

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program:

Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor:

Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Pavel Wohl

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*

Disertační práce

Školitel:

Prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Praha, 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze v databázi systému mezi univerzitního projektu Thesis.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 15. 2. 2018

MUDr. Pavel Wohl

Identifikační záznam

WOHL, Pavel. *Kolorektální karcinom – od patogeneze ke screeningu [Colorectal cancer from pathogenesis to screenin]*. Praha, 2018. 62 s., 2 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika hepatogastroenterologie IKEM. Školitel: prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Poděkování

Moje poděkování patří rodičům za jejich dlouholetou podporu a pomoc, zejména svému školiteli panu prof. MUDr. Juliovi Špičákovi, CSc. Dále děkuji za cenné připomínky a rady MUDr. Petrovi Wohlovi, Ph.D., doc. Dr. Ing. Michalovi Bednaříkovi, Ph.D., Doc. MUDr. Tomášovi Huclovi, Ph.D., as. Ing. Milanovi Červenkoví, Ph.D., Doc. MUDr. Evě Honsové, Ph.D., MUDr. Evě Sticové, Ph.D., Doc. MUDr. Pavlovi Drastichovi, Ph.D., Prof. MUDr. Mgr. Milanovi Jirsovi, CSc., MUDr. Soně Fraňková, Ph.D.

Seznam zkratk

APC	gen adenomatosis polyposis coli
bcl-2	B-cell Lymphoma
CAC	UC asociovaný karcinom
CE	kapslová endoskopie
CIMP	metylace CpG ostrůvků
CIN	chromozomální nestabilita
CN	Crohnova nemoc
COX-2	cyklooxygenáza 2
CTC	CT kolografie
DALM	dysplasia associated lesions or mass
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ERCP	endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie
FAP	familiární adenomatózní polypóza
FIT/gTOK	imunohistochemický test/ guajakový test
FOBT	test na okultní krvácení
FS	flexibilní sigmoideoskopie
IBD	idiopatický střevní zánět
KE	kapslová endoskopie
KRCA	sporadický kolorektální karcinom
LOH	loss of heterozygosity, ztráta heterozygosity
MMP	model Markovova procesu (řetězce)
MRCP	magnetická resonance cholangiopankreatikografie
MSI	mikrosatelitní nestabilita
N	kontrolní soubor
NO SCR	bez screeningu
OLT	nemocní s ulcerózní kolitidou po ortotopické transplantaci jater pro primární sklerózující cholangitidu
ONE COL	jedna koloskopie za život
p53	tumor supresorový gen p53
PSC	primární sklerózující cholangitida
PSC-UC	ulcerózní kolitida s primární sklerózující cholangitidou
TWO COL	dvě koloskopie za život
UC	ulcerózní kolitida
UCA	aktivní ulcerózní kolitida
UCR	ulcerózní kolitida v remisi

Abstrakt

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 s ulcerózní kolitidou (PSC-UC), nemocní po transplantaci jater pro PSC s UC (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 in ulcerative colitis (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), patients after liver transplantation for PSC with UC (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

OBSAH

1	ÚVOD.....	9
1.1	Kolorektální karcinogeneze.....	10
1.2	Ulcerózní kolitida.....	13
1.2.1	Ulcerózní kolitida a kolorektální karcinom.....	14
1.2.2	Slizniční markery a jejich význam u ulcerózní kolitidy.....	16
1.3	Primární sklerózující cholangitida	18
1.3.1	Primární sklerózující cholangitida a ulcerózní kolitida.....	19
1.3.2	Ulcerózní kolitida s primární sklerózující cholangitidou a kolorektální karcinom	21
1.4	Screening kolorektálního karcinomu	22
1.4.1	Metody screeningu KRCA	23
1.4.2	Screening KRCA v České republice	25
1.4.3	Hodnocení účinnosti screeningových programů KRCA pomocí modelu založeného na Markovově procesu	26
2	HYPOTÉZY A CÍLE	28
3	STUDIE I: EXPRESE EPITELIÁLNÍCH MARKERŮ U ULCERÓZNÍ KOLITIDY	29
3.1	Metody	29
3.2	Výsledky.....	30
3.3	Diskuze.....	33
3.4	Závěr.....	35
4	STUDIE II: ZHODNOCENÍ STRATEGIÍ SCREENINGU KRCA POMOCÍ MARKOVOVA POČÍTAČOVÉHO MODELU	36
4.1	Metody	36
4.2	Výsledky.....	41
4.3	Diskuze.....	45
4.4	Závěr.....	47
5	SOUHRN.....	48
6	LITERATURA	49
7	SEZNAM PŘÍLOH	63
7.1	Přehled vlastních publikací	64
7.2	Separáty vlastních publikací.....	87

1 ÚVOD

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; Tanaka, 2009; Tariq, 2016). Transformace adenomového polypu na karcinom trvá přibližně 5 až 10 let. Menší počet KRCA vzniká cestou pilovitých lézí a u nemocných s hereditárními a familiárními formami. Zánětlivý proces je zodpovědný za vznik kolorektálního karcinomu (colitis-associated carcinoma, CAC) u idiopatických střevních zánětů (IBD) (Jablonská, 2000; Elmashad, 2016; Kobayashi, 2017; Lu, 2017). Ze skupiny IBD je to především ulcerózní kolitida (UC), která představuje významný rizikový faktor vzniku CAC. Riziko vzniku CAC u UC je ještě vyšší při současné přítomnosti primární sklerózující cholangitidy (PSC) (Loftus, 1998; Itzkowitz, 2006; Weismüller, 2008; Karlsen, 2017). Dále na vznik a průběh KRCA i CAC mají vliv i další faktory – věk, pohlaví, výživa, geografická lokalita, tělesná hmotnost, alkohol, kouření a některé léky (Suchanek, 2016).

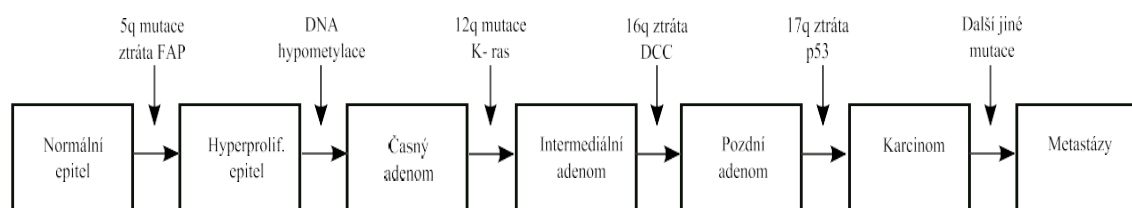
Ve světovém měřítku představuje KRCA závažný problém, neboť incidence KRCA přesahuje 1,3 milionu nových případů ročně a mortalita na toto onemocnění se pohybuje kolem 500 000 případů. Důvodem vysoké úmrtnosti je mimo jiné skutečnost, že prakticky polovina nádorů je diagnostikována v pokročilém stadiu. V posledních dekádách je patrný nárůst tohoto onemocnění a Česká republika zaujímá jedno z prvních míst na světě, kde ročně onemocní přibližně 7 800–8 200 jedinců a zemře asi 3 800–4 200 (Frič, 2007; 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. Jejich cílem je časný záchyt nádoru či nověji prekancerózních lézí, tj. v době, kdy je onemocnění dobře léčitelné. Základní diagnostické postupy jsou založeny na testování stolice, použití invazivních a neinvazivních metod (Jablonská, 2000; Frič, 2007; Špičák, 2011; Suchánek, 2014). Optimálně nastavené programy pak mohou významně snížit mortalitu a morbiditu. K vyhodnocení výsledků preventivních programů se, s ohledem na efektivitu, snížení mortality a ekonomických nákladů, používá Markovův počítačový model (MPM) (Norris, 1998).

Tato 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 zhodnocení efektivity screeningu KRCA pomocí Markovova modelu.

1.1 Kolorektální karcinogeneze

Proces vzniku KRCA a karcinomu asociovaného s ulcerózní kolitidou (CAC) je spojen s kaskádou patofyziologických procesů, které zahrnují celou řadu faktorů genetických, epigenetických a faktorů prostředí (Vogelstein, 1988; Jablonská, 2000; Gunter, 2006; Limburg, 2006; Tanaka, 2009; Siegel, 2010; Raskov, 2014). Nejvýznamnějším rizikovým faktorem KRCA je věk (Zavoral, 2015). Neustálá rychlá obměna buněk sliznice tlustého střeva podporuje jejich náchylnost ke karcinogenezi. Nestabilita genomu je základní podmínkou pro vznik nádoru (Zavoral, 2015). V současné době jsou známy tři základní cesty vedoucí k nestabilitě genomu: chromozomální nestabilita (CIN), mikrosatelitní nestabilita (MSI) a metylace CpG ostrůvků (CIMP) (Tariq, 2016). Všechny tři mechanismy nebo jejich kombinace mohou vést ke vzniku jednoho konkrétního KRCA (Zavoral, 2015). Nejvíce nádorů tlustého střeva tvoří sporadický KRCA (80–85 %). CAC se vyskytuje asi v 1 % z celkového počtu diagnostikovaných nádorů. Zbýlých 14–19 % karcinomů vzniká na podkladě vrozené dispozice (Zavoral, 2015). U 10 % nemocných přesnou genetickou etiologii neodhalíme (Zavoral, 2015). V roce 1988 popsali Vogelstein a Fearon proces kolorektální karcinogeneze znázorněný na obrázku 1 a ukázali, že vznik KRCA je složitý mnohostupňový proces (Vogelstein, 1988). V časně fázi KRCA dochází zejména ke genetické alteraci genu *APC*. Sporadický KRCA je charakterizován somatickou mutací v genu *APC* zatímco u familiární adenomatózní polypózy (FAP) jsou v nádoru vedle sebe přítomny jak zárodečná, tak i somatická mutace v genu *APC*. Důsledkem přítomnosti mutací v obou alelách genu *APC* a dalších genů je vznik polypu (adenom). Klasická teorie malignizace polypu, resp. vzniku KRCA, je dále spojena s dalšími patogenetickými faktory, mezi něž řadíme somatické mutace některých tumor supresorových genů (*TP53*, *PTGS2*, *BCL2*, *SMAD4* a dalších). V kaskádě kolorektální karcinogeneze dochází k deaktivaci tumor supresorových genů v důsledku ztráty jedné nebo obou alel (Vogelstein, 1988; Jablonská, 2000; Cappell, 2005; Tanaka, 2009; Tariq, 2016). Mutace v genu *APC* vede k poruše fosforylace a degradace β -catenin. Nefosforylovaný β -catenin jednak vstupuje do jádra, kde působí jako transkripční faktor,

a jednak podporuje buněčnou adhezi (Vogelstein, 1988; Beroud, 1996; Cappell, 2005; Tanaka, 2009; Tariq, 2016). Somatické mutace v genu *APC* se vyskytují u 40–72 % sporadických forem KRCA (Grady, 2002). Dalším důležitým faktorem při vzniku KRCA je Kirsten rat sarcoma (*KRAS*). Proteinové produkty *RAS* onkogenů patří do skupiny guanosin-5'-trifosfátáz (GTPáz) neboli G proteinů, které přenášejí signál z cytoplazmy směrem k jádru. Díky vztahu negativních a pozitivních zpětných vazeb G proteinů jsou tyto považovány především za integrátory signálu, nikoli za pouhé přenašeče (Cappell, 2005). V lidských buňkách existují tři potencionálně onkogenní geny skupiny *RAS*, které kódují vysoce příbuzné proteiny H-ras, N-ras a K-ras.



Obrázek 1: Kolorektální karcinogeneze u sporadického KRCA (Vogelstein, 1988).

Abnormální produkty mutovaného genu *KRAS* vedou k poruše diferenciaci a buněčného dělení při vzniku KRCA (Tanaka, 2009). Mutace v *KRAS* se vyskytuje asi u 45 % KRCA (Adjei, 2001). Dalšími onkogeny při vzniku KRCA jsou *ERBB2* (syn. *HER2*), *DCC* a *MYC* (Vogelstein, 1988; Gryfe, 1997; Cappell, 2005; Tanaka, 2009; Tariq, 2016). Důležitým mechanismem při vzniku KRCA je porucha tumor supresorového genu *TP53*, který je považován za významný regulační mechanismus buněčného cyklu. Na vzniku poruchy funkce proteinu p53 participují mutace, delece a ztráta heterozygoty (LOH). Gen *TP53* hraje rovněž důležitou roli v procesu apoptózy. Buňky s alterovanou expresí p53 mohou proliferovat, i když je jejich DNA poškozena. Porucha genu *TP53* je přítomna u 30 % pokročilých adenomů a u 75 % KRCA (Gebert, 2000). Funkce genu *TP53* je úzce spojena s genovou rodinou *BCL2*. Název genu *BCL2* je odvozen od slova „B-cell lymphoma“. Proteiny bcl-2 jsou schopné regulovat propustnost vnější mitochondriální membrány, která hraje klíčovou úlohu v programované buněčné smrti (apoptóze). Na apoptóze indukované p53 se kromě genové rodiny *BCL2* podílejí i jiné geny a proteiny (Miyashita, 1995; Oda, 2000; Yu, 2001). Apoptóza představuje složitý proces charakterizovaný řadou morfologických a biochemických změn buňky (Trauth, 1989; Nagata, 1997; Kolář, 2003; Raskov, 2014). Dosavadní studie prokázaly, že celý systém je spouštěn pomocí signálu indukovaného navázáním tzv. FAS-ligandu na membránový receptor FAS (Trauth, 1989; Korsmeyer, 2001; Tanaka, 2009; Tariq, 2016). Receptor

FAS (APO-1 či CD95) je membránový protein 1. typu z receptorové rodiny faktorů „tumour/nerve growth factors“. Signál zprostředkovaný FAS receptorem je podnětem ke zvýšení propustnosti vnější mitochondriální membrány. To vede k uvolnění cytochromu C z mitochondrie, které je podnětem k provedení dalších kroků apoptózy. Anti-apoptotické proteiny deaktivují pro-apoptotické proteiny a inhibují jejich funkci. V tomto procesu jsou významné tumor supresorové geny a protoonkogeny *DCC*, *MCC*, *TP53*, *BCL2*, telomeráza, jakož i *PTGS2* (Vogelstein, 1988; Tanaka, 2009; Raskov, 2014; Tariq, 2016). U KRCA i CAC hrají v procesu apoptózy mimo jiných mechanismů významnou roli rovněž tumor supresorový gen *TP53* a anti-apoptický gen *BCL2* (Vogelstein, 1988; Brüwer, 2002; Itzkowitz, 2004; Itzkowitz, 2006; Kobayashi, 2017; Lu, 2017).

Dysfunkce apoptózy je příčinou některých patologických stavů, například u autoimunitních onemocnění, virových infekcí, neurodegenerativních onemocnění a zhoubných nádorů. Mezi lidskými tumory existuje řada těch, které jsou rezistentní vůči apoptóze (Sheehan, 2003; Kolář, 2003).

V průběhu kolorektální karcinogeneze sporadických nádorů jsou popsány tři hlavní cesty, které vedou k maligní transformaci epiteliálních buněk:

1. Chromozomální instabilita, která je spojena v 65–70 % případů s KRCA. Tato cesta zahrnuje aneuploidii a LOH. Charakteristická je v tomto případě porucha tumor supresorových genů, které jsou odpovědné za regulaci a proliferaci buněk a za narušení apoptózy (Tanaka, 2009; Tariq, 2016).
2. Mikrosatelitní instabilita. Mutace v genech *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MLH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *MTHL1*, *MSH3* a v dalších genech kódujících tzv. mismatch repair proteiny vedou k poruše důležitých kontrolních mechanismů buněčné proliferace a diferenciaci – monitorace replikace DNA a odstranění chybné sekvence nukleotidů v replikující DNA. Důsledkem těchto poruch je nahromadění velkého množství somatických mutací v jaderné DNA, z nichž některé jsou přítomny v genech ovlivňujících růst epiteliálních buněk. Důležitým projevem nepřesné replikace je zmnožení alel repetitivních sekvencí, tzv. mikrosatelitů v nádorové DNA. Schopnost replikovat opakující se sekvence je velmi citlivým ukazatelem kontroly přesnosti replikace. Přítomnost více alel v nádorové DNA, které se liší počtem repetitivních sekvencí, se nazývá mikrosatelitní instabilita (Tanaka, 2009; Tariq, 2016).

Název *de facto* odráží neschopnost dělicích se buněk udržet přesný počet opakování v mikrosatelitních repetitivních sekvencích při replikaci a jejich následném přenosu na dceřinné buňky.

3. CpG ostrovy - hypo nebo hypermetylace. Porucha „methylator pathway“ při vzniku KRCA je charakterizována chromosomální a mikrosatelitní nestabilitou vyvolanou hypermetylací promotorových a regulačních genů *MMR* enzymy (Trauth, 1989; Tariq, 2016).

Specifikum UC asociované kolorektální karcinogeneze spočívá především v časovém pořadí patofyziologických změn. Na počátku procesu vzniku CAC hrají roli geny *TP53* a *PTGS2*, mutace v *APC* přistupují až v průběhu transformace do karcinomu (Itzkowitz, 2006; Kobayashi, 2017; Lu, 2017).

1.2 Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida (UC) je nespecifický hemoragicko-katarální nebo ulcerózní zánět sliznice tlustého střeva s nárazovým nebo chronicky exacerbuujícím průběhem (Mařatka, 1999). UC vždy postihuje rektum a může se kontinuálně šířit na proximální úseky tlustého střeva (pankolitida). V západní Evropě a Severní Americe je výskyt UC přibližně 6–12 nových případů na 100 000 obyvatel za rok (Lukáš, 2011). Etiopatogeneze UC není stále uspokojivě objasněna. Většinou se diskutuje o společné etiologii s Crohnovou nemocí (CN), avšak řada důvodů svědčí spíše pro odlišnou etiologii obou nemocí (Mařatka, 1999). Vlivy zevního prostředí, dysregulace imunitního systému a genetická dispozice představují při vzniku UC zásadní faktory (Baumgart, 2007; Liu, 2015). Ztráta imunitní tolerance hostitele vůči mikrobiálním agens vede ke vzniku nekontrolovatelné zánětlivé reakce. Slizniční rovnováha mezi mohutným imunitním systémem střeva a obrovským potenciálem lumenálních, mikrobiálních a potravinových antigenů je determinována genetickou výbavou hostitele (Lukáš, 2011; Kobayashi, 2017; Liu, 2015). Za spouštěče této choroby jsou považovány různé imunitní mechanismy: časná hypersenzitivita (atopie), místní tkáňová reaktivita, přímá lánková a protilánková cytotoxicita, protilánková cytotoxicita zprostředkovaná buňkami, imunokomplexy a imunodeficity (Mařatka, 1999). Dvousložková teorie podle Mařatky zahrnuje 1) prvotní lézi, způsobenou vlastním etiologickým mechanismem, a 2) druhotné změny, podmíněné superponovanou infekcí, změnami imunity a následnými karencemi (Mařatka, 1999). Gen *HLA DRBI*0103* je spojován se závažnějším průběhem UC, četnějšími

extraintestinálními příznaky a nutností častější chirurgické intervence (Puzanowska, 2003). U monozygotních dvojčat má UC nižší konkordanci (6–14 %) ve srovnání s CN (44–50 %). Metaanalýza 13 studií prokázala, že nemocní po appendektomii mají až o 69 % nižší riziko vzniku UC (Koutroubakis, 2000). Příznivý vliv na průběh UC může mít paradoxně kouření, které se však v žádném případě neprojevuje pozitivně v průběhu CN (McGilligan, 2007). Nejzávažnější komplikací dlouhotrvající UC je vznik CAC (Kobayashi, 2017; Lu, 2017; Lashner, 1999).

Průběh onemocnění je charakterizován střídáním remisí a relapsů. Klinický obraz je charakteristický rektálním nebo kolitickým syndromem (Mařatka, 1999). UC se nejčastěji projevuje průjmem s krvácením a tenesmy. V závislosti na rozsahu postižení tlustého střeva rozlišujeme proktitidu (25 %), levostrannou kolitidu (45 %) a extenzivní tvar (30 %). V průběhu života se však může rozsah choroby měnit. U některých nemocných dochází k progresi postižení tlustého střeva od rekta proximálním směrem, méně pravděpodobný je pak opačný vývoj, tj. zmenšení rozsahu postižení. U většiny nemocných nedochází v průběhu trvání choroby k progresi postižení kolon (Lukáš, 2011). Mezi komplikace UC řadíme krvácení, toxické magakolon a maligní transformaci (CAC). Diagnóza UC je stanovena zejména koloskopickým vyšetřením s odběrem materiálu na histologické vyšetření. Léčba UC zahrnuje aminosalicyláty, imunosupresivní, antibiotickou a biologickou terapii. Chirurgická léčba UC spočívá v provedení proktokolektomie a vytvoření nového rezervoáru (pouch) (Mařatka, 1999).

1.2.1 Ulcerózní kolitida a kolorektální karcinom

Crohn a Rosenberg popsali první případ CAC, který byl publikován v roce 1925 v *The American Journal of the Medical Sciences* (Crohn, 1925). Vyšší riziko CAC je u UC spojeno s dlouhotrvajícím průběhem choroby, extenzivním rozsahem postižení, současnou přítomností PSC, rodinným výskytem KRCA a s transplantací jater pro PSC (Kornbluth, 1997; Loftus, 1998; Greenstein, 2000; Itzkowitz, 2006; Ullman, 2011). Chapparó et al. uvádí riziko vzniku CAC u PSC-UC v 10 a 20letém průběhu 9, resp. 31 %, u samotné UC 2 a 5 % (Chapparó, 2013).

Vznik CAC je spojen s odlišnou patofyziologickou cestou kolorektální karcinogeneze oproti sporadickému KRCA. CAC je charakterizován jako multifokální, mucinózní a méně diferencovaný (Itzkowitz, 2004; Itzkowitz, 2006; Rogler, 2014; Kobayashi, 2017).

Intenzita kolonického zánětu u UC hodnocená mikroskopicky koreluje více s rizikem CAC než se samotným endoskopickým vyšetřením (Rutter, 2004; Dyson, 2012). Mechanismus vzniku CAC není zatím stále plně objasněn. Molekulárně-genetické mechanismy zahrnují mnoho patofyziologických poruch. Důležitou roli hrají geny a mediátory spojené se zánětlivou aktivitou (*PTGS2*, inducibilní oxid dusnatý syntetáza, interferon γ , tumor nekrotizující faktor alpha (TNF- α) a interleukin-1 β). Zvýšená exprese těchto mediátorů je detekována jak v zánětlivě změněné sliznici, tak i v sliznici neoplastické. Transkripční faktor NF- κ B indukuje zvýšený buněčný obrat a pomáhá vzniku kyslíkových radikálů (ROS, reactive oxygen species), které mají podíl na poškození DNA a následně na kolorektální karcinogenezi (Rogler, 2014). Velmi důležité jsou aberace tumor supresorového genu *TP53*, jejímž příkladem jsou mutace, LOH nebo ztráta funkce. Dysfunkce genu *TP53* je časnou událostí v patogenezi CAC (Tanaka, 2003; Rogler, 2014; Lu, 2017). 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 TNF- α . Mutace v genu *TP53* vede k rychlé progresi dysplastických změn do karcinomu (Cooks, 2013). Důležitý anti-apoptotický protein bcl-2 je schopný potlačit p53-dependentní apoptózu (Brüwer, 2002). Významná exprese bcl-2 byla prokázána u KRCA, ale v patogenezi CAC je role tohoto genu zatím nejasná. Významným mediátorem zánětu a karcinogeneze nejen u UC je produkt genu *PTGS2*, kterým je cyklooxygenáza 2 (COX-2) (Paiotti, 2007; Romero, 2008; Elmashad, 2016). Zvýšená exprese COX-2 se vyskytuje na počátku maligní transformace u CAC (Agoff, 2000; Elmashad, 2016).

Plochá dysplazie u UC je typickou prekancerózní lézí, která může být snadno přehlédnuta při koloskopickém vyšetření (Kraus, 2009). Vývoj dysplastické léze u UC je složitý slizniční proces, který rozdělujeme podle biologické povahy: 1) negativní pro dysplazii, 2) dysplazie není jednoznačná, avšak nelze ji zcela vyloučit, 3) dysplazie mírného stupně, 4) dysplazie těžkého stupně, 5) invazivní karcinom (Itzkowitz, 2004). DALM (Dysplasia associated Lesions or Mass) je typický prekursor maligní transformace. Přítomnost dysplazie v makroskopicky ploché slizniční lézi podporuje detekci DALM a umožňuje odlišení od adenomu. Správné odlišení DALM od adenomu je klinicky velmi důležité z hlediska dalšího léčebného postupu. V případě DALM je indikována kolektomie, zatímco v případě adenomatózního polypu endoskopická polypektomie (Itzkowitz, 2004). Dysplazie spojené s UC mají přítomné některé specifické molekulární alterace, které

v sobě zahrnují mutace onkogenů, inaktivace tumor supresorových genů, LOH a MSI (Xie, 2008; Rogler, 2014).

1.2.2 Slizniční markery a jejich význam u ulcerózní kolitidy

Diagnostika časných premaligních a maligních lézí je běžnými i novějšími endoskopickými metodami stále málo účinná, neboť se jedná o difuzní proces s plošným růstem. Změny exprese slizničních markerů by mohly lépe určit biologickou povahu slizničních lézí i v nedysplastické sliznici. Slizniční histopatologické markery mohou přispět k včasnému záchytu premaligních lézí a tím k odlišení vysoce rizikových skupin. Příkladem jsou rizikové skupiny CAC u nemocných s PSC-UC a nemocní po transplantaci jater pro PSC (Loftus, 1998; Vera, 2003; Weismüller, 2008). Slizniční markery zatím nebyly studovány v kontextu PSC-UC a po transplantaci jater. Zajímavou se jeví hypotéza vlivu transplantace jater pro PSC-UC na pro-apoptotické a anti-apoptotické geny a jejich vliv na vznik CAC.

1.2.2.1 Tumor supresorový gen TP53

Tumor supresorový gen *TP53* má významnou schopnost regulovat buněčný cyklus v kontrolních fázích G1 a G2, regulovat apoptózu v reakci na abnormální proliferativní signály a stres, včetně poškození DNA (Harris, 1990; Lashner, 1999; Hussain, 2000; Kolář, 2003; Vogelstein, 2004). Protein p53 reguluje expresi mnoha genů, které mohou kontrolovat růst buněk, stárnutí buněčných populací a angiogenezi (Korsmeyer, 2001; Kolář, 2003). Protein funguje jako transkripční faktor, který se váže na specifické sekvence DNA a aktivuje transkripci cílových genů. V nádorech se obvykle zjišťuje mutovaná forma genu *TP53*, která se není schopna vázat k DNA nebo aktivovat transkripci. Promotor genu *BAX* obsahuje p53 vazebné místo a je ve svém důsledku pro-apoptotický. Poměr mezi geny *BAX* a *BCL2* určuje proces anti-apoptózy a pro-apoptózy (Kolář, 2003). Abnormální exprese p53 je často detekována imunohistochemicky jako marker mutace v genu *TP53* v dysplastických lézích a karcinomech (Cooks, 2013). Zvýšená exprese p53 představuje časnou alteraci v procesu kolorektální karcinogeneze u UC ve srovnání se sporadickým KRCA (Lashner, 1999; Hussain, 2000; Itzkowitz, 2006; Rogler, 2014; Kobayashi, 2017). 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 náleznepotvrzují

(Chaubert, 1994; Mattar, 1999). U nemocných s dlouholetým průběhem se zvýšenou expresí p53 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 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).

1.2.2.2 Regulátor apoptózy bcl-2

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). Protein bcl-2 reguluje aktivaci kaspázových proteáz zodpovědných za efektorovou fázi apoptózy (Kolář, 2003). Důležitý je vztah genů *BCL2* k *TP53*, který se považuje za ;reciproční. Protein bcl-2 má schopnost potlačit p53-dependentní apoptózu (Brüwer, 2002; Kolář, 2003). Proteiny bcl-2 jsou schopné regulovat propustnost vnější mitochondriální membrány, což je důležitý proces v průběhu apoptózy (Blaineau, 2009). Exprese genu *BCL2* má význam v kolorektální karcinogenezi u CAC i KRCA, jeho patogenetický význam u PSC-UC není doposud plně doložen (Ilyas, 1996).

1.2.2.3 Cyclooxygenáza 2

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 (Dannenber, 2001). Selektivní inhibice ukázala, že zatímco COX-1, jakožto homolog COX-2, reguluje angiogenezi v endotelu, COX-2 v karcinomových buňkách působí skrze jeho produkt prostaglandin PGE₂, který následně akceleruje nádorový růst, výrazně stimuluje angiogenezi a buněčnou invazi (Agoff, 2000; Elmashad, 2016). Inhibice COX-2 způsobuje snížení tumorigeneze vyvolané inaktivací genu *APC*

(Jablonská, 2000). Zánět je mimo jiné spojen s aktivací signalizační dráhy nukleárního faktoru NF- κ B, který vede ke zvýšené expresi regulačních proteinů (např. iNOS a COX-2). Tyto geny vykazují anti-apoptotický účinek vedoucí k nekontrolovatelné proliferaci a tím k maligní transformaci (Ramsay, 2005; Švec, 2008). Exprese COX-2 je regulována také Toll-like 4 receptorem (TLR4), což je považováno za důležitý mechanismus ovlivňující apoptózu. Zvýšená exprese COX-2 může být potenciálně terapeutickým cílem podávání nesteroidních antirevmatik (Dannenberg, 2001; Kraus, 2009). COX-2 je považována za regulátor zánětu, ale také za karcinogenní mediátor (Jackson, 2000). Význam exprese COX-2 u PSC-UC nebyl dosud jasně definován v kontextu patogeneze CAC.

1.3 Primární sklerózující cholangitida

Primární sklerózující cholangitida (PSC) je chronické cholestatické jaterní onemocnění neznámé etiologie, charakterizované zánětlivým poškozením intra a extrahepatálních žlučových cest (Weismüller, 2008; Karlsen, 2017; Forman, 2017). Konečným stadiem PSC je vznik jaterní cirhózy biliárního typu se všemi komplikacemi, jako krvácení při portální hypertenzi, jaterní encefalopatie, ascites, recidivující cholangitidy a jiné (Forman, 2017). Poměr mužů a žen s PSC je 2 : 1, nejčastěji se onemocnění diagnostikuje ve věku do 40 let. Medián přežití od stanovení diagnózy do transplantace nebo úmrtí je 13–21 let (Boonstra, 2013).

Velmi závažnou komplikací je vznik cholangiogenního karcinomu (CCA). PSC je běžnou indikací k transplantaci jater. Etiopatogeneze PSC není stále objasněna. Významný podíl mají genetické vlivy. Sourozenci nemocných s PSC nesou 9 až 39násobné riziko PSC ve srovnání s běžnou populací, navíc jsou zatíženi i vyšším rizikem vzniku UC (Bergquist, 2008). Genetická vnímavost je spojena s určitými HLA znaky (např. B8, DR2, DR4, DRw52a) (Forman, 2017). Na základě rozboru genomových asociačních studií (GWAS) bylo prokázáno zapojení i non-HLA genů při vzniku nemoci (Forman, 2017). Dalším faktorem, který se uplatňuje v patogenezi PSC, je autoimunita (až u 90 % nemocných nacházíme typ pANCA) a složky přirozené imunity. Mezi faktory vyplývající z těsné asociace PSC a UC patří vaskulární adhezivní protein (VAP1) a mukosální adresinové buněčné adhezivní molekuly-1 (MAdCAM-1). U PSC-UC se předpokládá, že střevní bakterie mohou migrovat ze zánětlivé střevní sliznice a způsobit zánět žlučových cest. Některé studie se zaměřují na vliv žlučových kyselin. Mutace v genu *ABCB4* (*MDR3*),

kteře se primárně podílejí na vzniku intrahepatální cholestázy, mohou ovlivnit i průběh PSC (Lee, 1995; Forman, 2017). Prevalence PSC v České republice není známa. Lindkvist et al. (2010) popisují prevalenci 16,2 nemocných na 100 000 obyvatel. Boonstra et al. (Boonstra, 2013) popisují incidenci 0,5 na 100 000, prevalenci 6 na 100 000. V IKEM je sledováno přibližně 200 nemocných s PSC před a po transplantaci jater (Drastich, 2013). PSC se nejčastěji vyskytuje v oblastech severní Evropy, Severní Ameriky a na Novém Zélandu (Weismüller, 2008; Karlsen, 2017; Forman, 2017). Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP) a magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie (MRCP) prokazují multifokální striktury žlučových cest, které vytváří obraz „růžence“ (Weismüller, 2008; Karlsen, 2017). Asi u 15 % nemocných s PSC nalézáme při zobrazovacích metodách změny na pankreatickém vývodu, které jsou podobné jako u chronické pankreatitidy. Necílená jaterní biopsie je nezbytná v některých klinických případech, jakými jsou „PSC malých žlučovodů“ a „overlap syndrom“ PSC s autoimunitní hepatitidou. V laboratorních výsledcích dominuje obraz cholestázy. Součástí diagnostického algoritmu je koloskopie, která může odhalit variantu PSC-UC (Weismüller, 2008; Bajer, 2014; Karlsen, 2017). V diferenciální diagnostice PSC je nutné vyloučit sekundární sklerózující cholangitidu, parazitární onemocnění, ischemické léze, portální biliopatii, nodulární regenerativní hyperplazii, sarkoidózu a cholangiopatii u AIDS (Karlsen, 2017; Forman, 2017). Specifická situace je u léčby azathioprinem nebo 6-thioguaninem, které se používají k léčbě UC i CN. Oba léky mohou mít toxický vliv na játra, žlučové cesty a pankreas. V italské studii Pallavicina et al. (Pallavicino, 2013) bylo popsáno až desetinásobné riziko ve srovnání s nemocnými s IBD bez PSC (41,7 % vs. 4 %). Vzhledem k obtížnému posouzení jaterní toxicity u nemocných s IBD a PSC je vždy potřeba zvážit léčbu azathioprinem. U 10–20 % nemocných s PSC nacházíme zvýšenou hladinu sérového imunoglobulinu IgG4. U těchto nemocných bývá průběh jaterního onemocnění spojen s rychlejší progresí do terminálního stadia (Mendes, 2006; Forman, 2017).

1.3.1 Primární sklerózující cholangitida a ulcerózní kolitida

PSC je často doprovázena současnou přítomností UC (až v 80 %) (Weismüller, 2008; Nakazawa, 2014; Karlsen, 2017). Propojení těchto dvou chorob popsal Warren et al. v roce 1965 (Warren, 1966). Etiopatogeneze PSC-UC není známa. Podobně jako u samotné UC hrají při vzniku PSC-UC roli genetické faktory, vlivy zevního prostředí a

střevní mikroflóra (Forman, 2017). Navíc nemocní s PSC a jejich příbuzní mají zvýšený výskyt dalších autoimunitních chorob. Kromě IBD jsou to například sarkoidóza, diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní thyreoiditida, pankreatitida, psoriáza a jiné (Saarinen, 2000). U PSC-UC byly nalezeny různé varianty hlavního histokompatibilního komplexu (HLA) v lokusu 6p21 (Yap, 2004; Forman, 2017). Jelikož znaky HLA se u UC a PSC-UC liší, bývá PSC-UC považována za unikátní podtyp skupiny IBD (Karlsen, 2007). Významným faktorem patogeneze se jeví také non-HLA systém (Yap, 2004; Karlsen, 2007; Forman, 2017). Rozsáhlá severská studie zjistila genetickou susceptibilitu ve 3 lokusech i u PSC-UC, které ovlivňují expresi genů *REL*, *CARD9* a *IL2* (Janse, 2011). Důležitou patogenetickou úlohu mají aktivované slizniční T-lymfocyty a zvýšení monocytů v portální krvi. Na zvýšení T-lymfocytů se podílí aberantní exprese endoteliálních adhezivních molekul a chemokinů, které jsou za fyziologických podmínek omezeny jen na střevní sliznici (Miao, 2012). Další mechanismus u PSC-UC je založen na aberantní bakteriální translokaci skrze poškozenou střevní stěnu. V důsledku bakteriální translokace dochází k portální bakteriémii a k úniku dalších mediátorů a látek. Buněčná bakteriální membrána interaguje s Toll-like receptory a jinými receptory rozpoznávajícími imunitní znaky jaterních makrofágů i biliárního epitelu (Harada, 2003; Forman, 2017). V tabulce 1 jsou uvedené charakteristické znaky PSC-UC (Bajer, 2014).

Demografie	Dvakrát častěji muži
Klinický průběh	Často asymptomatický, méně relapsů, časté pouchitidy
Endoskopický nález	Pankolitida či pravostranná kolitida, mírná aktivita, „rectal sparing“, „backwash ileitis“
Karcinom	5-9 krát vyšší riziko oproti běžné populaci, ¾ karcinom v pravostranném kolon

Tabulka 1 : Charakteristiky PSC-UC (Bajer, 2014).

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 (Weismüller, 2008; Drastich, 2013; Eaton, 2013; Nakazawa, 2014; Forman, 2017). Pankolitida je pozorována u PSC-UC až v 94 % případů (Weismüller, 2008). Z pohledu endoskopie je u PSC vždy indikována pouze totální koloskopie.

1.3.2 Ulcerózní kolitida s primární sklerózující cholangitidou a kolorektální karcinom

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 (Karlsen, 2007; Boonstra, 2013; Drastich, 2013; Nakazawa, 2014). PSC-UC má velmi často mírný klinický i endoskopický průběh a proto diagnóza UC při PSC nemusí být zjištěna včas. PSC-UC má také vyšší výskyt dysplastických změn oproti samotné UC (Shetty, 1999; Chaparro, 2013). V tabulce 2 je uvedeno riziko vzniku dysplazie a CAC u nemocných s UC jak s přítomností, tak bez výskytu PSC. Kornfeld et al. (1997) zjistili kumulativní riziko CAC ve 33 % při délce trvání choroby 20 let a až 40 % výskytu CAC při trvání choroby 30 let. Doba trvání a průběh kolitidy u PSC-UC mohou být odlišné oproti UC bez současné přítomnosti PSC (Lundqvist, 1997; Sokol, 2008). Navíc dysplastické změny a CAC byly zjištěny u PSC-UC i při kratším trvání onemocnění (Lundqvist, 1997). Vyšší riziko vzniku CAC je také po transplantaci jater pro PSC (Loftus, 1998; Vera, 2003; Navaneethan, 2012). Literární data ale nejsou jednotná (Dvorchik, 2002). Nicméně vyšší výskyt CAC u PSC-UC byl potvrzen i dalšími studiemi (Kornfeld, 1997; Soetikno, 2002; MacLean, 2003; Lakatos, 2008; Rogler, 2014).

Autoři	Rok	Celkové riziko dysplazie a CAC u UC	CAC riziko u PSC Odds ratio (95% CI)
Bergeron	2010	5% 10 let 19% 25 let	2,54 (1,4–4,7)
Gupta	2007	15,6% 16 let	1,1 (0,2 -8)
Jess	2006	1,9% 5 let 5,1% 15 let 9,2% 30 let	
Kekilli	2010	5,5%	Není zvýšené riziko
Lakatos	2006	0,6% 10 let 5,4% 20 let 7,5% 30 let	9,5 (2,2–40,5)
Rutter	2004	Nestanoveno	4 (0,7–21,8)
Shetty	1999	Nestanoveno	3,15 (1,4–7,3)
Soetikno	2002	Nestanoveno	4,79 (3,5–6,4)
Valayos	2010	Nestanoveno	1,1 (0,5–2,3)

Tabulka 2 : Riziko dysplazie a CAC u nemocných s UC s a bez přítomnosti PSC (Chaparro, 2013).

Mezi možné patogenetické faktory CAC u PSC-UC patří změna spektra žlučových kyselin a vliv imunosupresivní terapie (Lakatos, 2008; Nakazawa, 2014; Wolf, 2005;

Forman, 2017). 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 (Torres, 2011; Wolf, 2005; Forman, 2017). Mezi další patogenetické mechanismy řadíme zvýšenou stimulaci exprese střevních HLA antigenů, mikrobiotu a modulaci metabolismu kyseliny arachidonové (Torres, 2011; Elmashad, 2016). V klinickém kontextu může být riziko CAC u různých forem postižení kolon v rámci UC odlišné (pankolitida, levostranná kolitida). Pravostranné postižení je typické pro PSC-UC (Forman, 2017). Nicméně i u CN může být postižen pravý tračník. Nejvyšší riziko CAC vykazuje pankolitida (Torres, 2011; Rogler, 2014; Nakazawa, 2014). PSC-UC je charakterizována většinou pankolitidou, což podporuje zvýšené riziko CAC ve skupině PSC-UC. V tabulce 3 je popsán vyšší výskyt CAC u pankolitidy oproti UC s menším rozsahem postižení a při Crohnově kolitidě bez současné přítomnosti PSC.

	10 let	20 let	30 let
Pankolitida (UC)	1,5 %	3,8 %	7,6 %
Levostranná kolitida (UC)	1 %	2,3 %	5,2 %
CN	0,5 %	1,4 %	2,2 %

Tabulka 3: Riziko CAC ve 3 generacích švédské kohorty s UC bez PSC a CN (1954–1989) zahrnující 7607 nemocných (Lindkvist, 2010) (UC – ulcerózní kolitida, CN – Crohnova choroba).

PSC-UC je tedy významnou rizikovou skupinou z hlediska vzniku CAC (Nakazawa, 2014). Z mnoha patogenetických souvislostí kolorektální karcinogeneze je vliv jaterní choroby (PSC) zatím málo studován.

1.4 Screening kolorektálního karcinomu

Incidence i mortalita na KRCA od sedmdesátých let dvacátého století stále stoupala, nicméně v posledních letech je patrný příznivý trend v poklesu výskytu i mortality na KRCA (Mařatka, 1999; Zavoral, 2015). Jedním z největších problémů KRCA je jeho pozdní záchyt. Roční maligní transformace pokročilého adenomu do KRCA se udává v 2,6–5,6 %. Pravděpodobnost přežití nemocného pět let od stanovení diagnózy je více než 90 % ve fázi I., zatímco u nemocných ve fázi IV. je pouze 10 % (Brenner, 2014).

Sporadický kolorektální karcinom (KRCA) poskytuje vhodnou příležitost pro screeningové programy s cílem časně detekce a prevence tumorů u asymptomatických

jedinců s průměrným rizikem (Zavoral, 2015). Vývoj adenomu do karcinomu trvá přibližně 5–10 let, což je hlavní premisou screeningu. Smyslem screeningu KRCA je snížení mortality a morbidit včasným záchytem prekancerózních a nádorových lézí, které mohou být odstraněny metodou endoskopické polypektomie (Jablonská, 2000; Špičák, 2006; Frič, 2007; Zavoral, 2014). Screening by měl být relativně jednoduchou, bezpečnou a cenově přijatelnou metodou. Předpoklady screeningu byly definovány již v šedesátých letech: 1) choroba je významnou příčinou zvýšené mortality a morbidit, 2) přirozený průběh onemocnění je znám, 3) léčba časných stadií je účinná, 4) screeningové metody jsou dostatečně senzitivní a specifické, 5) jejich charakter zaručuje vysokou „complianci“, 6) definitivní diagnostické metody jsou běžně dostupné, 7) screening prokazatelně sníží mortalitu i morbiditu, 8) náklady na screening jsou přijatelné (Špičák, 2006; Wilson, 1968). Dispenzarizace se provádí u vysoce rizikových skupin populace (např. IBD, hereditární syndromy). V současné době je velmi intenzivně diskutována i otázka prevence u rizikových skupin (např. UC, PSC-UC).

Populační screening je zaměřen na jedince od 50 let věku (Suchánek, 2014). Cílem screeningu KRCA je zvýšení včasného záchytu zhoubných kolorektálních nádorů a tzv. pokročilého adenomu (velikost > 10 mm, tubulovilózní nebo vilózní charakter polypu nebo přítomnost dysplastických změn vyššího stupně) a dále zvýšení podílu časných stadií KRCA na úkor stadií pokročilých (Brenner, 2014).

1.4.1 Metody screeningu KRCA

Základními nástroji screeningu jsou testy na okultní krvácení (TOK), endoskopické metody a radiologické vyšetření (tabulka 4) (Zavoral, 2015). Guajakový test (gTOK) je založen na peroxidázové reakci a má poměrně dobrou specificitu, ale nízkou senzitivitu (cca 30 %). Test gTOK snižuje mortalitu na KRCA o 16 % (Park, 2010). Nevýhoda gTOK je také nutnost odebrání více vzorků stolice a nespecifická reakce na lidský i zvířecí hem z potravy. Imunohistochemické testy (FIT) jsou založené na přímé detekci lidského hemoglobinu. K dispozici jsou kvalitativní i kvantitativní FIT. Senzitivita FIT se udává až v 79 % a specificita je 94 % (Lee, 2014). DNA testy jsou slibnou metodou screeningu. Senzitivita DNA testů se pohybuje pro KRCA kolem 92,3 %, pro adenom s vysokým stupněm dysplazie 69,2 % (Lieberman, 2010). V ČR nejsou zatím DNA testy použity v rámci screeningových strategií.

Typ metody	Metoda
1. Testování stolice	Na přítomnost krve (TOK) Guajakové TOKS (gTOK) Imunohistochemické TOK (FIT) Na přítomnost abnormální DNA
2. Endoskopické metody	Sigmoideoskopie Koloskopie Kapslová koloskopie (KE)
3. Radiologické metody	CT kolografie
4. Sérologické	Epi proColon a jiné

Tabulka 4: Typy screeningových metod (Zavoral, 2015).

V současné době se zkoumá také přínos serologických testů, např. Epi proColon (Wu, 2016). Z radiologických metod se používá CT kolografie, která má senzitivitu 69 % a specificitu 91 % při detekci polypů nad 6 mm. Kapslová endoskopie (KE) odhalí 73 % pokročilých adenomů a 74 % KRCA (Lieberman, 2010; Holleran, 2014; Kobaek-Larsen, 2017). Senzitivita i specificita KE se pohybuje nad 80 % (Eliakim, 2008; Triantafyllou, 2014).

Z endoskopických metod se používá koloskopie a sigmoideoskopie. Sigmoideoskopie nezobrazí pravý tračník, což je její nevýhoda. V ČR není tato metoda součástí screeningových strategií. Velké naděje byly a jsou vkládány do koloskopie. První zprávy o možném koloskopickém screeningu se datují z konce 80. let, účinnost se zkoumá v celosvětovém měřítku (Neugut, 1988; Regula, 2006; Frič, 2007; Sieg, 2007; Lieberman, 2007; Bretthauer, 2016). V důsledku koloskopického vyšetření může dojít k významnému snížení incidence a mortality na KRCA (Zavoral, 2015). Elmunzer et al popisují snížení mortality na KRCA koloskopickým screeningem až o 57 % (Elmunzer, 2015). Nevýhodou koloskopie je její invazivita. Výskyt komplikací se uvádí v rozmezí 0,04–2,3 % (Wave, 1996; Brenner, 2014; Zavoral, 2015). Růst adenomu a jeho malignizace, tedy přirozený vývoj kolorektálních neoplazií, je popisován v rozmezí od 5 do 10 let (Rex, 1997; Jablonská, 2000). Přibližně 6–17 % polypů je při koloskopii přehlédnuto (Rex, 1997; Lee, 2017). Z recentně publikovaných dat (viz guidelines ASGE 2013 a ESGE 2012) (Rembacken, 2012; Schoenfeld, 2013) vychází hodnocení kontroly kvality provedené koloskopie na základě následujících indikátorů z hlediska vyšetřujících endoskopujících lékařů: 1) počet provedených preventivních koloskopií (minimálně 50 endoskopických výkonů za rok na jednoho endoskopistu), 2) procento zachycených adenomů (adenoma detection rate, ADR, 34,9 % v roce 2012) a 3) podíl totálních koloskopií (cecal intubation rate, CIR, 96,2 % v roce 2012).

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. (2016) nejnižší compliance ve screeningu KRCA v Nizozemí (22,9 %) a naopak nejvyšší v Norsku (60,7 %).

1.4.2 Screening KRCA v České republice

V České republice má screening KRCA mnoholetou tradici. Národní program screeningu KRCA v ČR byl zahájen v roce 2000 (Zavoral, 2015). Screening je zaměřen na jedince nad 50 let věku s průměrným rizikem vzniku KRCA. Původní metodou byl guajakový test (gTOK), následovaný screeningovou koloskopií v případě jeho pozitivity. Počátkem roku 2009 došlo k zásadní úpravě programu zavedením primární screeningové koloskopie a imunohistochemických testů (FIT) (Zavoral, 2015). Screening KRCA je i nadále určen pro asymptomatické jedince ve věku od 50 do 54 let (gTOK/ FIT) v jednoročním intervalu. V případě pozitivity je indikována screeningová koloskopie. Od věku 55 let byla zavedena možnost volby mezi opakováním gTOK/FIT ve dvouletém intervalu a primární screeningové koloskopie, která může být v intervalu 10 let zopakována (Zavoral, 2015). Podobné programy screeningu KRCA jsou aplikovány i v jiných evropských zemích (Zavoral, 2009). Od roku 2013 dochází v souladu s nejnovějšími poznatky k útlumu gTOK a postupnému přechodu na FIT, počínaje rokem 2014 byl zahájen přechod z oportunního programu k populačnímu screeningu KRCA, zavedení tzv. státem organizované pozvánky ke screeningovému vyšetření má zvýšit complianci (Zavoral, 2015).

Od 2006 do 2013 bylo v rámci screeningu KRCA v ČR provedeno 120 984 koloskopií, z nichž bylo 17 841 screeningových a 103 143 následovalo po pozitivním gTOKu (Zavoral, 2015). V rámci screeningové programu byl KRCA zjištěn u 4698 nemocných (3,9 %) (Zavoral, 2015). V detekci KRCA, na rozdíl od adenomů, je u programu gTOK s následnou koloskopií patrný sestupný trend. V programu screeningové koloskopie zahájené v roce 2009 se jedná o změnu pouze v detekci KRCA (1,8 % v 2009 na 0,8 % v roce 2012). Většina polypů a KRCA byla detekována v levostranném tračníku (adenomy 68,3 %, KRCA 75,8 %) (Zavoral, 2015). Imunohistochemický test (FIT) je zodpovědný za nárůst počtu vyšetřené populace (na 25 % z 3,8 milionů jedinců) (Zavoral, 2015). Z klinického pohledu je patrný vzestup záchytu KRCA ve stádiu I z 19 % na 25 % všech diagnostikovaných KRCA a v rámci screeningu (depistáže) tvoří I. stádium až

40 % (Zavoral, 2015). Screening KRCA v evropských zemích vykazuje shodný trend. Z oportunního programu na státem řízený screening KRCA postupně přechází i další země Evropské unie (Německo, Polsko, Slovinsko). V Nizozemí, Velké Británii, Itálii je preferován kvantitativní FIT s nastavitelným cut-off. Naopak Finsko zůstává u zavedeného gTOK, ale s vysokou compliancí finské populace. Screeningová flexibilní sigmoideoskopie je využívána ve Velké Británii. Screeningová koloskopie je jedinou metodou screeningu v Polsku a dominuje v Německu (Zavoral, 2015).

1.4.3 Hodnocení účinnosti screeningových programů KRCA pomocí modelu založeného na Markovově procesu

Nedílnou součástí hodnocení screeningových metod je posouzení mortality a finančních nákladů (cost-effectiveness, cost-benefit). Jednou z možností, jak ekonomicky zhodnotit screeningové programy, je použití počítačového modelu Markovova procesu (MMP), který vychází z předpokladu, že popisovaný systém je možné modelovat pomocí Markovova řetězce (pravděpodobnost matice přechodů neměnná v čase) (Frazier, 2000; Sonnenberg, 2002; Lejeune, 2004; Haug, 2005; Norris, 1998). Tento model lze aplikovat na každou populaci. MMP může být také aplikovaný u screeningu CAC (PSC-UC, UC). Vstupní data Markovova řetězce (tj. pravděpodobnosti přechodů do následujícího zdravotního stavu) pro PSC-UC a UC nejsou v současné době k dispozici.

V našem případě MMP simuluje přirozený vývoj KRCA pro populaci s průměrným rizikem jeho vzniku na podkladě vývojové sekvence „adenom-karcinom“. Pomocí MMP můžeme porovnat různé screeningové programy. 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).

Vijan et al. (2001) uvádí, že dvě koloskopie za život jsou vhodnou metodou screeningu, která je podle MMP ekonomicky výhodná a nejvíce snižuje mortalitu. V modelu Vijana (2001) při compliance s koloskospickým vyšetřením, které je menší než 75 %, je vhodnější metodou screeningu flexibilní sigmoideoskopie s gTOK. Podle Sonnenberga (2002) je jedna koloskopie za život provedená v 65 letech efektivní metodou screeningu za předpokladu, že cena koloskopie je vysoká a compliance dané populace nízká. Dvě koloskopie (v 50 a 60 letech) redukují nejvíce mortalitu, ale jsou méně ekonomicky výhodné. Haug et al. (2005) považují koloskopii na základě MMP za vhodnou metodu

screeningu, nicméně největší naděje vkládají do modernějších screeningových testů ze stolice (DNA testy). Podobně Park et al. (2005) považují dvě koloskopie po 10 letech ekonomicky efektivnější než koloskopie po 3 či 5 letech. Vliv na mortalitu přitom nebyl hodnocen. V práci Ladabauma (2004) je srovnávána pomocí MMP screeningová koloskopie a virtuální koloskopie. Jsou-li obě vyšetřující metody srovnatelné z pohledu senzitivity, je preferována koloskopie před virtuální koloskopií, a to z důvodu nižších nákladů. Virtuální koloskopie navíc nedetekuje léze menší než 6 mm a je zatížena falešně pozitivními výsledky. Výhodou je však její bezpečnost. Frasier et al. (2000) dospěli k závěru, že koloskopie v rozmezí 10 let není efektivnější než TOK s flexibilní sigmoideoskopií. Z této studie vyplývá, že koloskopie po 5 letech s 60% compliancí je prakticky stejně efektivní jako program koloskopie po 10 letech se 100% compliancí. Limitací všech uvedených studií je skutečnost, že nebyly zahrnuty náklady na léčbu KRCA.

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; Forman, 2017). Vyšší riziko vzniku CAC je také po transplantaci jater pro PSC (Loftus, 1998; Vera, 2003; Navaneethan, 2012). Slizniční histopatologické markery mohou přispět k včasnému záchytu premaligních lézí a tím k odlišení vysoce rizikových skupin (Chaubert, 1994; Lashner, 1999; Elmashad, 2016; Kobayashi, 2017; Lu, 2017). Slizniční markery zatím nebyly studovány v kontextu PSC-UC a po transplantaci jater.

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 ulcerózní kolitidy byla hodnocena pomocí endoskopického „Mayo Score“ (0 – remise, 1 – mírná aktivita, 2 – střední aktivita, 3– těžká aktivita). Diagnóza PSC byla stanovena MRCP, ERCP a histologicky v necílené jaterní biopsií. Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas a studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarácí. Charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 5.

	n	Věk (roky, $\bar{x} \pm SD$)	Pohlaví M/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

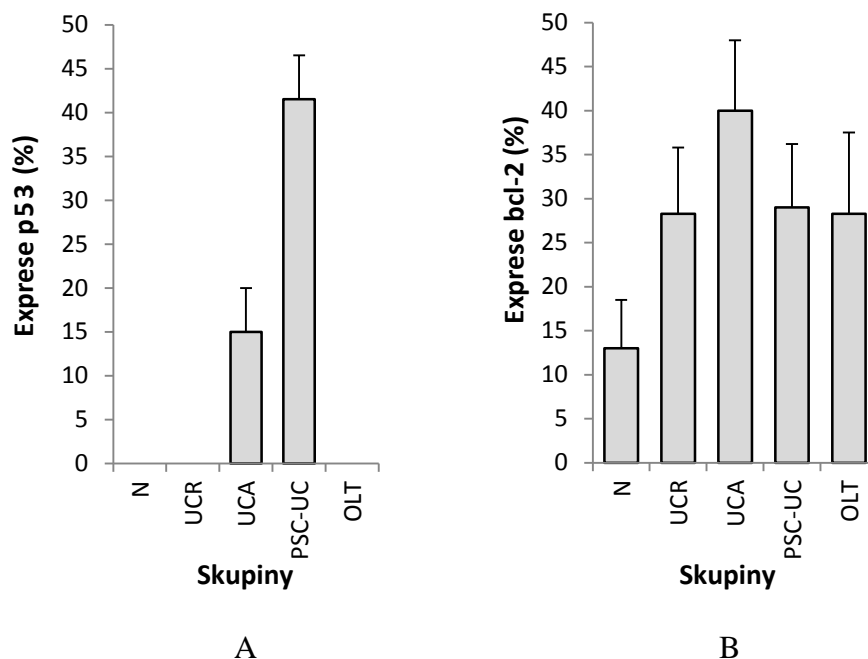
Tabulka 5: Charakteristika souboru (N – kontroly, UCR – ulcerózní kolitida v remisi, UCA – aktivní ulcerózní kolitida, PSC-UC – nemocní s PSC a UC, OLT – nemocní s UC po transplantaci jater pro PSC).

Testovaní jedinci podstoupili standardní koloskopii s bioptickým odběrem kolonické sliznice. Všichni nemocní s UC měli extenzivní postižení, tj. pankolitis. Endoskopické biopsie z tračníku 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. Expres 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 standardního 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 2A).



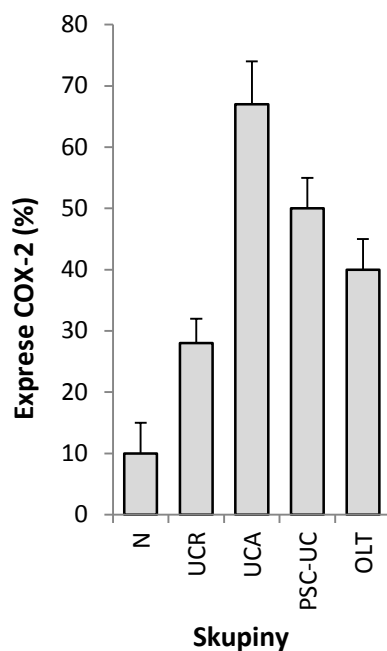
Obrázek 2: Graf A: Srovnání nukleární exprese p53 (průměr ± SEM) v testovaných skupinách podle diagnóz (N < PSC-UC***, OLT < PSC-UC***, UCA < PSC-UC*, UCR < PSC-UC***, p < 0,05*, p < 0,01**, p < 0,001***); Graf B: Srovnání exprese bcl-2 (průměr ± SEM) ve sledovaných skupinách (N < UCA *, p < 0,05).

Dále byla zjištěna pozitivní korelace mezi přítomností PSC a expresí p53 (p < 0,001) (tabulka 6). 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 2B).

	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 6: 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 3). Exprese COX-2 pozitivně korelovala s expresí p53 (tabulka 7).



Obrázek 3: 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***).

	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 %)

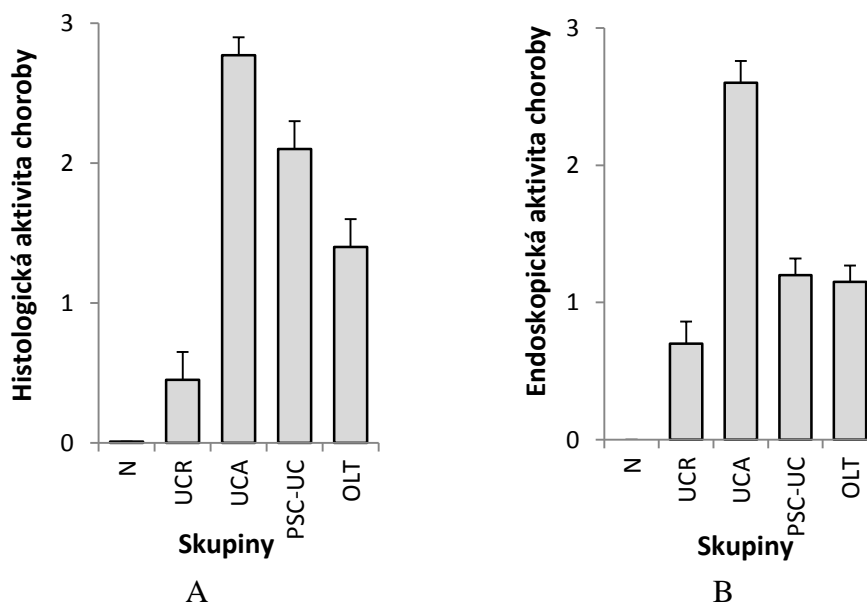
Tabulka 7: Pozitivní korelace mezi expresí p53 a expresí COX-2 (p < 0,05*).

Nemocní s UC po ortotopické transplantaci jater pro PSC měli významně nižší expresi p53 oproti PSC-UC bez transplantace jater (p < 0,05). Tyto dvě skupiny se nelišily v ostatních parametrech (bcl-2, COX-2, histologickém a endoskopickém nálezu (tabulka 8).

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

Tabulka 8: 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 4A). 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 4B). Skupina UCA měla statisticky významně vyšší aktivitu v endoskopickém skóre oproti PSC-UC, OLT a UCR (obrázek 4B).



Obrázek 4: Graf A: Srovnání histologické zánětlivé aktivity ve skupinách (N < OLT**, N < PSC-UC***, OLT < UCA*, PSC-UC > UCR*, UCA > UCR***). Graf B: Srovnání endoskopické aktivity ve sledovaných skupinách (N < OLT**, N < PSC-UC**, N < UCA***, OLT < UCA**, PSC < UCA*. UCA > UCR***).

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 může znamenat 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 a mutace v genu *TP53* předchází vznik dysplastických změn. Některé studie poukazují na význam zvýšené exprese p53 v nedysplastické kolonické sliznici u UC (Chaubert, 1994; Takaku, 2001; Holzmann, 2009; Alkim, 2009). V recentním systematickém přehledu je rovněž potvrzen význam

proteinu p53 u UC i v nedysplastické sliznici (Lu, 2017). Jiní autoři popisují expresi p53 jen v dysplastické sliznici (Wong, 2000; Claessen, 2010). V těchto studiích vliv PSC nebyl také 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; Potack, 2008; Ullman, 2011; 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. Exprese *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 exprese *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* asi není 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 (Sokol, 2008; Jorgensen, 2012; De Vries, 2015). 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 nález 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 genové exprese *TP53*.

4 STUDIE II: ZHODNOCENÍ STRATEGIÍ SCREENINGU KRCA 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.

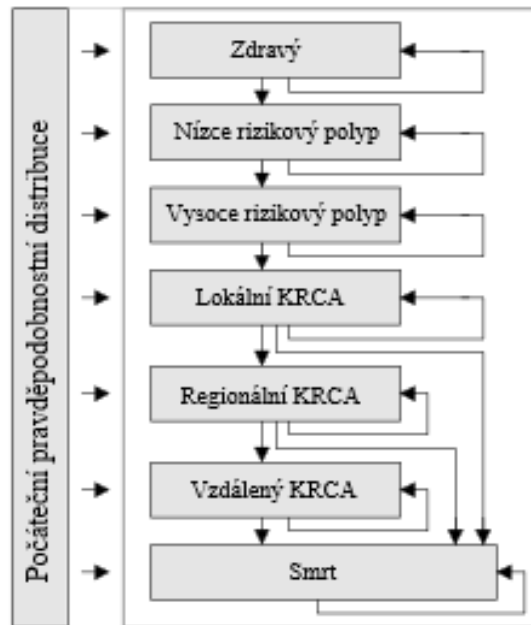
4.1 Metody

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 adenomovým 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 (KE). Zdravotní stav této populace je následně porovnán podle druhu použitého screeningového programu. 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 použitých v práci Frasiera et al. (2000). Vzhledem k tomu, že se ceny screeningových metod vyvíjejí přibližně ve stejném vzájemném poměru, byly náklady kalkulovány v procentech, aby byla zajištěna jejich nezávislost na vývoji cen. Vzhledem ke skutečnosti, že model simuluje systém jako náhodný diskrétní proces, použili jsme k jeho popisu Markovův řetězec, jehož pravděpodobnost přechodů do následujícího sledovaného stavu závisí pouze na stavu současném, nikoli na stavech předchozích. Markovův řetězec je stacionární (Norris, 1998), tj. pravděpodobnost přechodu nezávisí na okamžiku, v němž se přechod uskutečňuje. Pravděpodobnosti zdravotního stavu zvolené generace jsme počítali v časových intervalech, které odpovídaly jednomu roku. Zvolená generace (v našem případě populace ve věku 50 let) podstoupí simulační proces, ve němž je zohledněna předpokládaná compliance. Počáteční stavový vektor (pravděpodobnostní distribuce jednotlivých zdravotních stavů populace, která dosáhla věku 50 let) byl dopočítán pomocí pravděpodobnostní matice ročních přechodů (tabulka č. 9). Jednotlivé uvažované zdravotní stavy a přechody mezi nimi jsou schematicky uvedeny pomocí přechodového diagramu (obrázku 5). Velmi důležité jsou vstupní (počáteční) parametry inkorporované

do modelu, tyto parametry významně ovlivňují vývoj systému a jeho chování (paradoxní výsledky). V rámci modelu jsme předpokládali 60% compliance pro první screeningovou koloskopii a 100% pro druhou screeningovou koloskopii. Předpokládali jsme, že jedinec, který je ochoten podstoupit první vyšetření, bude rovněž připraven podstoupit i druhé plánované vyšetření. Do modelu byla zahrnuta compliance 83 % pro TOK a 75 % pro KE (Eliakim, 2008). Senzitivity u screeningových metod byly použity z citovaných prací (tabulka 9) (Fric, 1994; Frazier, 2000; Eliakim, 2006; Telford, 2010). Za účelem posouzení finanční náročnosti jednotlivých screeningových programů jsme přejali ceny prezentované v publikacích Frasiera (2000) a Eliakima (2006).

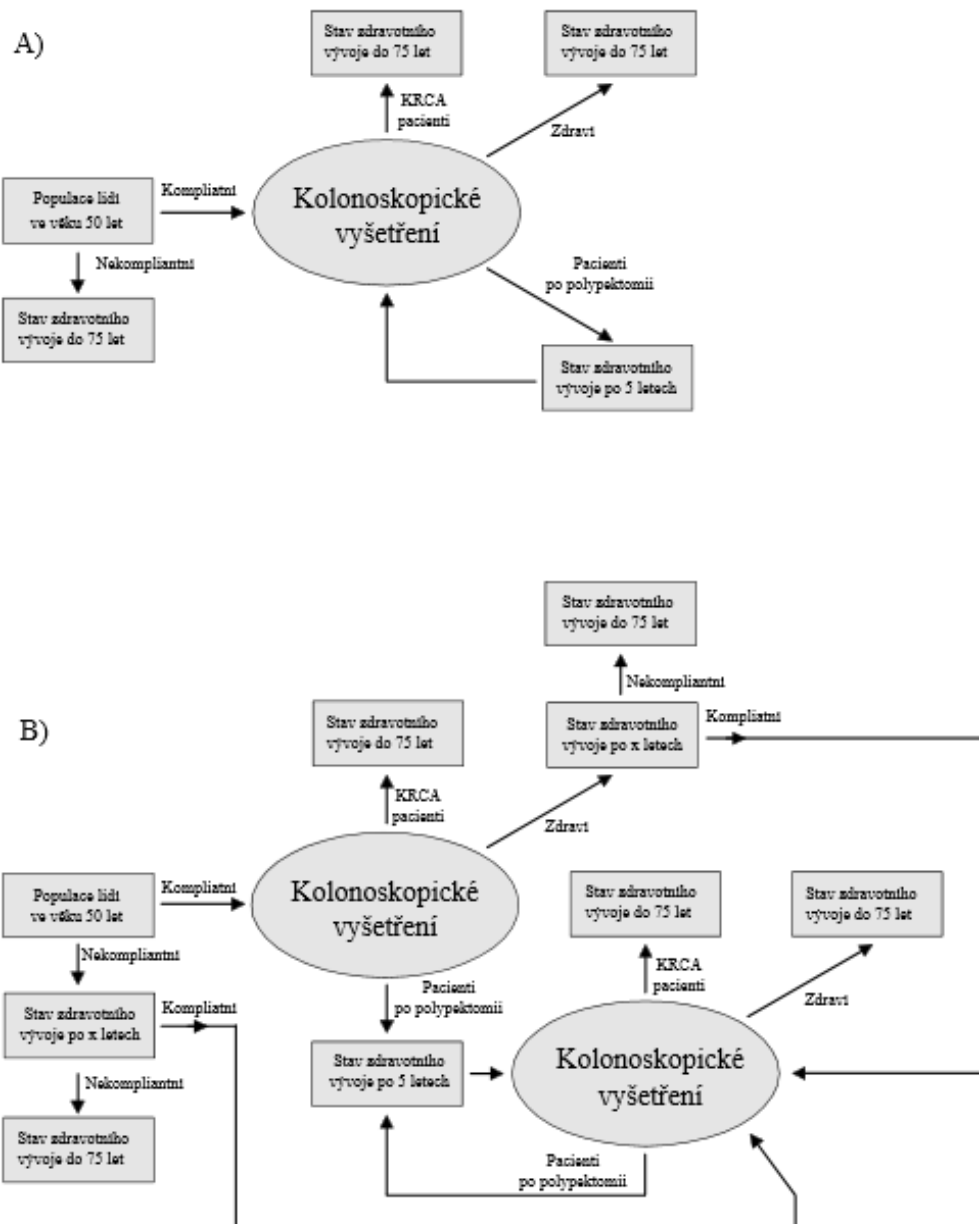
Parametry zahrnuté do našeho modelu	Empirické hodnoty (%)	Literatura
Pravděpodobnost adenomových polypů ve věku 50 let	25 %	(Frazier, 2000)
- nízce rizikové polypy	20,4 %	(Frazier, 2000)
- Vysoce rizikové polypy	4,6 %	(Frazier, 2000)
Pravděpodobnost KRCA ve věku 50 let	1,3 %	(Frazier, 2000)
- Lokalizovaný 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 9: Parametry použité v modelu (KE - kapslová endoskopie, TOK - test na okultní krvácení, KRCA - sporadický kolorektální karcinom).



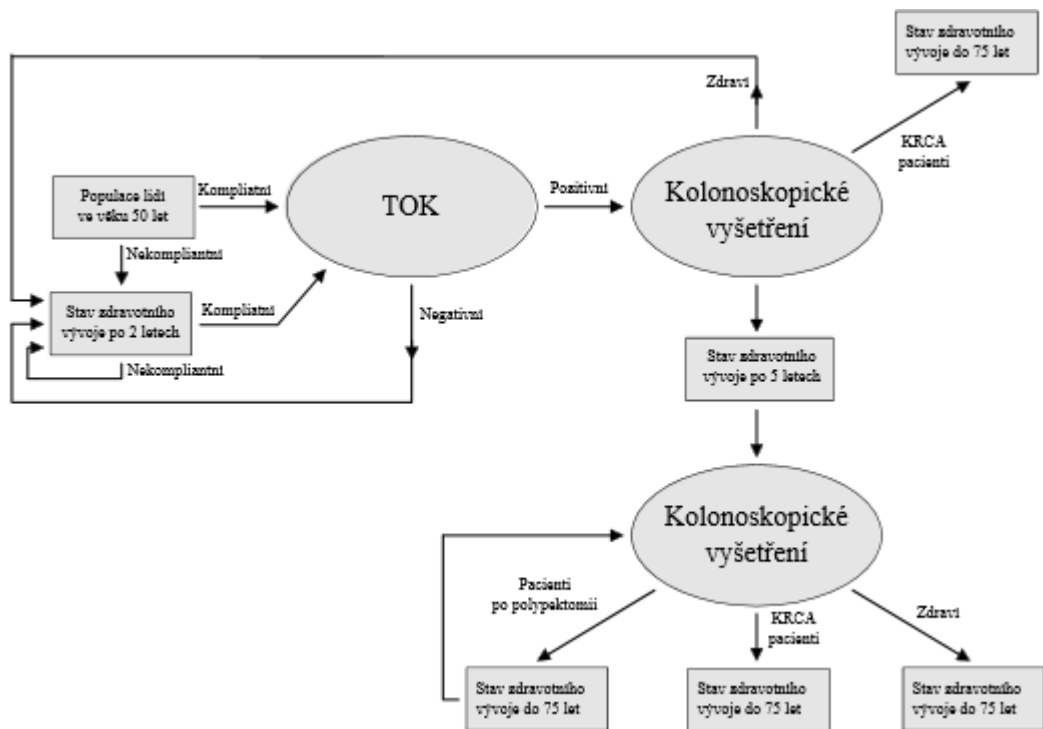
Obrázek 5 : Přejchodový diagram

V našem modelu byl horní limit věku stanoven na 75 let, neboť právě on představuje přibližně průměrnou délku života. Navíc pravděpodobnosti přechodů mezi uvažovanými zdravotními stavy jsou stejné pro všechny zahrnuté věkové skupiny a je možné takto zvoleným věkovým omezením zabránit větším chybám v předpovědích zdravotního vývoje u starších věkových skupin. Námí modelovaný koloskopický screening s uvažovanou compliance je popsán na vývojovém diagramu (obrázek 6A). Pokud je na základě koloskopie vyhodnocen zdravotní stav jedince jako dobrý, tj. bez přítomnosti adenomového 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. V případě programu dvou koloskopií za život modelujeme zdravotní stav zvolené populace podle vývojového diagramu (obrázek 6B).



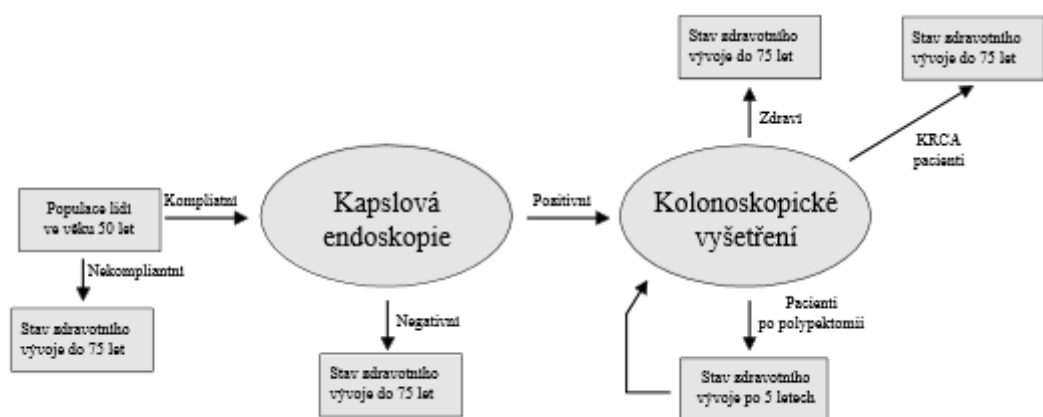
Obrázek 6: Vývojový diagram screeningových strategií založených na koloskopii. A) koloskopie jednou za život, B) koloskopie dvakrát za život.

Strategie založená na TOK je vizualizovaná na obrázku 7. Každý jedinec podle předpokládané compliance podstoupí TOK od 50. roku věku ve dvouletých intervalech. Koloskopické vyšetření je indikováno při pozitivitě TOK.



Obrázek 7: Vývojový diagram programu TOK

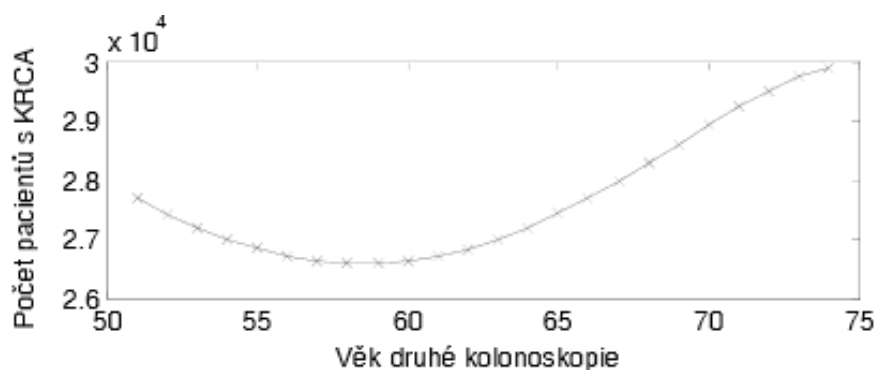
Při negativním výsledku koloskopického vyšetření je dále indikován TOK ve dvouletých intervalech. V případě pozitivního koloskopického nálezu následuje postup jako v rámci screeningové strategie, jež odpovídá programu jedné koloskopie za život (obrázek 6A). Screeningová strategie programu KE je prezentována na obrázku 8. Strategie KE je podobná strategii TOK, s tím rozdílem, že jedinec podstoupí KE pouze jednou za život ve věku 50 let. Tato strategie byla navržena s ohledem na fakt, že metoda KE je u uvedených metod nejdražší.



Obrázek 8 : Vývojový diagram screeningové strategie založené na kapslové endoskopii

4.2 Výsledky

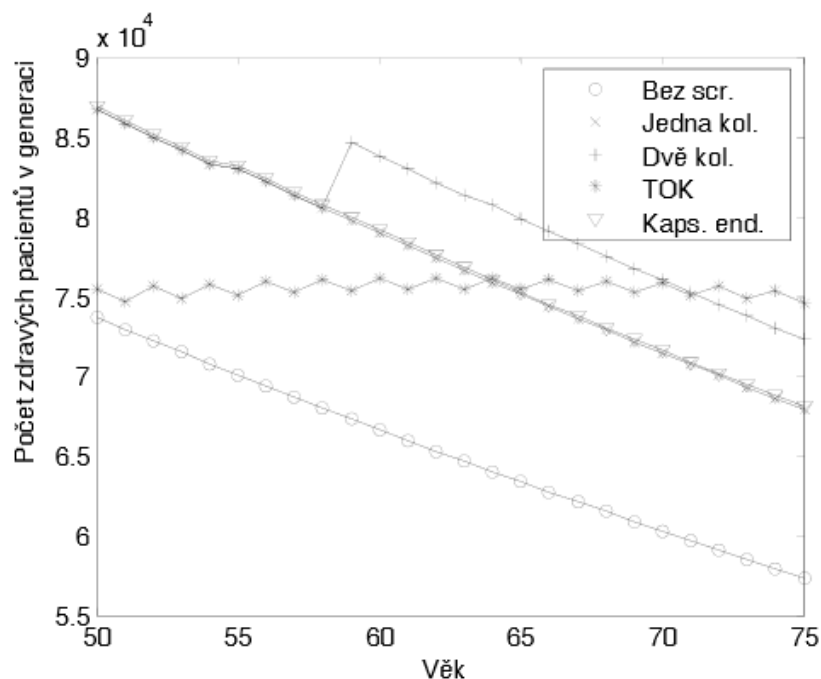
Naše studie jednoznačně poukazuje na skutečnost, že nejúčinnější screeningová strategie s ohledem na snížení mortality je koloskopie dvakrát za život, a to v případě, že načasování realizace druhé koloskopie je ve věku 59 let. Načasování druhé koloskopie jsme kalkulovali s ohledem na snížení celkového počtu KRCA v populaci 50–75 let věku (obrázek 9).



Obrázek 9: Závislost počtu pacientů s KRCA v populaci 100 000 jedinců na věku uskutečnění druhé koloskopie.

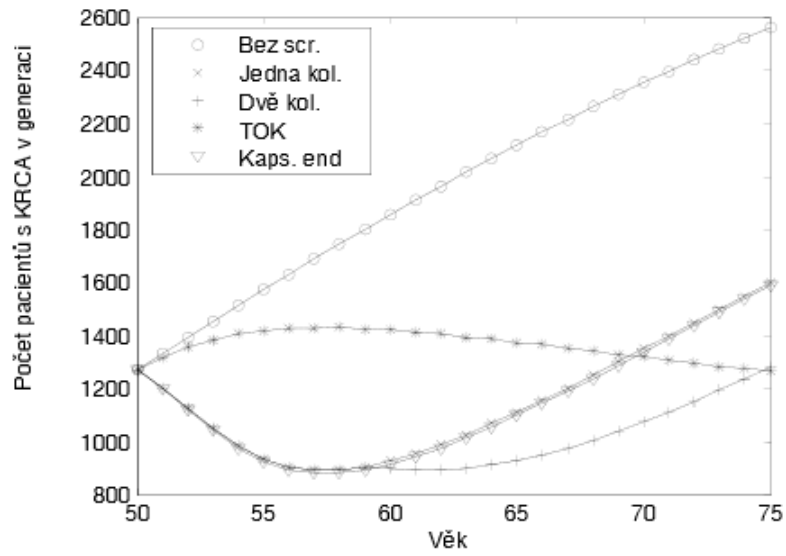
Z obrázku 9 je zřejmé, že časová závislost není monotónní a má ve sledovaném čase jedno minimum. Toto minimum pro námi zvolenou počáteční distribuci pravděpodobností jednotlivých zdravotních stavů v dané generaci a uvažované pravděpodobnosti přechodů odpovídá realizaci druhé koloskopie ve věku 59 let. 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 10 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.

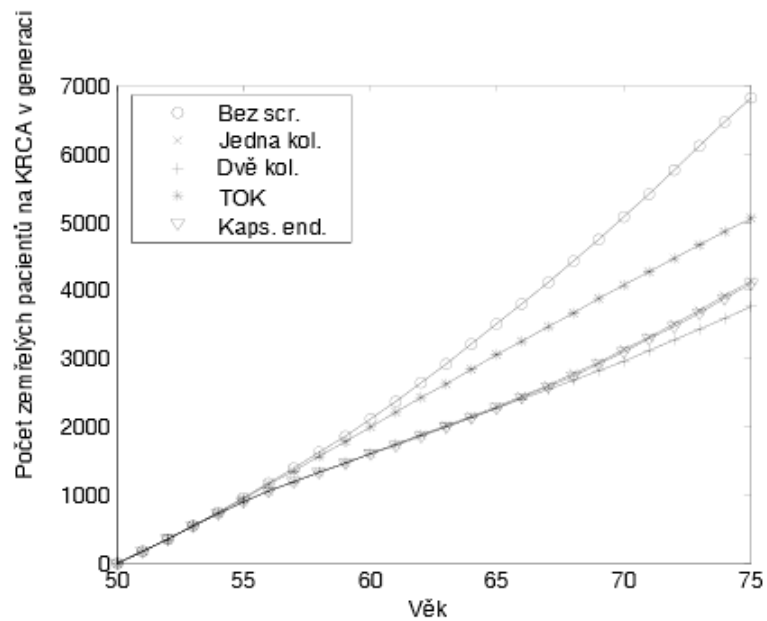


Obrázek 10: Vývoj počtu zdravých jedinců v jedné generaci (100 000 jedinců). Bez scr. = bez screeningu, Jedna kol. = jedna koloskopie za život, Dvě kol. = dvě koloskopie za život, TOK = test na okultní krvácení, kaps. end = kapslová endoskopie

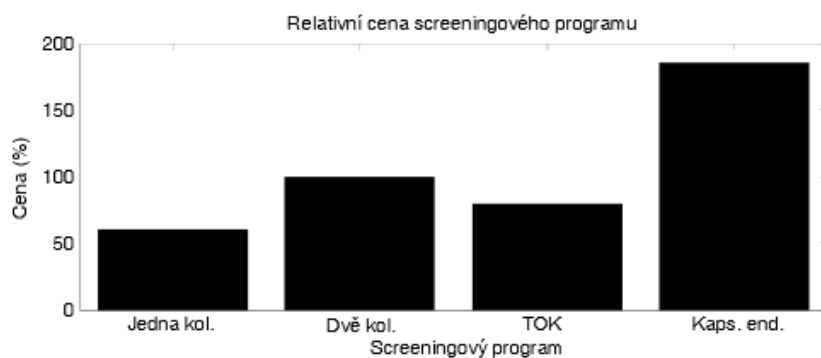
Časový vývoj počtu pacientů s KRCA ve sledované generaci je uveden v obrázku 11. Na základě porovnání průběhů vývoje KRCA pro jednotlivé strategie je zřejmé, že strategie založená na dvou koloskopiích za život vykazuje nejlepší výsledky v každém věku života sledované generace. Z hlediska snížení mortality je podle našeho názoru strategie dvou koloskopií za život nejúčinnější (obrázek 12). Screeningová strategie založená na KE je z pohledu mortality srovnatelná s programem jedné koloskopie za život (obrázky 9 až 11). Srovnání cen jednotlivých screeningových strategií je uveden na obrázku 13. 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 14.



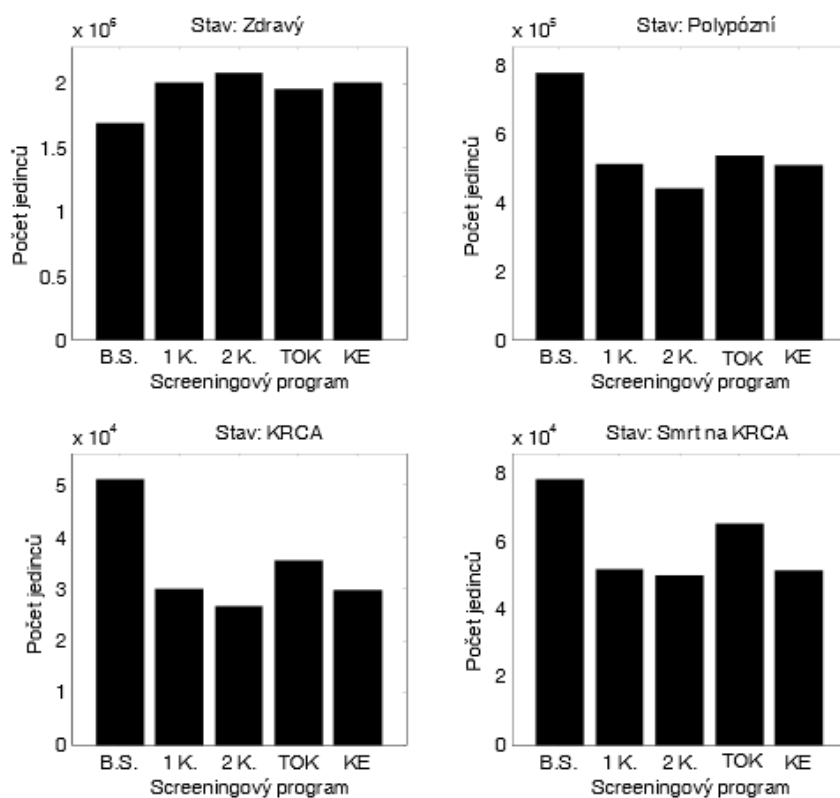
Obrázek 11: Vývoj počtu pacientů s KRCA v jedné generaci (100 000 jedinců) Bez scr. = bez screeningu, Jedna kol. = jedna koloskopie za život, Dvě kol. = dvě koloskopie za život, TOK = test na okultní krvácení, kaps. end = kapslová endoskopie.



Obrázek 12 : 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.



Obrázek 13: 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 14: 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 neúčinnější 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 compliance 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 (adenomový 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, 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).

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 compliance 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 flexibilní sigmoideoskopií 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) 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).

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. MMP může být také aplikovaný i u screeningu CAC (PSC-UC, UC). Vstupní data Markovova řetězce (tj. pravděpodobnosti přechodů do následujícího zdravotního stavu) pro PSC-UC a UC nejsou v současné době k dispozici.

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. Námí 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 může znamenat 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 specifíků 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

ADJEI, A.A, 2001. Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. **93**(14), 1062-1074. ISSN 0027-8874.

AGOFF, S. N., T.A. BRETNALL, 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.

BAJER, L., D. KAMENÁŘ, E. STICOVÁ, P. WOHL, J. ŠPIČÁK a P. DRASTICH, 2014. Idiopatický střevní zánět u pacientů s primární sklerózující cholangitidou - samostatný fenotyp. *Gastroenterologie a hepatologie*. **68**(1), 24-35. ISSN 1804-7874.

BAUMGART, D.C. a S.R. CARDING, 2007. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. **369**(9573), 1627-1640. ISSN 0140-6736.

BERGQUIST, A., S. MONTGOMERY, S. BAHMANYAR et al., 2008. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. **6**(8), 939-943. ISSN 1542-3565.

BEROUD, C. a T. SOUSSI, 1996. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic acids research*. **24**(1), 121-124. ISSN 0305-1048.

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.

BLAINEAU, S.V. a A. AOUACHERIA, 2009. BCL2DB: moving 'helix-bundled' BCL-2 family members to their database. *Apoptosis*. **14**(7), 923-925. ISSN 1360-8185.

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. SCHÜRMAN, 2002. Immunohistochemical expression of P53 and oncogenes in ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma. *World journal of surgery*. **26**(3), 390-396. ISSN 0364-2313.

CAPPELL, M.S., 2005. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Medical clinics of North America*. **89**(1), 1-42. ISSN 0025-7125.

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.

CROHN, B. a H. ROSENBERG, 1925. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *The American journal of the medical sciences*. **170**, 220-228. ISSN 0002-9629.

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. BLOKZIJL 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.

DRASTICH, P., L. BAJER, P. WOHL, D. KAMENÁŘ, J. ŠPIČÁK, E. HONSOVÁ a P. TRUNEČKA, 2013. Transplantace jater pro primární sklerozující cholangitidu. *Gastroenterologie a hepatologie*. **67**(5), 413-420. ISSN 1804-7874.

DVORCHIK, I., M. SUBOTIN, A.J. DEMETRIS, J.J. FUNG, T.E. STARZL, S. WIEAND a K.M. ABU-ELMAGD, 2002. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. **35**(2), 380-384. ISSN 0270-9139.

- 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.
- EATON, J.E., J.A. TALWALKER, K.N. LAZARIDIS, G.J. GORES a K.D. LINDOR, 2013. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. **145**(3), 521-236. ISSN 0016-5085.
- 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.
- ELIAKIM, R., Z. FIREMAN, I. GRALNEK et al., 2006. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy*. **38**(10), 963-970. ISSN 0013-726x.
- 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.
- FORMAN, Lisa M., 2017. Primary sclerosing cholangitis: current understanding, management, and future developments. Switzerland: Springer. ISBN 978-3-319-40908-5.
- 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.
- GEBERT, J., M. SUN, R. RIDDER et al., 2000. Molecular profiling of sporadic colorectal tumors by microsatellite analysis. *International journal of oncology*. **16**(1), 169-179. ISSN 1019-6439.
- GRADY, W.M. a S.D. MARKOWITZ, 2002. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annual review of genomics and human genetics* [online]. **3**(), 101-128 [cit. 2018-02-09]. DOI: 10.1146/annurev.genom.3.022502.103043. ISSN 1527-8204. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genom.3.022502.103043>

GREENSTEIN, A.J., 2000. Cancer in inflammatory bowel disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. **67**(3), 227-240. ISSN 0027-2507.

GRYFE, R., C. SWALLOW, B. BAPAT, M. REDSTON, S. GALLINGER a J. COUTURE, 1997. Molecular biology of colorectal cancer. *Current problems in cancer*. **21**(5), 233-300. ISSN 0147-0272.

GUNTER, M.J. a M.F. LEITZMANN, 2006. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *Journal of nutritional biochemistry*. **17**(3), 145-156. ISSN 0955-2863.

HARADA, K., S. OHIRA, K. ISSE, S. OZAKI, Y. ZEN, Y. SATO a Y. NAKANUMA, 2003. Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappab through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Laboratory investigation: a journal of technical methods and pathology*. **83**(11), 1657-1667. ISSN 0023-6827.

HARRIS, A.L., 1990. Mutant p53: the commonest genetic abnormality in human cancer?. *Journal of pathology*. **162**(1), 5-6. ISSN 0022-3417.

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.

HOLLERAN, G., R. LEEN, C. O'MORAIN a D. MCNAMARA, 2014. Colon capsule endoscopy as possible filter test for colonoscopy selection in a screening population with positive fecal immunology. *Endoscopy*. **46**(06), 473-478. ISSN 0013-726x.

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.

ITZKOWITZ, S.H., 2006. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. **35**(3), 553-571. ISSN 0889-8553.

ITZKOWITZ, S.H. a N. HARPAZ, 2004. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. **126**(6), 1634-1648. ISSN 0016-5085.

JABLONSKÁ, M., 2000. *Kolorektální karcinom*. Praha: Grada, 455 s. ISBN 80-7169-777-X.

JACKSON, L.M., K.C. WU, Y.R. MAHIDA, D. JENKINS a C.J. HAWKEY, 2000. Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa. *Gut*. **47**(6), 762-770. ISSN 0017-5749.

JANSE, M., L.E. LAMBERTS, L. FRANKE et al., 2011. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology*. **53**(6), 1977-1985. ISSN 0270-9139.

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. KARAMEERIS, 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. FOLSERAAS, 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 ccreening: 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.

KOUTROUBAKIS, I.E. a I.G. VLACHONIKOLIS, 2000. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *The American journal of gastroenterology*. **95**(1), 171-176. ISSN 0002-9270.

KRAUS, S. a N. ARBER, 2009. Inflammation and colorectal cancer. *Current opinion in pharmacology*. **9**(4), 405-410. ISSN 1471-4892.

- LADABAUM, U., K. SONG a A.M. FENDRICK, 2004. Colorectal neoplasia screening with virtual colonoscopy: when, at what cost, and with what national impact?. *Clinical gastroenterology and hepatology*. **2**(7), 554-563. ISSN 1542-3565.
- 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.
- LEE, J.K., E.G. LILES, S. BENT, T.R. LEVIN a D.A. CORLEY, 2014. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer. *Annals of internal medicine*. **160**(3), 171-181. ISSN 0003-4819.
- LEE, J., S.W. PARK, Y.S. KIM, K.J. LEE, H. SUNG, P.H. SONG, W.J. YOON a J.S. MOON, 2017. Risk factors of missed colorectal lesions after colonoscopy. *Medicine (Baltimore)*. **96**(27), 7468. DOI: 10.1097/MD.00000000000007468. ISSN 0025-7974. Dostupné také z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201707070-00058>
- LEE, Y.M. a M.M. KAPLAN, 1995. Primary sclerosing cholangitis. *New England journal of medicine*. **332**(14), 924-933. ISSN 0028-4793.
- 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.
- LIMBURG, P.J., R.A. VIERKANT, Z.S. FREDERICKSEN et al., 2006. Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *The American journal of gastroenterology*. **101**(8), 1872-1879. ISSN 0002-9270.
- LINDKVIST, B., M. BENITO DE VALLE, B. GULLBERG a E. BJÖRNSSON, 2010. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology*. **52**(2), 571-577. ISSN 0270-9139.

- 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.
- LUKÁŠ, M. a M. BORTLÍK, 2011. Etiologie a patogeneze ulcerózní kolitidy. Stále více otazníků než jasných odpovědí. *Gastroenterologie a hepatologie*. **65**(2), 56-64. ISSN 1804-7874.
- LUNDQVIST, K. a U. BROOMÉ, 1997. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Diseases of the colon and rectum*. **40**(4), 451-456. ISSN 0012-3706.
- 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>
- MACLEAN, A.R., L. LILLY, Z. COHEN, B. O'CONNOR a R.S. MCLEOD, 2003. Outcome of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Diseases of the colon and rectum*. **46**(8), 1124-1128. ISSN 0012-3706.
- 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.
- MENDES, F.D., R. JORGENSEN, J. KEACH, J.A. KATZMANN, T. SMYRK, J. DONLINGER, S. CHARI a K.D. LINDOR, 2006. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. **101**(9), 2070-2075. ISSN 0002-9270.
- 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.
- MIYASHITA, T. a J.C. REED, 1995. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell*. **80**(2), 293-299. ISSN 0092-8674.
- NAGATA, S., 1997. Apoptosis by death factor. *Cell*. **88**(3), 355-365. ISSN 0092-8674.
- 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.
- PALLAVICINO, F., R. PELLICANO, S. REGGIANI et al., 2013. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: hepatic and pancreatic side effects due to azathioprine. *European review for medical and pharmacological sciences*. **17**(1), 84-87. ISSN 1128-3602.
- PARK, D.I., S. RYU, Y.H. KIM, S.H. LEE, Ch.K. LEE, Ch.S. EUN a D.S. HAN, 2010. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *The American journal of gastroenterology*. **105**(9), 2017-2025. DOI: 10.1038/ajg.2010.179. ISSN 0002-9270.
- 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.

PUZANOWSKA, B., D. PROKOPOWICZ, S. ZIARKO, P. RADZIWON a T.W. LAPINSKI, 2003. The incidence of HLA DRB1*0103 in ulcerative colitis patients in north-eastern Poland. *Hepatogastroenterology*. **50**(53), 1436-1438. ISSN 0172-6390.

RAMSAY, R.G., A.L. BARTON a T.J. GONDA, 2005. Targeting c-Myb expression in human disease. *Expert opinion on therapeutic targets*. **7**(2), 235-248. ISSN 1472-8222.

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.

REMBACKEN, B., C. HASSAN, J.F. RIEMANN, A CHILTON, M. RUTTER, J.M. DUMONCEAU, M. OMAR a T. PONCHON, 2012. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*. **44**(10), 957-968. ISSN 0013-726X.

REX, D.K., C.S. CUTLER, G.T. LEMMEL, E.Y. RAHMANI, D.W. CLARK, D.J. HELPER, G.A. LEHMAN a D.G. MARK, 1997. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*. **112**(1), 24-28. ISSN 0016-5085.

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.

RUTTER, M., B. SAUNDERS, K. WILKINSON et al., 2004. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. **126**(2), 451-459. ISSN 0016-5085.

- SAARINEN, S., O. OLERUP a U. BROOME, 2000. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. **95**(11), 3195-3199. ISSN 0002-9270.
- 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.
- SHETTY, K., L. RYBICKI, A. BRZEZINSKI, W.D. CAREY a B.A. LASHNER, 1999. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. **94**(6), 1643-1649. ISSN 0002-9270.
- SCHOENFELD, P.S. a J. COHEN, 2013. Quality indicators for colorectal cancer screening for colonoscopy. *Techniques in gastrointestinal endoscopy*. **15**(2), 59-68. ISSN 1096-2883.
- 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.
- SIEG, A. a H. BRENNER, 2007. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. **45**(9), 945-951. ISSN 0044-2771.
- SIEGEL, E.M., C.M. ULRICH, E.M. POOLE, R.S. HOLMES, P.B. JACOBSEN a D. SHIBATA, 2010. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. *Cancer control*. **17**(1), 52-57. ISSN 1073-2748.
- SINGH, R., M.J. BOURKE, M. JAYANNA a G. NIND, 2012. Colon tumors and colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. **76**(3), 525-530. ISSN 0016-5107.
- SOETIKNO, R.M., O.S. LIN, P.A. HEIDENREICH, H.S. YOUNG a M.O. BLACKSTONE, 2002. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. **56**(1), 48-54. ISSN 0016-5107.
- SOKOL, H., J. COSNES, O. CHAZOILLERES, E. TIRET, R. POUPON a P. SEKSIK, 2008. Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology*. **14**(22), 3497-3503. ISSN 1007-9327.

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.

SUCHANEK, S., T. GREGA, O. NGO et al., 2016. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia?. *World journal of gastroenterology*. **22**(36), 8103-8111. ISSN 1007-9327.

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., 2006. Screening kolorektálního karcinomu - realita a perspektivy. *Praktický lékař*. **86**(5), 254-259. ISSN 0032-6739.

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.

ŠVEC, J., J. MUSÍLKOVÁ, J. BRYNDOVÁ, T. JIRÁSEK, V. MANDYS, M. KMENT a J. PÁCHA, 2008. Změny genové exprese asociované s DALM u ulcerózní kolitidy. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. **62**(6), 314-320. ISSN 1213-323X.

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>

TANAKA, T., H. KOHNO, R. SUZUKI, Y. YAMADA, S. SUGIE a H. MORI, 2003. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Cancer science*. **94**(11), 965-973. ISSN 1347-9032.

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.

TRAUTH, B.C., C. KLAS, A.M. PETERS, S. MATZKU, P. MÖLLER, W. FALK, K.M. DEBATIN a P.H. KRAMMER, 1989. Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science*. **245**(4915), 301-305. ISSN 0036-8075.

TRANTAFYLLOU, K., I. BEINTARIS a G.D. DIMITRIADIS, 2014. Is there a role for colon capsule endoscopy beyond colorectal cancer screening? A literature review. *World journal of gastroenterology*. **20**(36), 13006-13014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.13006. ISSN 1007-9327. Dostupné také z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i36/13006.htm>

ULLMAN, T.A. a S.H. ITZKOWITZ, 2011. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. **140**(6), 1807-1816. ISSN 0016-5085.

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.

VOGELSTEIN, B. a K.W. KINZLER, 2004. Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine*. **10**(8), 789-799. DOI: 10.1038/nm1087. ISSN 1078-8956.

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.

WAVE, J.D., O. KAHN a M.E. AUERBACH, 1996. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. **6**(2), 343-377. ISSN 1052-5157.

WEISMÜLLER, T.J., J. WEDEMEYER, S. KUBICKA, Ch.P. STRASSBURG a M.P. MANN, 2008. The challenges in primary sclerosing cholangitis – aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *Journal of hepatology*. **48**(1), 38-57. ISSN 0168-8278.

WILSON, J.M.G. a G. JUNGER, 1968. Principles and practice of screening for disease. *WHO chronicle*. Geneva: World Health Organization, **22**(11), 473. ISSN 0042-9694.

WOLF, J.M., L.A. RYBICKI a B.A. LASHNER, 2005. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. **22**(9), 783-788. ISSN 0269-2813.

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.

XIE, J. a S.H. ITZKOWITZ, 2008. Cancer in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. **14**(3), 378-389. ISSN 1007-9327.

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.

YU, J., L. ZHANG, P.M. HWANG, K.W. KINZLER a B. VOGELSTEIN, 2001. PUMA induces the rapid apoptosis of colorectal cancer cells. *Molecular cell*. **7**(3), 673-682. ISSN 1097-2765.

ZAUBER, A.G., I. LANSDORP-VOGELAAR, J. WILSCHUT, A.B. KNUDSEN, M. VAN BALLEGOOIJEN 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., S. SUCHANEK, O. MAJEK, P. FRIC, P. MINARIKOVA, M. MINARIK, B. SEIFERT a L. DUSEK, 2014. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World journal of gastroenterology*. **20**(14), 3825-3834. ISSN 1007-9327.

ZAVORAL, M., S. SUCHANEK, F. ZAVADA, L. DUSEK, J. MUZIK, B. SEIFERT a P. FRIC, 2009. Colorectal cancer screening in Europe. *World journal of gastroenterology*. **15**(47), 5907-5915. ISSN 1007-9327.

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.

7 SEZNAM PŘÍLOH

7.1. Přehled vlastních publikací

7.2. Separáty vlastních publikací

7.1 Přehled vlastních 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**.

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**.

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**.

Články bez IF související s disertační prací:

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.

BAJER, L., KAMENÁŘ, D., STICOVÁ, E., WOHL, P., ŠPIČÁK, J., DRASTICH, P. Idiopatický střevní zánět u pacientů s primární sklerozující cholangitidou – samostatný fenotyp IBD. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2014, **68**(1), 24-35. ISSN 1804-7874.

DRASTICH, P., BAJER, L., WOHL, P., KAMENÁŘ, D., ŠPIČÁK, J., HONSOVÁ, E., TRUNEČKA, P. Transplantace jater pro primární sklerozující cholangitidu. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2013, **67**(5), 413-420. ISSN 1804-7874.

ŠPIČÁK, J., BENEŠ, M., HUCL, T., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., WOHL, P., KAMENÁŘ, D., KLIMENT, M., KUNDRATOVÁ, E., URBAN, O., PINTOVÁ, J., PÍCHA, J., SUCHÁNEK, Š., ŽELÍZKO, V., ŠTEFANOVÁ, M., ŘEHOŘ, M., NOSEK, V., ZAVORAL, M. Podrobná studie o polypech tlustého střeva. *Vnitřní lékařství*. 2012, **58**(1), 18-23. ISSN 0042-773X.

ŠPIČÁK, J., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., BENEŠ, M., HUCL, T., WOHL, P., NOSEK, V., SUCHÁNEK, Š., ŘEHOŘ, M., URBAN, O., ZAVORAL, M. Postavení a výtěžnost koloskopie v rámci screeningového programu založeného na testu na okultní

krvácení (TOK) ve stolici. Gastroenterologie a hepatologie. 2011, **65**(4), 181-188. ISSN 1804-7874.

ŠPIČÁK, J., BENEŠ, M., HUCL, T., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., WOHL, P., KAMENÁŘ, D., KLIMENT, M., KUNDRÁTOVÁ, E., URBAN, O., PINTOVÁ, J., PÍCHA, J., ŘEHOŘ, M., NOSEK, V., SUCHÁNEK, Š., ŽELÍZKO, V., STEFANOVÁ, M., ZAVORAL, M. Podrobná studie o polypech tlustého střeva. Lékařské listy. 2012, (4), 29. ISSN 1805-2355.

ŠPIČÁK, J., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., BENEŠ, M., BUŽGA, R., HUCL, T., WOHL, P., ŠPERL, J., HONSOVÁ, E., BRŮHA, R., HNUTA, J., JUNGWIRT, J., JUNGWIRTOVÁ, J., KOTRLÍK, J., KOŽELUHOVÁ, J., LUKÁŠ, M., NOSEK, V., PETRTÝL, J., PULGRETOVÁ, D., ŘEHOŘ, M., ŠPERL, D., VYHNÁLEK, P. Postavení a výtěžnost koloskopie v rámci screeningového programu založeného na testu na okultní krvácení (TOK) ve stolici. Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie. 2010, **64**(6), 4-9. ISSN 1213-323X.

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.

Výzkumná zpráva

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 nesouvisejících 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**.

Články bez IF nesouvisející s disertační prací:

TRUNEČKA, P., RYSKA, M., KIESLICOVÁ, E., WOHL, P., LÁNSKÁ, V., WOHL, P., KRASNIČANOVÁ, H., BÖHMOVÁ, R., STŘÍŽ, 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: metabolizmus 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. Inzulínová 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., KRUŠINOVÁ, E., HILL, M., KRATOCHVÍLOVÁ, S., ZÍDKOVÁ, K., KOPECKÝ, J., NEŠKUDLA, T., PRAVENEK, 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**.

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.

Článek jiný

MARTÍNEK, J., ŠPIČÁK, J., DRASTICH, P., WOHL, P., ŠTIRAND, P., HUCL, T., BENEŠ, M., GOTTFRIEDOVÁ, H. Vizionář a průkopník ERCP MUDr. Ivo Skála, CSc., se dožívá významného jubilea. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2013, **67**(6), 517-518. ISSN 1804-7874.

Příspěvek ve sborníku

KIESLICOVÁ, E., WOHL, P., WOHL, P. Fulminantní selhání jater - patofyziologie, konzervativní a transplantační terapie. *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. 145-152. ISBN 80-7262-344-3.

PÍZA, P., WOHL, P., WOHL, P. Protokolární postupy v diagnostice malnutrice a jejich význam. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 80-81. ISBN 80-239-7259-6.

WOHL, P. Transplantace jater pro alkoholickou jaterní cirhózu. *33. májové hepatologické dny 2005*. Karlovy Vary, CZ, 04.05.2005 - 06.05.2005. Zorg. Česká hepatologická společnost ČLS JEP. In: *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, **59**(5), 245-246. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., FRENDOVÁ, A., ZAZULA, R. Metabolické aspekty jaterní cirhózy a nutriční intervence. *11.dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 09.06.2004 - 11.06.2004. Zorg. Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2004*. Praha: Galén, 2004, s. 134-141. ISBN 80-7262-274-9.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R. Akutní jaterní selhání. *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. 153-157. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., HONSOVÁ, E., FRIČ, P., ZAZULA, R., ŠPIČÁK, J. EBV viróza s EBV asociovaným hemofagocytovým syndromem (VAHS) jako raritní příčina akutního jaterního selhání při imunosupresivní léčbě Crohnovy nemoci. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. ARK 1.LF UK a FTN. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 59-62. ISBN 80-239-7259-6.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R., KIESLICOVÁ, E. Alkoholická nemoc jater. *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. 158-164. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R. Jaterní steatóza a nealkoholická steatohepatitida. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační kliniky 1. LF UK. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 49-53. ISBN 80-239-7259-6.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., KAMENÁŘ, D., DRASTICH, P., ZAZULA, R., ŠPIČÁK, J. Hepatorenální syndrom. *11.dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 09.06.2004 - 11.06.2004. Zorg. Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2004*. Praha: Galén, 2004, s. 114-119. ISBN 80-7262-274-9.

WOHL, P., ZAZULA, R., TYLL, T., WOHL, P., WOHL, R., ŠPIČÁK, J. Akutní pankreatitida. *10.dny intenzivní medicíny*. Kroměříž. 18.06.2003 - 20.06.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. In: *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha: Galén, 2003, s. 203-209. ISBN 80-7262-227-7.

WOHL, P., WOHL, P., ZAZULA, R., TRUNEČKA, P., KIESLICOVÁ, E. Alkoholická jaterní cirhóza: standardní indikace k transplantaci jater. *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. 165-168. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P., WOHL, P., ZAZULA, R., KIESLICOVÁ, E., PELIKÁNOVÁ, T. Současný pohled na hladiny glykémie v kritických stavech. *10.dny intenzivní medicíny*. Kroměříž. 18.06.2003 - 20.06.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. In: *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha: Galén, 2003, s. 177-182. ISBN 80-7262-227-7.

WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., URBANOVÁ, R., ZAZULA, R., WOHL, P. Předoperační a pooperační péče u nemocných s diabetes mellitus. *7. dny intenzivní medicíny Kroměříž 2000*. Kroměříž, CZ. 14.06.2000 - 16.06.2000. Zorg. Česká lékařská

společnost JEP. In: Zazula, R. ed. *Intenzivní perioperační péče*. Praha: Galén, 2000, s. 59-66. ISBN 80-86257-17-7.

WOHL, P., WOHL, P., ZAZULA, R., KIESLICOVÁ, E., PELIKÁNOVÁ, T. Pankreatogenní diabetes. *10.dny intenzivní medicíny*. Kroměříž. 18.06.2003 - 20.06.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. In: *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha: Galén, 2003, s. 277-280. ISBN 80-7262-227-7.

WOHL, P., WOHL, P., ZAZULA, R., KIESLICOVÁ, E., PELIKÁNOVÁ, T. Obecné principy perioperační nutriční intervence. *10.dny intenzivní medicíny*. Kroměříž. 18.06.2003 - 20.06.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. In: *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha: Galén, 2003, s. 190-196. ISBN 80-7262-227-7.

WOHL, P., WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R., PELIKÁNOVÁ, T., KIESLICOVÁ, E. Obecné principy péče o diabetiky v intenzivní péči. *11.dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 09.06.2004 - 11.06.2004. Zorg. Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2004*. Praha: Galén, 2004, s. 163-171. ISBN 80-7262-274-9.

WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., ZAZULA, R., WOHL, P. Hodnocení nutričního stavu pacienta. *7. dny intenzivní medicíny Kroměříž 2000*. Kroměříž, CZ. 14.06.2000 - 16.06.2000. Zorg. Česká lékařská společnost JEP. In: Zazula, R. ed. *Intenzivní perioperační péče*. Praha: Galén, 2000, s. 82-92. ISBN 80-86257-17-7.

WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R., WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T. Hyperglykémie, insulin a koronární syndrom. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 17-22. ISBN 80-239-7259-6.

WOHL, P., JIRKOVSKÁ, A., WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R., PELIKÁNOVÁ, T., KIESLICOVÁ, E. Nutriční péče u diabetiků se syndromem diabetické nohy. *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. 91-104. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P., WOHL, P., ZAZULA, R., KIESLICOVÁ, E., PELIKÁNOVÁ, T. Nutriční a metabolická diagnostika v kritických stavech. *10.dny intenzivní medicíny*. Kroměříž. 18.06.2003 - 20.06.2003. Zorg. Česká lékařská společnost J.E. Purkyně. In: *Ročenka intenzivní medicíny*. Praha: Galén, 2003, s. 183-189. ISBN 80-7262-227-7.

WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R., WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., KIESLICOVÁ, E. Vaskulární komplikace pankreatitidy. *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. 213-216. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., ZAZULA, R., WOHL, P. Metabolická reakce ve stresu. *8. dny intenzivní medicíny v Kroměříži*. Kroměříž, CZ. 20.06.2001 - 22.06.2001. Zorg. ČLS JEP. In: *Intenzivní péče v traumatologii*. Praha: Galén, 2001, s. 151-153. ISBN 80-7262-114-9.

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R., PELIKÁNOVÁ, T. Inzulínová rezistence - metabolická inflexibilita energetických substrátů u diabetiků. *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. 78-84. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, P., WOHL, R., ZAZULA, R., WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T. Karcinoid a karcinoidový syndrom - přehledné sdělení. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 88-96. ISBN 80-239-7259-6.

WOHL, P., KRATOCHVÍLOVÁ, S., WOHL, R., WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T. Inzulínová rezistence a blokátory angiotensin II typ 1 receptoru (potenciální metabolické účinky). *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 118-124. ISBN 80-239-7259-6.

WOHL, R., WOHL, P., WOHL, P. Hepatální hydrotorax. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 54-58. ISBN 80-239-7259-6.

WOHL, R., WOHL, P., WOHL, P., ZAZULA, R., PELIKÁNOVÁ, T. Komplikace parenterální výživy. *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. 116-126. ISBN 80-7262-344-3.

WOHL, R., WOHL, P., WOHL, P., ZAZULA, R. Pneumomediastinum. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 43-45. ISBN 80-239-7259-6.

ZAZULA, R., WOHL, P., WOHL, P. Klinický pohled na nutriční stav nemocných. *13. dny intenzivní medicíny*. Kroměříž, CZ. 14.06.2006 - 16.06.2006. Zorg. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN. In: Zazula, R. ed. *Ročenka intenzivní medicíny 2006. Sborník přednášek*. Praha: ARK 1.LF UK, 2006, s. 73-79. ISBN 80-239-7259-6.

Abstrakt v časopisu

BAJER, L., DRASTICH, P., WOHL, P., BENEŠ, M., DRASTICHOVÁ, M., ŠPIČÁK, J. IBD after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis – a single center experience. Poster. *5. kongres České gastroenterologické společnosti*. Karlovy Vary, CZ, 07.11.2013 - 09.11.2013. Zörg. Česká gastroenterologická společnost. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2013, **67**(S3), 3S29-3S30, č. abstr. 14.

BENEŠ, M., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., HUCL, T., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Are there other indicators of quality of colonoscopy than adenoma detection rate (ADR)? *UEGW. 19th United European Gastroenterology Week*. Stockholm, SE, 23.10.2011 - 26.10.2011. *Gut*. 2011, **60**(suppl. 3), A229, no. abstr. P0599. ISSN 0017-5749.

BENEŠ, M., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., WOHL, P., HUCL, T., ŠPIČÁK, J. Prediction value of "KUDO" classification of polyps in colon - single center prospective study. Poster. *Gastro 2009 UEGW/WCOG*. London, GB, 21.11.2009 - 25.11.2009. *Gut*. 2009, **58**(suppl. II), A440, č. abstr. P1668. ISSN 0017-5749.

BENEŠ, M., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., HUCL, T., WOHL, P., ŠPERL, J., FRAŇKOVÁ, S., ŠPIČÁK, J. Predikční hodnota "KUDO" klasifikace polypů v tlustém střevě - zkušenosti z IKEM. *IV. kongres České gastroenterologické společnosti*. Praha, CZ, 10.12.2009 - 12.12.2009. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2009, **63**(suppl.1), 9. ISSN 1213-323X.

BENEŠ, M., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. The influence of new diagnostic approaches on the outcome of management of pancreatic cancer. *31. český a slovenský gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí*. Brno, CZ, 06.09.2007 - 08.09.2007. Zörg. Čes. a slov. gastroenterol. a hepatol. spol.. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2007, **61**(suppl. 2), 27. ISSN 1213-323X.

BENEŠ, M., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., WOHL, P., HUCL, T., ŠPIČÁK, J. Prediction value of "Kudo" classification of polyps in colon - single center prospective study. *7th International EFR Congress. Surgical Congress: Multidisciplinary Treatment of Colorectal Cancer*. Vienna, AT, 28.04.2011 - 30.04.2011. Zörg. European Federation for Colorectal Cancer. *European surgery*. 2011, **43**(suppl. 240), 2, abstr. no. P01. ISSN 1682-8631.

BENEŠ, M., DRASTICH, P., WOHL, P., HUCL, T., ŠTIRAND, P., ŠPIČÁK, J. Quality of endoscopic mucosal resection (EMR) as an indicator of quality of colonoscopy. *Digestive Disease Week*. San Diego, US, 19.05.2012 - 22.05.2012. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012, **75**(4, suppl.), AB417, no. abstr. Mo1412. ISSN 0016-5107.

BENEŠ, M., DRASTICH, P., ŠTIRAND, P., WOHL, P., HUCL, T., ŠPIČÁK, J. Kvalita endoskopické mukózní resekce v IKEM. *32. český a slovenský gastroenterologický kongres*. Brno, CZ, 03.11.2011 - 05.11.2011. Zörg. Česká gastroenterologická společnost CLS JEP. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2011, **65**(suppl. 2), S4-S5. ISSN 1804-7874.

BENEŠ, M., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Effective management of pancreatic cancer is dependent on the first symptoms. *14th United European Gastroenterology Week*. Berlin, DE, 21.10.2006 - 25.10.2006. *Endoscopy*. 2006, **38**(suppl. 2), A322, č.abstr. WED-G-388. ISSN 0013-726X.

BENEŠ, M., DRASTICH, P., HUCL, T., ŠTIRAND, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Are there other indicators of quality of colonoscopy than adenoma detection rate (ADR)? Poster. *7th International EFR Congress. Surgical Congress: Multidisciplinary Treatment of Colorectal Cancer*. Vienna, AT, 28.04.2011 - 30.04.2011. Zorg. European Federation for Colorectal Cancer. *European surgery*. 2011, **43**(suppl. 240), 3, č. abstr. P03. ISSN 1682-8631.

BENEŠ, M., DRASTICH, P., HUCL, T., WOHL, P., ŠTIRAND, P., ŠPIČÁK, J. Existují jiné indikátory kvality koloskopie než ADR (Adenoma Detection Rate)? *11. vzdělávací a diskuzní gastroenterologické dny*. Karlovy Vary, CZ, 25.11.2010 - 27.11.2010. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2010, **64**(suppl. 2), S4. ISSN 1210-7824.

DRASTICH, P., TRUNEČKA, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Ulcerative colitis after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis - a single center experience. 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), 264-265, č. abstr. P698. ISSN 0934-0874.

DRASTICH, P., WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. Ulcerative colitis in patients following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *30. kongres Slovenskej a českej gastroenterologickej spoločnosti. 28. Slovenské a české endoskopické dni. 33. hepatologické dni*. Bratislava, SK, 16.06.2005 - 18.06.2005. Zorg. Slovenská gastroenterologická spoločnosť. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, **59**(suppl.), 40 (49). ISSN 1213-323X.

DRASTICH, P., SANCHEZ, D., WOHL, P., JAREŠOVÁ, M., ŠPIČÁK, J. High Prevalence of Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies in Patients With Wilson's Disease - Single Center Experience. *Digestive Disease Week*. San Diego, US, 19.05.2012 - 22.05.2012. *Gastroenterology*. 2012, **142**(5, suppl. 1), S-271, no. abstr. Sa 1316. ISSN 0016-5085.

DRASTICH, P., WOHL, P., KAMENÁŘ, D., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis - a single center experience. *7th Congress of ECCO - the European Crohn's and Colitis Organisation*. Barcelona, ES, 16.02.2012 - 18.02.2012. *Journal of Crohn's Colitis*. 2012, **6**(suppl. 1), 569-570, no. abstr. P151. ISSN 1873-9946.

DRASTICH, P., SANCHEZ, D., WOHL, P., JAREŠOVÁ, M., ŠPIČÁK, J. High prevalence of coeliac disease in patients with Wilson's disease - single center experience. Poster. *20th UEG Week 2012*. Amsterdam, NL, 20.10.2012 - 24.10.2012. Zorg. United

European Gastroenterology Scientific Committee. *Gut*. 2012, **61**(suppl. 3), A334, č. abstr. P1095. ISSN 0017-5749.

DRASTICH, P., KAMENÁŘ, D., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC-UC) - a specific subgroup. *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), 13. ISSN 1213-323X.

FRONĚK, J., BĚLINA, F., ŠPERL, J., WOHL, P., ZAVORAL, M. Karcinom tenkého střeva jako neobvyklý zdroj krvácení do trávicího ústrojí. *Pracovní den - Kazuistiky*. Praha, CZ, . Zorg. Česká gastroenterologická společnost. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2001, **55**(3), A6-A7. ISSN 1213-323X.

HUCL, T., MARTÍNEK, J., ŠTIRAND, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Asociace mezi infekcí *H. pylori*, vředovou chorobou gastroduodena a refluxní ezofagitidou - retrospektivní analýza. *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), 58-59. ISSN 1213-323X.

HUCL, T., MARTÍNEK, J., WOHL, P., KMENT, M., FRONĚK, J., RYSKA, M., ŠPIČÁK, J. Malignizace v terénu chronické pankreatitidy - neřešitelný problém?. *Pracovní den - Kazuistiky*. Praha, CZ, . Zorg. Česká gastroenterologická společnost. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2001, **55**(3), A2-A3. ISSN 1213-323X.

KAMENÁŘ, D., DRASTICH, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. AFI v detekci dysplázií u pacientů s PSC a ulcerózní kolitidou. Poster. *5. kongres České gastroenterologické společnosti*. Karlovy Vary, CZ, 07.11.2013 - 09.11.2013. Zorg. Česká gastroenterologická společnost. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2013, **67**(S3), 3S34, č. abstr. 24. ISSN 1804-7874.

KRÁL, J., HUCL, T., ŠTIRAND, P., MARTÍNEK, J., BENEŠ, M., WOHL, P., HEJLOVÁ, I., KAMENÁŘ, D., ŠPIČÁK, J. Kvalita přípravy před kolonoskopickým vyšetřením přípravkem EZICLEN. Poster. *13. vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny*. Karlovy Vary, CZ, 04.12.2014 - 06.12.2014. Zorg. Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP, Česká asociace sester, sekce gastroenterologická. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2014, **68**(S2), 2S35. ISSN 1804-7874.

LODEREROVÁ, A., TRUNEČKA, P., WOHL, P., KOLNÍK, P., VÍTKO, Š. Vliv zenapaxu na složení zánětlivého infiltrátu v aspirační biopsii (FNAB) u pacientů po transplantaci jater. *7. vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny*. Karlovy Vary, CZ, 09.11.2000 - 11.11.2000. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2000, **54**(1, suppl.), 71. ISSN 1210-7824.

MARTÍNEK, J., HUCL, T., ŠTIRAND, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. The association between *H. pylori* infection with peptic ulcer disease and reflux esophagitis. *9th United*

European Gastroenterology Week. Amsterdam, NL, 06.10.2001 - 10.10.2001. *Gut*. 2001, **49**(suppl.3), č.abstr.2107. ISSN 0017-5749.

ŠPERL, J., TRUNEČKA, P., TAIMR, P., FRAŇKOVÁ, S., WOHL, P., NÁMĚSTKOVÁ, I., MORÁVKOVÁ, L., VÍTKO, Š., ŠPIČÁK, J. Naplňování čekací listiny k transplantaci jater. Zkušenosti uplynulých 10 let. *Český gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí*. Hradec Králové, CZ, 10.11.2005 - 12.11.2005. Zorg. Česká gastroenterologická a hepatologická společnost ČLS JEP. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, **59**(suppl. 2), 64. ISSN 1213-323X.

ŠPIČÁK, J., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., WOHL, P., JUNGWIRTH, J., LUKÁŠ, M., HNUTA, J., NOSEK, V., PETRTÝL, J., VYHNÁNEK, P., KOŽELUHOVÁ, J., PULGRETOVÁ, D., KOTRLÍK, J. Potenciál koloskopie v programu screeningu kolorektálního karcinomu. *Český gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí*. Hradec Králové, CZ, 10.11.2005 - 12.11.2005. Zorg. Česká gastroenterologická a hepatologická společnost ČLS JEP. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, **59**(suppl. 2), 65. ISSN 1213-323X.

ŠPIČÁK, J., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., WOHL, P., LUKÁŠ, M., ZAVORAL, M. The appropriateness of colonoscopy in the screening programme of colorectal cancer based on fecal occult blood test (FOBT): the outcomes expected and surprising. *110th Annual Meeting of the AGA Institute. Digestive Disease Week*. Chicago, US, 30.05.2009 - 04.06.2009. Zorg. American Association for the Study of Liver Diseases. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009, **69**(5), AB300. ISSN 0016-5107.

ŠPIČÁK, J., WOHL, P., PETRTYL, J., LUKAS, M., HNUTA, J., ZAVORAL, M., FRIC, P. A fobt-based national screening program: the yield of colonoscopy. *14th United European Gastroenterology Week*. Berlin, DE, 21.10.2006 - 25.10.2006. *Endoscopy*. 2006, **38**(2, suppl.), A229, č.abstr. TUE-E-336. ISSN 0013-726X.

ŠPIČÁK, J., BENEŠ, M., HUCL, T., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., WOHL, P. Expected and surprising outcomes of colorectal cancer screening programme based on Fobt and colonoscopy in area with high incidence of this malignancy. *7th International EFR Congress. Surgical Congress: Multidisciplinary Treatment of Colorectal Cancer*. Vienna, AT, 28.04.2011 - 30.04.2011. Zorg. European Federation for Colorectal Cancer. *European surgery*. 2011, **43**(suppl. 240), 2-3, abstr. no. P02. ISSN 1682-8631.

ŠPIČÁK, J., BENEŠ, M., HUCL, T., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., WOHL, P. Expected and surprising outcomes of colorectal cancer screening programme based on FOBT and colonoscopy in area with high incidence of this malignancy. *Gastro 2009 UEGW/WCOG*. London, GB, 21.11.2009 - 25.11.2009. *Gut*. 2009, **58**(suppl. 2), A444, č. abstr. P1689. ISSN 0017-5749.

TRUNEČKA, P., LODEREROVÁ, A., WOHL, P., HONSOVÁ, E., RYSKA, M., KOLNÍK, P., DRASTICH, P., ŠPIČÁK, J., VÍTKO, Š. Možnosti využití cytologického vyšetření tenkojehlové aspirační biopsie v diagnostice rejekce jaterního štěpu. 7.

vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny. Karlovy Vary, CZ, 09.11.2000 - 11.11.2000. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2000, **54**(1, suppl.), 80-81. ISSN 1210-7824.

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. Zörg. 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 - appendix (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. Zörg. 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. Zörg. 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., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., WOHL, P., VODIČKA, P., ŠPIČÁK, J. Randomized double-blind placebo controlled study with nimesulid: impact on the expression of epithelial markers of colorectal carcinogenesis in patients with ulcerative colitis after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *15th United European Gastroenterology Week*. Paris, FR, 27.10.2007 - 31.10.2007. Zorg. United European Gastroenterology Federation. *Gut*. 2007, **56**(supl. III), A250, č. abstr. TUE-G-293. ISSN 0017-5749.

WOHL, P., KOSTOLNÁ, E., ŠPIČÁK, J., ŠPERL, J., HRNČÁRKOVÁ, H., TRUNEČKA, P., RYSKA, M., BĚLINA, F., FILIP, K., VÍTKO, Š. Evaluation of the selection process of liver transplant candidates with alcoholic liver cirrhosis in IKEM, Prague. *36th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver*. Prague, CZ, 18.04.2001 - 22.04.2001. Zorg. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*. 2001, **34**(supl.1), 46, č.abstr.1337. ISSN 0168-8278.

WOHL, P., ŠPIČÁK, J., WOHL, P., BEDNAŘÍK, M., ČERVENKA, M., DRASTICH, P. Kolorektální karcinom: srovnání různých screeningových programů v české populaci Markovovým počítačovým modelem. *Český gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí*. Hradec Králové, CZ, 10.11.2005 - 12.11.2005. Zorg. Česká gastroenterologická a hepatologická společnost ČLS JEP. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, **59**(suppl. 2), 72. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., KOPECKÝ, J., BAŠTOVÁ, H., PELIKÁNOVÁ, T., OLIVERIUS, M. Hepatopatie a domácí parenterální výživa. *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., BEDNAŘÍK, M., ČERVENKA, M., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Comparison of various strategies for colorectal cancer screening tests. *IV. kongres České gastroenterologické společnosti*. Praha, CZ, 10.12.2009 - 12.12.2009. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2009, **63**(suppl.1), 44. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., ŠPIČÁK, J. Imunohistochemický a endoskopický profil ulcerózní kolitidy s a bez přítomnosti PSC. *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), 37. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., WOHL, P., BAŠTOVÁ, H., PEREGRIN, J., FRONĚK, J., OLIVERIUS, M., HANZAL, V. Nová indikace transjugulárního portosystémového shuntu – kazuistika. 13. vzdělávací a diskuzní gastroenterologické dny. Karlovy Vary, CZ, 04.12.2014 - 06.12.2014. Zorg. Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP, Česká asociace sester, sekce gastroenterologická. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2014, **68**(S2), 2S17. ISSN 1804-7874.

WOHL, P., BENEŠ, M., DRASTICH, P., SKIBOVÁ, J., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Výskyt gastrointestinálních tumorů po ortotopické transplantaci jater (single centre study). Poster. 5. kongres České gastroenterologické společnosti. Karlovy Vary, CZ, 07.11.2013 - 09.11.2013. Zorg. Česká gastroenterologická společnost. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2013, **67**(S3), 3S24, č. abstr. 2. ISSN 1804-7874.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., DRASTICH, P., KAMENÁŘ, D., MATOUS, J., ŠPIČÁK, J. COX-2 and BCL-2 in patients with ulcerative colitis with or without coexistence of the primary sclerosing cholangitis and after liver transplantation immunohistochemical study. 7th Congress of ECCO. Barcelona, ES, 15.02.2012 - 18.02.2012. *Journal of Crohn's Colitis*. 2012, **6**(suppl. 1), S88-S88, no. abstr. P196. ISSN 1873-9946.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Kolorektální karcinogeneze u pacientů s ulcerózní kolitidou po transplantaci jater pro PSC. 9. vzdělávací a diskuzní gastroenterologické dny. Karlovy Vary, CZ, 16.11.2006 - 18.11.2006. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2007, **61**(suppl. 1), 27. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., WOHL, P., ŠPERL, J., FRIC, P., ŠPIČÁK, J. EBV viróza s EBV asociovaným hemofagocytovým syndromem jako příčina akutního jaterního selhání při imunosupresivní léčbě Crohnovy nemoci (kazuistika). *Český gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí*. Hradec Králové, CZ, 10.11.2005 - 12.11.2005. Zorg. Česká gastroenterologická a hepatologická společnost ČLS JEP. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, **59**(suppl. 2), 98. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., ŠPIČÁK, J., WOHL, P., BEDNAŘÍK, M., ČERVENKA, L., DRASTICH, P. Srovnání různých screeningových programů v české populaci Markovovým počítačovým modelem. 30. kongres Slovenskej a českej gastroenterologickej spoločnosti. 28. Slovenské a české endoskopické dni. 33. hepatologické dni. Bratislava, SK, 16.06.2005 - 18.06.2005. Zorg. Slovenská gastroenterologická spoločnosť. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, **59**(suppl.), 52-53. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., DRASTICH, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Detekce časných premalignit a malignit rektosigmatu pomocí zvětšovací koloskopie a chromoendoskopie v IKEM (pilotní studie). 30. kongres Slovenskej a českej gastroenterologickej spoločnosti. 28. Slovenské a české endoskopické dni. 33. hepatologické dni. Bratislava, SK, 16.06.2005 - 18.06.2005. Zorg. Slovenská gastroenterologická spoločnosť. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, **59**(suppl.), 52. ISSN 1213-323X.

WOHL, P., ŠTIRAND, P., MARTÍNEK, J., WOHL, P., ŠPERL, J., ŠPIČÁK, J. Raritní komplikace vředu žaludku. *Kazuistiky. Pracovní den*. Praha, 20.02.2003 - 20.02.2003. Zorg. Česká gastroenterologická společnost. *Česká a slovenská gastroenterologie*. 2003, **57**(3, příl.), A6. ISSN 1210-7824.

WOHL, P., BEDNAŘÍK, M., WOHL, P., ČERVENKA, M., DRASTICH, P., ŠPIČÁK, J. Comparison of various strategies for colorectal cancer screening tests. *2nd World Congress on Cancer Science and Therapy*. Hilton San Antonio Airport, US, 10.09.2012 - 12.09.2012. Zorg. OMICS Group Conference. *Journal of Cancer Science and Therapy*. 2012, **4**(10), 43-43. ISSN 1948-5956.

WOHL, P., WOHL, P., KOPECKÝ, J., BAŠTOVÁ, H., HOJNÁ, M., PELIKÁNOVÁ, T. Domácí sondová výživa jako bezpečná možnost léčby u gravidní nemocné s diabetem mellitem 1. typu po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu s velmi těžkou formou diabetické gastroparézy - kazuistika. Poster. *47. diabetologické dny*. Luhačovice, CZ, 14.04.2011 - 16.04.2011. Zorg. Česká diabetologická společnost. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Výživa*. 2011, **14**(suppl. 1), 41, č. abstr. P12. ISSN 1211-9326.

WOHL, P., KOPECKÝ, J., BAŠTOVÁ, H., PELIKÁNOVÁ, T. Sondová výživa u transplantované gravidní nemocné s těžkou poruchou motility jícnu. *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-S37. ISSN 1804-7874.

WOHL, P., KOPECKÝ, J. Jr., BAŠTOVÁ, H., PELIKÁNOVÁ, T., OLIVERIUS, M. Hepatopatie a domácí parenterální výživa. Brno, CZ, 03.11.2011 - 05.11.2011. Zorg. Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2011, **65**(S2), S36. ISSN 1804-7874.

WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., WOHL, P. Circadian variability in urinary urea nitrogen excretion and substrate utilization in healthy subjects and diabetic patients. *25th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*. Cannes, 21.09.2003 - 25.09.2003. Zorg. European Society of parenteral and Enteral Nutrition. *Clinical nutrition*. 2003, **22**(suppl.1), S28. ISSN 0261-5614.

WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., SAUDEK, F., VLASÁKOVÁ, Z., WOHL, P. Renal transplantation in diabetic patients - when should they be included into a transplantation-dialysis program?. *28th Czech Congress of Nephrology*. Plzeň, CZ, 03.09.2000 - 05.09.2000. Zorg. UK in the Prag - MF in the Plzeň. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2001, **24**(2), 134-135, č.abstr.14. ISSN 1420-4096.

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., KRATOCHVÍLOVÁ, S., KLEMENTOVÁ, M., KOMERS, R., WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T. Effect of telmisartan on insulin sensitivity, substrate utilization, plasma free fatty acids and plasma adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome. Poster. *2nd International Congress on Prediabetes and the*

Metabolic Syndrome. Barcelona, ES, 25.04.2007 - 28.04.2007. Zorg. International Society on Diabetes and Vascular Disease. *Diabetes and vascular disease research*. 2007, **4**(Suppl. 1), S165. ISSN 1479-1641.

WOHL, P., BEDNARIK, M., CERVENKA, M., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Comparison of various strategies for colorectal cancer screening tests. *UEGW. 19th United European Gastroenterology Week*. Stockholm, SE, 23.10.2011 - 26.10.2011. *Gut*. 2011, **60**(suppl. 3), A204. ISSN 0017-5749.

WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., SAUDEK, F., VLASÁKOVÁ, Z., WOHL, P. Transplantace ledvin u diabetiků - kdy zařadit do transplantačně-dialyzačního programu?. *28. český nefrologický kongres s mezinárodní účastí*. Plzeň, CZ, 03.09.2000 - 05.09.2000. Zorg. UK v Praze - LF v Plzni. *Aktuality v nefrologii*. 2000, **6**(1), 25. ISSN 1210-955X.

WOHL, P., WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J., PELIKÁNOVÁ, T. Metabolic and nutritional assesment of candidates for orthotopic liver transplantation. *25th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*. Cannes, 21.09.2003 - 25.09.2003. Zorg. European Society of parenteral and Enteral Nutrition. *Clinical nutrition*. 2003, **22**(suppl.1), S55. ISSN 0261-5614.

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., KRATOCHVÍLOVÁ, S., KLEMENTOVÁ, M., WOHL, P., KOMERS, R., PELIKÁNOVÁ, T. Hodnocení vlivu telmisartanu na inzulinovou senzitivitu, substrátovou utilizaci, plazmatické hladiny adipocytokinů a neesterifikovaných mastných kyselin u osob s metabolickým syndromem. *10. kongres o ateroskleróze*. Špindlerův Mlýn, CZ, 07.12.2006 - 09.12.2006. Zorg. Česká společnost pro aterosklerózu, Česká angiologická společnost ČLS JEP. *Vnitřní lékařství*. 2006, **52**(12), 1235. ISSN 0042-773X.

Abstrakt v monografickém sborníku

BAJER, L., DRASTICH, P., WOHL, P., BENEŠ, M., DRASTICHOVÁ, M., ŠPIČÁK, J. Ulcerózní kolitida a transplantace jater pro primární sklerozující cholangitidu - zkušenosti transplantcentra IKEM. Poster. *V. česko-slovenský transplantační kongres*. Olomouc, CZ. 02.10.2014 - 04.10.2014. Zorg. Česká transplantační společnost, Slovenská transplantologická spoločnosť. In: *V. česko-slovenský transplantační kongres: Program, Abstrakta*. Praha: Česká transplantační společnost, 2014, s. 63-64, č. abstr. P-27.

BENEŠ, M., DRASTICH, P., HUCL, T., WOHL, P., ŠTIRAND, P., ŠPIČÁK, J. The histologically complete polypectomy rate (HCPR) is an ideal indicator of quality of colonoscopy. Poster. *Digestive Disease Week 2014*. Chicago, US. 04.05.2014 - 06.05.2014. Zorg. American Asociation for the Study of Liver Diseases. In: *DDW2014*. B.m.n., 2014, s. A-660, no. abstr. Su 1246.

DRASTICH, P., WOHL, P., RYSKA, M., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis - long term follow up. Poster. *6.kongres České transplantační společnosti. 1st Joint Meeting of the Czech and American Transplant Societies*. Praha, CZ. 14.10.2004 - 16.10.2004. Zorg. Česká transplantační

společnost. In: *6.kongres České transplantační společnosti. 1st Joint Meeting of the Czech and American Transplant Societies*. Praha: Česká transplantační společnost, 2004, s. 44-45, č.abstr. P 28. ISBN 80-239-3771-5.

DRASTICH, P., KAMENÁŘ, D., WOHL, P., BENEŠ, M., DRASTICHOVÁ, M., ŠPIČÁK, J. Autofluorescence imaging colonoscopy for the detection of dysplastic lesions in patients with primary sclerosing cholangitis an ulcerative colitis: A pilot study. Poster. *Digestive Disease Week 2013*. Orlando, US. 18.05.2013 - 21.05.2013. Zorg. American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Digestive Disease Week 2013 : 2013 Accepted Abstracts*. B.m.n., 2013, s. A-955, no. abstr. Mo1271.

DRASTICH, P., BAJER, L., WOHL, P., BENEŠ, M., ŠPIČÁK, J. De novo inflammatory bowel disease after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Poster. *Digestive Disease Week 2014*. Chicago, US. 04.05.2014 - 06.05.2014. Zorg. American Association for the Study of Liver Diseases. In: *DDW2014*. B.m.n., 2014, s. A-962, no. abstr. Mo1253.

DRASTICH, P., BAJER, L., WOHL, P., BENEŠ, M., DRASTICHOVÁ, M., ŠPIČÁK, J. Ulcerative colitis after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis - A single center experience. Poster. *Digestive Disease Week 2013*. Orlando, US. 18.05.2013 - 21.05.2013. Zorg. American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Digestive Disease Week 2013 : 2013 Accepted Abstracts*. B.m.n., 2013, s. A-959, no. abstr. Mo1291.

DRASTICH, P., WOHL, P., RYSKA, M., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. Effect of liver transplantation for primary sclerosing cholangitis on activity of inflammatory bowel disease and colonic mucosal. *Falk Symposium 133, 134. New Finding on Pathogenesis and Progress in Management of Inflammatory Bowel Diseases*. Berlin, DE. 09.06.2003 - 13.06.2003. In: *Falk Symposium 133, 134. New Finding on Pathogenesis and Progress in Management of Inflammatory Bowel Diseases*. B.m.: b.n., 2003, s. 56.

LODEREROVÁ, A., HONSOVÁ, E., TRUNEČKA, P., WOHL, P. Korelace mezi punkční biopsií a aspirační biopsií tenkou jehlou v diagnostice dysfunkce jaterního štěpu : Poster. *4.konference transplantace orgánů a tkání*. Lázně Jeseník, CZ. 13.12.2000 - 15.12.2000. Zorg. Česká transplantační společnost. In: *4.konference transplantace orgánů a tkání : Sborník abstrakt*. B.m.: Česká transplantační společnost, 2000, s. 71.

LODEREROVÁ, A., TRUNEČKA, P., WOHL, P., KOLNÍK, P., VÍTKO, Š. Vliv Zenapaxu na složení zánětlivého infiltrátu v aspirační biopsii (FNAB) u pacientů po transplantaci jater : Poster. *4.konference transplantace orgánů a tkání*. Lázně Jeseník, CZ. 13.12.2000 - 15.12.2000. Zorg. Česká transplantační společnost. In: *4.konference transplantace orgánů a tkání : Sborník abstrakt*. B.m.: Česká transplantační společnost, 2000, s. 72.

ŠPIČÁK, J., WOHL, P., BEDNAŘÍK, M., ČERVENKA, M., WOHL, P., DRASTICH, P. Colorectal carcinoma: Comparison of various screening methods in populations with the

highest incidence of colorectal carcinoma in the world by Markov chain based model. Poster. *Falk Symposium 149. Highlights in gastrointestinal Oncology*. Berlin, DE. 01.10.2005 - 02.10.2005. In: *Falk Symposium 149. Highlights in Gastrointestinal Oncology. Gastro-Conference Berlin 2005 (Part I). Abstracts*. 2005, s. nestr., č.abstr. 49.

TRUNEČKA, P., LODEREROVÁ, A., WOHL, P., HONSOVÁ, E., RYSKA, M., KOLNÍK, P., DRASTICH, P., ŠPIČÁK, J., VÍTKO, Š. Možnosti využití cytologického vyšetření tenkojehlové aspirační biopsie v diagnostice rejekce jaterního štěpu : Poster. *4.konference transplantace orgánů a tkání*. Lázně Jeseník, CZ. 13.12.2000 - 15.12.2000. Zorg. Česká transplantační společnost. In: *4.konference transplantace orgánů a tkání : Sborník abstrakt*. B.m.: Česká transplantační společnost, 2000, s. 70.

WOHL, P., BENEŠ, M., DRASTICHOVÁ, M., WOHL, P., DRASTICH, P., ŠPIČÁK, J. Malignant gastrointestinal tumors after orthotopic liver transplantation - single center experience. Poster. *Digestive Disease Week 2013*. Orlando, US. 18.05.2013 - 21.05.2013. Zorg. American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Digestive Disease Week 2013 : 2013 Accepted Abstracts*. B.m.n., 2013, s. A-925, no. abstr. Mo1156.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., NEUBERGOVÁ, A., ŠPIČÁK, J. Influence of nimusulid use on the expression of epithelial markers of colorectal carcinogenesis in patients with UC after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Biologická terapie IBD 2007*. Praha, CZ. 11.05.2007 - 11.05.2007. In: *Biologická terapie IBD 2007. [CD-ROM]*. : , 2007, s. .

WOHL, P. Transplantace jater pro alkoholickou jaterní cirhózu. *33.májové hepatologické dny*. Karlovy Vary, CZ. 04.05.2005 - 06.05.2005. Zorg. Česká hepatologická společnost ČLS JEP. In: *33.májové hepatologické dny 2005. Sborník abstrakt [CD-ROM]*. Praha: Česká hepatologická společnost, 2005,

WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPERL, J., RYSKA, M., ŠPIČÁK, J. Rekurence alkoholismu po transplantaci jater v IKEM Praha. *31. májové hepatologické dny*. Karlovy Vary, CZ. 15.05.2002 - 17.05.2002. In: *31. májové hepatologické dny. Sborník abstrakt*. B.m.: b.n., 2002, s. 55.

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.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Early premalignant and malignant lesions: Detection of colon rectosigmoideum by magnifying colonoscopy and chemoendoscopy. Poster. *Falk Symposium 158: Intestinal Inflammation and Colorectal Cancer*. Sevilla, ES. 23.03.2007 - 24.03.2007. Zorg. Falk Foundation. In: *Falk Symposium 158: Intestinal Inflammation and Colorectal Cancer*. Freiburg: Falk Foundation, 2007, s. nestr., č. abstr. 37.

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., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., WOHL, P., HALAKUCOVÁ, P., ŠPIČÁK, J. Nimesulid impact on the expression of colorectal cancer epithelial markers in patients with ulcerative colitis after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Poster. *Falk Symposium 158: Intestinal Inflammation and Colorectal Cancer*. Sevilla, ES. 23.03.2007 - 24.03.2007. In: *Falk Symposium 158: Intestinal Inflammation and Colorectal Cancer*. Freiburg: Falk Foundation, 2007, s. nestr., č. abstr. 42.

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., KRATOCHVÍLOVÁ, S., KLEMENTOVÁ, M., WOHL, P., KOMERS, R., PELIKÁNOVÁ, T. Efekt telmisartanu na insulinovou sensitivitu, substrátovou utilizaci a plasmatické hladiny adipocytokinů u osob s metabolickým syndromem. *XVI. Diabetologické dni s mezinárodní účastí*. Bratislava, SK. 01.06.2006 - 03.06.2006. Zorg. Slovenská diabetologická spoločnosť SLS. In: *XVI. Diabetologické dni s mezinárodní účastí. Program a abstrakty*. : , 2006, s. 93.

WOHL, P., WOHL, P., KOPECKÝ, J., DRASTICH, P., GOTTFRIEDOVÁ, H., OLIVERIUS, M., TRUNEČKA, P., PELIKÁNOVÁ, T. Staging jaterní léze u domácí parenterální výživy - návrh algoritmu pro praxi. *XXVI. mezinárodní kongres SKVIMP*. Hradec Králové, CZ. 18.02.2010 - 20.02.2010. In: *Sborník prezentací XXVI. mezinárodního kongresu SKVIMP*. Plzeň: Eurovelag, 2010, s. 47-48. ISBN 978-80-7177-022-0.

WOHL, P., WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J., PELIKÁNOVÁ, T. Evaluation of nutritional and metabolit status of candidates for orthotopic liver transplantation. Poster. *12th Falk Symposium*. Freiburg. 14.10.2003 - 21.10.2003. In: *12th Falk Symposium*. B.m.: b.n., 2003, s. č.abstr. 209.

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., KRATOCHVÍLOVÁ, S., KLEMENTOVÁ, M., WOHL, P., KOMERS, R., PELIKÁNOVÁ, T. Efekt telmisartanu na insulinovou sensitivitu, substrátovou utilizaci, plasmatické hladiny adipocytokinů a neesterifikovaných mastných kyselin u osob s metabolickým syndromem. *Obezitologie 2006. Celostátní konference se zahraniční účastí*. Brno, CZ. 09.11.2006 - 11.11.2006. Zorg. Česká obezitologická společnost. In: *Obezitologie 2006. Program a sborník abstrakt*. : , 2006, s. 26.

Přednáška nebo poster

BAJER, L., DRASTICH, P., GOTTFRIEDOVÁ, H., KAMENÁŘ, D., KRAJČÍOVÁ, J., MAČINGA, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Infliximab v léčbě Crohnovy choroby tlustého

střeva se závažnou enterorhagií. *Kazuistiky*. Praha, CZ. 27.02.2014 - 27.02.2014. Zorg. Univerzita Karlova.

BAJER, L., DRASTICH, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. De novo inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Poster. *36. české a slovenské endoskopické dny*. Praha, CZ. 12.09.2014 - 13.09.2014. Zorg. Česká gastroenterologická společnost.

BENEŠ, M., DRASTICH, P., HUCL, T., ŠTIRAND, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Are there other indicators of quality of colonoscopy than adenoma detection rate (ADR)? *Falk Symposium 182*. Mnichov, DE. 10.02.2012 - 11.02.2012.

BENEŠ, M., DRASTICH, P., ŠTIRAND, P., WOHL, P., HUCL, T., ŠPIČÁK, J. Quality of endoscopic mucosal resection (EMR) at IKEM. *Falk Symposium 182*. Mnichov, DE. 10.02.2012 - 11.02.2012.

BENEŠ, M., DRASTICH, P., ŠTIRAND, P., HUCL, T., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Looking for an ideal indicator of quality of colonoscopy - the histologically complete polypectomy rate (HCPR) is easy and precise. *21st United European Gastroenterology Week*. Berlin, DE. 12.10.2013 - 16.10.2013. Zorg. United European Gastroenterology.

DRASTICH, P., KAMENÁŘ, D., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC-UC)-a specific subgroup. *9. vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny*. Karlovy Vary, CZ. 16.11.2006 - 18.11.2006. Zorg. Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP.

HUCL, T., MARTÍNEK, J., ŠTIRAND, P., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. The association between H. pylori infection with peptic ulcer disease and reflux oesophagitis. *European Bridging Meeting in Gastroenterology*. Budapest, HU. 08.11.2001 - 09.11.2001.

ŠPIČÁK, J., WOHL, P., PETRTÝL, J., LUKÁŠ, M., KOTRLÍK, J., JUNGWIRTOVÁ, J., PULGRETOVÁ, D., NOSEK, J., HNUTA, A., ZAVORAL, M., FRIČ, P. The national screening programme based on FOBT: the yield of colonoscopy. *České a slovenské endoskopické dny*. Luhačovice, CZ. 02.06.2006 - 03.06.2006.

ŠPIČÁK, J., ŠTIRAND, P., DRASTICH, P., HUCL, T., BENEŠ, M., WOHL, P., KAMENÁŘ, D., NOSEK, V., URBAN, O., ZAVORAL, M. Colorectal cancer in the region with enormously high occurrence rate: the projection of screening program and clinical practise. *Falk Symposium 182*. Mnichov, DE. 10.02.2012 - 11.02.2012.

TRUNEČKA, P., WOHL, P., FILIP, K., WOHL, P., RYSKA, M., ADAMEC, M., LÁNSKÁ, V., KRASNIČANOVÁ, H., ŠPIČÁK, J. Low value of nutritional status assessment of liver transplant candidates for prediction of transplantation outcome. *12th United European Gastroenterology Week - UEGW*. Prague, CZ. 25.09.2004 - 29.09.2004. Zorg. United European Gastroenterology Federation.

WOHL, P., WOHL, P., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. Zhodnocení metabolického profilu nemocných vyšetřovaných před ortotopickou transplantací jater v IKEM. *8. vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny*. Karlovy Vary, CZ. 27.11.2002 - 27.11.2002. Zorg. Česká gastroenterologická společnost.

WOHL, P., ŠTIRAND, P., WOHL, P., MARTÍNEK, J., DRASTICH, P., ŠPERL, J., ŠPIČÁK, J. Gastrocolic fistulae - rarely complication of gastric ulce (case report). *11th United European Gastroenterology Week*. Madrid, ES. 01.11.2003 - 05.11.2003.

WOHL, P. Hemofagocytový syndrom u nemocného s Crohnovou nemocí. *Rozmanitost intenzivní medicíny na pozadí komentovaných kazuistik. Mezioborový seminář*. Kroměříž, CZ. 05.06.2013 - 07.06.2013. Zorg. ARK 1. LF UK a TN.

WOHL, P. Steatóza jater, steatohepatitida. *Předatestační kurz z gastroenterologie - hepatologie*. Praha, CZ. 02.10.2001 - 02.10.2001. Zorg. IPVZ.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., ŠPIČÁK, J. Kolorektální karcinogeneze u pacientů s ulcerózní kolitidou po transplantaci jater pro PSC. *9. vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny*. Karlovy Vary, CZ. 16.11.2006 - 18.11.2006. Zorg. Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP.

WOHL, P., PIRK, F., DRASTICHOVÁ, M. Vzácná izolovaná forma Crohnovy choroby - appendix (case report). *České a slovenské endoskopické dny. 2008*. Luhačovice, CZ. 06.06.2008 - 07.06.2008. Zorg. LF Masarykovy Univerzity v Brně.

WOHL, P. Nespecifické střevní záněty. *Den lékarnické komory*. Praha. 19.11.2003 - 19.11.2003.

WOHL, P. Jaterní choroby v těhotenství. *Předatestační kurz z gastroenterologie - hepatologie*. Praha, CZ. 02.10.2001 - 02.10.2001. Zorg. IPVZ.

WOHL, P., DRASTICH, P., HONSOVÁ, E., FRIC, P., ŠPERL, J., HUCL, T., ZAZULA, R., TRUNEČKA, P., ŠPIČÁK, J. EBV viróza s EBV asociovaným hemofagocytovým syndromem jako příčina akutního jaterního selhání při imunosupresivní léčbě Crohnovy nemoci. *Kongres Slovenskej a Českej gastroenterologickej spoločnosti s medzinárodnou účasťou*. Piešťany, SK. 12.09.2001 - 15.09.2001. Zorg. Slovenská lekárska spoločnosť.

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. Zorg. Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., STICOVÁ, E., WOHL, P., HILL, M., VODIČKA, P., ŠPIČÁK, J. Imunohistochemický a endoskopický profil ulcerózní kolitidy s a bez přítomnosti primární sklerózující cholangitis. *České a slovenské endoskopické dny. 2008*. Luhačovice, CZ. 06.06.2008 - 07.06.2008. Zorg. LF Masarykovy Univerzity v Brně.

WOHL, P. Je možné ovlivnit dietními opatřeními průběh jaterní cirhózy?. *Den České hepatologické společnosti*. Praha. 27.11.2003 - 27.11.2003. Zorg. Česká hepatologická společnost.

WOHL, P., ŠTIRAND, P., ŠPERL, J., ŠPIČÁK, J. Raritní komplikace vředu žaludku. *Den kazuistik*. Praha. 20.01.2003 - 20.01.2003. Zorg. Nemocnice na Homolce.

WOHL, P., HONSOVÁ, E., LODEREROVÁ, A., WOHL, P., ŠPIČÁK, J. Epithelial markers expression of colorectal carcinogenesis in patients with ulcerative colitis after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *České a slovenské endoskopické dny*. Luhačovice, CZ. 02.06.2006 - 03.06.2006.

WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T., HAVLOVÁ, V., WOHL, P. Výživa ve stáří. *Diagnostické problémy a zvláštnosti chorob ve stáří. 6.celostátní kongres s mezinárodní účastí*. Hradec Králové, CZ. 23.11.2000 - 24.11.2000. Zorg. Česká gerontologická a geriatrická společnost.

WOHL, P., KRUŠINOVÁ, E., KRATOCHVÍLOVÁ, S., KLEMENTOVÁ, M., WOHL, P., PELIKÁNOVÁ, T. Vliv insulinu na odpady urey v moči a oxidaci proteinů u diabetiků 1. typu. *Klinická výživa a metabolická péče v gastroenterologii a gerontologii*. Hradec Králové, CZ. 02.03.2006 - 04.03.2006. Zorg. Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP.

7.2 Separáty vlastních publikací