

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Kolorektální karcinom – od patogeneze ke screeningu

*Kolorektální karcinogeneze u ulcerózní kolitidy s primární sklerózující cholangitidou a
problematika screeningu kolorektálního karcinomu*

Colorectal cancer – from pathogenesis to screening

*Colorectal carcinogenesis in ulcerative colitis with primary sclerosing cholangitis and the
issue of the screening of the colorectal cancer*

MUDr. Pavel Wohl

Praha, 2018

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Vídeňská 1958, Praha 4, Krč

Školitel: prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Konzultant : Doc. MUDr. Pavel Drastich, PhD.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

SOUHRN	4
SUMMARY	5
1 ÚVOD.....	6
2 HYPOTÉZY A CÍLE.....	9
3 STUDIE I: EXPRESE EPITELIÁLNÍCH MARKERŮ U ULCERÓZNÍ KOLITIDY ...	10
3.1 Metody.....	10
3.2 Výsledky.....	11
3.3 Diskuze	12
3.4 Závěr.....	13
4 STUDIE II: ZHODNOCENÍ STRATEGIÍ SCREENINGU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU POMOCÍ MARKOVOVA POČÍTAČOVÉHO MODELU.....	13
4.1 Metody.....	13
4.2 Výsledky.....	15
4.3 Diskuze	16
4.4 Závěr.....	17
5 SOUHRN.....	18
6 LITERATURA	18
SEZNAM PUBLIKACÍ.....	24

SOUHRN

Kolorektální karcinom (KRCA) je ve většině civilizovaných zemí na předním místě mortality a morbidity. Disertační práce je zaměřena na vybrané aspekty patogeneze kolorektálního karcinomu a problematiku jeho screeningu. Cílem první studie bylo zhodnocení exprese slizničních markerů kolorektální karcinogeneze u ulcerózní kolitidy (p53, COX-2, bcl-2). Do studie byli zařazeni nemocní s aktivní ulcerózní kolitidou (UCA), ulcerózní kolitidou v remisi (UCR), primární sklerózující cholangitidou se současnou přítomností UC (PSC-UC), nemocní po transplantaci jater pro PSC (OLT) a kontrolní soubor (N). Zjistili jsme významně zvýšenou expresi p53 v nedysplastické sliznici u PSC-UC ve srovnání s UCA, OLT, UCR a N, což může být známkou vyššího neoplastického potenciálu PSC. Statisticky významná korelace byla zjištěna mezi přítomností PSC a expresí p53. Skupina OLT na rozdíl od PSC-UC překvapivě nevykazovala žádnou expresi p53 v nedysplastické sliznici. Patogeneticky se PSC může podílet na zvýšené expresi p53. Zmíněný nálezný by mohl podporovat hypotézu založenou na možném patofyziologickém vlivu jater/PSC na p53-indukované kolorektální karcinogenezi. Dále konstatujeme, že námi nalezená korelace exprese COX-2 a p53, stejně jako zvýšená exprese bcl-2 u UCA proti N mohou podporovat vliv zánětu v procesu kolorektální karcinogeneze.

Předmětem druhé studie bylo porovnání 4 screeningových programů a optimalizace screeningu pomocí Markovova modelu. V rámci naší studie byl screening KRCA hodnocen z hlediska optimalizace screeningových metod a načasování doby provedení koloskopie jakožto primární screeningové metody. Podle uvedeného Markovova modelu je nejefektivnější metodou snížení incidence KRCA strategie dvou koloskopií za život při jejich správném načasování. Pokud bychom vzali v potaz i náklady na léčbu KRCA, bude optimální strategií metoda dvou koloskopií za život. Výsledky dále ukazují, že efektivní načasování strategie jedné koloskopie za život je ve věku do padesáti let života. Vhodné je i načasování druhé koloskopie za život, protože efektivita metody dvou koloskopií má svoji specifickou časovou závislost. Optimální načasování závisí na statistických parametrech inkorporovaných do modelu, které jsou specificky různé pro odlišné populace. Proto nelze dát všeobecné doporučení. Nicméně, v námi aplikovaném modelu se pro načasování druhé koloskopie jeví jako ideální věk 59 let.

Klíčová slova: kolorektální karcinom – karcinogeneze – ulcerózní kolitida – PSC – p53 – screening – Markovův model

SUMMARY

Colorectal carcinoma (CRC) ranks high in mortality and morbidity in most developed countries. Following these focus on specific aspects of colorectal carcinoma pathogenesis including the issue of screening. The goal of the first study was assessment of expression of epithelial markers of colorectal carcinogenesis p53, COX-2, bcl-2. The study included patients with active ulcerative colitis (UCA), ulcerative colitis in remission (UCR), primary sclerosing cholangitis with ulcerative colitis (PSC-UC) (PSC), patients after liver transplantation for PSC (OLT) and a control group (N). We found significantly increased expression of tumour suppressor gene p53 in non-dysplastic mucosae in PSC-UC compared with UCA, UCR, OLT, and N, which may indicate higher neoplastic potential of PSC. Statistically significant correlation was found between PSC incidence and p53 expression. Surprisingly, OLT showed no p53 expression in non-dysplastic mucosa compared with PSC-UC. This indicates that PSC may contribute to increased expression of p53 and p53-induced colorectal carcinogenesis. Furthermore, a correlation between expression of p53 and COX-2 together with the increased expression of bcl-2 in UCA compared to N can support the role of inflammation in colorectal carcinogenesis.

The goal of the second study was comparison of 4 screening programs using the Markov model. In this study we investigated CRC screening from the perspective of screening method optimization and timing of colonoscopy examination as a primary screening methods. In our model, two colonoscopy examinations during lifetime turn out to be the most effective strategy to reduce CRC mortality depending on appropriate timing. However, when CRC treatment costs are included, it represents the most cost-effective strategy. The output of our model demonstrated that optimum timing of the first colonoscopy in life falls before 50 years of age. It is desirable to time also the second colonoscopy in life because it is non-random and displays specific time-dependance. The optimum timing strongly depends on statistical parameters incorporated into the model, which are specific for different populations defying universal recommendations. According to our model, the dependance is non-monotonous but represents a minimum from the timing perspective. The model suggests that optimum timing of the second colonoscopy is 59 years of age.

Keywords : Colorectal carcinoma – carcinogenesis – ulcerative colitis – PSC – p53 – Screening strategies – Markov chain

1 ÚVOD

Sporadický kolorektální karcinom (KRCA) je maligní nádor vznikající z epitelových buněk tlustého střeva a konečníku. Vznik a propagace KRCA je důsledkem závažných změn v jaderné DNA, které způsobují dysregulaci životního cyklu nádorových buněk. Nádor vzniká nejčastěji postupnou přeměnou normálního střevního epitelu na adenomový polyp, ze kterého vzniká procesem maligní transformace (Vogelstein, 1988; Tariq, 2016). Transformace adenomatózního polypu na karcinom trvá přibližně 5 až 10 let. Menší počet KRCA vzniká cestou pilovitých lézí a u nemocných s hereditárními a familiárními formami KRCA. Incidence KRCA celosvětově přesahuje 1,3 milionu nových případů ročně a mortalita na toto onemocnění se pohybuje kolem 500 000 případů. Důvodem vysoké úmrtnosti je mimo jiné skutečnost, že prakticky polovina nádorů je diagnostikována v pokročilém stádiu. V posledních dekádách je patrný nárůst tohoto onemocnění a Česká republika zaujímá jedno z prvních míst na světě, kde ročně onemocní přibližně 7800 - 8200 jedinců a zemře asi 3800 – 4200 (Zavoral, 2015). Dále na vznik a průběh onemocnění mají vliv i další faktory: věk, pohlaví, výživa, geografická lokalita, tělesná hmotnost, alkohol, kouření a jiné (Raskov, 2014). Nejvíce nádorů tlustého střeva tvoří KRCA (80–85 %) (Tariq, 2016). Kolorektální karcinom u idiopatických střevních zánětů (colitis associated carcinoma CAC) se vyskytuje asi v 1 % z celkového počtu diagnostikovaných nádorů. Zbýlých 14–19 % karcinomů vzniká na podkladě vrozené dispozice. U 10 % nemocných přesnou genetickou etiologii neodhalíme (Zavoral, 2015).

Proces vzniku KRCA a CAC je spojen s kaskádou patofyziologických procesů, které zahrnují celou řadu faktorů genetických, epigenetických a faktorů prostředí (Raskov, 2014). Neustálá rychlá obměna buněk sliznice tlustého střeva podporuje jejich náchylnost ke karcinogenezi. Nestabilita genomu je základní podmínkou pro vznik nádoru (Raskov, 2014). V současné době jsou známy tři základní cesty vedoucí k nestabilitě genomu: chromozomální nestabilita (CIN), mikrosatelitní nestabilita (MSI) a metylace CpG ostrůvků (CIMP). Všechny tři mechanismy nebo jejich kombinace mohou vést ke vzniku jednoho konkrétního KRCA (Zavoral, 2015; Tariq, 2016). Mimo jiných mechanismů hraje důležitou roli u KRCA i CAC proces naprogramované buněčné smrti tzv. apoptózy, u které mají významnou roli rovněž tumor supresorový gen *TP53*, anti-apoptický gen *BCL-2* a cyklooxygenáza 2 (*COX-2*) (Brüwer, 2002; Kobayashi, 2017; Lu, 2017), které jsou předmětem této disertační práce.

Zánětlivý proces je zodpovědný za vznik kolorektálního karcinomu (CAC) u idiopatických střevních zánětů (IBD) (Elmashad, 2016; Kobayashi, 2017; Lu, 2017). Ze skupiny IBD je to především ulcerózní kolitida (UC), což je nespecifický hemoragicko-katarální nebo ulcerózní zánět sliznice tlustého střeva s nárazovým nebo chronicky exacerbuujícím průběhem. UC vždy postihuje rektum a může se kontinuálně šířit na proximální úseky tlustého střeva (pankolitida) (Mařatka, 1999). Nejzávažnější komplikací dlouhotrvající UC je vznik CAC, u kterého intenzita kolonického zánětu hodnocená mikroskopicky koreluje více s rizikem vzniku CAC než se samotným endoskopickým vyšetřením (Dyson, 2012). Mechanismus vzniku CAC není zatím stále plně objasněn.

Vyšší riziko CAC je u UC spojeno s dlouhotrvajícím průběhem choroby, extenzivním rozsahem postižení, současnou přítomností primární sklerózující cholangitidy (PSC), rodinným výskytem KRCA a po transplantaci jater pro PSC (Kornbluth, 1997; Loftus, 1998; Itzkowitz, 2006; Karlsen, 2017; Jorgensen, 2012). Primární sklerózující cholangitida (PSC) je chronické cholestatické jaterní onemocnění neznámé etiologie, charakterizované zánětlivým postižením intra a extrahepatálních žlučových cest. Konečným stadiem PSC je vznik jaterní cirhózy biliárního typu se všemi komplikacemi, jako krvácení při portální hypertenzi, jaterní encefalopatie, ascites, recidivující cholangitidy a jiné. (Weismüller, 2008; Karlsen, 2017). PSC je doprovázena současnou přítomností UC až v 80 % (Weismüller, 2008; Nakazawa, 2014; Karlsen, 2017). Propojení těchto dvou chorob

popsal Warren et al. v roce 1966 (Warren, 1966). U UC se současnou přítomností PSC (PSC-UC) byly nalezeny různé varianty hlavního histokompatibilního komplexu (HLA) v lokusu 6p21 (Yap, 2004). Jelikož znaky HLA se u UC a PSC-UC liší, bývá PSC-UC považována za unikátní podtyp skupiny IBD (Karlsen, 2007; Nakazawa, 2014). Významným faktorem patogeneze se jeví také non-HLA systém (Yap, 2004; Karlsen, 2007). Ulcerózní kolitida při PSC (PSC-UC) nemusí mít významnou klinickou symptomatologii. Zánětlivá střevní aktivita PSC-UC je více intenzivní v pravém tračníku, zatímco v rektu často nacházíme minimální až normální slizniční nález. Typickým projevem PSC-UC je nižší výskyt zánětlivých polypů než u samotné UC a vyšší výskyt tzv. back-wash ileitis (Nakazawa, 2014). Pankolitida je pozorována u PSC-UC až v 94 % případů (Weismüller, 2008). U PSC-UC je riziko CAC významně vyšší oproti UC samotné (Nakazawa, 2014). Chapparo et al. uvádí riziko vzniku CAC u PSC-UC v 10 a 20-letém průběhu 9, resp. 31 %, u samotné UC 2 a 5 % (Chaparro, 2013). Mezi možné patogenetické faktory CAC u PSC-UC patří změna spektra žlučových kyselin a vliv imunosupresivní terapie (Nakazawa, 2014). Důležitými faktory jsou především kyselina deoxycholová a kyselina lithocholová, které mohou participovat na poruchách proliferace, diferenciaci a apoptózy kolonických krypt. Hydrofobní žlučové kyseliny vedou cestou oxidačního stresu k poškození DNA v dysplastických i nedysplastických buňkách. Tato hypotéza koreluje s predominancí výskytu CAC v pravostranném kolon z důvodu vysoké koncentrace sekundárních žlučových kyselin (Jorgensen, 2012). Z mnoha patogenetických souvislostí kolorektální karcinogeneze je vliv jaterní choroby (PSC) zatím málo studován.

Vznik CAC je spojen s odlišnou patofyziologickou cestou kolorektální karcinogeneze oproti sporadickému KRCA. Molekulárně-genetické mechanismy zahrnují mnoho patofyziologických poruch. CAC je charakterizován jako multifokální, mucinózní a méně diferencovaný (Rogler, 2014). Specifikum UC asociované kolorektální karcinogeneze spočívá především v časovém pořadí patofyziologických změn (Rogler, 2014). Na počátku procesu vzniku CAC hrají roli geny *TP53* a *COX2* a mutace v *APC* přistupují až v průběhu transformace do karcinomu (Rogler, 2014). Velmi důležité jsou aberace tumor supresorového genu *TP53*, jejímž příkladem jsou mutace, LOH nebo ztráta funkce. Delece genu *TP53* je nalezena až u 85% CAC, mutace v genu *TP53* je detekována i u nemocných s chronickým průběhem UC (Hussain, 2000). Na zvýšené expresi p53 se podílí i tumor nekrotizující faktor alpha (TNF- α). Mutace v genu *TP53* vede k rychlé progresi dysplastických změn do karcinomu (Rogler, 2014). Vysoká exprese p53 byla nicméně také nalezena u nemocných s těžkou, dlouhotrvající formou UC bez současné přítomnosti CAC (Hussain, 2000; Potack, 2008; Rogler, 2014; Lu, 2017). Jiní autoři tento nález nepotvrzují (Chaubert, 1994; Mattar, 1999). U nemocných s dlouholetým průběhem UC je mutace genu *TP53* prokázána ještě před vznikem dysplastických změn. Při zvýšené expresi p53 v nedysplastické sliznici je až 5x vyšší výskyt karcinomu oproti UC bez zvýšené exprese p53 (Lashner, 1999). Takaku et al. (2001) našli překvapivě identickou expresi p53 v zánětlivé nedysplastické sliznici a CAC. Problematika genu *TP53* u UC byla sice v minulosti intenzivně studována, avšak doposud nebyla uspokojivým způsobem objasněna role exprese p53 u PSC-UC. PSC zvyšuje riziko CAC u nemocných s PSC-UC, ale její patogenetický vliv v kolorektální karcinogenezi u PSC-UC není zatím plně vysvětlen (Weismüller, 2008; Karlsen, 2017). Geny rodiny *BCL2* a jeho produkty patří mezi významné regulátory apoptózy skládající se jak z inhibitorů, tak z promotorů apoptózy. Všechny anti-apoptotické geny příbuzné *BCL2* jsou potenciálně onkogenní a některé mutace pravděpodobně nepřímo zvyšují jejich expresi. Gen *BCL2* blokuje přenos signálů, které pocházejí z buněčného poškození k efektorům apoptózy a dovoluje přežít buňkám i jejich jinak letální poškození (Kolář, 2003). Anti-apoptotický protein je bcl-2, který je schopný potlačit p53-dependentní apoptózu (Brüwer, 2002). Exprese genu *BCL2* má význam v kolorektální karcinogenezi u CAC i KRCA, jeho patogenetický význam u PSC-UC není doposud plně doložen (Ilyas, 1996; Tariq,

2016). COX-2 je důležitý enzym v procesech zánětu a karcinogeneze kódovaný genem *PTGS2*. Exprese COX-2 stoupá působením celé řady zánětlivých mediátorů a faktorů, současně katalyzuje tvorbu prostaglandinů jako odpověď na zánětlivý proces. Zvýšená exprese COX-2 byla popsána v karcinomech tlustého střeva, plic, prsu, jícnu, močového měchýře a prostaty (Dannenberga, 2001). Významným mediátorem zánětu a karcinogeneze nejen u UC je COX-2 (Paiotti, 2007; Romero, 2008; Elmashad, 2016). Zvýšená exprese COX-2 se vyskytuje na počátku maligní transformace u CAC (Agoff, 2000; Elmashad, 2016). COX-2 je považována za regulátor zánětu, ale také za karcinogenní mediátor (Elmashad, 2016). Význam exprese COX-2 u PSC-UC nebyl dosud jasně definován v kontextu patogeneze CAC.

Plochá dysplazie u UC je závažnou prekancerózní lézí, která může být snadno přehlédnuta při koloskopickém vyšetření (Rogler, 2014). DALM (Dysplasia associated Lesions or Mass) je typický prekursor maligní transformace u UC. Dysplazie spojené s UC mají přítomné některé specifické molekulární alterace, které v sobě zahrnují mutace onkogenů, inaktivace tumor supresorových genů, LOH a MSI (Rogler, 2014). Nicméně diagnostika časných premaligních a maligních lézí je běžnými i novějšími endoskopickými metodami stále málo účinná, neboť se jedná o difuzní proces s plošným růstem. Slizniční histopatologické markery (p53, bcl-2, COX 2 a jiné) mohou přispět k včasnému zachytu premaligních lézí a tím k odlišení vysoce rizikových skupin (Lashner, 1999; Elmashad, 2016; Kobayashi, 2017; Lu, 2017). Změny exprese slizničních markerů by mohly lépe určit biologickou povahu slizničních lézí i v nedysplastické sliznici. Příkladem jsou rizikové skupiny CAC u nemocných s PSC-UC a nemocní po transplantaci jater pro PSC (Loftus, 1998; Vera, 2003; Weismüller, 2008). Zajímavou se jeví hypotéza vlivu transplantace jater pro PSC-UC na pro-apoptotické a anti-apoptotické geny a jejich vliv na vznik CAC. Slizniční markery zatím nebyly studovány v kontextu PSC-UC a po transplantaci jater.

KRCA poskytuje vhodnou příležitost pro screeningové programy s cílem časně detekce a prevence tumorů u asymptomatických jedinců s průměrným rizikem (Zavoral, 2015). Incidence i mortalita na KRCA od sedmdesátých let 20. století stále stoupala, nicméně v posledních letech je patrný příznivý trend v poklesu výskytu i mortality na KRCA (Mařatka, 1999; Zavoral, 2015). V roce 2010 žilo na území České republiky 50 828 nemocných s KRCA (Zavoral, 2015). Tyto alarmující údaje vyústily v zavedení screeningových programů ve většině rozvinutých zemí, Českou republiku nevyjímaje. Populační screening je zaměřen na jedince od 50 let věku (Suchánek, 2014). Cílem screeningu KRCA je zvýšení včasného zachytu zhoubných kolorektálních nádorů a tzv. pokročilého adenomu (velikost > 10 mm, tubulovilózní nebo vilózní charakter polypu nebo přítomnost dysplastických změn vyššího stupně) a dále zvýšení zachytu časných stadií KRCA na úkor stadií pokročilých (Brenner, 2014). Jedním z největších problémů screeningu KRCA je compliance vyšetřovaných jedinců a invazivita metod, které ovlivňují výtěžnost jakéhokoliv screeningu (Zavoral, 2015). V recentní práci popisují Bretthauer et al. nejnižší compliance ve screeningu KRCA v Nizozemí (22,9 %) a naopak nejvyšší v Norsku (60,7 %) (Bretthauer, 2016).

Základní diagnostické postupy jsou založeny na testování stolice, použití endoskopických a zobrazovacích metod (Frič, 2007; Špičák, 2011; Suchánek, 2014). Příkladem testování stolice na okultní krvácení jsou původní guajakový test (gTOK), který je nyní již postupně nahrazen za účinnější imunohistochemické testy (FIT). Z endoskopických metod se používá koloskopie, sigmoideoskopie (FS) a kapslová endoskopie (KE). Z radiologických metod se používá CT kolografie. Nové slibné screeningové metody představují serologické markery a testy DNA ve stolici např. Epi proColon (Wu, 2016; Lieberman, 2010). Optimálně nastavené screeningové programy pak mohou významně snížit mortalitu a morbiditu. K vyhodnocení výsledků screeningových programů s ohledem na

efektivitu, snížení mortality a ekonomických nákladů se používá Markovův počítačový model (MMP) který vychází z předpokladu, že popisovaný systém je možné modelovat pomocí Markovova řetězce (pravděpodobnost matice přechodů neměnná v čase) (Norris, 1998). Tento model lze tak aplikovat na každou populaci. V našem případě MMP simuluje přirozený vývoj KRCA pro populaci s průměrným rizikem jeho vzniku na podkladě vývojové sekvence „adenom-karcinom“. Jedná se o teoretický model, který má svoje omezení. MMP byl opakovaně použit k hodnocení screeningových metod (Frazier, 2000; Sonnenberg, 2002; Lejeune, 2004; Haug, 2005; Vijan, 2001). V letech 2003 až 2013 bylo publikováno 338 studií, které se zabývaly teoretickým modelováním screeningu KRCA. MMP byl nejčastěji aplikován u screeningové metody založené na gTOKu. V této práci autoři popisují strategii FIT jako velmi efektivní metodu screeningu KRCA (Kittrongsiri, 2014). V jiných modelech se naopak koloskopie jeví jako nejvíce účinná screeningová metoda z pohledu snížení mortality (Vijan, 2001; Lieberman, 2007; Telford, 2010). Otázka optimální screeningové metody KRCA stále není vyřešena. Vijan et al. (2001) sice rovněž vyhodnotil pomocí MMP dvě koloskopie za život jako nejefektivnější metodu screeningu, avšak zdůrazňuje, že výtěžnost této metody je zcela ovlivněna compliancí. Při nízké complianci se jako vhodnější metoda screeningu ukazuje flexibilní sigmoideoskopie kombinovaná s TOK. Frazier et al. (2000) uvádí, že koloskopie prováděná opakovaně po 10 letech není efektivnější než TOK s FS za předpokladu nízké complianci. Screening KRCA po 5 letech s complianci 60 % je prakticky stejně efektivní jako po 10 letech s complianci 100 % (Frazier, 2000). Dvě koloskopie (v 50 a 60 letech) redukuje nejvíce mortalitu, na druhé straně jsou však méně ekonomicky výhodné (Haug, 2005). Haug et al. (2005) považují koloskopii za vhodnou metodu screeningu, nicméně kladou důraz na modernější screeningové testy ze stolice (DNA testy). Nicméně otázka optimální screeningové metody není stále vyřešena.

Disertační práce je věnována problematice patofyziologických mechanismů vzniku CAC u ulcerózní kolitidy (UC) a primární sklerózující cholangitidy se současnou přítomností ulcerózní kolitidy (PSC-UC) pomocí imunohistochemických molekulárních markerů a dále na zhodnocení efektivity screeningu KRCA pomocí Markovova modelu.

2 HYPOTÉZY A CÍLE

Hypotézy:

- 1.** Kolorektální karcinogeneze u PSC-UC je podmíněna odlišnými patofyziologickými mechanismy ve srovnání se samotnou UC. Obě jednotky se oproti sporadickému kolorektálnímu karcinomu mohou manifestovat nejen odlišným klinickým projevem, ale i odlišným profilem exprese p53, COX-2 a bcl-2 ve střevním epitelu.
- 2.** Nejlepších výsledků screeningu KRCA bude dosaženo opakovanou koloskopií provedenou v šesté dekádě věku.

Cíle:

- 1.** Porovnat expresi epiteliálních markerů (p53, COX-2, bcl-2) v průběhu kolorektální karcinogeneze u nemocných s primární sklerózující cholangitidou a ulcerózní kolitidou (PSC-UC), ulcerózní kolitidou bez přítomnosti PSC (UC), u nemocných po transplantaci jater pro PSC-UC (OLT) a kontrolního souboru (N) s ohledem na možný patogenetický vliv PSC.
- 2.** Zhodnotit 4 různé strategie screeningu KRCA pomocí Markovova modelu, tj. konkrétně odpovědět na otázky: a) která screeningová metoda je nevhodnější ke snížení mortality, b) jaký vliv má načasování první a druhé koloskopie na mortalitu, c) která screeningová metoda je nejvhodnější z hlediska celkových nákladů.

3 STUDIE I: EXPRESE EPITELIÁLNÍCH MARKERŮ U ULCERÓZNÍ KOLITIDY

Nemocní s PSC-UC jsou zatíženi 5–10násobným rizikem vzniku CAC, který je charakteristický svojí pravostrannou lokalizací a výskytem v mladším věku, ve srovnání s nemocnými se samotnou UC (Boonstra, 2013; Nakazawa, 2014). Vyšší riziko vzniku CAC je také po transplantaci jater pro PSC (Loftus, 1998; Vera, 2003; Navaneethan, 2012). Slizniční histopatologické markery mohou přispět k včasnému zachytu premaligních lézí a tím k odlišení vysoce rizikových skupin (Lashner, 1999; Elmashad, 2016; Kobayashi, 2017; Lu, 2017). Slizniční markery zatím nebyly studovány v kontextu PSC-UC a OLT.

3.1 Metody

Do studie bylo zařazeno 8 nemocných s UC a PSC (skupina PSC-UC), 22 nemocných s UC po ortotopické transplantaci jater pro PSC (skupina OLT), 9 nemocných s aktivní ulcerózní kolitidou bez PSC (skupina UCA), 7 nemocných s ulcerózní kolitidou v remisi bez PSC (skupina UCR) a 10 zdravých jedinců (skupina N). Zánětlivá aktivita UC byla hodnocena pomocí endoskopického „Mayo Score“ (0 – remise, 1 – mírná aktivita, 2 – střední aktivita, 3– těžká aktivita). Diagnóza PSC byla stanovena na základě použití zobrazovacích metod (MRCP, ERCP) a histologickým vyšetřením v necílené jaterní biopsii. Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas a studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1.

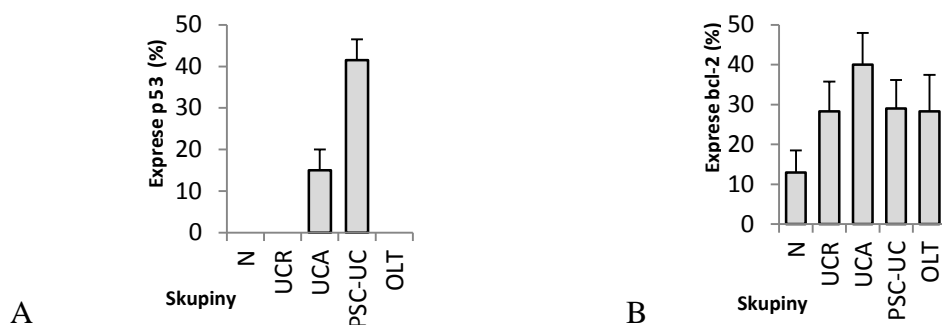
	n	Věk (roky, $\bar{x} \pm SD$)	PohlavíM/Ž	Trvání UC (roky, $\bar{x} \pm SD$)	PSC	OLT (roky, $\bar{x} \pm SD$)	Histologická aktivita ($\bar{x} \pm SD$)	Endoskopické skóre ($\bar{x} \pm SD$)
N	10	52,2 ± 14,09	4/6	0	0	0	0	0
UCR	7	41,57 ± 13,35	3/4	9,57	0	0	0,42 ± 0,4	0,71 ± 0,45
UCA	9	45,88 ± 17,62	5/4	9,56 ± 2,41	0	0	2,7 ± 0,4	2,5 ± 0,49
PSC-UC	8	37,12 ± 6,8	5/3	8,75 ± 1,56	+	0	2,1 ± 0,59	1,12 ± 0,33
OLT	22	43,33 ± 12,11	11/11	12,4 ± 5,24	0	5,19 ± 2,61	1,4 ± 0,49	1,09 ± 0,29

Tabulka 1: Charakteristika souboru (N – kontroly, UCR – ulcerózní kolitida v remisi, UCA – aktivní ulcerózní kolitida, PSC-UC – nemocní s PSC a UC, OLT – nemocní s UC po transplantaci jater pro PSC).

Testovaní jedinci podstoupili standardní koloskopii s bioptickým odběrem kolonické sliznice. Všichni nemocní s UC měli extenzivní postižení, tj. pankolitis. Endoskopické biopsie z tračnicku byly odebrány v odstupu každých 10 cm (minimálně 40 vzorků). CAC ani dysplazie nebyly detekovány. Histologické vyšetření a imunohistochemické hodnocení exprese p53, COX-2 a bcl-2 bylo provedeno semikvantitativně dvěma nezávislými patology. Exprese antigenů byla analyzována na řezech tloušťky 4 μ m. Pro průkaz antigenů byla použita metoda dvoustupňové nepřímé imunoperoxidázové reakce pomocí těchto protilátek: bcl-2 (Oncoprotein, USA), p53 (Dakocytomation, USA), COX-2 (Histofine simple Stain MAX PO, Nichrei, Japonsko) a chromogen 3,3' diaminobezidin (Dakocytomation, USA). Skórovací systém odpovídal jiným studiím (Sato, 1999; Agoff, 2000; Brüwer, 2002; Kinra, 2005). Základem imunohistochemického hodnocení bylo posouzení procenta pozitivních buněk (0, 1+, mírné 1–33 %, 2+, střední 33–66 %, 3+ nejvyšší barvení, 67–100 %, intenzita barvení mírná, střední a vysoká). Za pozitivní výsledek bylo považováno barvení více jak 33 % epiteliálních buněk. Zánětlivá aktivita choroby byla hodnocena pomocí histologického skórovacího systému (Schroeder, 1987; D'Haens, 2007). Výsledky byly hodnoceny pomocí robustního Kruskalova-Wallisova testu následovaného mnohonásobným porovnáním metodou Dunnové (Dunn's multiple comparison) s Bonferroniho korekcí. Pozitivita exprese epiteliálních markerů a jejich vztahů byla hodnocena pomocí Fisherova exaktního testu ($p < 0,05$). Vztah mezi proměnnými byl hodnocen pomocí Spearmanova testu.

3.2 Výsledky

Skupina PSC-UC měla statisticky významně vyšší expresi p53 v nedysplastické kolonické sliznici oproti skupinám OLT, UCA, UCR a N ($p < 0,05$) (obrázek 1A).



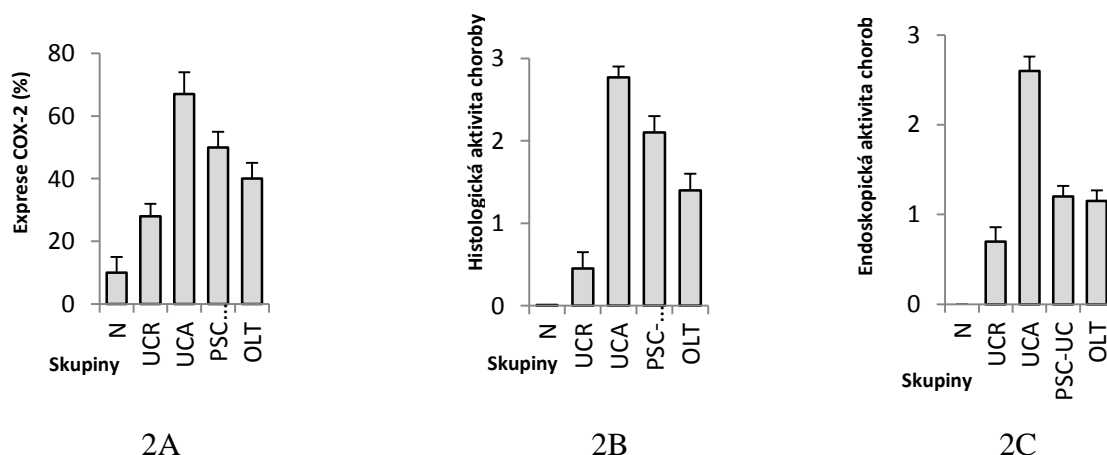
Obrázek 1: Graf A: Srovnání nukleární exprese p53 (průměr ± SEM) v testovaných skupinách podle diagnóz (N < PSC-UC***, OLT < PSC-UC***, UCA < PSC-UC*, UCR < PSC-UC***, $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$); graf B: Srovnání exprese bcl-2 (průměr ± SEM) ve sledovaných skupinách (N < UCA*, $p < 0,05$).

Dále byla zjištěna pozitivní korelace mezi přítomností PSC a expresí p53 ($p < 0,001$) (tabulka 2). Skupina UCA vykazovala statisticky významně vyšší expresi p53 v porovnání s UCR ($p < 0,05$). V téže skupině byla rovněž statisticky významně vyšší exprese bcl-2 ve srovnání s kontrolním souborem (obrázek 1B).

	PSC - (OLT + UCA + UCR + N)	PSC + (PSC-UC)	Řádkový součet
p53 -	43 (78,18 %)	0 (0 %)	43 (78,18 %)
p53 +	4 (7,27 %)	8 (14,55 %)*	12 (21,82 %)
Sloupcový součet	47 (85,45 %)	8 (14,55 %)	55 (100 %)

Tabulka 2: Korelace mezi přítomností PSC a expresí p53 u nemocných s UC (Fisherův exaktní test, $*p < 0,001$).

V expresi COX-2 nebyl nalezen rozdíl mezi PSC-UC a OLT, UCA i UCR. Skupina UCA však měla statisticky významně vyšší expresi COX-2 v porovnání se skupinou UCR ($p < 0,05$) (obrázek 2A). Expresie COX-2 pozitivně korelovala s expresí p53 (tabulka 3).



Obrázek 2: Graf 2A : Srovnání relativní exprese COX-2 (průměr ± SEM) v testovaných skupinách (N < OLT**, N < PSC-UC**, N < UCA***, UCA > UCR*). ($p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$). Graf 2B: Srovnání histologické zánětlivé aktivity ve skupinách (N < OLT**, N < PSC-UC***, OLT < UCA*, PSC-UC > UCR*, UCA > UCR***). Graf 2C: Srovnání endoskopické aktivity ve sledovaných skupinách (N < OLT**, N < PSC-UC**, N < UCA***, OLT < UCA**, PSC < UCA*. UCA > UCR***).

	COX-2 -	COX-2 +	Součet
P53 -	34 (61,82 %)	5 (9,09 %)	39 (70,91 %)
P53 +	9 (16,36 %)	7 (12,73 %)*	16 (29,09 %)
Součet	43 (78,18 %)	12 (21,82 %)	55 (100 %)

Tabulka 3: Pozitivní korelace mezi expresí p53 a expresí COX-2 ($p < 0,05^*$).

Nemocní s UC po ortotopické transplantaci jater pro PSC měli významně nižší expresi p53 oproti PSC-UC bez transplantace ($p < 0,05^*$). Tyto dvě skupiny se nelišily v ostatních parametrech (bcl-2, COX-2, histologickém a endoskopickém nálezu (tabulka 4).

	P53	COX-2	Bcl-2	Histologie	Endoskopie
PSC-UC	↑***	NS	NS	NS	NS
OLT	↓	NS	NS	NS	NS

Tabulka 4: Srovnání nemocných s PSC-UC a OLT ve vybraných parametrech. Rozdíl v expresi p53, u PSC-UC vs. OLT byl vysoce signifikantní, $p < 0,001$ ***, NS – nesignifikantní).

Skupiny PSC-UC, OLT a UCA se statisticky významně nelišily v zánětlivé aktivitě hodnocené mikroskopicky (obrázek 2B). Skupina PSC-UC měla stejnou endoskopickou a zánětlivou aktivitu jako skupiny OLT a UCR, ale tato zánětlivá aktivita byla nižší ve srovnání s UCA ($p < 0,01$) (obrázek 2C). Skupina UCA měla statisticky významně vyšší aktivitu v endoskopickém skóre oproti PSC-UC, OLT a UCR (obrázek 2C).

3.3 Diskuze

V naší studii jsme zjistili významně zvýšenou expresi tumor supresorového genu *TP53* v nedysplastické sliznici u PSC-UC oproti skupinám OLT, UCA, UCR a kontrolnímu souboru, což potvrzuje vyšší neoplastický potenciál PSC-UC. Vyšší exprese p53 významně korelovala s přítomností PSC. Za jeden z našich klíčových výsledků považujeme, že exprese p53 nebyla prokázána u skupiny OLT v nedysplastické sliznici oproti PSC-UC. Vysvětlením může být protektivní vliv transplantace jater na snížení exprese p53 v kolonické sliznici. Patogeneticky se může přítomnost PSC (a to i v případě rekurentní PSC po transplantaci jater) podílet na zvýšené expresi p53 ve střevní sliznici, což může podporovat hypotézu založenou na hepatálním působení na kolorektální karcinogenezi u PSC-UC. Zvýšená exprese p53 u UC již byla popsána dříve, avšak její vztah k přítomnosti PSC zatím nebyl studován (Schroeder, 1987; Ilyas, 1996; Lashner, 1999; Wong, 2000; Potack, 2008; Holzmann, 2009; Rapozo, 2009; Claessen, 2010). V práci Lashnera et al. (1999) se uvádí, že nemocní s dlouhotrvajícím průběhem UC bez dysplastických změn se zvýšenou expresí p53 mají pětikrát vyšší riziko maligního zvratu než nemocní bez zvýšené exprese p53. Některé další studie poukazují na význam zvýšené exprese p53 v nedysplastické kolonické sliznici u UC (Chaubert, 1994; Takaku, 2001; Holzmann, 2009; Alkim, 2009; Lu, 2017). Jiní autoři popisují expresi p53 jen v dysplastické sliznici (Wong, 2000; Claessen, 2010). V těchto studiích vliv PSC nebyl studován. Nicméně i podle naší studie může zvýšená exprese p53 v nedysplastické sliznici znamenat premaligní a vysoce rizikový neoplastický potenciál zejména u PSC-UC. Dalším naším nálezem byla pozitivní korelace exprese p53 se zvýšenou expresí COX-2, což podporuje patogenetickou souvislost zánětu v neoplastickém procesu. Zánětlivá teorie je považována za jeden z nejdůležitějších procesů v kolorektální karcinogenezi u UC (Agoff, 2000; Elmashad, 2016). Exprese COX-2 se nelišila u PSC-UC ve srovnání s OLT, UCR a UCA. Z tohoto vyplývá, že exprese COX-2 pravděpodobně není významně ovlivněna přítomností PSC. Nicméně PSC-UC měla stejnou zánětlivou aktivitu v histologickém vyšetření jako UCA a vyšší aktivitu oproti UCR, a to navzdory stejné expresi COX-2. Zánětlivý proces nelze vysvětlit pouze expresí COX-2. Naše zjištění je ve shodě s prací Agoffa et al. (2000), ve které byla exprese COX-2 vysvětlena zánětlivou aktivitou jen v 11 %. Stejná exprese anti-apoptického genu *BCL2* byla v naší

studii zjištěna ve skupinách PSC-UC, OLT, UCR a UCA. Expresí bcl-2 bez ohledu na výši aktivity zánětu se nelišila u UCR a UCA, což je ve shodě s prací Iimury et al. (2000). Statisticky významně zvýšená byla expresí bcl-2 u UCA ve srovnání s kontrolním souborem, což podporuje práce Karamanolise et al. (2007). Další autoři však tuto skutečnost nepopisují (Iimura, 2000; Mikami, 2003). Vliv PSC u UC ve vztahu k bcl-2 se nejeví významný. Naše data potvrzují, že vliv PSC na kolonickou sliznici je spojen se zvýšenou expresí p53 bez současného ovlivnění exprese COX-2 a bcl-2. PSC-UC je dále považována za specifickou skupinu UC a naše práce tento názor podporuje (Jorgensen, 2012; De Vries, 2015; Nakazawa, 2014). PSC-UC je endoskopicky charakterizována většinou mírným až středním zánětlivým nálezem, avšak v histologické aktivitě PSC-UC bývá vyšší než u UC. Diskrepance endoskopického a histologického skórovacího systému použitého v našem sledování ukázala, že tyto systémy mohou podhodnotit tíži zánětlivé aktivity PSC-UC ve srovnání s UC, neboť normální koloskopický nálezn u PSC nevyklučuje mikroskopicky detekovatelné zánětlivé změny v rámci PSC-UC.

3.4 Závěr

V naší studii jsme zjistili významnou expresi tumor supresorového genu *TP53* v nedysplastické sliznici u PSC-UC oproti UCA, OLT, UCR a kontrolnímu souboru, což můžeme interpretovat jako vyšší neoplastický potenciál PSC-UC. Dále jsme našli statisticky významnou korelaci mezi výskytem PSC a expresí p53. Statisticky významná byla také významná korelace exprese COX-2 a p53. Z patogenetického pohledu předpokládáme, že přítomnost PSC se může podílet na zvýšené expresi p53 ve střevní sliznici. Naše výsledky tedy podporují hypotézu hepatálního působení na kolorektální karcinogenezi zprostředkovanou p53. Skupina transplantovaných pro PSC-UC (skupina OLT) překvapivě nevykazovala žádnou expresi p53 v nedysplastické sliznici. Tuto skutečnost vysvětlujeme hypotézou protektivního vlivu transplantace jater na kolonickou sliznici, což se projevuje snížením exprese tumor supresorového genu *TP53*.

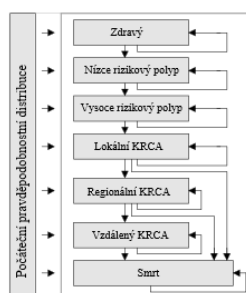
4 STUDIE II: ZHODNOCENÍ STRATEGIÍ SCREENINGU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU POMOCÍ MARKOVOVA POČÍTAČOVÉHO MODELU

Zatímco většina publikovaných teoretických modelů poskytuje informace specifické jen pro zvolenou populaci, je naše studie naopak zaměřena na obecné trendy, které lze pozorovat v každé populaci při použití screeningové strategie na konkrétní národní úrovni.

4.1 Metody

Pro posouzení zdravotního a ekonomického dopadu screeningu KRCA jsme použili simulaci založenou na Markovovu řetězci (Norris, 1998). Pomocí tohoto modelu je simulován vývoj zdravotního stavu ve vztahu k polypům a KRCA u vybrané populace dané věkové skupiny (generace). Do modelu byly zahrnuty čtyři screeningové programy: 1) jedna koloskopie za život, 2) dvě koloskopie za život, 3) test na okultní krvácení, 4) kapslová endoskopie. Jednotlivé screeningové programy jsou porovnány s ohledem na mortalitu v dané generaci a na náklady jednotlivých screeningových strategií. Pro kalkulaci finančního hlediska screeningových programů jsme vycházeli z cen (kalkulovány v procentech, aby byla zajištěna jejich nezávislost na vývoji cen) použitých v práci Frasier et al. (2000).

Zvolená generace (v našem případě populace ve věku od 50 do 75 let) podstoupí simulační proces, v němž je zohledněna předpokládaná compliance. Počáteční stavový vektor (pravděpodobnostní distribuce jednotlivých zdravotních stavů populace, která dosáhla věku 50 let a byl dopočítán pomocí pravděpodobnostní matice ročních přechodů (obrázek 3 a tabulka 5). Velmi důležité jsou vstupní (počáteční) parametry inkorporované do modelu, tyto parametry významně ovlivňují vývoj systému a jeho chování (paradoxní výsledky).



Obrázek 3 : Přechodový diagram

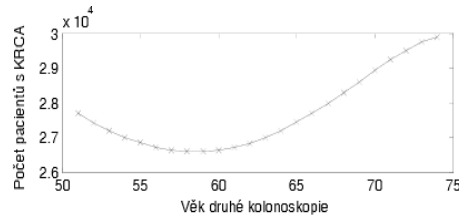
Pokud je na základě koloskopického screeningu (program jedné a druhé koloskopie za život) vyhodnocen zdravotní stav jedince jako dobrý, tj. bez přítomnosti polypu či karcinomu, tak se vývoj jeho zdravotního stavu modeluje ročními přechodovými pravděpodobnostmi až do věku 75 let. Jestliže je u jedince nalezen adenomový polyp v rámci screeningového vyšetření, následuje provedení endoskopické polypektomie a zdravotní stav je opět považován za dobrý. Jedinci po endoskopické polypektomii jsou koloskopicky vyšetřeni za dalších pět let. Tento interval byl zvolen s ohledem na senzitivitu metody a navíc pět let představuje průměrnou dobu vzniku karcinomu (Bizon, 2004). Při zjištění KRCA je nemocný vyloučen ze screeningu a zdravotní stav tohoto nemocného není již modelován. U strategie založené na TOK každý jedinec podstoupí vyšetření od 50. roku věku ve dvouletých intervalech podle předpokládané compliance. Koloskopické vyšetření je následně indikováno při pozitivitě TOK. Při negativním výsledku koloskopického vyšetření je dále indikován TOK ve dvouletých intervalech. V případě pozitivního koloskopického nálezu následuje postup jako v rámci screeningové strategie, jež odpovídá programu jedné koloskopie za život. Screeningová strategie programu kapslové endoskopie (KE) je podobná strategii TOK, s tím rozdílem, že jedinec podstoupí KE pouze jednou za život ve věku 50 let.

Parametry zahrnuté do našeho modelu	Empirické hodnoty (%)	Literatura
Pravděpodobnost polypů ve věku 50 let	25 %	(Frazier, 2000)
- nízce rizikové polypy	20,4 %	(Frazier, 2000)
- Vysoce rizikové polypy	4,6 %	(Frazier, 2000)
Pravděpodobnost KRCA ve věku 50 let	1,3 %	(Frazier, 2000)
- Lokalizovaný KRCA	0,7 %	(Frazier, 2000)
- Regionální KRCA	0,3 %	(Frazier, 2000)
- Vzdálený (metastatický) KRCA	0,3 %	(Frazier, 2000)
Pravděpodobnost přechodů		
- Normální epitel – nízce rizikový polyp	1,0 %	(Frazier, 2000)
- Nízce rizikový polyp – vysoce rizikový polyp	2,0 %	(Frazier, 2000)
- Vysoce rizikový polyp – lokalizovaný KRCA	5,0%	(Frazier, 2000)
- Lokalizovaný KRCA - regionální KRCA	28 %	(Frazier, 2000)
- Regionální KRCA – vzdálený KRCA	63 %	(Frazier, 2000)
Roční KRCA – specifická úmrtnost		
- lokalizovaný KRCA	0,2 %	(Frazier, 2000)
- regionální KRCA	3,2 %	(Frazier, 2000)
- vzdálený KRCA	56,6 %	(Frazier, 2000)
Nízce rizikové polypy: senzitivita koloskopie	85 %	(Frazier, 2000; Telford, 2010)
Vysoce rizikové polypy a KRCA: senzitivita koloskopie	95 %	(Frazier, 2000; Telford, 2010)
senzitivita TOK na polypy	10 %	(Frazier, 2000; Telford, 2010)
TOK – senzitivita na KRCA	33 %	(Frazier, 2000; Telford, 2010)
KE – senzitivita na polypy	76 %	(Eliakim, 2008)
KE – senzitivita na KRCA	76 %	(Eliakim, 2008)
Compliance TOK	83 %	(Fric, 1994)
Compliance 1. Koloskopie	60 %	(Frazier, 2000; Telford, 2010)
Compliance 2. koloskopie	100 % první koloskopie	-
Compliance KE	75 %	(Eliakim, 2008)

Tabulka 5: Parametry použité v modelu (KE - kapslová endoskopie, TOK - test na okultní krvácení, KRCA - sporadický kolorektální karcinom).

4.2 Výsledky

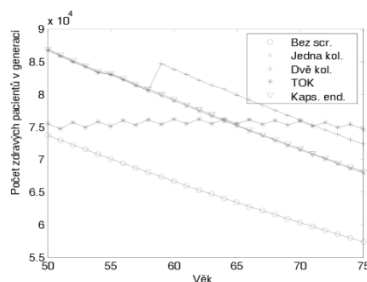
Naše studie jednoznačně poukazuje na skutečnost, že nejúčinnější screeningová strategie s ohledem na snížení mortality je koloskopie dvakrát za život, a to v případě, že načasování realizace druhé koloskopie je ve věku 59 let. Načasování druhé koloskopie jsme kalkulovali s ohledem na snížení celkového počtu KRCA v populaci 50–75 let věku (obrázek 5).



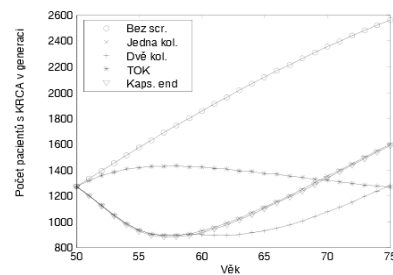
Obrázek 4: Závislost počtu pacientů s KRCA v populaci 100 000 jedinců na věku uskutečnění druhé koloskopie.

Z obrázku 4 je zřejmé, že časová závislost není monotónní a má ve sledovaném čase jedno minimum. Toto minimum pro námi zvolenou počáteční distribuci pravděpodobností jednotlivých zdravotních stavů v dané generaci a uvažované pravděpodobnosti přechodů odpovídá realizaci druhé koloskopie ve věku 59 let. Je však nutné zdůraznit, že načasování druhé koloskopie může být pro různé populace odlišné (národní specifika). V rámci naší studie docházíme k závěru, že vhodné načasování první koloskopie za život spadá do období před 50. rokem věku. Pro dobu načasování námi zvolené první koloskopie existuje i optimální doba načasování druhé screeningové koloskopie.

Obrázek 6 ukazuje vývoj počtu zdravých jedinců v jedné generaci. Pilovitý charakter u screeningové strategie na bázi TOK souvisí s následnými polypektomiemi, po kterých jsou jedinci považováni za zdravé. Program TOK udržuje počet zdravých jedinců ve sledovaném období přibližně na stejné hodnotě. Ze zaznamenaných průběhů vidíme, že screeningová strategie dvou koloskopií za život vykazuje nejvíce zdravých jedinců ve sledované generaci. Naopak absenci screeningové metody počet zdravých jedinců v dané generaci výrazně klesá.



5



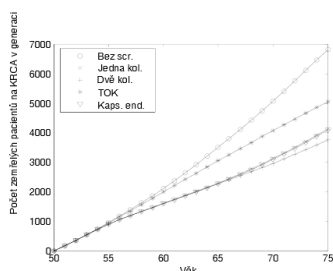
6

Obrázek 5: Vývoj počtu zdravých jedinců v jedné generaci (100 000 jedinců). Bez scr. = bez screeningu, Jedna kol. = jedna koloskopie za život, Dvě kol. = dvě koloskopie za život, TOK = test na okultní krvácení, kaps. end. = kapslová endoskopie

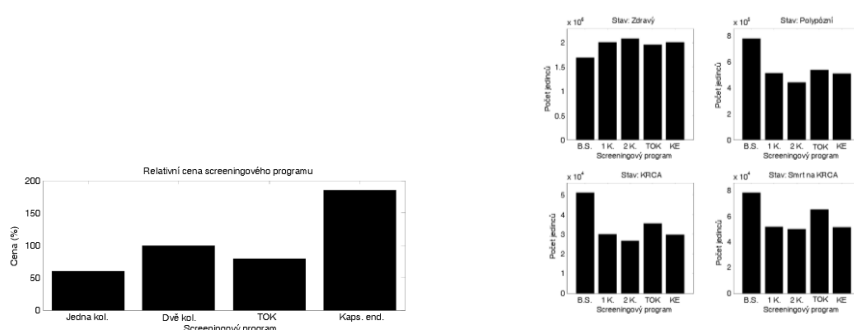
Obrázek 6: Vývoj počtu pacientů s KRCA v jedné generaci (100 000 jedinců) Bez scr. = bez screeningu, Jedna kol. = jedna koloskopie za život, Dvě kol. = dvě koloskopie za život, TOK = test na okultní krvácení, kaps. end. = kapslová endoskopie.

Časový vývoj počtu pacientů s KRCA ve sledované generaci je uveden v obrázku 6. Na základě porovnání průběhů vývoje KRCA pro jednotlivé strategie je zřejmé, že strategie založená na dvou koloskopiích za život vykazuje nejlepší výsledky v každém věku života sledované generace. Z hlediska snížení mortality je podle našeho názoru strategie dvou koloskopií za život nejúčinnější (obrázek 7). Screeningová strategie založená na KE je z pohledu mortality srovnatelná s programem

jedné koloskopie za život (obrázky 4 až 6). Srovnání cen jednotlivých screeningových strategií je uvedeno na obrázku 8A. Cena KE je nejvyšší. Strategie postavené na TOK a jedné koloskopii za život jsou přibližně stejně nákladné. Porovnání screeningových strategií pro jednotlivé zdravotní stavy je uvedeno na obrázku 8B.



Obrázek 7 : Vývoj počtu zemřelých pacientů na KRCA v jedné generaci (100 000 jedinců) Bez scr. = bez screeningu, Jedna kol. = jedna koloskopie za život, Dvě kol. = dvě koloskopie za život, TOK = test na okultní krvácení, kaps. end = kapslová endoskopie.



8A

8B

Obrázek 8A: Srovnání cen jednotlivých screeningových strategií pro celou populaci bez zahrnutí léčby KRCA (Jedna kol. = jedna koloskopie za život, Dvě kol. = dvě koloskopie za život, TOK = test na okultní krvácení, Kaps. end = kapslová endoskopie).

Obrázek 8B: Srovnání screeningových strategií pro jednotlivé zdravotní stavy. Osa y reprezentuje počty jedinců na 100 000 příslušníků generace 50 až 75letých za předpokladu rovnoměrného zastoupení jednotlivých ročníků. B.S = bez screeningu, 1 K.= jedna koloskopie za život, 2 K. = dvě koloskopie za život, KE = kapslová endoskopie.

4.3 Diskuze

Náš model ukazuje, že program dvou koloskopií za život je nejúčinnější metodou screeningu. Přinášíme však i nový důležitý poznatek, a tím je význam specifického načasování screeningové metody. V literatuře jsme nenalezli údaj, který by se relevanci specifického načasování věnoval. Optimální načasování první a druhé screeningové koloskopie přitom podle našeho názoru může v praxi významně snížit mortalitu a morbiditu na KRCA. Náš model ukazuje na věk 59 let jako ideální dobu z hlediska načasování druhé screeningové koloskopie. Ideální doba provedení první koloskopie spadá v případě optimální compliance před 50. rok věku. Předpokládáme však, že compliance v mladších věkových skupinách bude nízká. Navíc data zabývající se compliancí před 50 rokem věku nejsou známa. Snížení dolní věkové hranice screeningu pod 50. rok věku není zatím stanoveno, nicméně v současné době byly navíc publikovány práce, které poukazují na zvyšující se trend výskytu KRCA v mladších věkových kategoriích (Colorectal cancer facts and figures, 2014). V případě dalšího navýšení compliance se specifické načasování screeningové metody může dále podílet na zvýšení predikce různých zdravotních stavů u KRCA (polyp - karcinom). Tato skutečnost může logicky vést i ke poklesu velkých ekonomických výdajů (celkové zdravotní i sociální náklady). Provedení dvou

koloskopií za život je podle našeho modelu nejvíce výhodné s ohledem na redukci incidence a mortality KRCA.

Pomocí Markovova modelu jsme popsali vztah screeningu a nákladů na léčbu KRCA. Metoda screeningu, která nejvíce detekuje premaligní léze a KRCA, tak může být spojena s významnou redukcí celkových nákladů. Předpokládáme, že připočteme-li ke screeningovému programu i náklady na léčbu KRCA, bude metoda dvou koloskopií výhodná i ekonomicky. Alarmující stav zvyšujících se nákladů na léčbu KRCA o 200 % od 90. let do roku 2003 je všeobecně známý (Sonnenberg, 2002; Zauber, 2007), přičemž náklady na koloskopický screening zůstávají přibližně konstantní (Sonnenberg, 2002; Zauber, 2007). Uvědomíme-li si tyto důležité souvislosti, docházíme na základě námi doložených poznatků k závěru, že zvolená screeningová metoda, její načasování, efektivní compliance a výdaje na léčbu KRCA tvoří nedílnou součást, již je nutné brát v úvahu pro posouzení zavedení screeningové metody. Naše závěry korespondují s dosud publikovanými výsledky a navíc, jak jsme již uvedli, poukazující na důležitost otázky načasování screeningové metody (Vijan, 2001; Haug, 2005; Park, 2005). V letech 2003 až 2013 bylo publikováno 338 studií, které se zabývaly teoretickým modelováním screeningu KRCA. MMP byl nejčastěji aplikován u screeningové metody založené na gTOKu. V této práci autoři popisují strategii FIT jako velmi efektivní metodu screeningu KRCA (Kittrongsiri, 2014). V jiných modelech se naopak koloskopie jeví jako nejvíce účinná screeningová metoda z pohledu snížení mortality (Vijan, 2001; Lieberman, 2007; Telford, 2010; Bretthauer, 2016).

Otázka optimální screeningové metody KRCA stále není vyřešena. Vijan et al. (2001) sice rovněž vyhodnotil pomocí MMP dvě koloskopie za život jako nejefektivnější metodu screeningu, avšak zdůrazňuje, že výtěžnost této metody je zcela ovlivněna compliance. Při nízké compliance se jako vhodnější metoda screeningu ukazuje flexibilní sigmoideoskopiekombinovaná s TOK. Frazier et al. (2000) uvádí, že koloskopie prováděná opakovaně po 10 letech není efektivnější než TOK s FS za předpokladu nízké compliance. Screening KRCA po 5 letech s compliance 60 % je prakticky stejně efektivní jako po 10 letech s compliance 100 % (Frazier, 2000). Dvě koloskopie (v 50 a 60 letech) redukují nejvíce mortalitu, na druhé straně jsou však méně ekonomicky výhodné (Haug, 2005). Haug et al. (2005) považují koloskopií za vhodnou metodu screeningu, nicméně kladou důraz na modernější screeningové testy ze stolice (DNA testy).

Naše výsledky jsou příspěvkem k hledání optimální screeningové strategie, nicméně jsme si dobře vědomi faktu, že koloskopický screening zůstává i nadále jistotou a metodou, která snižuje mortalitu KRCA nejvíce. Zásadním parametrem screeningu je compliance, jež může významně ovlivnit celkový pohled na screening. Zvýšení compliance je jedním ze základních úkolů zřizovatele léčebně-preventivní péče (např. státem adresné zvaní na screeningovou metodu). Státy s vysokým výskytem KRCA, ke kterým patří i Česká republika, by měly mít odlišnou intenzivnější screeningovou strategii než země s výskytem nižším. Model použitý v naší práci se jeví jako vhodný simulační nástroj, který může pomoci budoucím kontrolovaným studiím. Námi navržený model umožňuje vytvořit národní specifické screeningové programy.

4.4 Závěr

Načasování první i druhé koloskopie za život se jeví jako faktor zásadního významu. Optimální načasování jedné koloskopie za život je před 50. rokem věku. Program dvou koloskopií za život, který snižuje incidenci KRCA nejvíce, by podle našeho modelu měl být realizován před 60. rokem věku (59 let). Dvě koloskopie za život představují ve srovnání s ostatními metodami nejvýhodnější metodu screeningu. Zahrneme-li navíc i náklady na léčbu KRCA, pak je tento program nevýhodnější nejen z hlediska mortality, ale i celkových nákladů. Země s vysokým výskytem KRCA by měly zavést

intenzivnější screeningový program. Námi navržený Markovův model je vhodným nástrojem k hodnocení screeningových programů, které by měly zohledňovat národní specifika a přirozený vývoj KRCA. MMP může také být aplikován i na CAC u PSC-UC. V současné době však nejsou známy vstupní data pro Markovův počítačový model.

5 SOUHRN

V naší první studii jsme zjistili významnou expresi tumor supresorového genu *TP53* v nedysplastické sliznici u PSC-UC ve srovnání s UCA, OLT, UCR a kontrolním souborem, což potvrzuje vyšší neoplastický potenciál PSC-UC. Výskyt PSC koreloval s expresí p53. Významná byla korelace exprese COX-2 a p53, která může souviset se zánětlivou aktivitou. Patogeneticky se může přítomnost PSC podílet na zvýšené expresi p53 ve střevní sliznici a to může podporovat hypotézu založenou na hepatálně asociované p53 karcinogenezi. Skupina transplantovaných pro PSC-UC (skupina OLT) překvapivě nevykazovala žádnou expresi p53 v nedysplastické sliznici oproti skupině PSC-UC. Vysvětlením může být protektivní vliv transplantace jater na kolonickou sliznici, což se může projevit snížením genové exprese p53. Naše data poukazují na vliv PSC na kolonickou sliznici, který je spojen se zvýšenou expresí p53 bez současného ovlivnění exprese COX-2 a bcl-2.

V druhé studii byl sledován screening KRCA pomocí Markovova modelu. Model ukázal, že optimální načasování programu jedné koloskopie za život je před 50. rokem věku, může však být negativně ovlivněno nižší předpokládanou compliancí. Program dvou koloskopií za život se jeví jako nejefektivnější metoda snížení incidence a mortality KRCA. Z našeho modelu vyplývá maximální snížení incidence KRCA za předpokladu vhodně načasované i druhé koloskopie. Program TOK udržuje počet zdravých jedinců ve sledované populaci přibližně na stejné úrovni jako strategie jedné koloskopie za život. Screeningová metoda KE je srovnatelná s programem jedné koloskopie za život. Země s vysokým výskytem KRCA by měly podle našeho názoru zavést intenzivnější screeningový program. Uvědomujeme si, že použitý model Markovova procesu lze aplikovat jen na data vycházející z národních specifik a přirozeného vývoje KRCA pro každou národní populaci zvlášť. V budoucnu může být MMP použit i na screeningové strategie CAC u PSC a UC samotné.

6 LITERATURA

AGOFF, S. N., T.A. BRENTNALL, D.A. CRISPIN et al., 2000. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia. *The American journal of pathology*. **157**(3), 737-745. ISSN 0002-9440.

ALKIM, C., B. SAVAS, A. ENSARI, H. ALKIM, U. DAGLI, E. PARLAK, A. ULKER a B. SAHIN, 2009. Expression of p53, VEGF, microvessel density, and cyclin-D1 in noncancerous tissue of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. **54**(9), 1979-1984. ISSN 0163-2116.

BIZON, R. a H. SAKAI, 2004. Re-appraisal of the options for colorectal cancer screening. *Report to the English bowel cancer screening*. Sheffield: School of Health and Related Research.

BOONSTRA, K., R.K. WEERSMA, K.J. VAN ERPECUM et al., 2013. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. **58**(6), 2045-2055. ISSN 0270-9139.

BRENNER, H., M. KLOOR a Ch.P. POX, 2014. Colorectal cancer. *Lancet*. **383**(9927), 1490-1502. ISSN 0140-6736.

BRETTTHAUER, M., M.F. KAMINSKI, M. LØBERG et al., 2016. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer. *JAMA internal medicine*. **176**(7), 894-902. ISSN 2168-6106.

BRÜWER, M., K.W. SCHMID, N. SENNINGER a G. SCHÜRSMANN, 2002. Immunohistochemical expression of P53 and oncogenes in ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma. *World journal of surgery*. **26**(3), 390-396. ISSN 0364-2313.

CLAESSEN, M.M., M.E. SCHIPPER, B. OLDENBURG, P.D. SIERSEMA, G.J. OFFERHAUS a F.P. VLEGGAR, 2010. WNT-pathway activation in IBD-associated colorectal carcinogenesis: potential biomarkers for colonic surveillance: potential biomarkers for colonic surveillance. *Cellular oncology*. **32**(4), 303-310. ISSN 1570-5870.

Colorectal cancer facts and figures: 2014-2016 [online], 2014. Atlanta: American Cancer Society [cit. 2017-11-15]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/colorectal-cancer-facts-figures.html>

COOKS, T., I.S. PATERAS, O. TARCIC et al., 2013. Mutant p53 prolongs NF- κ B activation and promotes chronic inflammation and inflammation-associated colorectal cancer. *Cancer cell*. **23**(5), 634-646. ISSN 1535-6108.

D'HAENS, G., W.J. SANDBORN, B.G. FEAGAN et al., 2007. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. **132**(2), 763-786. ISSN 0016-5085.

DANNENBERG, A.J, N.K ALTORKI, J.O. BOYLE, Ch. DANG, L.R. HOWE, B.B. WEKSLER a K. SUBBARAMAIAH, 2001. Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet oncology*. **2**(9), 544-551. ISSN 1470-2045.

DE VRIES, A.B., M. JANSE, H. BLOKZIIL a R.K. WEERSMA, 2015. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology*. **21**(6), 1956-1971. ISSN 1007-9327.

DYSON, J.K. a M.D. RUTTER, 2012. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk?. *World journal of gastroenterology*. **18**(29), 3839-3848. ISSN 1007-9327.

ELIAKIM, R., 2008. The PillCam COLON capsule - a promising new tool for the detection of colonic pathologies. *Current colorectal cancer reports*. **4**(1), 5-9. ISSN 1556-3790.

ELMASHAD, N.M., D.H. ZIADA, E.A. HASBY a A. MOHAMED, 2016. Immunohistochemical expression of proinflammatory enzyme COX-2 and p53 in ulcerative colitis and its associated dysplasia and colorectal carcinoma. *Journal of microscopy and ultrastructure*. **4**(4), 195-202. ISSN 2213-879x.

ELMUNZER, B.J., A.G. SINGAL, J.B. SUSSMAN et al., 2015. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. **81**(3), 700-7093. ISSN 0016-5107.

FRAZIER, A. L., G.A. COLDITZ, C.S. FUCHS a K.M. KUNTZ, 2000. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA*. **284**(15), 1954-1961. ISSN 0098-7484.

FRIC, P., M. ZAVORAL, H. DVORAKOVA, V. ZOUBEK a Z. ROTH, 1994. An adapted program of colorectal cancer screening: 7 years experience and cost-benefit analysis. *Hepato-gastroenterology*. **41**(5), 413-416. ISSN 0172-6390.

FRIČ, P., M. ZAVORAL, B. SEIFERT, P. POKORNÝ a Š. SUCHÁNEK, 2007. Screening of sporadic colorectal cancer in Czech Republic. *Interní medicína pro praxi*. **9**(5), 221-224. ISSN 1212-7299.

HAUG, U. a H. BRENNER, 2005. A simulation model for colorectal cancer screening: potential of stool tests with various performance characteristics compared with screening colonoscopy. *Cancer epidemiology biomarkers & prevention*. **14**(2), 422-428. ISSN 1055-9965.

HOLZMANN, K., M. WEIS-KLEMM, B. KLUMP, C.J. HSIEH, F. BORCHARD, M. GREGOR a R. PORSCHE, 2009. Comparison of flow cytometry and histology with mutational screening for p53 and Ki-ras mutations in surveillance of patients with long-standing ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. **36**(12), 1320-1326. ISSN 0036-5521.

HUSSAIN, S.P., P. AMSTAD, K. RAJA et al., 2000. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease.: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer research*. **60**(13), 3333-3337. ISSN 0008-5472.

- CHAPARRO, M., M. TRAPERO-MARUGÁN, M. GUIJARRO, C. LÓPEZ, R. MORENO-OTERO a J.P. GISBERT, 2013. Dysplasia and colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: a case report and a short review of the literature. *Journal of Crohn's and colitis* [online]. **7**(2), 61-65 [cit. 2017-11-15]. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.04.005. ISSN 1873-9946.
- CHAUBERT, P., J. BENHATTAR, E. SARAGA a J. COSTA, 1994. K-ras mutations and p53 alterations in neoplastic and nonneoplastic lesions associated with longstanding ulcerative colitis. *The American journal of pathology*. **144**(4), 767-775. ISSN 0002-9440.
- IIMURA, M., T. NAKAMURA, S. SHINOZAKI, Y. INOUE, S. SUZUKI a N. HAYASHI, 2000. Bax is downregulated in inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis. *Gut*. **47**(2), 228-235. ISSN 0017-5749.
- ILYAS, M., I.P. TOMLINSON, A.M. HANBY, T. YAO, W.F. BODMER a I.C. TALBOT, 1996. Bcl-2 expression in colorectal tumors: evidence of different pathways in sporadic and ulcerative-colitis-associated carcinomas. *The American journal of pathology*. **149**(5), 1719-1726. ISSN 0002-9440.
- JORGENSEN, K.K., K. GRZYB, K.E.A. LUNDIN, O.P.F. CLAUSEN, G. AAMODT, E. SCHRUMPF, M.H. VATN a K.M. BOBERG, 2012. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflammatory bowel diseases*. **18**(3), 536-545. ISSN 1078-0998.
- KARAMANOLIS, D.G., I. KYRLAGKITSIS, K. KONSTANTINOY, G.V. PAPTAEODORIDIS, A. KARAMERIS, E. MALLAS, S.D. LADAS a S. RAPTIS, 2007. The Bcl-2/Bax system and apoptosis in ulcerative colitis. *Hepato-gastroenterology*. **54**(76), 1085-1088. ISSN 0172-6390.
- KARLSEN, T.H., K.M. BOBERG, M. VATN et al., 2007. Different HLA class II associations in ulcerative colitis patients with and without primary sclerosing cholangitis. *Genes and immunity*. **8**(3), 275-278. ISSN 1466-4879.
- KARLSEN, T.H., T. FOLSERAA, D. THORBURN a M. VESTERHUS, 2017. Primary sclerosing cholangitis: a comprehensive review. *Journal of hepatology*. **67**(6), 1298-1323. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.022. ISSN 0168-8278. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817321967>
- KINRA, P., S.P.V. TURLAPATI, A. MEHTA a R. RAI, 2005. Study of p53 and bcl-2 oncoproteins in ulcerative colitis with dysplasia. *Medical journal armed forces India*. **61**(2), 125-129. ISSN 0377-1237.
- KITTRONGSIRI, K. a U. CHAIKLEDKAEW, 2014. Economic evaluation of colorectal cancer screening: a systematic review. *Mahidol University journal of pharmaceutical sciences*. **41**(2), 31-38. ISSN 0125-1570.
- KOBAEK-LARSEN, M., R. KROIJER, A.K. DYRVIG, M.M. BUIJS, R.J.C. STEELE, N. QVIST a G. BAATRUP, 2017. Back-to-back colon capsule endoscopy and optical colonoscopy in colorectal cancer screening individuals. *Colorectal disease* [online]. (22), [cit. 2018-02-09]. DOI: 10.1111/codi.13965. ISSN 1462-8910. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/codi.13965/epdf>
- KOBAYASHI, K., H. TOMITA, M. SHIMIZU, T. TANAKA, N. SUZUI, T. MIYAZAKI a A. HARA, 2017. P53 expression as a diagnostic biomarker in ulcerative colitis-associated cancer. *International journal of molecular sciences* [online]. **18**(6), 1284 [cit. 2018-02-09]. DOI: 10.3390/ijms18061284. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/6/1284>
- KOLÁŘ, Z., 2003. *Molekulární patologie nádorů*. Vyd. 1. Olomouc: Epava. ISBN 80-862-9715-2.
- KORNBLUTH, A. a D.B. SACHAR, 1997. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology*. **92**(2), 204-211. ISSN 0002-9270.
- KORNFELD, D., A. EKBOM a T. IHRE, 1997. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut*. **41**(4), 522-525. ISSN 0017-5749.

- KORSMEYER, S. a S. ZINKEL, 2001. Molecular biology of cancer: apoptosis. DEVITA, V.T., ed., S. HELLMAN, ed. a S.A. ROSENBERG, ed. *Cancer: principles & practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, s. 111-122. ISBN 9780781723879.
- LAKATOS, P.L. a L. LAKATOS, 2008. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World journal of gastroenterology*. **14**(25), 3937-3947. ISSN 1007-9327.
- LASHNER, B.A., B.D. SHAPIRO, A. HUSAIN a J.R. GOLDBLUM, 1999. Evaluation of the usefulness of testing for p53 mutations in colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. **94**(2), 456-462. ISSN 0002-9270.
- LEJEUNE, C., P. ARVEUX, V. DANCOURT, S. BÉJEAN, C. BONITHON-KOPP a J. FAIVRE, 2004. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *International journal of technology assessment in health care*. **20**(4), 434-439. ISSN 0266-4623.
- LIEBERMAN, D., 2010. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology*. **138**(6), 2115-2126. ISSN 0016-5085.
- LIEBERMAN, D.A., D.G. WEISS, W.V. HARFORD et al., 2007. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*. **133**(4), 1077-1085. ISSN 0016-5085.
- LIU, J.Z., S. VAN SOMMEREN, H. HUANG et al., 2015. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature genetics*. **47**(9), 979-986. ISSN 1061-4036.
- LOFTUS, E.V., H.I. AGUILAR, W.J. SANDBORN, W.J. TREMAINE, R.A. KROM, A.R. ZINSMEISTER, I.W. GRAZIADEI a R.H. WIESNER, 1998. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. **27**(3), 685-690. ISSN 0270-9139.
- LU, X., Y. YU a S. TAN, 2017. P53 expression in patients with ulcerative colitis - associated with dysplasia and carcinoma: a systematic meta-analysis. *BMC gastroenterology* [online]. **17**(1), 111 [cit. 2018-02-09]. DOI: 10.1186/s12876-017-0665-y. ISSN 1471-230x. Dostupné z: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0665-y>
- MAŘATKA, Z., M. KMENT, M. LUKÁŠ a I. ŠIMEK, 1999. Tlusté střevo. MAŘATKA, Z. *Gastroenterologie*. Praha: Karolinum, s. 227-247, 490 s. ISBN 80-7184-561-2.
- MATTAR, R., A.M. ALEXANDRINO a A.A. LAUDANNA, 1999. Infrequent p53 gene alterations in ulcerative colitis. *Brazilian journal of medical and biological research*. **32**(9), 1083-1088. ISSN 0100-879X.
- MCGILLIGAN, V.E., J.M.W. WALLACE, P.M. HEAVEY, D.L. RIDLEY a I.R. ROWLAND, 2007. Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. **13**(1), 108-115. ISSN 1078-0998.
- MIAO, X.P., X.N. SUN, H. WEI a Q. OUYANG, 2012. Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis: a case report and review of the literature. *Internal medicine*. **51**(16), 2077-2081. ISSN 0918-2918.
- MIKAMI, T., T. YOSHIDA, F. AKINO, T. MOTOORI, M. YAJIMA a I. OKAYASU, 2003. Apoptosis regulation differs between ulcerative colitis-associated and sporadic colonic tumors: association with survivin and bcl-2. *American journal of clinical pathology*. **119**(5), 723-730. DOI: 10.1309/YLX4-L4H3-6K54-X92H. ISSN 0002-9173.
- NAKAZAWA, T., 2014. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct entity?. *World journal of gastroenterology*. **20**(12), 3245-3254. ISSN 1007-9327.
- NAVANEETHAN, U., P.G.K. VENKATESH, B.A. LASHNER, F.H. REMZI, B. SHEN a R.P. KIRAN, 2012. Temporal trends in colon neoplasms in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and colitis*. **6**(8), 845-851. ISSN 1873-9946.

- NEUGUT, A.I. a S. PITA, 1988. Role of sigmoidoscopy in screening for colorectal carcinoma: a critical review. *Gastroenterology*. **95**(2), 492-499. ISSN 0016-5085.
- NORRIS, J., 1998. *Markov chains*. 1st ed. New York: Cambridge University Press, 237 s. ISBN 05-216-3396-6.
- ODA, E., R. OHKI, H. MURASAWA et al., 2000. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. *Science*. **288**(5468), 1053-1058. ISSN 0036-8075.
- PAIOTTI, A.P.R., R. ARTIGIANI NETO, N.M. FORONES, C.T.F. OSHIMA, S.J. MISZPUTEN a M. FRANCO, 2007. Immunoexpression of cyclooxygenase-1 and -2 in ulcerative colitis. *Brazilian journal of medical and biological research*. **40**(7), 911-918. ISSN 1414-431X.
- PARK, S.M., Y.H. YUN a S. KWON, 2005. Feasible economic strategies to improve screening compliance for colorectal cancer in Korea. *World journal of gastroenterology*. **11**(11), 1587-1593. ISSN 1007-9327.
- POTACK, J. a S.H. ITZKOWITZ, 2008. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut and liver*. **2**(2), 61-73. ISSN 1976-2283.
- RAPOZO, D.C.M., A.B. GRINMANN, A.T.P. CARVALHO et al., 2009. Analysis of mutations in TP53, APC, K-ras, and DCC genes in the non-dysplastic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *International journal of colorectal disease*. **24**(10), 1141-1148. ISSN 0179-1958.
- RASKOV, H., H.C. POMMERGAARD, J. BURCHARTH a J. ROSENBERG, 2014. Colorectal carcinogenesis-update and perspectives. *World journal of gastroenterology*. **20**(48), 18151-18164. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18151. ISSN 1007-9327. Dostupné také z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i48/18151.htm>
- REGULA, J., M. RUPINSKI, E. KRASZEWSKA, M. POLKOWSKI, J. PACHLEWSKI, J. ORLOWSKA, M.P. NOWACKI a E. BUTRUK, 2006. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *New England journal of medicine*. **355**(18), 1863-1872. ISSN 0028-4793.
- ROGLER, G., 2014. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer letters*. **345**(2), 235-241. ISSN 0304-3835.
- ROMERO, M., R. ARTIGIANI, H. COSTA, C.T.F. OSHIMA, S. MISZPUTEN a M. FRANCO, 2008. Evaluation of the immunoexpression of COX-1, COX-2 and p53 in Crohn's disease. *Arquivos de gastroenterologia*. **45**(4), 295-300. ISSN 0004-2803.
- SATO, A. a R. MACHINAMI, 1999. P53 immunohistochemistry of ulcerative colitis-associated with dysplasia and carcinoma. *Pathology international*. **49**(10), 858-868. ISSN 1320-5463.
- SHEEHAN, K.M., D.G. O'DONOVAN, G. FITZMAURICE et al., 2003. Prognostic relevance of Fas (APO-1/CD95) ligand in human colorectal cancer. *European journal of gastroenterology and hepatology*. **15**(4), 375-380. ISSN 0954-691X.
- SCHROEDER, K.W., W.J. TREMAINE a D.M. ILSTRUP, 1987. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. *New England journal of medicine*. **317**(26), 1625-1629. ISSN 0028-4793.
- SONNENBERG, A. a F. DELCO, 2002. Cost-effectiveness of a single colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Archives of internal medicine*. **162**(2), 163-168. ISSN 0003-9926.
- SUCHÁNEK, Š., O. MÁJEK, M. ZAVORAL, B. SEIFERT, O. NGO a L. DUŠEK, 2014. Výsledky Národního programu screeningu kolorektálního karcinomu v České republice – kolonoskopická vyšetření. *Klinická onkologie*. **27**(2), 98-105. ISSN 0862-495X.
- ŠPIČÁK, J., P. ŠTIRAND, P. DRASTICH et al., 2011. Postavení a výtěžnost koloskopie v rámci screeningového programu založeného na testu na okultní krvácení (TOK) ve stolici. *Gastroenterologie a hepatologie*. **65**(4), 181-188. ISSN 1804-7874.

- TAKAKU, H., Y. AJIOKA, H. WATANABE et al., 2001. Mutations of p53 in morphologically non-neoplastic mucosa of long-standing ulcerative colitis. *Japanese journal of cancer research : Gann.* **92**(2), 119-126. ISSN 0910-5050.
- TANAKA, T., 2009. Colorectal carcinogenesis: review of human and experimental animal studies. *Journal of carcinogenesis* [online]. **8**(), 5 [cit. 2017-11-15]. ISSN 1477-3163. Dostupné z: <http://www.carcinogenesis.com/text.asp?2009/8/1/5/49014>
- TARIQ, K. a K. GHAS, 2016. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer biology and medicine.* **13**(1), 120-135. DOI: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103. ISSN 2095-3941.
- TELFORD, J. J., A. R. LEVY, J. C. SAMBROOK, D. ZOU a R. A. ENNS, 2010. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *Canadian medical association journal.* **182**(12), 1307-1313. ISSN 0820-3946.
- TORRES, J., G.P. DE CHAMBRUN, S. ITZKOWITZ, D.B. SACHAR a J.F. COLOMBEL, 2011. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* **34**(5), 497-508. ISSN 0269-2813.
- VERA, A., B.K. GUNSON, V. USSATOFF et al., 2003. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation.* **75**(12), 1983-1988. ISSN 0041-1337.
- VIJAN, S., E.W. HWANG, T.P. HOFER a R.A. HAYWARD, 2001. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *The American journal of medicine.* **111**(8), 593-601. ISSN 0002-9343.
- VOGELSTEIN, B., E.R. FEARON, S.R. HAMILTON, S.E. KERN, A.C. PREISINGER, M. LEPPERT, A.M.M. SMITS a J.L. BOS, 1988. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New England journal of medicine.* **319**(9), s. 525-532. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901. ISSN 0028-4793.
- WARREN, K.W. a J.I. MONGE, 1966. Primary sclerosing cholangitis: a study of forty-two cases. *American journal of surgery.* **111**(1), 23-38. ISSN 0002-9610.
- WEISMÜLLER, T.J., J. WEDEMEYER, S. KUBICKA, Ch.P. STRASSBURG a M.P. MANNS, 2008. The challenges in primary sclerosing cholangitis – aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *Journal of hepatology.* **48**(1), 38-57. ISSN 0168-8278.
- WONG, N.A., N.J. MAYER, S. MACKELL, H.M. GILMOUR a D.J. HARRISON, 2000. Immunohistochemical assessment of Ki67 and p53 expression assists the diagnosis and grading of ulcerative colitis-related dysplasia. *Histopathology.* **37**(2), 108-114. ISSN 0309-0167.
- WU, D., G. ZHOU, P. JIN et al., 2016. Detection of colorectal cancer using a simplified SEPT9 gene methylation assay is a reliable method for opportunistic screening. *The journal of molecular diagnostics.* **18**(4), 535-545. ISSN 1525-1578.
- YAP, L.M., T. AHMAD a D.P. JEWELL, 2004. The contribution of HLA genes to IBD susceptibility and phenotype. *Best practice & research clinical gastroenterology.* **18**(3), 577-596. ISSN 1521-6918.
- ZAUBER, A.G., I. LANSDORP-VOGELAAR, J. WILSCHUT, A.B. KNUDSEN, M. VAN BALLEGOIJEN a K.M. KUNTZ, 2007. *Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer* [online]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality [cit. 2017-11-15]. Technology Assessment. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285164/>
- ZAVORAL, M., G. VOJTĚCHOVÁ a Š. SUCHÁNEK, 2015. Úloha kolonoskopie ve screeningu kolorektálního karcinomu. *Novinky v digestivní endoskopii.* 1. vyd. Praha: Grada publishing, s. 119-135. ISBN 978-80-247-5283-9.

SEZNAM PUBLIKACÍ

Články s IF související s tématem disertační práce

WOHL, P., HUCL, T., DRASTICH, P., KAMENÁŘ, D., ŠPIČÁK, J., HONSOVÁ, E., STICOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., MATOUS, J., HILL, M., WOHL, P., KUČERA, M. Epithelial markers of colorectal carcinogenesis in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology*. 2013, **19**(14), 2234-2241. ISSN 1007-9327. **IF 2,433**. (citováno 7x).

WOHL, P., BEDNARIK, M., WOHL, P., CERVENKA, M., ŠPIČÁK, J. Comparison of various strategies for colorectal cancer screening tests. *European journal of gastroenterology and hepatology*. 2011, **23**(12), 1157-1164. ISSN 0954-691X. **IF 1,598**. (citováno 4x).

KEIL, R. WASSERBAUER, M., ZÁDOROVÁ, Z., HAJER, J., DRASTICH, P., **WOHL, P.** ET AL. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016, **51**(9), 1062-1068. ISSN: 0036-5521. **IF 2,361**.

BAJER, L., KVERKA, M., KOSTOVCIK, M., DVORAK, J., STEHLIKOVA, Z., BREZINA, J., **WOHL, P.**, SPICAK, J., DRASTICH, P. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*. 2017, **23**(25), 4548-4558. ISSN 1007-9327. **IF 3,365**.

Publikace bez IF související s tématem disertační práce

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., DRASTICH, P., ZAZULA, R. Nespecifické střevní záněty. *12. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 08.06.2005 - 10.06.2005. Zorg. Anesteziologicko resuscitační klinika 1. LF UK. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2005*. Praha: Galén, 2005, s. 174-179. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R., ŠPIČÁK, J. Detekce časných premalignit a malignit rektosigmatu pomocí zvětšovací koloskopie a chromoendoskopie. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. ARK 1.LF UK. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 82-87. ISBN 80-239-7259-6.

WOHL, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J., ZAZULA, R. Kolorektální karcinom u ulcerózní kolitidy a chemoprevence. *12. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 08.06.2005 - 10.06.2005. Zorg. Anesteziologicko resuscitační klinika 1. LF UK. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2005*. Praha: Galén, 2005, s. 191-196. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., DRASTICH, P., ZAZULA, R. Nespecifické střevní záněty. *12. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 08.06.2005 - 10.06.2005. Zorg. Anesteziologicko resuscitační klinika 1. LF UK. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2005*. Praha: Galén, 2005, s. 174-179. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P. Optimalizace prevence a časného zachytu kolorektálního karcinomu: screeningový program. Závěrečná zpráva o řešení grantu IGA MZ ČR č. NR7878. Doba řešení 2004-2006. vyd. Praha: IKEM, 2007. 73, [47] listů.

Články s IF nesouvisející s disertační prací:

LODEREROVÁ, A., TRUNEČKA, P., HONSOVÁ, E., **WOHL, P.**, VÍTKO, Š. Effect of daclizumab on inflammatory infiltrate in fine needle aspiration biopsy in patients after liver transplantation. *Annals of transplantation*. 2001, **6**(2), 33-36. ISSN 1425-9524. **IF 1,252**.

LODEREROVÁ, A., HONSOVÁ, E., TRUNEČKA, P., **WOHL, P.**, VÍTKO, Š. Correlation of FNAB with histology in human liver allografts. Regional experience. *Annals of transplantation*. 2001, **6**(2), 37-40. ISSN 1425-9524. **IF 1,252.**

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., KLEMENTOVÁ, M., **WOHL, P.**, KRATOCHVÍLOVÁ, S., PELIKÁNOVÁ, T. Urinary urea nitrogen excretion during the hyperinsulinemic euglycemic clamp in Type 1 diabetes patients and healthy subjects. *Physiological research*. 2008, **57**(2), 247-252. ISSN 0862-8408. **IF 1,653.**

WOHL, P., **WOHL, P.**, GIRMAN, P., PELIKÁNOVÁ, T. Inflexibility of energy substrate oxidation in type 1 diabetic patients. *Metabolism : clinical and experimental*. 2004, **53**(5), 655-659. ISSN 0026-0495. **IF 2,143.**

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., HILL, M., KRATOCHVÍLOVÁ, S., ZÍDKOVÁ, K., KOPECKÝ, J., NEŠKUDLA, T., PRAVENEC, M., KLEMENTOVÁ, M., VRBÍKOVÁ, J., **WOHL, P.**, MLEJNEK, P., PELIKÁNOVÁ, T. Effect of telmisartan on selected adipokines, insulin sensitivity, and substrate utilization during insulin-stimulated conditions in patients with metabolic syndrome and impaired fasting glucose. *European journal of endocrinology*. 2010, **163**(4), 573-583. ISSN 0804-4643. **IF 3,482.**

Články bez IF nesouvisející s disertační prací:

TRUNEČKA, P., RYSKA, M., KIESLICOVÁ, E., **WOHL, P.**, LÁNSKÁ, V., WOHL, P., KRASNIČANOVÁ, H., BÖHMOVÁ, R., STRÍŽ, I., FILIP, K., ŠPIČÁK, J. Význam vyšetření energetického metabolismu, tělesného složení a ukazatelů pokročilosti jaterního onemocnění pro predikci krátkodobé mortality po transplantaci jater a pro odhad míry využití nemocničních zdrojů. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2004, **58**(4), 128-135. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., WOHL, P., FILIP, K. Výživa pacientů před transplantací jater. *Bulletin HPB Chirurgie*. 2002, **10**(2-3), 60-62. ISSN 1210-6755.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., TRUNEČKA, P. Jaterní cirhóza: metabolismus a nutriční intervence. *Bulletin HPB Chirurgie*. 2003, **11**(3), 116-120. ISSN 1210-6755.

WOHL, P., WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. Diagnostika abúzu alkoholu u nemocných s podezřením na alkoholovou závislost. *Bulletin HPB Chirurgie*. 2003, **11**(3), 112-115. ISSN 1210-6755.

WOHL, P., KOSTOLNÁ, E., ŠPERL, J., HRNČÁRKOVÁ, H., ŠTIRAND, P., TAIMR, P., RYSKA, M., BĚLINA, F., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J., VÍTKO, Š., FILIP, K. Výběr nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou k transplantaci jater v IKEM. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2001, **55**(3), 104-106. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., WOHL, P., TRUNEČKA, P., HONSOVÁ, E., ŠPERL, J., DRASTICH, P., ŠPIČÁK, J., KOSTOLNÁ, E., RYSKA, M., BĚLINA, F., FILIP, K., VÍTKO, Š. Rekurence abúzu alkoholu u pacientů s alkoholickou jaterní cirhózou po transplantaci jater v IKEM. *Česká a slovenská gastroenterologie*. 2004, **58**(1), 6-10. ISSN 1210-7824.

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., KRATOCHVÍLOVÁ, S., KLEMENTOVÁ, M., **WOHL, P.**, PELIKÁNOVÁ, T. Inzulinová rezistence u diabetiků - metabolická inflexibilita. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*. 2005, **8**(4), 174-179. ISSN 1211-9326.

WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., BÉM, R., **WOHL, P.** Metabolický syndrom X - možnosti léčby v ordinaci praktického lékaře. *Practicus*. 2003, **2**(4), 42-45. ISSN 1213-8711.

WOHL, P., WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPERL, J., HONSOVÁ, E., ŠPIČÁK, J. Alcohol use in patients after liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis detected by the questionnaire (regional experience). *Open addiction journal*. 2012, **5**(27 April), 36-40. ISSN 1874-9410.

ZAZULA, R., **WOHL, P.**, WOHL, P. Nutriční stav pacienta a možnosti jeho hodnocení. *Interní medicína pro praxi*. 2009, **11**(1), 45-47. ISSN 1212-7299.

ZAZULA, R., **WOHL, P.**, WOHL, P. Hodnocení metabolického a nutričního stavu nemocných. *Medicína pro praxi*. 2006, (1), 12-14. ISSN 1214-8687.

Abstrakt v časopisu

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., HILL, M., VODICKA, P. Immunohistochemical expressions of the epithelial colon cancer markers in patients with ulcerative colitis with or without coexistence of the primary sclerosing cholangitis. 16th UEGW. Vienna, AT, 18.10.2008 - 22.10.2008. *Gut*. 2008, **57**(suppl. II), A360. ISSN 0017-5749.

WOHL, P., GOTTFRIEDOVÁ, H., KIESLICOVÁ, E., FRAŇKOVÁ, S., DRASTICH, P., BENEŠ, M., HONSOVÁ, E., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Hemofagocytový syndrom u nemocných s Crohnovou chorobou léčených imunosupresí (sdělení dvou případů). 5. kongres České gastroenterologické společnosti. Karlovy Vary, CZ, 07.11.2013 - 09.11.2013. *Zorg. Česká gastroenterologická společnost. Gastroenterologie a hepatologie*. 2013, **67**(S3), 3S11, č. abstr. 2.2. ISSN 1804-7874.

WOHL, P., BEDNAŘÍK, M., ČERVENKA, M., ŠPIČÁK, J. Comparison of various strategies for colorectal cancer screening tests. 32. český a slovenský gastroenterologický kongres. Brno, CZ, 03.11.2011 - 05.11.2011. *Zorg. Česká gastroenterologická společnost CLS JEP. Gastroenterologie a hepatologie*. 2011, **65**(suppl. 2), S35-S36. ISSN 1804-7874.

WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPERL, J., HONSOVÁ, E., DRASTICH, P., KOSTOLNÁ, E., ŠPIČÁK, J., RYSKA, M., BĚLINA, F., FILIP, K., VÍTKO, Š. Liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis in IKEM. 29. Congress of the Czech and Slovak Gastroenterological and Hepatological Societies. Olomouc, 02.10.2003 - 04.10.2003. *Zorg. Czech and Slovak Gastroenterological and Hepatological Societies. Biomedical papers*. 2003, **147**(suppl.1), 51-52, č.abstr. 065. ISSN 1213-8118.

WOHL, P., WOHL, P., HONSOVÁ, E., DRASTICH, P., KAMENÁŘ, D., MATOUŠ, J., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., ŠPIČÁK, J. Various epithelial biomarkers in patients with ulcerative colitis with or without coexistence of the primary sclerosing cholangitis and after liver transplantation. Digestive Disease Week. San Diego, US, 19.05.2012 - 22.05.2012. *Gastroenterology*. 2012, **142**(5, suppl. 1), S663-S664. ISSN 0016-5085.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., DRASTICH, P., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. Influence of nimesulid use on the expression of epithelial markers of colorectal carcinogenesis in patients with ulcerative colitis after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Poster. 13th Congress of the European Society for Organ Transplantation. 15th Congress of the European Transplant Coordinators Organization. Prague, CZ, 29.09.2007 - 03.10.2007. *Zorg. European Society for Organ Transplantation. Transplant international*. 2007, **20**(suppl. 2), 264, č. abstr. P696. ISSN 0934-0874.

WOHL, P., BEDNAŘÍK, M., WOHL, P., ČERVENKA, M., ŠPIČÁK, J. Comparison of various screening methods of colorectal carcinoma by Markov chain-based model. 40th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation. Prague, CZ, 15.03.2006 - 18.03.2006. *European journal of clinical investigation. Supplement*. 2006, **36**(suppl. 1), 84, č. abstr. 178b. ISSN 0960-135X.

WOHL, P., TRUNEČKA, P., HONSOVÁ, E., DRASTICH, P., KOSTOLNÁ, E., MARTÍNEK, J., RYSKA, M., BĚLINA, F., WOHL, P., FILIP, K., VÍTKO, Š. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis in IKEM, Prague. 11th United European Gastroenterology Week. Madrid, 01.11.2003 - 05.11.2003. *Gut*. 2003, **52**(suppl. 6), A161, č.abstr. TUE-G-217. ISSN 0017-5749.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., ŠPIČÁK, J. EBV infection with VAHS as a rare cause of acute liver failure in patient with Crohn's disease. 32. český a slovenský gastroenterologický kongres. Brno, CZ, 03.11.2011 - 05.11.2011. Zorg. Česká gastroenterologická společnost CLS JEP. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2011, **65**(suppl. 2), S36. ISSN 1804-7874.

WOHL, P., WOHL, P., ZAZULA, R. Hepatopulmonální syndrom. XVI. dny intenzivní medicíny. Kroměříž, CZ, 17.06.2009 - 19.06.2009. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*. 2009, **6**(supl. 4), S9-S11. ISSN 1802-0518.

WOHL, P., PIRK, F., DRASTICHOVÁ, M. Vzácná izolovaná forma Crohnovy choroby - apendix (case report). 10. vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny. Karlovy Vary, CZ, 06.11.2008 - 08.11.2008. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2008, **62**(suppl. 3), 38. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., NEUBERGOVÁ, A., DRASTICH, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Vliv nimesulidu na expresi epiteliálních markerů kolorektální karcinogeneze u pacientů s ulcerózní kolitidou po transplantaci jater pro primární sklerotizující cholangitidu. 31. český a slovenský gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí. Brno, CZ, 06.09.2007 - 08.09.2007. Zorg. Čes. a slov. gastroenterol. a hepatol. spol.. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2007, **61**(suppl. 2), 43. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., WOHL, P., LÁNSKÁ, V., HONSOVÁ, E., ŠPIČÁK, J. Nesteroidní antirevmatika u ulcerózní pankolitidy po transplantaci jater pro PSC. 9.vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny. Karlovy Vary, CZ, 16.11.2006 - 18.11.2006. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2007, **61**(suppl. 1), 26-27. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., ŠPERL, J., GLAGOLIČOVÁ, A., PETRÁSEK, R., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. Význam stanovení karbohydrát-deficientního transferinu (%CDT) v séru u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou. Společný sjezd České gastroenterologické a České hepatologické společnosti. Liberec, CZ, 22.11.2001 - 24.11.2001. Zorg. Česká gastroenterologická a hepatologická společnost. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2001, **55**(suppl.1), 95. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPERL, J., HONSOVÁ, E., DRASTICH, P., KOSTOLNÁ, E., ŠPIČÁK, J., RYSKA, M., BĚLINA, F., WOHL, P., SKIBOVÁ, J., FILIP, K., VÍTKO, Š. Recurrence of alcohol abuse in patient with after liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis in IKEM. 9th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism. Prague, 11.09.2003 - 14.09.2003. *Alcohol and alcoholism*. 2003, **38**(5), 465, č.abstr. S04-05. ISSN 0735-0414.

WOHL, P., TRUNEČKA, P., HONSOVÁ, E., DRASTICH, P., KOSTOLNÁ, E., MARTÍNEK, J., RYSKA, M., BĚLINA, F., WOHL, P., FILIP, K., VÍTKO, Š. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis in IKEM, Prague. 11th United European Gastroenterology Week. Madrid, 01.11.2003 - 05.11.2003. *Gut*. 2003, **52**(suppl. 6), A161, č.abstr. TUE-G-217. ISSN 0017-5749.

WOHL, P., WOHL, P., HONSOVÁ, E., DRASTICH, P., KAMENÁŘ, D., MATOUŠ, J., LODEREROVÁ, A., ŠPIČÁK, J. Various epithelial markers in patients with ulcerative colitis with or without coexistence of the primary sclerosing cholangitis - Immunohistochemical study. *Falk Symposium 183*. Basel, CH. 04.05.2012 - 05.05.2012. In: *Dealing with our "In-vironment".New Aspects in IBD Pathogenesis and Therapy. Falk Symposium 183*. Freiburg: Falk Foundation, 2012, s. 69.

WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPERL, J., HONSOVÁ, E., DRASTICH, P., ŠPIČÁK, J., RYSKA, M., BĚLINA, F., WOHL, P., FILIP, K., VÍTKO, Š. Recurrence of alcohol abuse in patients after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis in IKEM. Poster. 12th Falk Symposium. Freiburg. 14.10.2003 - 21.10.2003. In: 12th Falk Symposium. B.m.: b.n., 2003, s. č.abstr. 210.