

Úloha 1

Autor: Jozef Polaček

Tvojej starkej prišiel poštou balík. Otvorila ho. Bola v ňom malá krabička s názvom FOBT test. Nevedela, čo to je, tak oslovila teba, keďže vieš používať internet.

Na internete si našiel, že rovnaký test poslali 20-tisíc ľuďom nad 50 rokov po celom Slovensku. Tvoja babka si test urobila a s výsledkom išla k svojmu všeobecnému lekárovi.

1. Na čo sa používa FOB test? (0,5b)

Aké ochorenia sa vďaka nemu dajú diagnostikovať? (2b – 0,5b za ochorenie)

Lekár videl na teste 2 čiarky a oznámil starkej, že test bol pozitívny.

Lekár sa chvíľu rozprával so starkou.

Dialóg:

Lekár – Ako sa cítite?

Starká – Ale viete čo, celkom dobre, len sa cítim unavená a nevládzem.

Lekár – Ako dlho sa takto cítite?

Starká – Približne pol roka.

Lekár – Máte dostatok pohybu?

Starká – Áno, každý deň chodím na prechádzky a pracujem v záhradke. Ale už je toho menej, lebo ako hovorím, nevládzem.

Lekár – Beriete lieky na riedenie krvi?

Starká – Nie, neberiem. A neberiem ani žiadne iné lieky.

Lekár – Schudli ste za posledný rok? Ak áno, bolo to zámerne?

Starká – Áno, schudla som asi 5 kíl sama od seba. Pritom jem stále tak isto.

Lekár – Nevšimli ste si sklon k hnačkám alebo zápche, prípadne krv v stolici?

Starká – Krv v stolici nemám. No zvykne ma prehádzať. Niekedy aj šesťkrát za deň.

A niekedy sa mi stane, že mám pocit, že musím ísť na stolicu, ale nič zo mňa nevyjde.

Lekár – Existuje nejaké jedlo, po ktorom máte vždy hnačku?

Starká – Nevšimla som si nič konkrétne

Lekár – A brucho vás nebolí?

Starká – Áno, zvykne ma bolieť vľavo dole.

Lekár – Ďakujem. Nemám viac otázok. Odoberiem vám krv a prejdeme na fyzikálne vyšetrenie.

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

Lekár pacientku vyšetřil. Všimol si, že je bledá a je jej veľké oblečenie. Má bledé spojivky, ale zrak má v poriadku. Na srdci má šelest, ale o tom vie a zatiaľ to nie je také vážne, aby potrebovala liečbu. Dýchanie je bez patologického nálezu. Brucho je priehmatné, palpačne bolestivé v ľavom dolnom kvadrante a bez hmatateľnej rezistencie. Peristaltika čreva je zachovaná. Urobil vyšetřenie per rectum, ale na dosah prstu nenahmatal nič okrem stolice.

Po vyšetření pacientku objednal na vyšetřenie.

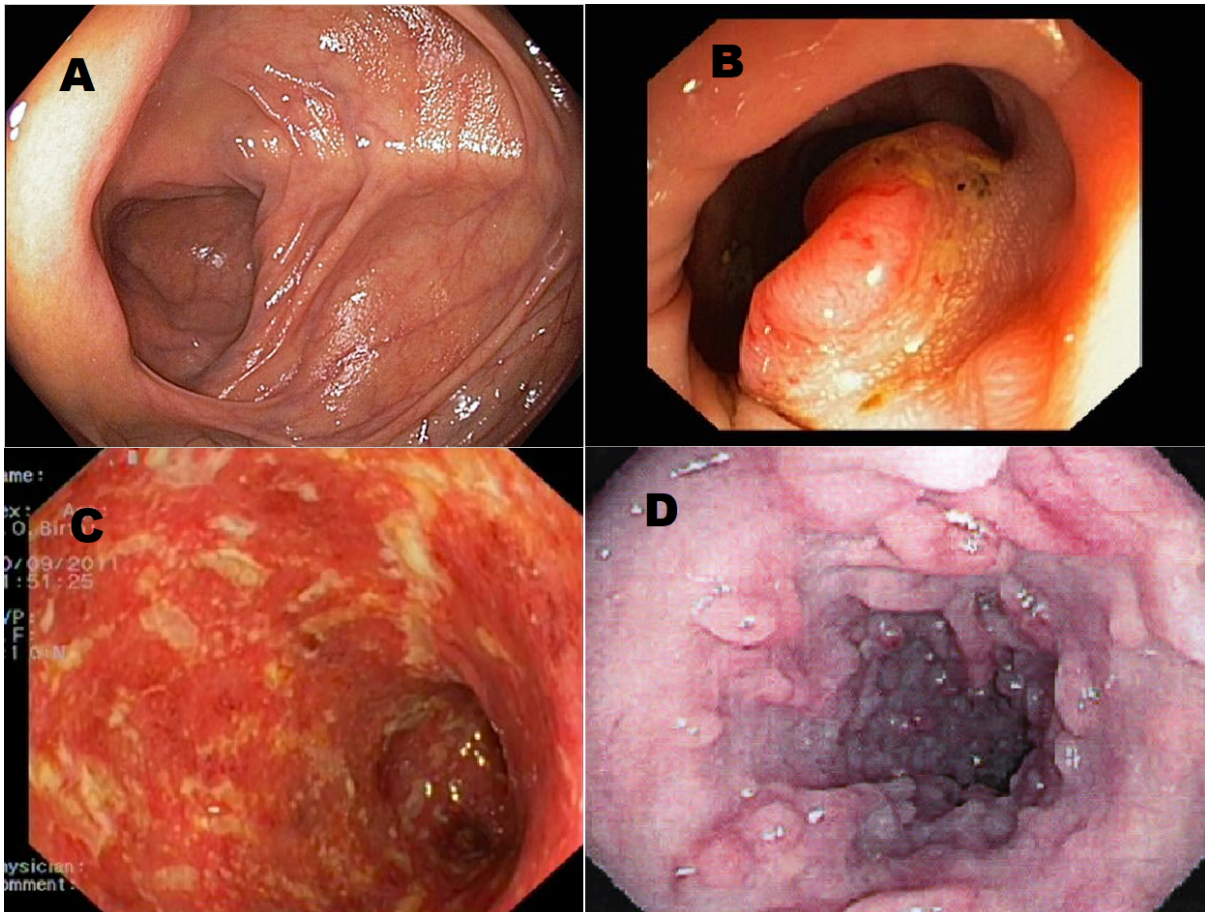
3. Na aké vyšetřenie lekár pacientku objednal? (1b)

Na vyšetrení lekár objavil polyp v rekte, ktorý je zobrazený na jednom z obrázkov nižšie. Tento polyp môže byť adenóm alebo karcinóm.

4. Priradte názov ochorenia k písmenu na obrázku: 1. Crohnova choroba, 2. Adenóm alebo karcinóm, 3. Ulcerózna kolitída, 4. Fyziologická sliznica hrubého čreva. (2b – 0,5b za každé priradenie obrázku k chorobe)

Aké dva úkony musí urobiť lekár počas vyšetrenia, ak nájde polyp? (1b – 0,5b za 1 správny úkon)

Aký je rozdiel medzi adenómom a karcinómom? (0,5b)



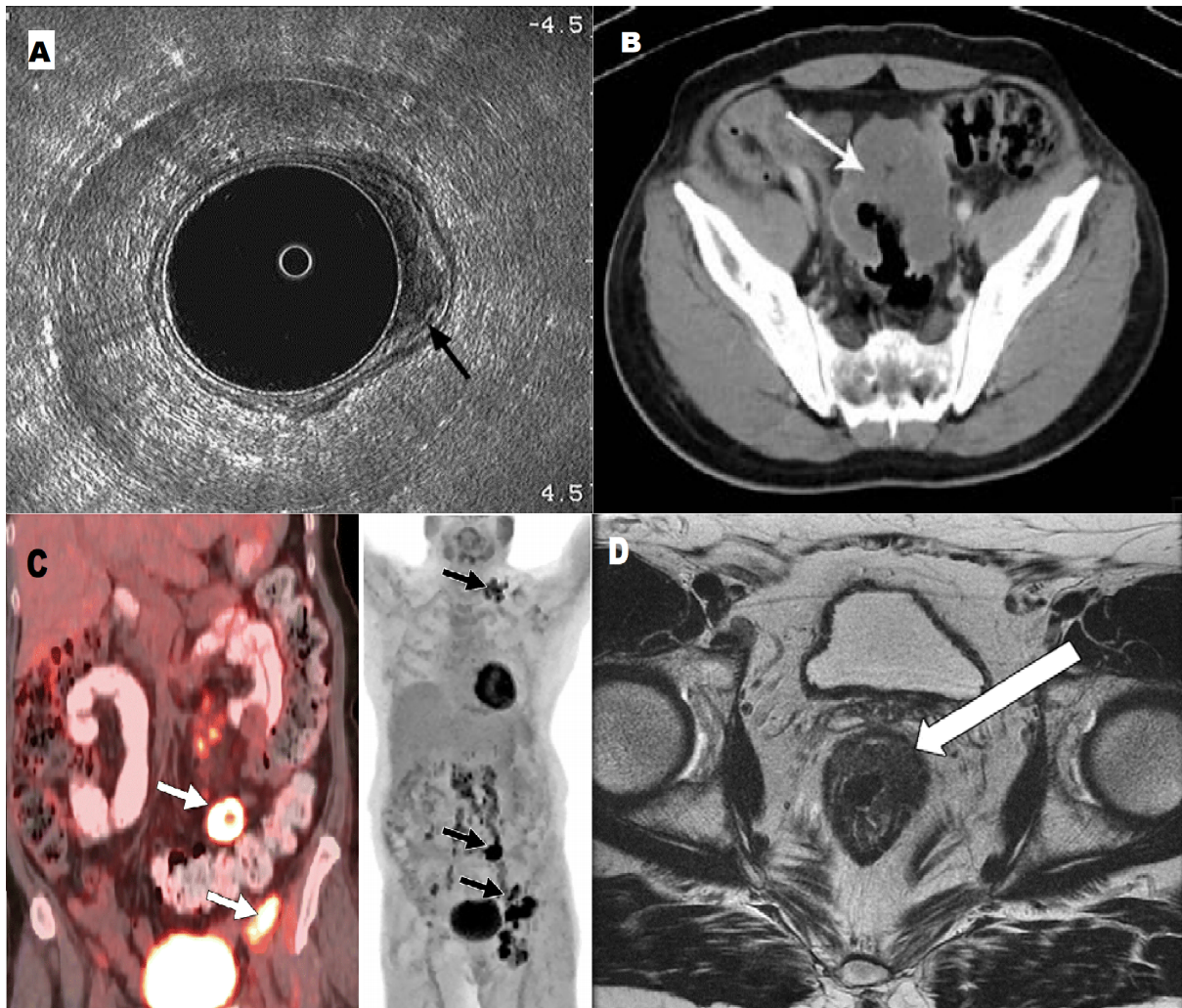
Lekár vykonal dva úkony z predchádzajúcej otázky a prišli mu výsledky. Zistil, že polyp je adenokarcinóm. Počas vyšetrenia nebolo možné polyp odstrániť. Preto bola indikovaná chirurgická liečba na jeho odstránenie. Predtým je však nutné určiť jeho štádium a odobrať krv na určenie hladiny nádorového markeru kolorektálneho karcinómu v krvi. Táto hladina sa porovnáva s hladinou po operácii a ak sa podarilo odstrániť nádor, mala by po pár týždňoch až mesiacoch klesnúť.

5. Podľa čoho sa určuje štádium nádoru ? (1b)

Na určenie štádia tumoru sa môžu použiť rôzne zobrazovacie metódy.

Priradte zobrazovaciu metódu k obrázku: 1. Endorektálny ultrazvuk, 2. PET/CT, 3. MRI, 4. CT . (2b – 0,5b za každé priradenie obrázku k zobrazovacej metóde)

Ako sa volá marker kolorektálneho karcinómu ? (0,5b)



Pacientka absolvovala všetky vyšetrenia, aby bolo možné určiť štádium nádoru. Jej nádor je v štádiu IIIB. Preto toto štádium je najvhodnejší manažment neoadjuvantná chemoterapia a rádioterapia, chirurgické odstránenie nádoru a adjuvantná chemoterapia.

6. Aký je rozdiel medzi adjuvantnou a neoadjuvantnou liečbou ? (0,5b)

Ako sa nazýva liečba pacientov, u ktorých nádor nereaguje na liečbu a cieľ je zlepšiť kvalitu života pacienta? (0,5b)

Vďaka náhodne obdržanému FOT testu bol diagnostikovaný nádor ešte v skorom štádiu a bolo možné ho včas odstrániť. Keby tento test pacientka nedostala, tak by bol nádor pravdepodobne diagnostikovaný až v pokročilom štádiu, kedy by už pacientku nebolo možné operovať.

Na Slovensku funguje screening rakoviny hrubého čreva a konečníka. Je dôležité, aby

o ňom ľudia vedeli a aktívne sa do neho zapájali.

Slovensko je 2. na svete v incidencii tohto nádorového ochorenia a je to zároveň 2. najčastejšie nádorové ochorenie u mužov a 3. najčastejšie u žien.

Screening napomáha k včasnej diagnostike a tým pádom k včasnému riešeniu ochorenia ešte predtým, ako sa dostane do pokročilého štádia.

7. Ktoré dve screeningové metódy sa používajú na Slovensku? (1b – 0,5b za screeningovú metódu)

Kto je cieľová skupina screeningu? (0,5b)

Všetkým, ktorí sa dostali až sem, sa chcem poďakovať za snahu a čas.

Úloha 2

Autor: Veronika Jelínková

Po preventívnej prehliadke u svojho všeobecného lekára dostala pani Eva odporúčanie do hematologickej ambulancie, kde jej bola odobratá krv. Podľa subjektívne popísaných ťažkostí pociťuje v poslednom čase výraznú únavu a nadmerné potenie. Od posledného lekárskeho vyšetrenia spred 3 mesiacov schudla približne 7 kilogramov, a tak momentálne pri svojich 165 centimetroch váži 59 kilogramov. Po opýtaní sa na zmenu stravovacích návykov s istotou potvrdila, že žiadnym spôsobom nezmenila svoje stravovanie, avšak často pociťuje nadmerný pocit plnosti po jedle, ktorý je sprevádzaný bolesťou vľavo pod rebrami. Vo výmennom lístku jej všeobecný lekár taktiež zaznamenal, že na pohmat cítil značnú splenomegáliu a miernu hepatomegáliu. Po príchode do ambulancie sa hematologička pýtala pacientky na aktuálny stav ťažkostí. Pani Eva priznala, že vyššie popísané problémy pociťuje čoraz intenzívnejšie a taktiež dodala, že máva často pocit zvýšenej teploty. Priamo v ambulancii jej bola nameraná teplota, 37,8C. Na dolnej končatine pacientky boli taktiež viditeľné drobné petéchie.

Výsledky jej krvných testov boli nasledovné (pre jednoduchosť sú spomenuté len tie, ktoré majú význam pre riešenie kazuistiky):

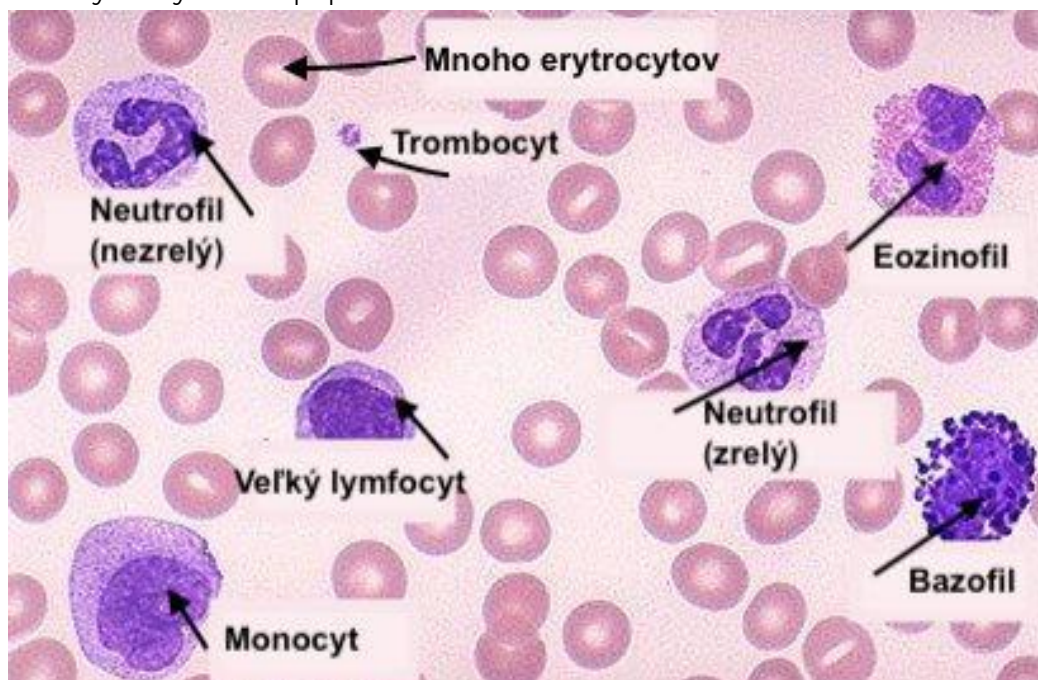
- WBC $228,9 \times 10^9/L$
- PLT $90 \times 10^9/L$
- BASO% 21%
- RBC $3,7 \times 10^{12}/L$
- HGB 130 g/l
- RDW 12,5%

Tento krvný obraz bol pre hematologičku alarmujúci, predovšetkým ale množstvo leukocytov.

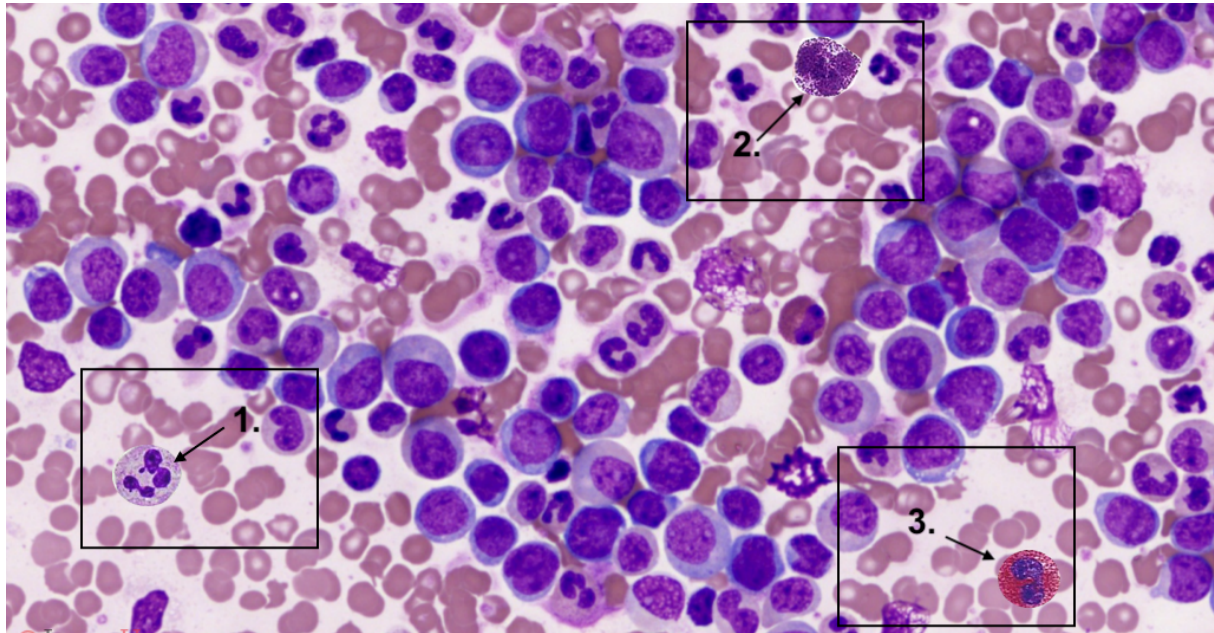
1. Popíšte, aké druhy bielych krviniek existujú. Aké majú percentuálne zastúpenie v krvi zdravého jedinca? Stručne opíšte funkciu každého vymenovaného leukocytu. (Spolu 3b, za každú otázku 1b)

Pre presnosť diagnózy je veľmi dôležitý diferenciálny počet bielych krviniek.

Vzorový krvný náter s popismi:



Krvný náter pani Evy:



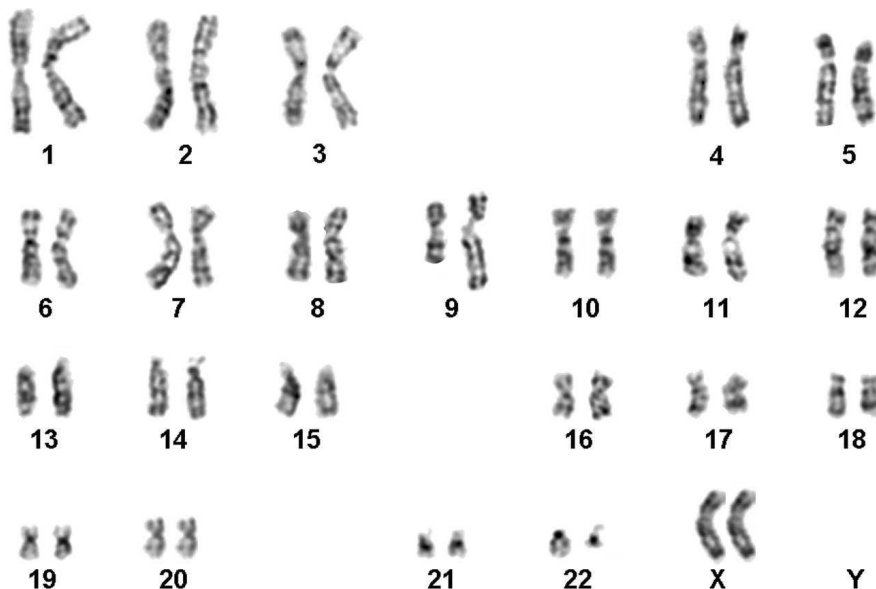
2. Pomenujte aký typ leukocytu označujú čísla 1, 2 a 3. (Spolu 3b, za každú správnu odpoveď 1b)

Krvný náter periférnej krvi pacientky Evy vykazuje taktiež leukocytózu, ktorá je spôsobená najmä zvýšeným počtom neutrofilov v rôznych štádiách zrelosti - predovšetkým myelocytov, myeloblastov a segmentovaných neutrofilov. Percentuálne zastúpenie blastov je 12%. Taktiež je jasný zvýšený počet bazofilov a eozinofilov. Pre potvrdenie diagnózy bola takisto odoslaná biopsia kostnej drene na patologické oddelenie. Na základe všetkých týchto výsledkov teda lekárka skonštatovala, že sa pravdepodobne jedná o formu myeloidnej leukémie a odporučila pani Evu na onkologické oddelenie.

3. Jednoducho vysvetlite, čo znamená myeloidná bunková línia. (1b)

Aby bola nasadená najefektívnejšia liečba je nutné, aby na onkologickom oddelení zistili akým typom myeloidnej leukémie trpí pani Eva, a tak bola krvná vzorka odoslaná na molekulárne testovanie.

Karyotyp našej pacientky vyzeral nasledovne:



Na základe tejto analýzy cytogenetik skonštatoval, že na karyotype je jasne vidno reciprokú translokáciu medzi dlhými ramienkami dvoch chromozómov.

4. Pokúste sa určiť o aké chromozómy sa jedná. (1b)

Chromozóm ktorý bol vyššie uvedenou translokáciou vytvorený sa nazýva Philadepký chromozóm. Na tomto derivovanom chromozóme je vytvorený fúzny gén BCR-ABL1.

5. Zistite, čo za bežných okolností kóduje gén BCR, gén ABL a čo produkuje výsledný fúzny gén BCR-ABL1. (Spolu 3b, 1b za objasnenie funkcie BCR, 1b za objasnenie funkcie ABL, 1b za objasnenie funkcie fúzneho génu)

Na základe týchto nových poznatkov bola pani Eve diagnostikovaná Chronická myeloidná leukémia.

6. Jeden z prognostických nástrojov je tzv. EUTOS long term survival score. Aké parametre toto skóre zvažuje? (1b)

7. Pokiaľ viete, že slezina našej pacientky je zväčšená o 4 cm pod hranicu rebier, vypočítajte EUTOS skóre pre pani Evu. (1b)

Vzhľadom na závažnosť situácie začala pani Eva okamžite liečbu.

8. Akú liečbu by ste našej pacientke predpísali? Vymenujte aspoň dve možné farmaceutické lieky. (Spolu 2b, za každý správny liek 1b)

Úloha 3

autor: Josef Hoang

Preklad: Zuzana Lukáčová

Nádory, rakovina, tumor – to sú všetko často používané pojmy týkajú sa skupiny ochorení, ktoré nájdeme v rôznych podobách. Avšak, všetky tieto podoby majú niečo spoločné – jedna bunka v tele začne robiť čo nemá, alebo prestane robiť čo má a spôsobuje problémy nielen vo svojom najbližšom okolí, ale častokrát i v celom tele. V tejto úlohe sa pozrieme zblízka na to, ako dochádza ku vzniku nádorových buniek a rakoviny.

1. Doplňte medzery v texte (2 body – 0,25 bodu za každý pojem)

V zdravom ľudskom tele máme približne (počet) buniek. Všetky tieto bunky majú presne určené, ako majú vyzerieť, kde sa majú nachádzať a čo za funkciu by mali vykonávať. Aby to ale nepreháňali a neboli buď prível'ké, alebo aby sa prírychlo nemnožili, tak si vyvinuli regulačné mechanizmy, ktoré bunky výrazne obmedzujú a kontrolujú. Medzi tie najvýznamnejšie patrí (bunka má obmedzený počet delení, ktoré môže podstúpiť, kým sa niečo pokazí), (nutnosť držať sa podkladu alebo inej vrstvy buniek), (bunka rastie len do tej doby, pokým sa nedotkne susedných buniek) alebo závislosť na určitých molekulách v okolí. Všetko toto je pevne stanovené a zakódované v genóme každej bunky.

Niekedy ale dôjde k chybe v genetickom kóde, či už chybou v replikácii alebo transkripcii vykonávaných bunkou samotnou, alebo pôsobením škodlivých faktorov, ktorým hovoríme Najčastejšie ide o vplyv (napr. pri prehnanom opaľovaní), (ktoré k nám okrem iného prichádza z vesmíru a nadmerne sa mu vystavujeme počas letov lietadlom), alebo o (ako sú PCB alebo DDT a ďalšie). Ich následkom dochádza ku vzniku zmien v genetickej informácii, ktorým hovoríme mutácie.

2.

Aj keď mutácie sa objavujú v telových bunkách, nemusia sa vždy prejaviť. Každá bunka má pripravené čítacie mechanizmy, ktoré kontrolujú vznikajúcu DNA a hneď opravujú každú chybu, ktorú nájdú. Tieto mechanizmy sú rôzne, záleží na tom, či sa jedná o poškodenie jedného z dvoch vlákien DNA (anglicky single strand damage, zkratka SSD), alebo o poškodenie oboch vlákien, čo sú najčastejšie zlomy (double strand breakage – DSB)

V tabuľke nižšie nájdete mechanizmy, ktorými bunky disponujú – niekoľkými slovami popíšte, ako tieto mechanizmy fungujú a ktorého typu poškodenia sa týkajú, či jednovláknového, alebo dvojláknového. (3 body – 0,25 b. za každé pole)

Názov mechanizmu	Typ poškodenia (SSD nebo DSB)	Ako funguje
Bázová excízna oprava (BER)		
Nehomológne spájanie koncov (NHEJ)		
Mismatch repair (MMR)		
Single-strand annealing (SSA)		
Homologná rekombinácia (HR)		
Nukleotidová excízna oprava (NER)		

Avšak, aj napriek všetkým opravným mechanizmom sa sem-tam nejaká chybička objaví a natrvalo zostane v genóme. To však nutne nemusí znamenať problém – drvivá väčšina našej DNA nie je až tak dôležitá, takže chyby v takejto časti nejde nijako poznať. Horšie však je, ak sa pokazí nejaká funkčná časť. A úplne najhoršie chyby sú tie, ktoré zasahujú miesta zodpovedné za rast a delenie – práve tie totiž spôsobujú nádory.

3a.

Ak dôjde k poškodeniu časti týkajúcej sa rastu, dôjde ku tzv. transformácii bunky na nádorovú a bunka začne nekontrolovane rásť a deliť sa - nájde si spôsoby, ako obísť kontrolné mechanizmy (napríklad tie z prvej časti). Vo všeobecnosti sa dajú príčiny vzniku nádorov rozdeliť do troch skupín:

- **nadmerná aktivácia protoonkogénu** – Máme gén, ktorý za normálnych okolností, v rámci možností, zaisťuje rast alebo delenie bunky. Avšak, ak dôjde ku zlomu v chromozómoch alebo translokáciám, tak sa takýto gén môže dostať do miest, kde

nemá čo robiť. Ak sa navyše dostane do oblasti s vysokou expresiou, tak podnieti nadmerný rast buniek, čo vedie ku vzniku nádoru.

- **strata aktivity tumor-supresorového génu** – Toto sa týka súboru génov, ktoré obmedzujú rast bunky a bunkovým delením udržujú ich veľkosť v rozumných rozmedziach. Pokiaľ z nejakého dôvodu tieto gény prestanú fungovať, tak nebude mať čo brániť bunkám rásť a deliť sa (a pokiaľ táto situácia nastane, tak ju bunky využijú).
- **porucha mechanizmov DNA opravy** – Ak gény, ktoré udržujú DNA nepoškodenú a opravujú chyby, prestanú fungovať, tak sa v bunke postupne namnožia mutácie a časom sa táto bunka premení na nádorovú. Dosť často sa k tomu pridá aj jeden z predchádzajúcich mechanizmov, ale napriek tomu sa táto skupina vyčleňuje zvlášť.

V predchádzajúcej sérii sme sa rozprávali o typoch dedičnosti rôznych ochorení. V tomto konkrétnom príklade sa uplatňuje autozomálne dominantná (AD) a autozomálne recesívna (AR) dedičnosť, zriedka aj ich X-viazané alternatívy. **Priradte správny typ dedičnosti k jednotlivým príčinám vzniku nádorov a vysvetlite, prečo patria práve do tejto kategórie.** (3 body – 1 b. za každý mechanizmus)

3b.

V tabuľke nižšie nájdete niekoľko príkladov častých druhov hereditárnych nádorov (poškodení DNA, ktoré spôsobujú dedičnosť daného nádoru, po prípade dedičnosť náchylnosti k rozvoju takéhoto nádoru). **Priradte jednotlivé mechanizmy vzniku nádorov k týmto ochoreniam.** (2 body – 0,25 b. za pole)

Ataxia telangiectasia	
Chronická myeloidná leukémia	
Wilmsov nádor	
Fanconiho anémia	
Familiárny retinoblastóm	
Mnohopočetná endokrinná adenomatóza 2. typu	

Neurofibromatóza 1. typu (morbus von Recklinghausen)	
Li-Fraumeni syndróm	

3c.

Jedna z chorôb v predchádzajúcej tabuľke má zvláštny typ dedičnosti: aj keď mechanizmus spôsobujúci vznik nádoru je AR dedičný, výskyt takejto choroby v rodine zodpovedá inej dedičnosti. Súvisí to s pojmom **strata heterozygotnosti** (v angličtine loss of heterozygosity). **O akú chorobu ide, podľa akého typu dedičnosti sa správa a konkrétne prečo to tak funguje?**

(1 bod)

4.

A prečo sú nádory nebezpečné? Bunkový rast a delenie sú veľmi náročné funkcie, ktoré si na formáciu nových organel, membrán a molekúl vyžadujú veľa živín a energie. Avšak, nádorové bunky tieto potreby obmedzujú. Svojim rastom nielen zatláčajú okolité bunky, ale aj spotrebávajú živiny určené pro ostatné tkanivá. Častokrát, nádor vie dokonca donútiť okolité tkanivá vytvoriť cievy vedúce až k nemu, aby mohol čerpať živiny priamo z krvného obehu. Nádorové bunky sa taktiež môžu oddeliť od pôvodného zhluku a vydať sa niekam inam do tela (tomu hovoríme, že nádor metastázuje). Takáto bunka sa môže dostať až na miesta určené pre iné špecializované orgánové bunky. Vezmime si napríklad pľúca – pľúcne bunky vedia prenášať molekuly kyslíku zo vzduchu do krvi a molekuly oxidu uhličitého opačným smerom. Problém nastane, ak by sa medzi tieto bunky dostala iná bunka – napríklad zo žalúdka – ktorá tieto funkcie nemá, hlavne ak by sa začala deliť a utláčať zdravé pľúcne bunky a uberať im živiny.

A práve preto je veľmi dôležité nájsť nádor včas. To sa môže podariť rôznymi spôsobmi; nahmataním hrčky, zahliadnutím zvláštného útvaru na röntgene alebo aj vyňatím podozrivého útvaru a následnou inšpekciou pod mikroskopom (tomu sa hovorí biopsia). Pomerne nová technika je využívanie glukózového značenia a špecifickej zobrazovacej metódy na neinvazívne a presné určenie miesta nádoru. Navrhnite alebo popíšte takúto diagnostickú metódu. **Popíšte, v akej forme budete glukózu detegovať (či bude nejako upravená pred podaním, alebo sa naviaže niekam v tele, apod.), akú zobrazovaciu techniku k tomu využijete a na akom princípe detekcie funguje (ako sa zobrazuje daná forma glukózy a prečo a ako podľa obrazu zistíte, kde sa nádor nachádza).** (2 body – 0,5 b. za formu glukózy; 0,5 b. zobrazovacia technika; 1b. princíp detekcie)

5.

Keď už poznáme lokalitu nádoru tak môžeme pristúpiť k jeho liečbe. Nie je to jednoduché, rakovina je predsa pojem zastrešujúci viac než stovku rôznych ochorení, ale našťastie veľká časť je liečiteľná súčasnými prostriedkami. Jednou z možností je **chirurgické odstránenie** nádoru (jednoducho sa vyberie z tela von). Druhou možnosťou je **chemoterapia**, počas ktorej sa podávajú lieky zastavujúce bunkový rast a delenie, alebo cielene zabíjajú nádorové bunky. Tretím častým spôsobom je **ožarovanie** nádoru ionizačným žiarením, konkrétne gama žiarením, ktoré môže bunkám spôsobiť poškodenie nezlučiteľné s ďalšou existenciou. Každá z týchto metód má svoje výhody a nedostatky, na ktoré sa musí prihliadať. **Ku každej metóde skús napísať jednu výhodu a jeden významný nedostatok.** (2 body, 6 vecí dokopy – 1/3 b. za každú)

Je nutné dodať, že v dnešnej dobe sa tieto postupy kombinujú – niekedy sa napríklad najväčšia časť nádoru vyberie chirurgicky a zbytok sa lieči za pomoci chemoterapie. V prípade gama žiarenia je možné použiť prístroje, ktoré vedia ožarovať nádor z viacerých smerov, aby žiarenie bolo rozložené a záťaž na organizmus minimalizovaná, ale zároveň dostatočná dávka žiarenia pre nádor bola doručená. Zároveň, nové, telu-príjemnejšie metódy ožarovania sú stále vyvíjané, ako napríklad protónová terapia, ktorá efektívnejšie ničí nádor a zároveň poškodzuje okolité zdravé tkanivo. Taktiež sa využíva napríklad imunoterapia, ktorá stimuluje vlastné imunitné bunky, aby poškodené tkanivo ničili samy. Avšak, v najbližšej dobe (a možno ani v žiadnej inej) nebude pravdepodobne možné vyvinúť jeden zázračný univerzálny liek, ktorý by fungoval na všetky druhy rakoviny a nespôsovoval závažné poškodenie inde.