů (Sabarre et al., 2014), nejednotnost vyšetřovacích a hodnotících postupů atd. Většina článků zpracovaných na toto téma je zaměřená na dětské pacienty během nebo po prodělané léčbě ALL (např. Ness et al., 2014; Sabarre et al., 2014; Reinders-Messelink et al., 2001; Marchese et al., 2004; Wright et al., 2003). Pacientům s různými typy nádorů se věnuje méně studií (Gilchrist & Tanner, 2016; Deisenroth et al., 2016; Hartman et al., 2008).

Důležitou oblastí pro další průzkum je konkrétní fázování a rozvržení intenzity cvičení v průběhu léčby. Udává se, že rehabilitace má být zahájena již od stanovení diagnózy. Dosud však nemáme poznatky o tom, v jaké fázi chemoterapeutické léčby by bylo vhodné cvičení akcelarovat a v jaké ho naopak zmírnit, či zcela vypustit. To jsou významné body, na které zatím neznáme odpověď. Jejich objasnění by mohlo vést k zefektivnění rehabilitační péče o dětské onkologické pacienty, zejména k minimalizaci dlouhodobých následků chemoterapeutické léčby.

5.3 Kazuistika

Účelem kazuistiky zařazené v této práci bylo vyzkoušet použití ped-mTNS škály v praxi. Zprvu musím zmínit, že jsem neměla k dispozici všechny potřebné nástroje, které Gilchrist v testu uvádí, takže test nebyl proveden v celém rozsahu. Tím se také potvrzuje výše zmiňovaná nevýhoda této škály - příliš mnoho nástrojů, z nichž některé ani nejsou v běžné praxi fyzioterapeuta využívány a znesnadňují aplikaci testu, zejména Biothesiometr.

Pozitivně hodnotím přítomnost dotazníkových otázek, které jsou časově nenáročné a zařazují do testu i pohled na subjektivní příznaky pacienta. Přínosem první otázky na pocit otupělosti, brnění či bolesti je mimo jiné to, že jako jediná položka z testu může informovat o přítomnosti neuropatické bolesti. Otázky na motorické symptomy jsou také důležité, neboť zachycují ovlivnění funkčních schopností dítěte (chůze, jemná motorika), které se mohou manifestovat i při pouze lehké polyneuropatii. V druhé části testu spočívající v neurologickém vyšetření vidím jako možnou nevýhodu testování bolesti. V kategorii starších dětí, do které patřil i vyšetřovaný pacient, to nemusí být problém, avšak u mladších pacientů může vyšetření způsobit značný diskomfort. U testování svalové síly bych zařadila i svalový test na flexi v kyčli a

abdukci paže (jak je tomu v TNS-PV škále), protože by to nezabralo mnoho času navíc a byl by alespoň poskytnut náhled na stav svalové síly proximálních částí končetin.

Závěrečné vyhodnocení skóre ped-mTNS slouží k určení přítomnosti a závažnosti CIPN. Gilchrist stanovila skóre 5 a více jako indikátor polyneuropatie, avšak více už škálu nepopsala. Není tedy určeno v rozmezí jakého skóre považovat polyneuropatii za lehkou, středně těžkou, těžkou, či velmi těžkou. Lze se řídit jen daným pravidlem: čím větší skóre, tím závažnější CIPN. Z výsledku vyšetřovaného pacienta jsem pomyslným rozdělením škály na čtyři stupně závažnosti přiřadila zjištěné skóre 11/28 k lehké až středně těžké polyneuropatii.

Za zmínku také stojí fakt, že díky vyhodnocování formuláře do kazuistiky jsem musela upravit svůj překlad ped-mTNS testu, ve kterém jsem původně měla nepřesný překlad čtvrtého stupně šíření příznaků - z původního „snížené nad oblastí lokte/kolene“ na „snížené až po oblast nad loktem/kolenem“. Tato úprava, byť nevypadá významně, má celkem velký význam. Protože při původním označení bych pacienta, který měl jen lokální poruchu cití na levém stehnu při neporušené citlivosti distální části končetiny, označila chybně čtvrtým stupněm příznaků.

Celkově hodnotím škálu ped-mTNS jako nástroj postavený na dobrých základech avšak špatně uzpůsobený k praktickému využití. Pro klinickou praxi bych doporučila použít spíše škálu TNS-PV (5-položkovou), která je jednodušší, nevyžaduje použití tolika vyšetřovacích pomůcek a má propracovanější hodnocení závažnosti symptomů, čímž umožňuje citlivější určení míry polyneuropatie. Další výzkumné práce a studie jsou potřeba pro zjištění senzitivity těchto testů na změnu CIPN v čase a stanovení klinického významu jejich výsledků.

ZÁVĚR

Chemoterapie je důležitou součástí léčby mnoha typů nádorů u dětských onkologických pacientů, avšak pojí se s ní i řada nežádoucích účinků. Jedním z nich je porucha periferních nervů, konkrétně polyneuropatie, způsobená neurotoxickým působením cytostatik. Běžně využívanými chemoterapeutiky vyvolávajícími polyneuropatie jsou vinca alkaloidy (vincristin) a sloučeniny platiny (cisplatina). Méně často používané, ale známé pro svůj neurotoxický efekt, jsou také taxany, epothilony, bortezomib a thalidomid. Tyto látky mohou poškodit periferní nervový systém na různé úrovni a zapříčinit neuropatii motorickou, senzitivní či autonomní, v mnoha případech smíšenou.

Nejčastěji se chemoterapií indukovaná polyneuropatie (CIPN) projevuje distální svalovou slabostí a senzitivními deficity v ponožko-rukavicové distribuci, dále poruchami rovnováhy, chůze a jemné motoriky. Příznaky CIPN se obvykle manifestují v průběhu léčby a často v různé míře přetrvávají i po jejím přerušení. U některých dětí jsou zmíněné poruchy zaznamenány i roky po ukončení chemoterapie a mají mnohdy dopad na motorickou zdatnost a celkovou kvalitu života pacientů.

Vyšetření a diagnostika těchto polyneuropatií vychází z anamnézy, vyhodnocení subjektivních příznaků a z objektivního nálezu založeného na neurologickém vyšetření, které může být upřesněno elektromyograficky. Pro možnost klinického hodnocení stupně závažnosti CIPN byly v posledních letech vyvinuty dva škálovací systémy, ped-mTNS a TNS-PV, vycházející z ověřených škál používaných u dospělé populace. Test ped-mTNS je vytvořen k hodnocení polyneuropatie vyvolané obecně jakýmkoliv chemoterapeutikem a TNS-PV slouží k měření vincristinem indukované polyneuropatie (VIPN). Oba jsou uzpůsobené k použití u dětských pacientů školního věku (od pěti, resp. od šesti let). Jejich přínos oproti nespecifickým škálám CTCAE a Balis grading scale spočívá v umožnění spolehlivějšího rozpoznání CIPN a přesnějšího hodnocení proměnlivosti příznaků a tedy i závažnosti neuropatie.

Jako nejvhodnější pro využití v klinické praxi jsme vyhodnotili škálu TNS-PV. V porovnání s ped-mTNS představuje TNS-PV kratší i jednodušší testovací soubor vyžadující menší množství pomůcek, které jsou navíc lépe dostupné. Zároveň má

citlivější systém hodnocení příznaků a mohl by se tedy lépe uplatnit při sledování změn polyneuropatie například v průběhu léčby a v reakci na rehabilitaci.

O vlivu rehabilitace či pohybové aktivity na CIPN doposud nebyl udělán žádný ucelený přehled. Pouze jednotlivé studie, které zkoumají dílčí deficity spojené s chemoterapií indukovanou polyneuropatií, popisují příznivý efekt cvičení a doporučují včasné zahájení rehabilitace k předcházení či minimalizaci vzniku funkčních poruch. Pro zvýšení potenciálního efektu terapie je v dalších studiích potřeba prozkoumat zejména to, v jakých fázích léčby má být rehabilitace akcelerována, či naopak v jakém období intenzitu cvičení zmírnit.

REFERENČNÍ SEZNAM

- ALUŠÍK, Štefan a Zoltán PALUCH, 2014. Léčivý indukované periferní neuropatie. *Klin Farmakol Farm* [online]. 28(3), 112-116. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <http://www.klinickafarmakologie.cz/>
- AMBLER, Zdeněk, 2011. *Základy neurologie: [učebnice pro lékařské fakulty]*. 7. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-707-3.
- AMBLER, Zdeněk, 2013. *Poruchy periferních nervů*. Vyd. 1. Praha: Triton, 467 s. ISBN 978-80-7387-705-7.
- AMPTOULACH, Sousana a Nicolas TSAVARIS, 2011. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. *Chemotherapy Research And Practice* [online]. 2011, 843019. DOI: 10.1155/2011/843019. ISSN 20902115.
- ARGYRIOU, Andreas, Jordi BRUNA, Paola MARMIROLI a Guido CAVALETTI, 2012. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 82(1), 51-77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.012. ISSN 10408428. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842811001314>
- ARGYRIOU, Andreas, Martin KOLTZENBURG, Panagiotis POLYCHRONOPOULOS, Spiridon PAPAPETROPOULOS a Haralabos KALOFONOS, 2008. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology and Hematology* [online]. 66(3), 218-228. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.008. ISSN 10408428.
- BAUMANN, Freerk T., Wilhelm BLOCH a Julia BEULERTZ, 2013. Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric Research* [online]. 74(4), 366-374. DOI: 10.1038/pr.2013.123. ISSN 0031-3998. Dostupné také z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/pr.2013.123>
- BRUININKS, R.H. a B.D. BRUININKS, 2005. *BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition*. Pearson Assessment, Minneapolis. Dostupné z: <http://www.pearsonclinical.com/therapy/products/100000648/bruininks-oseretsky-test-of-motor-proficiency-second-edition-bot-2.html#tab-details>
- BRADFIELD, S.M., E. SANDLER, T. GELLER, R.N. TAMURA a J.P. KRISCHER, 2015. Glutamic acid not beneficial for the prevention of vincristine neurotoxicity in children with cancer. *Pediatric Blood* [online]. 62(6), 1004-10 DOI: 10.1002/psc.25384. ISSN 15455017.
- BRAGANCA, Kevin a Roger PACKER, 2008. Neurotoxicity of chemotherapeutic and biologic agents in children with cancer. *Current Neurology* [online]. 8(2), 114-122. DOI: 10.1007/s11910-008-0019-9. ISSN 15284042.

- BREWER, Jamie, Gladys MORRISON, M. DOLAN a Gini FLEMING, 2016. Review: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecologic Oncology* [online]. 140(1), 176-183. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011. ISSN 00908258. Dostupné z: databáze Science Direct
- CAVALETTI, G, G BOGLIUN, L MARZORATI et al., 2003. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *NEUROLOGY* [online]. 61(9), 1297-1300. DOI: 10.1212/01.WNL.0000092015.03923.19. ISSN 00283878.
- CEPPI, F, C LANGLOIS-PELLETIER, V GAGNE, et al., 2014. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics* [online]. 15(8), 1105-1116. ISSN 14622416. Dostupné z: databáze ProQuest
- COURTEMANCHE H., A. MAGOT, Y. OLLIVIER, F. RIALLAND, L. LECLAIR-VISONNEAU, G. FAYET, JP CAMDESSANCHÉ a Y. PÉREON, 2015. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle* [online]. 52(6), 981-5. DOI: 10.1002/mus.24647. ISSN 10974598. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.24647>
- DEISENROTH, A., A.J. SCHUSTER, C. VON BUSCH, A.E. KULOZIK, R. SÖNTGERATH, G. HUBER, K. ECKERT a J. WISKEMANN, 2016. Muscle strength and quality of life in patients with childhood cancer at early phase of primary treatment. *Pediatric Hematology and Oncology* [online]. 33(6), 393-407. DOI: 10.1080/08880018.2016.1219796. ISSN 15210669.
- DOUGHERTY, P.M., J.P. CATA, A.W. BURTON, K. VU a H.R. WENG, 2007. Dysfunction in multiple primary afferent fiber subtypes revealed by quantitative sensory testing in patients with chronic vincristine-induced pain. *Journal Of Pain And Symptom Management* [online]. 33(2), 166-79 [cit. 2016-11-18]. ISSN 08853924. Dostupné z: databáze Science Direct
- EHLER, Edvard, 2009. Periferní neuropatie v ambulantní praxi. *Neurol. pro praxi* [online]. 10(1), 32-36. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2009/01/08.pdf>
- EHLER, Edvard, 2012. Polyneuropatie – klasifikace, diagnostika, terapie. *Practicus* [online]. 2012(8). ISSN 1213-8711.
- EHLER, Edvard, 2013. Polyneuropatie. *Neurol. praxi* [online]. 14(1), 20-27. ISSN 1803-5280. Dostupné z: http://www.neurologiepropraxi.cz/artkey/neu-201301-0006_Polyneuropatie.php
- ENGLAND, John a Arthur ASBURY, 2004. Peripheral neuropathy. *The Lancet* [online]. 363(9427), 2151-2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16508-2. ISSN 01406736. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604165082>

- GALEA, Victoria, Marilyn J. WRIGHT a Ronald D. BARR, 2004. Measurement of balance in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Gait & Posture* [online]. 19(1), 1-10. DOI: 10.1016/S0966-6362(03)00014-6. ISSN 09666362.
- GILCHRIST, L.S., M.C. HOOKE a L. TANNER, 2009. Measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children: Development of the Ped-mTNS and pilot study results. *Rehabilitation Oncology* [online]. 27(3), 7-15. ISSN 23812427. Dostupné z: databáze ProQuest
- GILCHRIST, Laura S., 2012. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Cancer Patients. *Seminars in Pediatric Neurology* [online]. 19(1), 9-17. DOI: 10.1016/j.spen.2012.02.011. ISSN 10719091.
- GILCHRIST, Laura. S. a Lynn TANNER, 2013. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Supportive Care In Cancer: Official Journal Of The Multinational Association Of Supportive Care In Cancer* [online]. 21(3), 847-56. DOI: 10.1007/s00520-012-1591-8. ISSN 14337339.
- GILCHRIST L.S., MARAIS L. a TANNER L., 2014. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Supportive Care In Cancer: Official Journal Of The Multinational Association Of Supportive Care In Cancer* [online]. 22(2), 359-66. DOI: 10.1007/s00520-013-1981-6. ISSN 14337339.
- GILCHRIST, Laura a Lynn TANNER, 2016. Gait Patterns in Children With Cancer and Vincristine Neuropathy. *Pediatric Physical Therapy* [online]. 28(1), 16-22. DOI: 10.1097/PEP.000000000000208. ISSN 0898-5669. Dostupné také z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>
- GILCHRIST, Laura S., Lynn R. TANNER a Kirsten K. NESS, 2017. Short-term recovery of chemotherapy-induced peripheral neuropathy after treatment for pediatric non-CNS cancer. *Pediatric Blood* [online]. 64(1), 180-187. DOI: 10.1002/pbc.26204. ISSN 15455009. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.26204>
- GRISOLD, W., G. CAVALETTI a A. WINDEBANK, 2012. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncology*. 14(4), 45-54. DOI: 10.1093/neuonc/nos203. ISSN 1522-8517. Dostupné také z: <http://neuro-oncology.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/neuonc/nos203>
- HARTMAN, A, C VAN DEN BOS, T STIJNEN a R PIETERS, 2006. Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer* [online]. 106(6), 1395-1401. ISSN 0008543X. Dostupné z: www.interscience.wiley.com
- HARTMAN, A., C. VAN DEN BOS, N. VAN DARTEL, T. STIJNEN a R. PIETERS, 2007. No adverse effect of vincristine on handwriting in children after completion of therapy. *Pediatric Blood* [online]. 49(6), 841-5. ISSN 15455009.

- HARTMAN, Annelies, Cor VAN DEN BOS, Theo STIJNEN a Rob PIETERS, 2008. Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer. *Pediatric Blood* [online]. 50(4), 833-837. DOI: 10.1002/pbc.21325. ISSN 15455009. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.21325>
- HARTMAN, J. E. M. (Annelies), 2009. Motor performance following chemotherapy for childhood cancer. Erasmus University Rotterdam. ISBN 978-908-5594-734. Dostupné také z: <http://hdl.handle.net/1765/14636>
- HARTMAN, A., M.L. TE WINKEL, R.D. VAN BEEK, S.M.P.F. DE MUINCK et al., 2009. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. 53(1), 64-71. DOI: 10.1002/pbc.21942. ISSN 15455009.
- HENDERSON, Sheila E., David SUGDEN, Anna L. BARNETT, 2007. Movement Assessment Battery for Children - Second Edition-2 (2nd ed). London. Dostupné z: <http://www.pearsonclinical.com/therapy/products/100000433/movement-assessment-battery-for-children-second-edition-movement-abc-2.html#tab-details>
- HUANG, Tseng-Tien a Kirsten K. NESS, 2011. Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. *International Journal of Pediatrics* [online]. 2011, 1-11. DOI: 10.1155/2011/461512. ISSN 1687-9740. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2011/461512/>
- CHAUDHRY, Vinay, David CORNBLATH, Michael POLYDEFKIS, Anna FERGUSON a Ivan BORRELLO, 2008. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* [online]. 13(4), 275-282. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2008.00193.x. ISSN 10859489. Dostupné z: Wiley Online Library
- JACOBS, S., E. FOX, M. KRAILO et al., 2010. Phase II Trial of Ixabepilone Administered Daily for Five Days in Children and Young Adults with Refractory Solid Tumors: A Report from the Children's Oncology Group. *Clinical Cancer Research* [online]. 16(2), 750-754. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1906. ISSN 10780432. Dostupné z: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-09-1906>
- JAIN, Puneet, Sheffali GULATI, Rachna SETH, Sameer BAKHSHI, G. S. TOTEJA a R. M. PANDEY, 2014. Vincristine-induced Neuropathy in Childhood ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) Survivors. *Journal of Child Neurology* [online]. 29(7), 932-937. DOI: 10.1177/0883073813491829. ISSN 0883-0738. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073813491829>
- KANDULA, Tejaswi, Susanna PARK, Richard COHN, Arun KRISHNAN a Michelle FARRAR, 2016. Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge. *Cancer Treatment Reviews* [online]. 50, 118-128 [cit. 2016-10-28]. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.09.005. ISSN 03057372. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737216300846>

- Karnofsky/Lansky Performance Status: Forms Manual: Appendix L [online], 2009. In: National Marrow Donor Program. Dostupné z: <https://www.cibmtr.org/DataManagement/TrainingReference/Manuals/DataManagement/Documents/appendix-l.pdf>
- KOLÁŘ, Pavel, 2009. Rehabilitace v klinické praxi. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-657-1.
- KOLÁŘ, Pavel, Miloš MÁČEK et al., 2015. Základy klinické rehabilitace. První vydání. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-219-0.
- KOUTECKÝ, Josef, Edita KABÍČKOVÁ a Jan STARÝ, 2002. Dětská onkologie pro praxi. Vyd .1. Praha: Triton. ISBN 80-725-4288-5.
- KOWALCZYK, Jerzy R., 2009. Evropské standardy v péči o onkologicky nemocné děti. In: SIOP Europe [online]. Warsaw: The European Society for Paediatric Oncology. Dostupné také z: <https://www.siope.eu/wp-content/uploads/2013/09/Czech.pdf>
- MARCHESE, Victoria G., Lisa A. CHIARELLO a Beverly J. LANGE, 2004. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood* [online]. 42(2), 127-133. DOI: 10.1002/pbc.10481. ISSN 1545-5009. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.10481>
- MCGRATH, Patrick J., Gary A. WALCO, Dennis C. TURK et al., 2008. Core Outcome Domains and Measures for Pediatric Acute and Chronic/Recurrent Pain Clinical Trials: PedIMMPACT Recommendations. *The Journal of Pain* [online]. 9(9), 771-783. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.04.007. ISSN 15265900. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590008005506>
- MOORE, Rhonda a Hunter GRONINGER, 2013. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Pediatric Cancer Patients. *Cureus* [online]. 5(6). DOI: 10.7759/cureus.124.
- MORA, E., E. M. LAVOIE SMITH, C. DONOHOE a D. L. HERTZ, 2016. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *American Journal of Cancer Research* [online]. 6(11), 2416-2430. ISSN:2156-6976/ajcr0042915. Dostupné z: <http://www.ajcr.us/files/ajcr0042915.pdf>
- MURATT, Mavi Diehl, Maria Beatriz PERONDI, Julia Maria D'Andréa GREVE, Hamilton ROSCHEL, Ana Lúcia de Sá PINTO a Bruno GUALANO, 2011. Strength capacity in young patients who are receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Clinics* [online]. 66(7), 1277-1281. DOI: 10.1590/S1807-59322011000700026. ISSN 1807-5932.
- NCI-CTCAE version 4.03: Cancer therapy Evaluation Programme: Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.03, 2010. Dostupné také z: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

- NESS, Kirsten K., Sue C. KASTE, Liang ZHU, et al., 2014. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* [online]. 56(4), 1004-1011. DOI:10.3109/10428194.2014.944519 ISSN 1042-8194. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2014.944519>
- NEVŠÍMALOVÁ, Soňa, Jiří TICHÝ a Evžen RŮŽIČKA, 2002. *Neurologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 367 s. ISBN 80-246-0502-3.
- OTRUBA, Pavel, 2011. Periferní neuropatie – diagnostika a léčba v ordinaci praktického lékaře. *Med. praxi*. 8(6), 285-287. ISSN 1803-5310.
- PIGNATARO, R.M. a A.K. SWISHER, 2010. Chemotherapy induced peripheral neuropathy: Risk factors, pathophysiology, assessment, and potential physical therapy interventions. *Rehabilitation Oncology* [online]. 28(2), 10-18. ISSN 23812427. Dostupné také z: databáze ProQuest
- PLEVOVÁ, Ilona, Regina SLOWIK, Jarmila KULHÁNKOVÁ, Dana BUCHWALDKOVÁ a Renáta TYDLAČKOVÁ, 2012. Hodnocení bolesti u dětí. Využití měřicích nástrojů v ošetrovatelské praxi. *Pediatr. praxi* [online]. 13(3), 193-197. ISSN 1803-5264. Dostupné z: <http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2012/03/12.pdf>
- PODRATZ, Jewel, Andrew KNIGHT, Lauren TA et al., 2011. Cisplatin induced Mitochondrial DNA damage in dorsal root ganglion neurons. *Neurobiology of Disease* [online]. 41(3), 661-668. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.11.017. ISSN 09699961.
- PRIOLO, Tiziana, Laura LAMBA, Gaia GIRIBALDI et al., 2008. Childhood Thalidomide Neuropathy: A Clinical and Neurophysiologic Study. *Pediatric Neurology* [online]. 38(3), 196-199. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.11.004. ISSN 08878994. Dostupné z: databáze Science Direct
- RAMCHANDREN, Sindhu, Marcia LEONARD, Rajen J. MODY, Janet E. DONOHUE, Judith MOYER, Raymond HUTCHINSON a James G. GURNEY, 2009. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System* [online]. 14(3), 184-189. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2009.00230.x. ISSN 10859489.
- RAMPEN, A.J., J.L. JONGEN, I. VAN HEUVEL, M. SCHELTENS-DE BOER, P. SONNEVELD a M.J. VAN DEN BENT, 2013. Bortezomib-induced polyneuropathy. *The Netherlands Journal Of Medicine* [online]. 71(3), 128-33. ISSN 18729061. Dostupné z: <http://www.njmonline.nl/>
- REINDERS-MESSELINK, Heleen A., Marina M. SCHOEMAKER, Marjorie HOFTE et al., 1996. Fine motor and handwriting problems after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* [online]. 27(6), 551-555. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199612)27:6551::AID-MPO83.0.CO;2-K. ISSN 00981532. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291096-911X%28199612%2927%3A6%3C551%3A%3AAID-MPO8%3E3.0.CO%3B2-K>

- REINDERS-MESSELINK, H.A., M.M. SCHOEMAKER, T.A.B. SNIJDERS, L.N.H. GÖEKEN, J.P.M. BÖKKERINK a W.A. KAMPS, 2001. Analysis of handwriting of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* [online]. 37(4), 393-399. DOI: 10.1002/mpo.1216. ISSN 00981532.
- RØMSING, Janne, Jørn MØLLER-SONNERGAARD, Steen HERTEL a Mette RASMUSSEN, 1996. Postoperative pain in children: Comparison between ratings of children and nurses. *Journal of Pain and Symptom Management* [online]. 11(1), 42-46. DOI: 10.1016/0885-3924(95)00136-0. ISSN 08853924. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0885392495001360>
- SABARRE, CL, SR RASSEKH a JG ZWICKER, 2014. Vincristine and fine motor function of children with acute lymphoblastic leukemia. *The Canadian Journal of Occupational Therapy* [online]. 81(4), 256-264. ISSN 00084174. Dostupné také z: databáze ProQuest
- SILVER, Julie K. a Laura S. GILCHRIST, 2011. Cancer Rehabilitation with a Focus on Evidence-Based Outpatient Physical and Occupational Therapy Interventions. *American Journal of Physical Medicine* [online]. 90(Suppl 1), S5-S15. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31820be4ae. ISSN 0894-9115. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>
- SHKOZA, Artan, Mirlinda LIKMETA a Ledjan MALAJ, 2015. Burden of Chemotherapy-Induced Neuropathy in School aged children. *Academic Journal of Business, Administration, Law* [online]. 1(3), 96-101. ISSN 24103918.
- SMITH, Ellen M. Lavoie, Susan L. BECK a Jeffrey COHEN, 2008. The Total Neuropathy Score: A Tool for Measuring Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Oncology Nursing Forum* [online]. 35(1), 96-102. DOI: 10.1188/08.ONF.96-102. ISSN 0190535X.
- SMITH, Ellen M. Lavoie, Lang LI, Raymond J. HUTCHINSON, Richard HO, W. Bryan BURNETTE, Elizabeth WELLS, Celia BRIDGES a Jamie RENBARGER, 2013. Measuring Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Nursing* [online]. 36(5), E49-E60. DOI: 10.1097/NCC.0b013e318299ad23. ISSN 0162-220x. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>
- SMITH, Ellen M. Lavoie, Lang LI, ChienWei CHIANG et al., 2015. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 20(1), 37-46. DOI: 10.1111/jns.12114. ISSN 10859489. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jns.12114>
- ŠTĚRBA, Jaroslav, 2011. Úvod do problematiky dětské onkologie. In: *Dětská onkologie: Obecná onkologie a podpůrná péče* [online]. Lékařská fakulta Masarykovy univerzity. Dostupné z: <http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-onkologie/index.php?pg=obecna-onkologie--uvod>

- STUBBLEFIELD, Michael D., Kathryn H. SCHMITZ a Kirsten K. NESS, 2013. Physical Functioning and Rehabilitation for the Cancer Survivor. *Seminars in Oncology* [online]. 40(6), 784-795. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.008. ISSN 00937754. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093775413001668>
- The Stoplight Program: For Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia, 2014. In: *Children's Minnesota* [online]. Minnesota: Children's Hospitals and Clinics of Minnesota. Dostupné také z: <https://www.childrensmn.org/downloads/2015/11/carespecialties.cancerblood.stoplightprogram.pdf>
- TOOPCHIZADEH, Vahideh, Mohammad BARZEGAR, Azim REZAMAND a Abbasali FEIZ, 2009. Electrophysiological consequences of vincristine contained chemotherapy in children: A cohort study. *Journal of Pediatric Neurology* [online]. 7(4), 351-356 [cit. 2016-11-19]. ISSN 13042580.
- VAN BRUSSEL, M, T TAKKEN, A LUCIA, J VAN DER NET a P J M HELDERS, 2005. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* [online]. 19(1), 13-17. DOI: 10.1038/sj.leu.2403547. ISSN 08876924.
- VARNI, James W., 2014. Scaling and Scoring of the PedsQL. In: *Pediatric Quality of Life Inventory* [online]. 14. Lyon: Mapi Research Trust, s. 1-130. Dostupné z: <http://www.pedsqol.org/PedsQL-Scoring.pdf>
- VARNI, James W., Tasha M. BURWINKLE, Ernest R. KATZ, Kathy MEESKE a Paige DICKINSON, 2002. The PedsQL™ in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer* [online]. 94(7), 2090-2106. DOI: 10.1002/cncr.10428. ISSN 0008543x. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.10428>
- VERSTAPPEN, C.C.P., J.J. HEIMANS, B. KIBURG, T.J. POSTMA, P.C. HUIJGENS, S. KOEPPEN, M.E. SCHEULEN a D. STRUMBERG, 2005. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* [online]. 64(6), 1076-1077. ISSN 00283878.
- VYHLÍDAL, Tomáš, Ondřej JEŠINA a kol., 2014. Pohybové aktivity v dětské onkologii. 1. vyd. Olomouc [i.e. Praha]: Powerprint. ISBN 978-80-87994-21-4.
- WARD, Elizabeth, Carol DESANTIS, Anthony ROBBINS, Betsy KOHLER a Ahmedin JEMAL, 2014. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 64(2), 83-103. DOI: 10.3322/caac.21219. ISSN 00079235. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21219>
- Wong-Baker FACES Foundation [online], 2016. [cit. 2017-03-22]. Dostupné z: <http://wongbakerfaces.org/>

WRIGHT, M.J., J.M. HALTON, R.F. MARTIN a R.D. BARR, 1998. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* [online]. 31(2), 86-90. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199808)31:286::AID-MPO73.0.CO;2-V. ISSN 00981532.

WRIGHT, M.J., R.D. BARR, S.E. HANNA a J.M. HALTON, 2003. Maintenance of ankle range of motion in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Physical Therapy* [online]. 15(3), 146-152. DOI: 10.1097/01.PEP.0000083122.74062.1B. ISSN 08985669.

YOON, J.H., M.M. KWON, H.J. PARK, S.Y. PARK, K.Y. LIM, J. JOO a B.K. PARK, 2014. A study of docetaxel and irinotecan in children and young adults with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors. *BMC Cancer* [online]. 14, 622. DOI: 10.1186/1471-2407-14-622. ISSN 14712407.

ZWERDLING, T., M. KRAILO, P. MONTELEONE et al., 2006. Phase II investigation of docetaxel in pediatric patients with recurrent solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* [online]. 106(8), 1821-8. ISSN 0008543X.
Dostupné z: Wiley Online Library

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Typy senzitivních poruch u polyneuropatií.....	15
Obrázek 2. Wonk-Baker FACES Pain Rating Scale	36
Obrázek 3. Visual Analog Scale	37
Obrázek 4. Vyplněný formulář ped-mTNS podle výsledků vyšetření pacienta	46

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Klasifikace periferních nervových vláken	14
Tabulka 2. Klinická manifestace CIPN v závislosti na věku.....	20
Tabulka 3. Přehled chemoterapeutik vyvolávajících polyneuropati.....	27
Tabulka 4. Klinické škálovací systémy pro hodnocení neuropatie CTCAE verze 4.03 a Modified Balis Paediatric Scale.....	30
Tabulka 5. Komponenty ped-mTNS testu	31
Tabulka 6. Skórovací stupnice ped-mTNS	32
Tabulka 7. Skórovací stupnice TNS-PV	34

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1: Překlad formuláře ped-mTNS testu.....	67
Příloha č. 2: Překlad popisu testování ped-mTNS	68

PŘÍLOHY

Příloha č. 1: Překlad formuláře ped-mTNS testu

Ped-mTNS (Pediatric-modified total neuropathyscale)	
Dotazník:	Klinické vyšetření:
Senzitivní symptomy: ___ (zapište nejhorší skóre ze tří vjemů) „Cítíte na nějakých částech těla brnění (svrbění), otupělost (necitlivost) nebo bolest?“ ___brnění ___otupělost ___bolest (pro každé zapište číslo ze škály)	Čítí jemného dotyku: ___ 0 Normální 1 Snížené na prstech u ruky/nohy 2 Snížené až po zápěstí /kotník 3 Snížené až po loket/koleno 4 Snížené až po oblast nad loktem/kolenem
Pokud ano, „Kde se lokalizují tyto pocity?“ 0 Nikde 1 Symptomy omezeny na prsty rukou či nohou 2 Symptomy přítomny až ke kotníku či zápěstí 3 Symptomy rozšířeny až ke kolenu či lokti 4 Symptomy rozšířeny nad kolena či kotníky	Čítí bolesti: ___ 0 Normální 1 Snížené na prstech u ruky/nohy 2 Snížené až po zápěstí /kotník 3 Snížené až po loket/koleno 4 Snížené až po oblast nad loktem/kolenem
Motorické symptomy: ___ (zapište nejhorší skóre ze tří otázek) „Máte potíže se zapínáním knoflíků či zipu?“ ___ „Máte potíže s chůzí, např. časté klopýtání?“ ___ „Máte problémy s chůzí do schodů či ze schodů?“ ___ Pokud ano, „Je to..... (vyber jednu z možností)“ 0 Bez obtíží 1 Trochu obtížné 2 Středně obtížné 3 Potřebuji pomoc 4 Vůbec to nevládnou	Vibrační čítí: ___ 0 Normální 1 Snížené na prstech u ruky/nohy 2 Snížené až po zápěstí /kotník 3 Snížené až po loket/koleno 4 Snížené až po oblast nad loktem/kolenem
Autonomní symptomy: ___ (zapište nejhorší skóre ze dvou otázek) „Točí se vám hlava nebo máte pocit závratě, když vstáváte z postele?“ ___ „Cítíte ruce nebo nohy teplejší nebo studenější než normálně?“ ___ 0 Nikdy 1 Málokdy 2 Občas 3 Hodně 4 Téměř vždy	Svalová síla: ___ (nejhorší skóre) <i>Hodnoty svalového testu (dle Jandy) P / L :</i> EXT palce u nohy ___/___ DF hlezna ___/___ ABD prstu ___/___ EXT zápěstí ___/___ 0 Normální (Janda 5) 1 Lehká slabost (Janda 4) 2 Střední slabost (Janda 3) 3 Těžká slabost (Janda 2) 4 Ochrnutí (Janda 1-0)
	Hluboké šlachové reflexy: ___ (reflex Achillovy šlachy, patelární reflex) 0 Normální 1 Snížený r. Achillovy šlachy 2 Vyhaslý r. Achillovy šlachy, patelární normální 3 Vyhaslý r. Achillovy šlachy, patelární snížený 4 Oba reflexy vyhaslé
	Celkové skóre: _____ / 32

Příloha č. 2: Překlad popisu testování ped-mTNS

Popis testování

Jemné dotykové čítí

- vyšetřováno při zavřených očích pacienta pomocí *Semmes-Weinsteinova monofilamenta*
- nejdříve vyšetřovat čítí na prstech nohou a rukou a poté postupovat na proximálnější segmenty (zápěstí/kotník, loket/koleno)
 - u prstů ruky bylo testování prováděno na koncovém bříšku ukazováčku pravé i levé ruky
 - u prstů nohy byl jemný dotyk testován na bříšku obou palců
- stimul byl na každém místě opakován 3x a vyšetřovaný dostal pokyn ozvat se vždy, když stimul ucítí

Vnímání bolesti

- vyšetřování prováděno při zavřených očích pacienta pomocí nástroje *Medipin*
- nejdříve demonstrován na předloktí a poté bylo zahájeno testování na distálních částech končetin (palmárně bříška prstů u ruky, plantárně bříška prstů u nohy) a postupovalo se proximálně (dlaň ruky/chodidlo, předloktí/bérec...)
- na každé končetině dán stimul 4x s náhodným střídáním ostrého a tupého konce nástroje a pacient byl instruován k rozlišení těchto dvou podnětů
- test byl vyhodnocen jako abnormální, pokud dítě určilo i pouze jeden stimulus nesprávně

Vibrační čítí

- hodnocen pomocí ručního *Biothesiometru* s vibrací 100 Hz
- napětí bylo zpočátku nulové a postupně se zvyšovalo, dokud dítě neudalo, že vibrační stimulus cítí
- vyšetřováno na distální plantární ploše palce u nohy a distálním bříšku prostředníčku u ruky, poté na mediálním malleolu/ radiálním zápěstí a mediálním koleni/ mediálním loktu

pozn.: navrhuji místo toho využít ladičku - Gilchrist zvažovala její použití v pilotní studii (2009), ale nakonec dala přednost Biothesiometru. Ladička se také používá se k vyšetření vibrací v TNS-PV testu.

- *ladička byla nasměřována kolmo k testovanému místu a pacient byl vyzván, aby zahlásil, jakmile přestane vibrace cítit - tento moment byl označený za práh vibrací*
- *normální hodnoty pro práh vibrací vyšetřovaný ladičkou byly určeny na 7,5 (5-11let) a 7,4 (12-18 let) pro prsty u rukou a 7,4 (5-11 let) a 7,0 (12-18 let) na prstech u nohou*

Svalová síla

- vyšetřována extenze palce u nohy, dorzální flexe v kotníku, abdukce prstů u ruky a extenze zápěstí
- použit manuální svalový test dle Medical Research Council guidelines (MRC), který u nás odpovídá svalovému testu dle Jandy

Hluboké šlachové reflexy

- testováno v poloze vsedě s dolními končetinami volně visícími
- vyšetřován reflex Achillovy šlachy a patelární reflex
- pokud se reflex nepodaří vyvolat je použit Jendrassic manévr
- hodnoceno dle American Academy of Neurology
(2+ normální reflex, 1+snížený reflex, 0 vyhaslý reflex)