

## Úloha 1

**Autor: Jozef Polaček**

**Překlad: Josef Hoang**

Tvoji babičce přišel poštou balíček. Když ho otevřela, byla v něm malá krabička v nápisem „FOBT test“. Nevěděla, k čemu to je, tak oslovila tebe, když umíš používat internet. Na internetu jsi zjistil/a, že stejný test poslali 20 tisícům lidem nad 50 let po celém Česku. Tvoje babička si test udělala a s výsledkem šla k praktickému lékaři.

### **1. Na co se používá FOB test? (1b)**

#### **Jaká onemocnění se díky němu dají diagnostikovat? (2b – 0,5b za onemocnění)**

Lékař viděl na testu dvě čáky a oznámil babičce, že má pozitivní výsledek. Na chvíli si pohovořili.

Dialog:

Lékař – Jak se cítíte?

Babička – Ale víte co, celkem dobře, jen se cítím unavená a nevládzem.

Lékař – Jak dlouho se takto cítíte?

Babička – Přibližně půl roku.

Lékař – Máte dostatek pohybu?

Babička – Ano, každý den chodím na procházky a pracuju na zahrádce. Ale už je toho méně, protože jak říkám, nevládzem.

Lékař – Berete léky na ředění krve?

Babička – Ne, neberu. A neberu ani žádné jiné léky.

Lékař – Zhubla jste za poslední rok? Pokud ano, bylo to záměrně?

Babička – Ano, zhubla jsem asi 5 kilo jen tak. Přitom jím stále to stejné.

Lékař – Nevšimla jste si sklonu k průjmům nebo zácpě, případně krve ve stolici?

Babička – Krev ve stolici nemám. No někdy mám průjem. Někdy i šestkrát za den. A někdy se mi stane, že mám pocit, že musím jít na velkou, ale nic ze mě nevyjde.

Lékař – Existuje nějaké jídlo, po kterém máte vždy průjem?

Babička – Nevšimla jsem si ničeho konkrétního.

Lékař – A břicho vás nebolí?

Babička – Ano, často mě bolí vlevo dole.

Lékař – Děkuji. Nemám víc otázek. Odeberu vám krev a přejdeme na fyzikální vyšetření.

### **2. Ktoré informácie vzbudili v lekárovi nervozitu? (4 informácie) (2b – 0,5b za každú informáciu)**

Lékař pacientku vyšetřil. Všiml si, že je bledá a oblečení je jí velké. Má bledé spojivky, ale zrak má v pořádku. Na srdci má šelest, ale o tom ví a zatím to není tak vážné, aby potřebovala léčbu. Dýchání je bez patologického nálezu. Břicho je prohmatné, palpačně bolestivé v levém dolním kvadrantu a bez hmatatelné rezistence. Peristaltika střeva je zachovaná. Provedl vyšetření per rectum, ale na dosah prstu nenahmatal nic kromě stolice.

Po vyšetření pacientku objednal na vyšetření.

### **3. Na jaké vyšetření objednal lékař pacientku? (2b)**

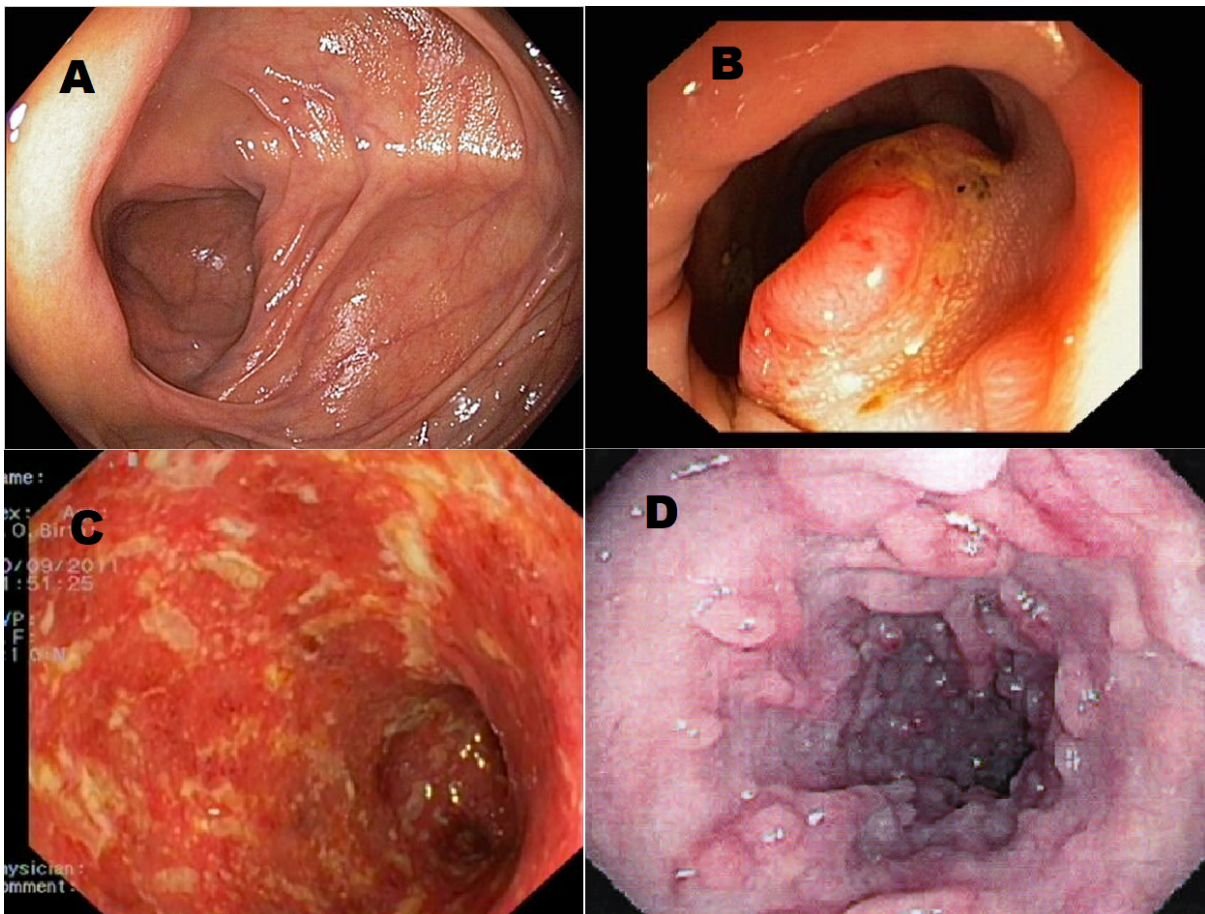
Na vyšetření objevil lékař polyp v rektu, který je zobrazený na jednom z obrázků níže. Tento polyp může být adenom nebo karcinom.

**4. Přiřaďte název onemocnění ke každému písmeny na obrázku:**

1. Crohnova choroba
  2. Adenom nebo karcinom
  3. Ulcerózní kolitida
  4. Fyziologická sliznice tlustého střeva.
- (2b – 0,5b za každé priradenie obrázku k chorobe)

**Jaké dva úkony musí provést lékař během vyšetření, když najde polyp? (2b – 1b za správný úkon)**

**Jaký je rozdíl mezi adenomem a karcinomem? (1b)**



Lékař vykonal dva úkony z předcházející otázky a přišly mu výsledky. Zjistil, že polyp je adenokarcinom. Během vyšetření nebylo možné polyp odstranit.

Proto byla indikována chirurgická léčba na jeho odstranění. Předtím je ale nutné určit jeho stádium a odebrat krev na určení hladiny nádorového markeru kolorektálního karcinomu v krvi. Tato hladina se porovnává s hladinou po operaci a pokud se nádor podařilo odstranit, měla by hladina po pár týdnech až měsících klesnout.

5. Podle čeho se určuje stádium nádoru ? (2b)

Na určení stádia tumoru se mohou použít různé zobrazovací metody.

Přiřadte zobrazovací metodu ke každému obrázku:

1. Endorektální ultrazvuk

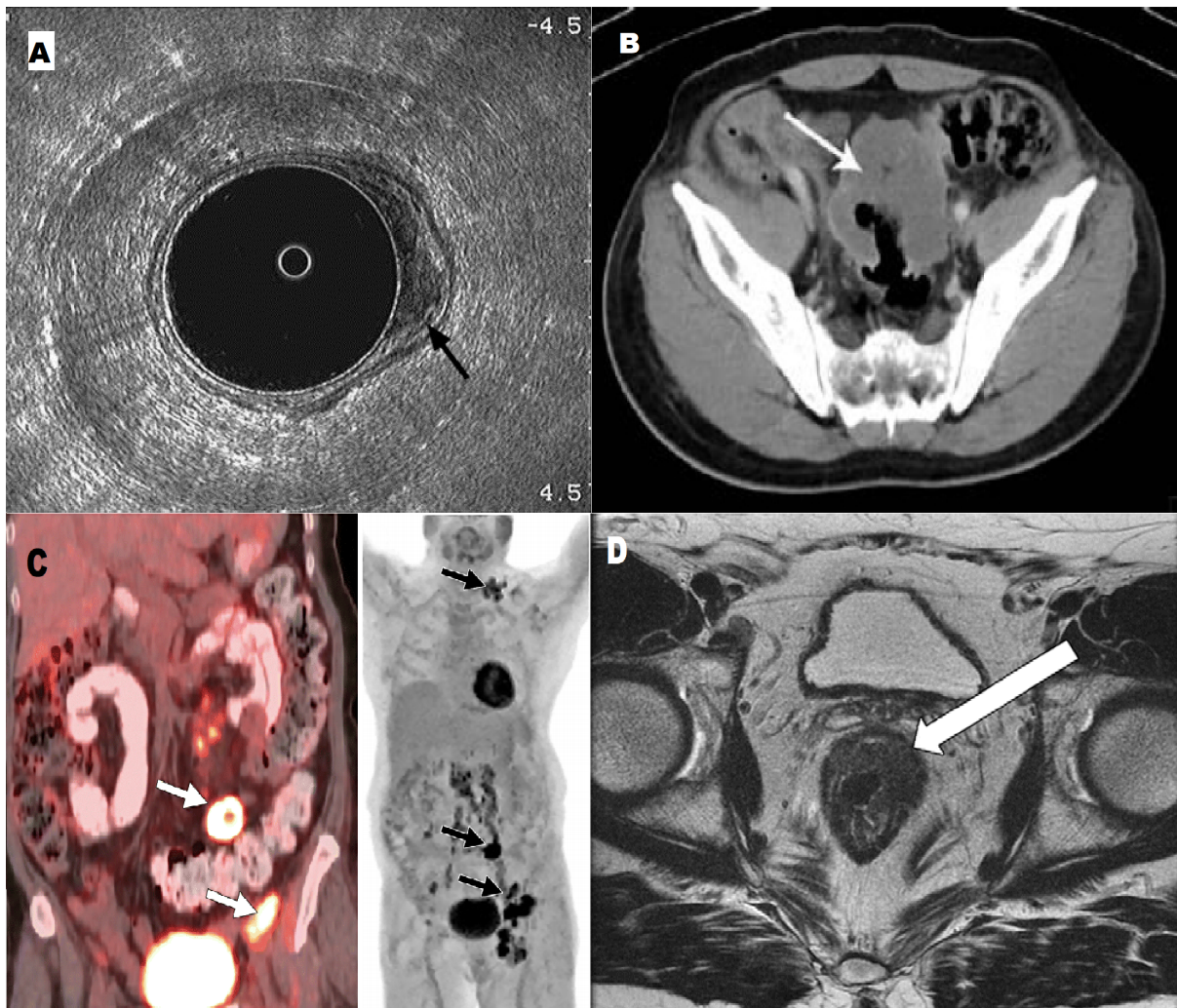
2. PET/CT

3. MRI

4. CT

(2b – 0,5b za každé priradenie obrázku k zobrazovacej metóde)

Jak se nazývá marker kolorektálního karcinomu ? (1b)



Pacientka absolvovala všechna vyšetření, aby bylo možné určit stádium nádoru. Její nádor je ve stádiu III B. Pro toto stádium je nejvhodnější management neoadjuvantní chemoterapie a radioterapie, chirurgické odstranění nádoru a adjuvantní chemoterapie.

6. Jaký je rozdíl mezi adjuvantní a neoadjuvantní léčbou ? (0,5b)

Jak se nazývá léčba pacientů, u kterých nádor nereaguje na léčbu a cílem je zlepšit kvalitu života pacienta? (1b)

Díky náhodně doručenému FOT testu byl diagnostikován nádor ještě v časném stádiu a bylo možné jej včas odstranit. Kdyby tento test pacientka nedostala, tak by byl nádor pravděpodobně diagnostikován až v pokročilém stádiu, kdy by už pacientku nebylo možné operovat.

Na Slovensku funguje screening rakoviny tlustého střeva a konečníku. Je důležité, aby o něm lidé věděli a aktivně se do něho zapojili.

Slovensko je 2. na světě v incidenci tohoto nádorového onemocnění a je to zároveň 2. nejčastější nádorové onemocnění u mužů a 3. nejčastější u žen.

Screening napomáhá včasné diagnostice a tím pádem i včasnému řešení onemocnění ještě předtím, než se dostane do pokročilého stádia.

**7. Které dvě screeningové metody se používají na Slovensku? (1b – 0,5b za screeningovou metodu)**

**Kdo je cílovou skupinou screeningu? (0,5b)**

Všem, kteří se dostali až sem, děkujeme za snahu a čas.

## Chronická myeloidní leukémie

**Autor: Veronika Jelínková**

**Překlad: Josef Hoang**

Po preventivní prohlídce u svého praktického lékaře dostala paní Eva žádanku na hematologii, kde jí byla odebrána krev. Podle subjektivně popisovaných obtíží pociťuje v poslední době výrazkou únavu a nadměrné pocení. Od posledního lékařského vyšetření před 3 měsíci zhubla přibližně 7 kilogramů, momentálně měří 165 centimetrů a váží 59 kilogramů. Na dotaz ohledně změny stravovacích návyků s jistotou tvrdí, že žádným způsobem své stravování nezměnila, ale často pociťuje nadměrný pocit plnosti po jídle, který je doprovázen bolestí vlevo pod žebry. V žádance bylo praktickým lékařem zaznamenáno, že na pohmat byla cítit značná splenomegalie a mírná hepatomegalie. Po příchodu do ambulance se hematoložka zeptala pacientky na aktuální stav obtíží. Paní Eva přiznala, že výše popsané problémy pociťuje stále intenzivněji a také dodala, že mívá často pocit zvýšené teploty. Přímo v ambulanci jí byla naměřena tělesná teplota 37,8 °C. Na dolní končetině pacientky byly taktéž viditelné drobné petechie.

Výsledky jejích krevních testů byly následovné (pro jednoduchost jsou uvedeny jen ty, které mají význam pro řešení kazuistiky):

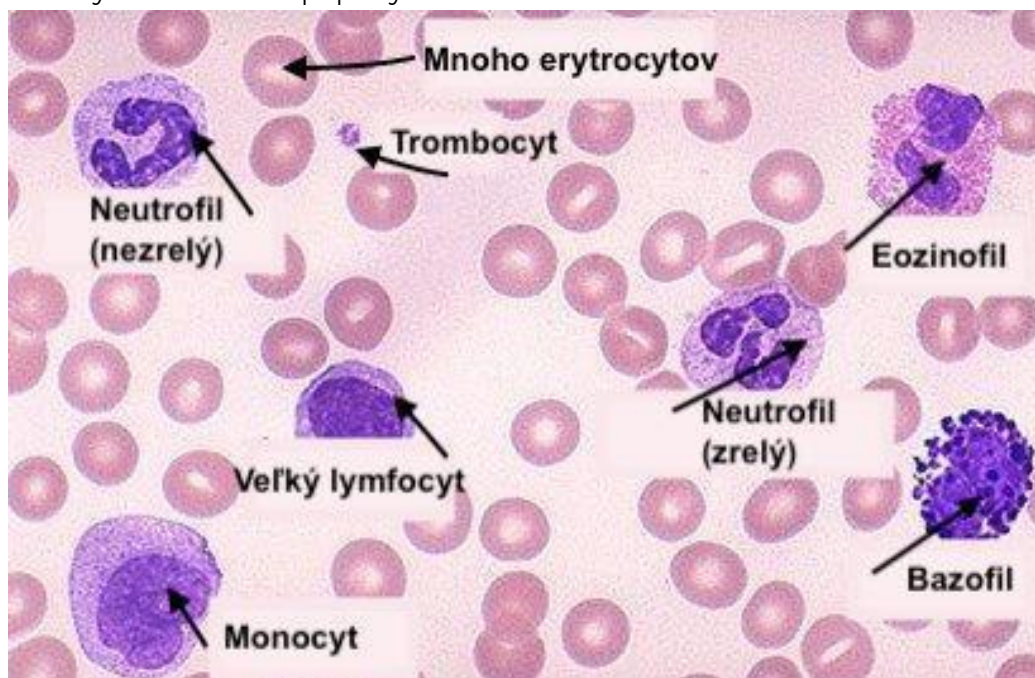
- WBC  $228,9 \times 10^9 / L$
- PLT  $90 \times 10^9 / L$
- BASO% 21 %
- RBC  $3,7 \times 10^{12} / L$
- HGB 130 g/l
- RDW 12,5%

Tento krevní obraz byl pro hematoložku alarmující, především ale množstvím leukocytů.

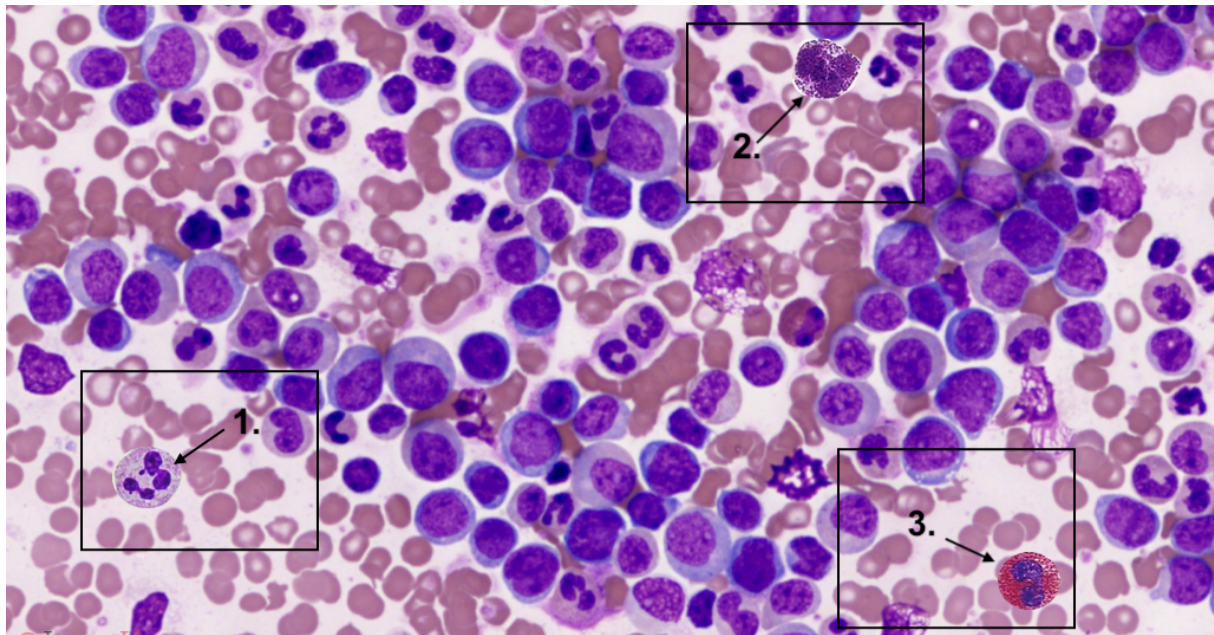
**1. Popište, jaké druhy bílých krvinek existují. Jaké mají procentuální zastoupení v krvi zdravého jedince? Stručně popište funkci každého vyjmenovaného leukocytu. (Celkem 3b, za každou otázku 1b)**

Pro přesnost diagnózy je velmi důležitý diferenciální počet bílých krvinek.

Vzorový krevní nátěr s popisky:



Krevní nátěr paní Evy:



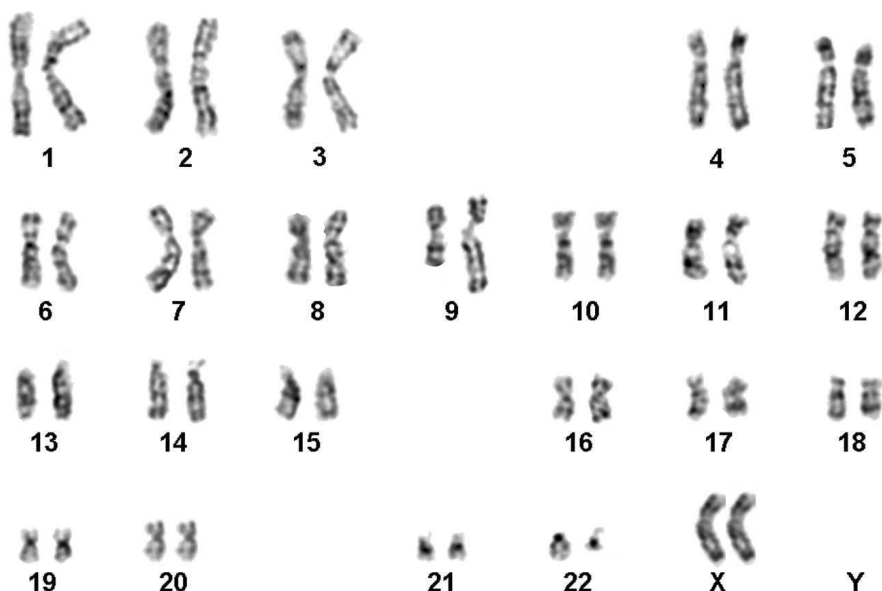
**2. Pojmenujte leukocyty označené čísly 1, 2 a 3. (Celkem 3b, za každou správnou odpověď 1b)**

Krevní nátěr z periferní krve pacientky Evy vykazuje také leukocytózu, která je způsobená zejména zvýšeným počtem neutrofilů v různých stádiích zralosti – především myelocytů, myeloblastů a segmentovaných neutrofilů. Procentuální zastoupení blastů je 12 %. Taktéž je zřetelný zvýšený počet bazofilů a eosinofilů. Pro potvrzení diagnózy byla odeslána biopsie kostní dřeně na patologické oddělení. Na základě všech těchto výsledků tedy lékařka konstatovala, že se pravděpodobně jedná o formu myeloidní leukémie a doporučila paní Evu na onkologické oddělení.

**3. Jednoduše vysvětlete, co znamená myeloidní buněčná linie. (1b)**

Aby mohla být nasazena nejefektivnější léčba, je nutné, aby na onkologickém oddělení zjistili, jakým typem myeloidní leukémie paní Eva trpí, a tak byl odebrán vzorek krve a odeslán na molekulární diagnostiku.

Karyotyp pacientky vypadal následovně:



Na základě této analýzy cytogenetik konstatoval, že na karyotypu lze jasně vidět reciprokou translokaci mezi dlouhými raménky dvou chromozomů.

**4. Pokuste se určit, o jaké chromozomy se jedná. (1b)**

Chromozom, který byl vytvořen výše uvedenou translokací, se nazývá Philadelphský chromozom. Na tomto derivovaném chromozomu je vytvořen fúzní gen BCR-ABL1.

**5. Zjistěte, co za běžných okolností kóduje gen BCR, gén ABL a co produkuje výsledný fúzní gen BCR-ABL1. (Celkem 3b, 1b za objasnění funkce BCR, 1b za objasnění funkce ABL, 1b za objasnění funkce fúzního genu)**

Na základě těchto nových poznatků byla paní Evě diagnostikována chronická myeloidní leukémie.

**6. Jeden z prognostických nástrojů je tzv. EUTOS long term survival score. Jaké parametry toto skóre zvažuje? (1b)**

**7. Pokud víte, že slezina naší pacientky je zvětšená o 4 cm pod hranici žeber, vypočítejte EUTOS skóre pro paní Evu. (1b)**

Vzhledem k závažnosti situace začala paní Eva okamžitě s léčbou.

**8. Jakou léčbu byste naší pacientce předepsali? Vyjmenujte alespoň dva možné farmaceutické léky. (Celkem 2b, za každý správný lék 1b)**

Jak vzniká nádor  
autor: Josef Hoang

Nádory, rakovina, tumor a spoustu jiných často používaných slov. Všechno toto jsou pojmy týkající se skupiny onemocnění čítající přes stovku různých nemocí. Všechny mají ale cosi společného – jedna buňka v těle začne dělat, co nemá, nebo naopak přestane dělat, co má a působí problémy nejen ve svém těsném okolí, ale často i v celém těle. V této úloze se podíváme zblízka na to, jak dojde ke vzniku nádorových buněk a rakoviny.

### 1. Doplňte mezery v textu (2 body – 0,25 bodu za každý pojem)

Ve zdravém lidském těle máme přibližně ..... (počet) buněk. Všechny tyto buňky mají přesně určeno, jak mají vypadat, kde se mají nacházet a co za funkci by měly vykonávat. Aby to ale nepřehnal a nebyly moc velké, nebo aby se nemnožily příliš rychle a nebylo jich najednou moc, vyvinuly se regulační mechanismy, které buňky výrazně omezují a udržují pod kontrolou. Mezi ty nejvýznamnější patří ..... (buňka má omezený počet dělení, které může podstoupit, než se něco pokazí), ..... (nutnost držet se podkladu nebo jiné vrstvy buněk), ..... (buňka roste jen do té doby, dokud se nedotkne sousedních buněk) nebo závislost na určitých molekulách v okolí. Všechno toto je pevně stanoveno a zakódováno v genomu každé buňky.

Někdy ale dojde k chybě v genetickém kódu, ať už chybou v replikaci nebo transkripci vykonávané buňkou samotnou, nebo působením škodlivých faktorů, kterým říkáme ..... Nejčastěji jde o vliv ..... (třeba při přehnaném opalování), ..... (které k nám mimo jiné přichází z kosmu a nadměrně se mu vystavujeme během letů letadlem), nebo o ..... (jako jsou PCB nebo DDT a další). Jejich následkem dochází ke vzniku změn v genetické informaci, kterým říkáme mutace.

### 2.

Přestože vznikají mutace v buňkách těla, nemusí se vždycky projevit. Každá buňka má připraveny četné mechanismy, které kontrolují vznikající DNA a ihned opravují každou chybu, kterou najdou. Buňka využívá různé mechanismy podle toho, jestli se jedná o poškození jednoho ze dvou vláken DNA (anglicky single strand damage, zkratka SSD), nebo o poškození obou vláken, což jsou nejčastěji zlomy (double strand breakage – DSB)

**V tabulce níže najdete mechanismy, kterými buňky disponují – několika slovy popište, jak tyto mechanismy fungují a kterého typu poškození se týkají, jestli jednovláknového, nebo dvouvláknového.** (3 body – 0,25 b. za každé pole)

Název mechanismu	Typ poškození (SSD nebo DSB)	Jak funguje
Bázová excizní reparace (BER)		
Nehomologní spojení konců (NHEJ)		
Mismatch repair (MMR)		



Single-strand annealing (SSA)		
Homologní rekombinace (HR)		
Nukleotidová excizní reparace (NER)		

Buňka může mít mechanismů kolik jen chce, ale ne všechno se dá zachytit a přece jen sem tam nějaká chybka zůstane trvale. To ovšem nemusí nutně znamenat problém – drtivá většina naší DNA není nikterak důležitá, takže chyby v takové části nelze nijak poznat. Horší to je, když se pokazí nějaká funkční část. A nejhorší chyby jsou ty, které zasahují místa odpovědná za růst a dělení – právě ty totiž způsobují nádory.

### 3a.

Pokud dojde k poškození části týkající se růstu, dojde k tzv. transformaci buňky na nádorovou a buňka začne nekontrolovaně růst a dělit se. Najde si způsoby, jak obejít kontrolní mechanismy (třeba ty z části 1). Obecně se dají příčiny vzniku nádorů rozdělit do tří skupin:

- **nadměrná aktivace protoonkogenu** – Máme gen, který za normálních okolností zajišťuje růst nebo dělení v rámci mezí. Pokud ale dojde ke zlomům v chromozomech nebo translokacím, může se takový gen dostat do míst, kde vůbec nemá co dělat. Pokud se navíc dostane do oblasti s vysokou expresí, podnítlí nadměrný růst buňky, což vede ke vzniku nádoru.
- **ztráta aktivity tumor supresorového genu** – toto se týká souboru genů, které omezují růst a dělení buňky a udržují její život v rozumných mezích. Pokud z nějakého důvodu tyto geny přestanou fungovat, nebude co by bránilo buňkám růst a dělit se (a pokud tu možnost dostanou, tak ji využijí).
- **porucha mechanismů DNA reparace** – Pokud vyřadíme z provozu geny, které udržují DNA nepoškozené a opravují chyby, v buňce se postupně nasčítají mutace a časem se buňka přemění na nádorovou. Dost často se k tomu přidá i jeden z předchozích mechanismů, ale přesto se tato skupina vyčleňuje zvlášť.

V předchozí sérii jsme se bavili o typech dědičnosti různých onemocnění. Zde konkrétně se uplatňuje dědičnost autozomálně dominantní (AD) a autozomálně recesivní (AR), zřídka i jejich X-vázané alternativy. **Přiřadte správný typ dědičnosti jednotlivým příčinám vzniku nádorů a vysvětlete, proč zrovna do této kategorie patří.** (3 body – 1 b. za každý mechanismus)

### 3b.

V tabulce níže naleznete výběr z častých druhů hereditárních nádorů (poškození DNA, které způsobují daný nádor se dědí, případně se dědí náchylnost k rozvoji takového nádoru). **Přiřadte jednotlivé mechanismy vzniku nádoru k těmto nemocem.** (2 body – 0,25 b. za pole)

Ataxia telangiectasia	
-----------------------	--

Chronická myeloidní leukémie	
Wilmsův tumor	
Fanconiho anémie	
Familiární retinoblastom	
Mnohočetná endokrinní adenomatóza 2. typu	
Neurofibromatóza 1. typu (morbus von Recklinghausen)	
Li–Fraumeni syndrom	

### 3c.

Jedna z nemocí v tabulce výše má zvláštní typ dědičnosti: ačkoli odpovídající mechanismus vzniku nádoru je dědičný AR, výskyt takové nemoci v rodině odpovídá jiné dědičnosti. Souvisí to s pojmem **ztráta heterozygoty** (v angličtině loss of heterozygosity).

**O jakou nemoc jde, podle jakého typu dědičnosti se chová a proč konkrétně to tak funguje?**

(1 bod)

### 4.

A proč jsou nádory nebezpečné? Nádorové buňky se zvětšují a zatlačují tak okolní buňky. Důležité ale je, že růst a dělení jsou velmi náročné buněčné funkce. Vyžadují spoustu živin a energie, aby bylo z čeho vytvořit nové orgány, membrány a molekuly. Tím pádem nádorové buňky spotřebovávají živiny určené pro ostatní tkáň. Nádor často umí i přimět okolní tkáň, aby vytvořila cévy vedoucí až k němu, aby mohl živiny čerpat přímo z krevního oběhu. Nádorové buňky se také mohou od původního shluku oddělit a vydat se někam jinam do těla (tomu říkáme, že nádor metastazuje). Když se taková buňka dostane jinam, může zabírat místo, které by vyplnily specializované buňky pro ten daný orgán. Vezměme si třeba plíce – plicní buňky umí převádět molekuly kyslíku ze vzduchu do krve a molekuly oxidu uhličitého opačným směrem, což chceme. Když se ale mezi ně dostane buňka třeba ze žaludku, která to prostě neumí, zakládá na opravdu velký problém, zhoršený tím, že se ještě začne dělit, utlačí zdravé plicní buňky a ubírá jim živiny.

A právě proto je důležité nádor včas najít. Na to jsou různé způsoby. Můžeme třeba nahmatat takovou tvrdou bulku nebo najít nějaký divný útvar na rentgenu. Také se může podezřelý útvar vyjmout a prohlédnout pod mikroskopem (tomu se říká biopsie).

Poměrně novou technikou je využívání značení glukózou a následné využití jedné ze zobrazovacích metod na neinvazivní a přesné určení místa nádoru.

Navrhněte nebo popište takovou diagnostickou metodu. **Popište, v jaké formě budete glukózu detekovat (jestli bude nějak upravená před podáním, nebo se má někam navázat v těle, apod.), jakou zobrazovací techniku k tomu využijete a na jakém principu detekce funguje (jak se zobrazuje daná forma glukózy a proč a jak podle obrazu zjistíte, kde se nádor nachází).** (2 body – 0,5 b. za formu glukózy; 0,5 b.

zobrazovací technika; 1b. princip detekce)

## 5.

Když už známe lokalizaci nádoru, můžeme přistoupit k jeho léčbě. Není to jednoduché, přece jen rakovina je zastřešující pojem pro více než stovku různých onemocnění. Na velkou část z nich ale zabírají současné prostředky. Jednou z možností je **chirurgické odstranění** nádoru (prostě se vyndá z těla ven). Druhou možností je **chemoterapie**, kdy se podávají léky zastavující růst a dělení, nebo mohou cíleně zabíjet nádorové buňky. Třetím častým způsobem je **ozařování** nádoru ionizujícím zářením, konkrétně gama zářením, které může buňkám způsobit poškození neslučitelná s další existencí. Každá z těchto metod má své přednosti a nedostatky, na které se musí myslet při využití. **Ke každé metodě zkuste napsat jednu přednost a jeden významný nedostatek.** (2 body, 6 věcí celkem – 1/3 b. za každou)

Nutno dodat, že v dnešní době se postupy kombinují – je třeba možné největší části nádoru vyjmout chirurgicky a na zbytky použít chemoterapii. U gama záření můžeme použít přístroje, které umí ozařovat z více směrů, aby se záření rozložilo a nebylo takovou zátěží, ale nádor i tak dostal dostatečnou dávku. Nebo se vyvíjejí tělu příjemnější metody ozařování, jako je protonová terapie, která efektivněji ničí nádor, zatímco méně poškozuje okolní zdravou tkáň. Také se využívá třeba imunoterapie, která stimuluje vlastní imunitní buňky, aby poškozenou tkáň zničily samy. V nejbližší době (a dost možná ani v žádné jiné) asi nebude možné vyvinout jeden zázračný univerzální lék, který by fungoval na všechny druhy rakoviny a nezpůsobil závažné poškození jinde.