

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

Katedra demografie a geodemografie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Demografie



Martin Naxera

Koncept "cancer transition" v prostředí vybraných evropských států

The concept of 'cancer transition' in selected European countries

Diplomová práce

Vedoucí práce: RNDr. Klára Hulíková Tesárková, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 29. 6. 2021

.....

Prostřednictvím tohoto krátkého textu bych chtěl v první řadě poděkovat vedoucí práce RNDr. Kláře Hulíkové Tesárkové, Ph.D. za cenné rady a věnovaný čas. Také bych chtěl poděkovat rodině a blízkým za podporu po celou dobu mého studia.

Koncept "cancer transition" v prostředí vybraných evropských států

Abstrakt

Tato práce se věnuje problematice konceptu (konceptům) „cancer transition“, který se zabývá interpretací dynamiky epidemiologického vývoje zhoubných novotvarů. Konceptualizace jednotlivých významných autorů jsou zde diskutovány mezi sebou a s vybranými koncepty věnujícími se celkovému epidemiologickému vývoji společnosti. Dále jsou vybrané koncepty zasazeny do kontextu vybraných epidemiologických charakteristik zhoubných novotvarů. Poté jsou ilustrovány vývojem standardizovaných měř incidence a úmrtnosti v rámci vybraných evropských států – Česka, Irska, Norska a Malty mezi lety 1960–2017.

Klíčová slova: cancer transition, epidemiologický přechod, zhoubné novotvary, úmrtnost

The concept of 'cancer transition' in selected European countries

Abstract

This paper examines the concept(s) of ‘cancer transition’ which consists of interpretation of the cancer epidemiology development dynamics. The conceptualizations by various important authors are compared. Comparison is also made between them and the concepts of epidemiologic and health transition. The concepts of ‘cancer transition’ are then given the context of selected characteristics of the cancer epidemiology. The concepts are additionally illustrated by visualization of the age-standardized mortality and incidence rates in selected European countries – Czechia, Ireland, Norway and Malta in the 1960–2017 period.

Keywords: cancer transition, epidemiologic transition, cancer, mortality

OBSAH

Seznam obrázků	8
Seznam použitých zkratk.....	9
1 Úvod	10
1.1 Cíle a struktura práce.....	11
2 Teoretické vymezení	12
2.1 Cancer Transition	12
2.1.1 Vymezení pojmu	12
2.1.2 Vybrané koncepty cancer transition.....	13
2.2 Teorie a koncepty věnující se epidemiologickému vývoji v kontextu cancer transition	16
2.2.1 Teorie epidemiologického přechodu v kontextu cancer transition	16
2.2.2 Koncepty zdravotního přechodu v kontextu cancer transition	19
2.2.3 Dělení konceptů zdravotního přechodu.....	20
2.3 Úvod do problematiky zhoubných novotvarů	21
2.3.1 Biologická podstata a vznik	21
2.3.2 Dělení a typy zhoubných novotvarů.....	22
2.3.3 Klasifikace zhoubných novotvarů.....	24
2.4 Rizikové faktory zhoubných novotvarů	24
2.4.1 Věk jako rizikový faktor	25
2.4.2 Rizikové faktory životního stylu a životního prostředí.....	25
2.4.3 Infekční rizikové faktory	28
2.4.4 Rizikové faktory v konceptech epidemiologického vývoje a cancer transition ..	29
2.4.5 Socioekonomická vyspělost jako rizikový faktor?.....	30
2.5 Prevence zhoubných novotvarů	32
2.5.1 Primární prevence rizikových faktorů životního stylu a životního prostředí	32
2.5.2 Prevence infekčních příčin zhoubných novotvarů	34
2.5.3 Sekundární prevence a screening	35
2.5.4 Screeningové programy podle jednotlivých zhoubných novotvarů	35
2.5.5 Screening a cancer transition	37

2.6	Léčba a léčitelnost zhoubných novotvarů	37
2.6.1	Léčitelnost zhoubných novotvarů	38
2.6.2	Léčebné metody	38
2.6.3	Pokroky v léčbě.....	39
2.7	Shrnutí poznatků.....	40
3	Praktická část.....	42
3.1	Cíle a výzkumné otázky	42
3.2	Metodika	43
3.2.1	Výběr zkoumaných států.....	43
3.2.2	Výběr časového období.....	44
3.2.3	Výpočet standardizovaných měr a použitá data	45
3.3	Charakteristika vybraných států.....	47
3.4	Trendy úmrtnosti a incidence zhoubných novotvarů ve vybraných evropských státech.....	49
3.4.1	Úmrtnost a incidence zhoubných novotvarů celkem ve vybraných evropských státech.....	49
3.4.2	Úmrtnost a incidence zhoubných novotvarů infekčního původu ve vybraných evropských státech	51
3.4.3	Úmrtnost a incidence zhoubných novotvarů neinfekčního původu ve vybraných evropských státech	53
3.5	Shrnutí a diskuze výsledků.....	59
4	Závěr	61
	Seznam použité literatury.....	65
	Použité datové prameny	75

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 – Fáze tabákové epidemie	26
Obr. 2 – Intenzita úmrtnosti a incidence zhoubných novotvarů celkem ve vybraných evropských státech, 1960–2017.....	50
Obr. 3 – Intenzita úmrtnosti a incidence rakoviny žaludku ve vybraných evropských státech, 1960–2017.....	51
Obr. 4 – Intenzita úmrtnosti a incidence rakoviny děložního čípku u žen ve vybraných evropských státech, 1960–2017	52
Obr. 5 – Intenzita úmrtnosti a incidence rakoviny plic ve vybraných evropských státech, 1960–2017.....	54
Obr. 6 – Intenzita úmrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu ve vybraných evropských státech, 1960–2017.....	55
Obr. 7 – Intenzita úmrtnosti a incidence zhoubných novotvarů slinivky břišní ve vybraných evropských státech, 1960–2017	56
Obr. 8 – Intenzita úmrtnosti a incidence rakoviny prostaty u mužů a rakoviny prsu u žen ve vybraných evropských státech, 1960–2017	58

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACS	American Cancer Society
CR UK	Cancer Research UK
EU	Evropská unie
HDI	Index lidského rozvoje
HDP	Hrubý domácí produkt
HPV	Lidský papilomavirus
H. pylori	Helicobacter pylori
IACR	International Association of Cancer Registries
IARC	Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
LLS	The Leukemia & Lymphoma Society
MKN	Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů
MKN-10	10. revize Mezinárodní statistické klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů
MKN-O	Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
MOÚ	Masarykův onkologický ústav
NIH	National Institute for Health
OSN	Organizace spojených národů
PSA	Prostatický specifický antigen
TNM	T – rozsah primárního nádoru, N – metastázy v regionálních mízních uzlinách, M – vzdálené metastázy
USA	Spojené státy americké
UV záření	Ultrafialové záření
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
WHO	Světová zdravotnická organizace

Kapitola 1

Úvod

Zhoubné novotvary, častěji označované spíše jako rakovina nebo obecně nádorová onemocnění, jsou v současné společnosti velmi významnou příčinou dlouhodobé nemocnosti a úmrtí (EU, 2020). Významné zastoupení mají tato nádorová onemocnění především v těch nejvyspělejších zemích, které si již prošly epidemiologickým a demografickým přechodem, do nichž můžeme řadit všechny evropské země.

V nejvyspělejších zemích už dle Omranova (1971) konceptu epidemiologického přechodu dávno došlo k potlačení infekčních nebo parazitárních chorob. Na jejich místo nastoupily degenerativní nemoci, mezi něž obvykle řadíme i zhoubné novotvary. Tím došlo k velmi výraznému a bezprecedentnímu nárůstu naděje dožití, který spolu s klesající úrovní plodnosti vedl k výrazné změně věkové struktury, kterou dnes často označujeme jako demografické stárnutí. V tomto, ale i v jiných epidemiologických konceptech jsou ale obvykle zhoubné novotvary brány jako homogenní skupina chorob. Není uvažována jejich vnitřní struktura, která je značně rozmanitá, a to i díky rozličným rizikovým faktorům, kterými jsou tato onemocnění způsobena. Někteří autoři (konkrétně například Gersten a Wilmoth, 2002 nebo Gersten a Barbieri, 2020) navíc poukazují, že i infekční onemocnění jsou také významným rizikovým faktorem zhoubných novotvarů. Díky tomu by tedy i nádorová onemocnění měla procházet určitým procesem podobně jako všechny ostatní choroby. Není důvod, proč by také jejich vývoj nepodléhal celospolečenským změnám, kterými jsou například zvyšující se životní úroveň jdoucí ruku v ruce s pokrokem v lékařské vědě a prevenci. Odvrácenou stranou je ale stejně jako u degenerativních chorob zvyšující se expozice vůči určitým rizikovým faktorům, která nastává právě díky společenskému nebo ekonomickému pokroku. V současnosti velmi aktuální otázkou je, jak si společnost dokáže poradit právě s těmito příčinami nemocnosti a úmrtnosti pramenícími z blahobytu.

Podobně jako se snaží rozliční autoři popsat epidemiologický vývoj různými koncepty epidemiologického nebo zdravotního přechodu, tak i v případě epidemiologie zhoubných novotvarů existují práce věnující se analogicky epidemiologickému přechodu zhoubných novotvarů. Pro tento přechod se používá anglický termín *cancer transition*.

1.1 Cíle a struktura práce

Hlavním cílem této práce je revidovat dosud známé dostupné poznatky vztahující se k problematice *cancer transition*, obecně k epidemiologickému vývoji zhoubných novotvarů, včetně zasazení do kontextu běžně rozšířených konceptů epidemiologického vývoje. Následně jsou tyto poznatky testovány v kontextu vybraných různě geograficky lokalizovaných a socioekonomicky i kulturně odlišných evropských zemí. Z tohoto důvodu práce obsahuje dvě stěžejní části. První je zaměřena na rozsáhlou diskuzi dostupné literatury na téma epidemiologického vývoje, *cancer transition* a zhoubných novotvarů obecně. Prostor bude věnován nastínění možných proměnných, které tento vývoj ovlivňují, a zároveň těm, které tento vývoj ovlivňuje. Ze všeho nejdříve je snaha ujasnit, co by zhruba měl znamenat koncept *cancer transition*. Poté je dán do souvislosti s epidemiologickými teoriemi a koncepty a zasazen do kontextu. Další podkapitoly se snaží dát koncept *cancer transition* do souvislosti s epidemiologickými znalostmi o zhoubných novotvarech a pokouší se tak lépe podchytit její konkrétní znaky a zasadit je do souvislostí. Poznatky jsou poté shrnuty ke konci první části.

Z této rozsáhlé diskuze budou formulovány jednotlivé hypotézy, které budou v druhé části za pomoci jednoduché vizualizace trendů ukazatelů nemocnosti a úmrtnosti na zhoubné novotvary a na několik jejich vybraných druhů diskutovány. Pro vizualizaci jsou vybrány čtyři státy. Každý z nich zastupuje jednu geografickou část Evropy – severní (Norsko), západní (Irsko), jižní (Malta) a východní (Česko). Výběr nicméně není založen na zahrnutí států typických pro tyto oblasti, je spíše dán datovou dostupností v případě incidence, která je v případě jižní a západní Evropy poměrně problematická, protože onkologické registry v těchto oblastech v populačně největších státech zpravidla nepokrývají celé území nebo data za celé území neposkytují (IARC, 2018). Kvůli tomu jsou vybrány spíše menší státy. Můžeme předpokládat, že v těchto státech může být díky rozdílným socioekonomickým, kulturním a historickým vlivům také rozdílný epidemiologický vývoj.

Kapitola 2

Teoretické vymezení

2.1 Cancer Transition

2.1.1 Vymezení pojmu

Literatury věnující se rakovině je nepřehledné množství. K těmto zdrojům patří například úzce specializovaná periodika, jako například *International Journal of Cancer*. Zde je ale potřeba rozlišovat, zda se jedná o práce epidemiologického či demografického charakteru, které jsou zde ve větší míře citovány, nebo jde spíše o články věnující se lékařské stránce problematiky. Tyto dva směry se rozlišují i v tom, jak používají slovo *transition* ve spojení s rakovinou. Lékařsky orientované články jím označují například přechody mezi jednotlivými fázemi vývoje choroby (Huang et al., 2020) nebo v rámci jiných biologických či chemických procesů, které s touto nemocí souvisí (např. Wang, 2016; O'Brien et al., 2018...). Epidemiologicky orientované práce tento pojem nebo spojení těchto dvou slov požívají pro označení změn v epidemiologickém vývoji zhoubných novotvarů (např. Pes et al., 2017; Cheng et al., 2018; Gersten a Wilmoth, 2002; Vaccarella a Bray, 2020 a další). Na takto zaměřené články ale narazíme i v epidemiologicky nebo demograficky zaměřených titulech – např. *Demographic Research* nebo *International Journal of Epidemiology*. Obecně lze ale říci, že více epidemiologické literatury se věnuje spíše jednotlivým konkrétním formám rakoviny, například Cheng et al. (2018) se věnují rakovině prsu. To je také částečně dáno celkovou rozmanitostí v různých formách zhoubných novotvarů.

Tyto práce se liší především v prostředí, které zkoumají, velmi často jde o rychle se rozvíjející východoasijské státy, například Čínu (Cheng et al., 2018) nebo Japonsko (Gersten a Wilmoth, 2002). Některé velmi aktuální publikace se ale věnují i vyspělým západním zemím, například vybraným evropským (Pes et al., 2017 či Gersten a Barbieri, 2020) nebo Spojeným státům (Vaccarella a Bray, 2020). Všechny se ale věnují nějakému časovému vývoji v epidemiologii zhoubných novotvarů, nejčastěji incidence a úmrtnosti, který se snaží vysvětlit pomocí dalších skutečností, determinantů či faktorů. Zároveň se snaží nastínit, jak by hypoteticky mohl vypadat budoucí vývoj, což může být velkým přínosem pro současnou společnost.

2.1.2 Vybrané koncepty cancer transition

Za nejjednodušší, leč velmi zajímavé a přínosné, pojetí problému můžeme považovat článek týkající se USA (Vaccarella a Bray, 2020). Sice je věnován především možnému budoucímu vývoji v méně a středně rozvinutých zemích, nicméně právě kvůli tomu popisuje situaci v nejvyspělejších zemích. Je v něm silně akcentována vysoká, ale mírně snižující (spíše u mužů) či stabilizující se incidence zhoubných novotvarů (a tím i úmrtnost), kterou dávají autoři do souvislosti především s faktory životního stylu a prostředí. Ty následně spojují se socioekonomickým vývojem společnosti. Poklesy v úmrtnosti na zhoubné novotvary podle nich souvisí především se zdravotnickým pokrokem, například ve vylepšování léčebných metod. Tento pokrok je ale velmi drahý a zřejmě i s procesem demografického stárnutí bude docházet k postupnému zvyšování nákladů na zdravotní péči i v případě zhoubných novotvarů. Jako efektivní postup k dosažení poklesu úmrtnosti na zhoubné novotvary vidí autoři především systém včasné detekce nemoci, očkování na infekční nemoci způsobující rakovinu a kampaně na omezení užívání tabákových výrobků.

Další případ významného poklesu významu zhoubných novotvarů ve vztahu k úmrtnosti, tentokrát v Japonsku, zdokumentovali Gersten a Wilmoth (2002). Pro popis toho, co vyzkoumali, navrhují používat právě termín *cancer transition*, což je inspirováno Omranovým (1998 a 1971) epidemiologickým přechodem (*epidemiologic transition*). Důvodem, proč autoři vybrali takové označení, je analogický vývoj úmrtnosti na zhoubné novotvary s tímto citovaným konceptem, který navrhuje rozšířit o aspekt zhoubných novotvarů a jejich epidemiologického vývoje. Navíc zmiňují i to, že i Omran považuje rakovinu za jednu z typických nemocí poslední třetí fáze epidemiologického přechodu, *doby degenerativních nemocí a nemocí způsobených člověkem*. Přitom i v případě zhoubných novotvarů podle nich dochází ke změně, a to stejně jako v případě celkového epidemiologického vývoje, v struktuře příčin úmrtnosti a nemocnosti. Tvrdí, že v japonské populaci došlo k výraznému poklesu úmrtnosti na formy rakoviny způsobené infekcí (např. rakovina žaludku nebo děložního čípku). Oproti tomu pozorují nárůst forem, které jsou jiného než infekčního původu, typicky souvisejí například s životním stylem.

Podobně jako Vaccarella a Bray (2020) ale Gersten a Wilmoth (2002) varují před tím, že v absolutních počtech bude mít rakovina jako příčina úmrtí, stále vyšší význam, a to díky demografickému stárnutí již v té době velmi staré japonské populace. Svoje hypotézy zkoumají autoři na příkladech významných forem rakoviny, které dělí na dvě skupiny. První jsou zhoubné novotvary převážně způsobené infekcí (v tomto případě rakovina žaludku, rakovina dělohy a rakovina jater) a druhou zhoubné novotvary převážně způsobené jinými rizikovými faktory (rakovina plic a rakovina prsou). V případě žen popisují především strmý pokles úmrtnosti u rakovin žaludku a dělohy v kontrastu s celkem mírným nárůstem u většiny ze zbývajících příčin. U mužů je situace obdobná s tím rozdílem, že u nich o něco více narůstá význam příčin rakoviny převážně způsobených jinými příčinami než infekcí. Poukazují ale i na to, že pokles úmrtnosti na rakovinu způsobenou infekcemi může být dán i environmentálními faktory. Jako příklad uvádí pokles výskytu bakterie *Helicobacter pylori* způsobený především zlepšením životních podmínek, který vedl k následnému poklesu výskytu rakoviny žaludku. Další zlepšení byla dle autorů dosažena screeningovými programy započatými již v 60. letech minulého století,

a to především v případě rakoviny dělohy, kde se díky snadné detekci výrazně zlepšila prognóza pacientek. Případem spíše odporujícím výše nastoleným trendům je rakovina jater u mužů. Zde Gersten a Wilmoth (2002) poukazují na stále vysokou míru nákazy hepatitidou typu C, která je ale podporována i životním stylem (např. konzumace alkoholu či drog). U nárůstu významu rakoviny plic poukazují celkem nepřekvapivě na trendy v kouření. U nárůstu významu rakoviny prsu vysvětlují celkovou komplexitu několika významných ovlivnitelných faktorů, které jsou mezi sebou propojeny. Podobně jako v předchozím zmiňovaném článku (Vaccarella a Bray, 2020) věnují velký význam právě determinantům společenským a kulturním, nicméně trochu jinak. Na rozdíl od autorů zkoumajících USA poukazující především na ústup infekčních příčin a nárůst významu příčin životního stylu a prostředí, což je v protikladu s popisovaným zlepšováním situace v USA daným životním stylem a prostředím. Je ale nutné podotknout, že obě zkoumané populace jsou rozdílné, a jejich výzkum probíhal s určitým časovým odstupem.

Výše zmíněný článek (Gersten a Wilmoth, 2002) je nadále rozvíjen Gerstenem a Barbieri (2020). Autoři zde dokonce nejprve definují termín *cancer transition*, za který považují moment, kdy země přejde od situace, ve které jsou častější úmrtí na zhoubné novotvary způsobené infekčními agenty do situace, ve které jsou významnější úmrtí na zhoubné novotvary způsobené jinými faktory. U vybraných šesti vyspělých zemí je pak zkoumáno, kdy k tomuto momentu došlo, přičemž u čtyř není nalezen ani ve sledovaném období, které začíná rokem 1950 (1960 v případě některých zemí). Ještě před sledovaným obdobím proběhl přechod v USA, Anglii a Walesu (zde sledováno dohromady), Francii a Švédsku, přičemž ve Švédsku byl rozdíl v intenzitě úmrtnosti mezi oběma sledovanými skupinami velmi malý. V Norsku došlo k přechodu v padesátých letech a v Japonsku až v osmdesátých letech minulého století. Ve všech zemích docházelo nejprve k signifikantnímu a plynulému nárůstu intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary způsobené jinými než infekčními příčinami. Poté ale i intenzita úmrtnosti na tyto příčiny začala stagnovat, a dokonce i klesat, což dokumentují například i Vaccarella a Bray (2020), kteří diskutují pokles úmrtnosti způsobený potlačováním ovlivnitelných neinfekčních rizikových faktorů zhoubných novotvarů v USA. Spojené státy podle Gerstena a Barbieri (2020) zaznamenaly začátek poklesu intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary s neinfekčními příčinami zhruba na pomezí osmdesátých a devadesátých let minulého století, podobně jako například ve Francii.

Gersten a Barbieri (2020) díky tomu navrhuji pomyslné 3 fáze *cancer transition*, čímž rozvádí jejich původně zmiňovanou definici:

- 1) Intenzita úmrtnosti na zhoubné novotvary je v případě infekčních příčin na vysoké úrovni a v případě neinfekčních příčin na nízké úrovni
- 2) Intenzita úmrtnosti na zhoubné novotvary se v případě infekčních příčin snižuje a v případě neinfekčních příčin zvyšuje
- 3) Intenzita úmrtnosti na zhoubné novotvary v případě infekčních příčin dosáhne svého minima, v případě neinfekčních příčin dosáhne maxima, a i u těchto příčin začne pokles

Rakovinu prsu jako téma svého článku prezentují Cheng et al. (2018). Pro výzkum trendů využívají studii uskutečněnou na území čínského Wuhanu. V prvé řadě upozorňují na vysoký nárůst incidence a mírnější nárůst úmrtnosti v případě této formy zhoubného novotvaru.

Poukazují také na možné regionální rozdíly v rámci Číny jednak v socioekonomickém vývoji, tak i v epidemiologické situaci. Podobně jako Gersten a Wilmoth (2002) zmiňují význam screeningu, ale tentokrát i v tom smyslu, že podle nich vedl ke krátkodobému nárůstu standardizované míry incidence. Zároveň ale připouští, že zlepšení ve screeningu vedla i k časné detekci některých případů a zmírňovaly tím úmrtnost, což se ale zřejmě projevovalo spíše u mladších a více vzdělaných žen. Dále jako příčiny nárůstu incidence označují jistou „westernizaci“ v případě životního stylu čínských žen, například narůstající obezita, nevhodná výživa, kouření a konzumace alkoholu, podobně jako i změny v reprodukčním chování a zkracování doby kojení. Nejedná se ani tak o článek o *cancer transition*, jako spíše dokumentaci toho jak určitý postupný vývoj, který můžeme označovat jako *transition*, ovlivňuje epidemiologii zhoubných novotvarů na určitém místě. Autoři zde shrnují to, jak se vývoj v různých oblastech lidské společnosti může prolínat a spolu souviset. Rakovině prsu v čínské populaci se také věnují Huang et al. (2020), a to pomocí složitějšího statistického modelu, kterým se snaží diskutovat především roli screeningu. Jde ale o typický příklad toho, kdy je pojem *cancer transition* brán jako přechod mezi jednotlivými fázemi vývoje samotné choroby u pacientek, a to konkrétně pomocí stagingu TNM (kde T je rozsah primárního nádoru, N metastázy v regionálních mízních uzlinách a M značí vzdálené metastázy, dle Sobin et al., 2011). Zmiňují zde ale i socioekonomické faktory, které mohou přispívat ke zjištěné situaci.

Podobně se vývoj epidemiologie zhoubných novotvarů v souvislosti s dalším vývojem společnosti, například epidemiologickým přechodem, snaží vysvětlit Pes et al. (2017). Stejně jako Cheng et al. (2018) zmiňují důležitost regionálních rozdílů a rozdílů mezi populacemi odlišujícími se ve své úrovni socioekonomické vyspělosti. Situaci v nejmypělejších státech zřejmě může ztěžovat i komplexita problematiky částečně způsobená kohortními odlišnostmi. Kvůli tomu se tato studie snaží analyzovat vývoj vzhledem ke změnám podle věku a roku narození v prostředí Sardinie. V souvislosti s věkem akcentují především zvyšující se náklady na zdravotnictví v souvislosti s demografickým stárnutím. Poukazují na rozdílnou situaci na ekonomicky zaostalé Sardinii oproti pevninské Itálii. Překvapením je pro ně především velký význam rakoviny tlustého střeva. Jako determinanty těchto rozdílů považují především genetické, environmentální a výživové faktory. Nárůst významu environmentálních, a především výživových, faktorů dávají do souvislosti se zvyšováním životní úrovně na ostrově v půlce minulého století. Výživu jako významný determinant zmiňují i Gersten a Wilmoth (2002) nebo Cheng et al. (2018), a to rovněž v souvislosti s vývojem společnosti a zvyšováním životní úrovně. Zároveň tuto změnu v jídelních návycích shodně hodnotí jako zvyšující incidenci různých forem zhoubných novotvarů. Stejně jako Cheng et al. (2018) také Pes et al. (2017) zmiňují určitou *westernizaci*, která ovlivnila i právě jídelní návyky mladších generací, na rozdíl od jídelních návyků generací narozených v první polovině minulého století.

Podobně jako Gersten a Wilmoth (2002) a Gersten a Barbieri (2020) rovněž Pes et al. (2017) poukazují na snižující se incidenci zhoubných novotvarů připisovaných typicky infekcím u mladších generací. Na rozdíl od nich ale v případě dalších typů zhoubných novotvarů rozlišují ty, které jsou způsobeny životním stylem a ty, které způsobují hormonální faktory. Právě zhoubné novotvary připisované hormonálním faktorům mají dle nich stále větší význam, a to i na úkor zhoubných novotvarů způsobených životním stylem. Je tu i jistá paralela s článkem týkajícím se

vývoje v USA (Vaccarella a Bray, 2020), a to sice určité snižování významu zhoubných novotvarů připisovaných faktorům životního stylu, a to především v souvislosti s kouřením, jehož prevalence v této oblasti významně poklesla. Podobně jako další autoři (např. Vaccarella a Bray, 2020 nebo v širším pojetí i Fries, 1980) zmiňují i absolutní nárůst prevalence zhoubných novotvarů, a to především v souvislosti s demografickým stárnutím nebo vyšší diagnostické kapacitě.

Zase o něco jinak uchopují *cancer transition* Pinheiro et al. (2018). Zkoumají populaci mexických přistěhovalců do USA a porovnávají ji jednak s etnickými Mexičany, kteří se již v USA narodili, a Mexičany stále žijícími v Mexiku. Je to zajímavé z toho hlediska, že se jedná o jednu rozsáhlou etnickou skupinu, která žije na území dvou velmi rozdílně socioekonomicky vyspělých států. Jako kritérium používají intenzitu úmrtnosti, a to jak pro zhoubné novotvary celkově, tak i pro 17 jejich nejvýznamnějších forem, u kterých se snaží rozlišovat míru zavinění především faktory životního stylu a prostředí, což je podobné jako u většiny výše zmíněných článků.

Výsledky ukazují, že Mexičané žijící celý život v USA nebo ti, kteří se sem za svého života přistěhovali a už dosáhli vyššího věku, mají celkově vyšší riziko vystavení zhoubným novotvarům. Riziko se zvyšuje díky změně životního stylu, například díky vyšší prevalenci kouření u žen. Autoři (Pinheiro et al., 2018) totiž poukazují, že kouření není u žen v Mexiku příliš typické, i díky jejich méně významnému postavení v tamní společnosti. S tím souvisí i menší počet dětí u žen žijících v USA, což je shodou okolností rizikový faktor pro rakovinu prsu. Ta je ale příkladem zhoubného novotvaru, u kterého je možná včasná diagnóza ve formě screeningu, jež může příznivě ovlivnit jejich šance na přežití. Navzdory své spíše relativně horší ekonomické situaci mohou pořád využívat lepšího zdravotnického systému, jehož roli zmiňují také např. Vaccarella a Bray (2020) nebo Cheng et al. (2018). Zároveň autoři uvádějí, že přestěhováním se snižuje šance nakažení formami rakoviny, jejichž převážnou příčinou jsou infekce, což je situace, kterou popisují i například Gersten a Wilmoth (2002).

V každém případě se vždy koncepty *cancer transition*, jež jsou uváděny epidemiology či demografy, zabývají určitým epidemiologickým vývojem zhoubných novotvarů, obvykle v kontextu socioekonomického a zdravotnického vývoje společnosti. Vycházejí z epidemiologických a demografických dat a používají standardizované míry úmrtnosti nebo incidence.

2.2 Teorie a koncepty věnující se epidemiologickému vývoji v kontextu cancer transition

Epidemiologický vývoj byl v moderní demografii často předmětem různých teorií a vysvětlení nadále používaným k pochopení širších vzorců demografického chování. Více či méně komplexní koncepty jsou často členy pomyslné skupiny tzv. přechodů (*transitions*). V těchto konceptech či teoriích jde o popsání nějakého postupného historického vývoje typicky pomocí několika na sebe navazujících fází (Defo, 2014). Do této skupiny patří i *cancer transition*, proto je vhodné zde ostatní koncepty tohoto druhu týkající se témat úmrtnosti a nemocnosti popsat a snažit se v nich najít souvislosti s epidemiologickým vývojem zhoubných novotvarů.

2.2.1 Teorie epidemiologického přechodu v kontextu cancer transition

Nejvýraznější teorií v tomto smyslu je Omranova (1971) teorie o tzv. epidemiologickém přechodu. V té se autor soustředí na komplexní změny v nemocnosti a úmrtnosti populací a spojuje je s jejich determinanty (příčinami) a důsledky. Mezi tyto skutečnosti, které buď tento přechod ovlivňují nebo jsou jím ovlivněny řadí demografické, ekonomické či společenské jevy a procesy. Věnuje se mnohem více úmrtnosti než nemocnosti, protože úmrtnost považuje za jeden ze základních faktorů populačního vývoje společně s plodností. Obecně se nesnaží touto teorií sledovat ani tak vývoj toho, jakými nemocemi populace trpí nebo na jaké umírá, spíše tento proces sleduje z širšího demografického hlediska a vyvozuje často důsledky pro vývoj plodnosti, který epidemiologickým přechodem podmiňuje. Tímto zhodnocením se zabývali Weisz a Olszynko-Gryn (2010), kteří zařazují Omranovo dílo do kontextu doby jeho vzniku. Zdůrazňují, že se autor věnoval velmi výrazně především tématům plodnosti a plánování rodiny. V této době navíc probíhaly významné programy mezinárodních organizací zaměřené na snižování plodnosti v méně rozvinutých zemích, které chtěl Omran v rámci svého díla podpořit. Bez ohledu na reálné cíle svého výzkumu se Omran (1971) věnuje především přechodu od infekčních nemocí na nemoci chronické nebo způsobené člověkem. V tomto smyslu definuje tři fáze:

- 1) **Doba moru a hladomoru** – při ní je v populaci velmi vysoká úroveň úmrtnosti a lidé se často ani nedožívají dospělého věku, tudíž i hodnota naděje dožití je nízká. Úmrtnost má vysoké výkyvy díky střídajícím se demografickým krizím – např. hladomorům nebo pandemiím infekčních nemocí. Populace početně narůstá spíše velmi pomalu.
- 2) **Doba ústupu pandemií** – pandemie jsou stále méně časté. Dochází k poklesu úrovně úmrtnosti a tím i k populačnímu růstu.
- 3) **Doba degenerativních nemocí** a nemocí způsobených člověkem – úmrtnost se postupně ustálí na relativně nízké úrovni a plodnost se stává rozhodujícím procesem populačního vývoje.

Determinanty těchto změn jsou podle Omrana (1971) různých typů. Nejméně ovlivnitelné, ale rozhodně pořád významné jsou ekobiologické vztahy mezi hostitelem (agentem) nemoci, tedy např. virem či bakterií, a člověkem a jeho prostředím. Některé z těchto spíše biologicky podmíněných důvodů vedly v minulosti třeba k ústupu epidemií. Další skupinou determinantů označil ty společenské, ekonomické, politické a kulturní. Mezi ty řadí například i změny ve výživě, které přispěly k rapidnímu poklesu kojenecké a dětské úmrtnosti.

Gerston a Wilmoth (2002) tyto změny popisují i v případě zhoubných novotvarů právě v souvislosti s Omranovým konceptem. Výskyt některých jejich typů je totiž také podmíněn výskytem různých infekčních agentů, což kritizují například také Gersten a Barbieri (2020). Výskyt těchto infekčních agentů při epidemiologickém přechodu klesá. Zatímco epidemiologický přechod je ilustrován například zvýšením významu zhoubných nádorů celkově a kardiovaskulárních nemocí na úkor malárie, tuberkulózy či pravých neštovic, *cancer transition* Gersten a Barbieri (2020) ilustrují na přechodu od rakoviny žaludku, děložního čípku či jater směrem k rakovině plic, slinivky břišní, tlustého střeva nebo prsou. Mezi důležité determinanty poklesu forem zhoubných novotvarů významně způsobených infekčními agenty řadí výrazné zlepšení životních podmínek, pokles v užívání drog, které se do těla vpravují injekční stříkačkou,

společně s očkováním proti žloutence typu B. Naopak došlo k nárůstu determinantů zhoubných novotvarů týkajících se životního stylu, mezi něž řadí především kouření, konzumaci alkoholu či obecně změnu stravovacích návyků.

Gersten a Barbieri (2020) původní tři fáze Omranova přechodu přirovnávají ke svým třem fázím cancer transition. První fáze je velmi podobná, Omran (1971) v ní zmiňuje dominanci mimo jiné infekčních nemocí jako příčin úmrtí. Gersten a Barbieri (2020) jako první fázi považují stav, kdy úmrtnost na zhoubné novotvary způsobené infekčními faktory převyšuje nad úmrtností na zhoubné novotvary způsobené neinfekčními faktory. Druhá fáze je taky u obou konceptů podobná, jelikož oba akcentují především pokles infekčních agentů v prostředí, což vede ke vzestupu významu rizikových faktorů, které nejsou infekčního původu. Třetí fáze je v případě epidemiologického přechodu ukončena již tím, že roste význam degenerativních nemocí, u kterých Omran (1971) zjednodušeně předpokládá, že jsou způsobené jinými než infekčními rizikovými faktory. Oproti tomu u zhoubných novotvarů předpokládají Gersten a Barbieri (2020), ustálení nízké úrovně úmrtnosti způsobené infekčními rizikovými faktory a vrchol významu neinfekčních faktorů i jeho další pokles. Na rozdíl od epidemiologického přechodu je zde tedy počítáno i s tím, že dojde k situaci, kdy bude intenzita úmrtnosti nadále klesat díky omezení expozice rizikových faktorů životního stylu a prostředí.

V závislosti na tom, kde přechod proběhl, definuje Omran (1971) tři různé modely, za *klasický model* považuje vývoj v západních zemích, který by tedy měl být relevantní i pro Evropu, především její severní a západní část. Tento model se vyznačuje tím, že změny v něm jsou oproti dvěma zbývajícím relativně pomalé. Obecně změna probíhala později a rychleji v zemích mimo USA a Evropu. Proto jsou definovány ještě *zpožděný model* typický pro Chile a *zrychlený model*, který je typický pro Japonsko. Podobnou skutečnost objevili i Gersten a Barbieri (2020) v případě *cancer transition* u japonské populace, kde došlo ke stagnaci až pozvolnému poklesu intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary způsobené neinfekčními rizikovými faktory jen nedlouho poté, co překonala intenzitu úmrtnosti na zhoubné nádory způsobené infekčními faktory. Oproti tomu v zemích západní a severní Evropy, které by v rámci epidemiologického přechodu patřily do klasického modelu, došlo ke stagnaci a poklesu úmrtnosti na zhoubné novotvary významně nezpůsobené infekčními agenty s větším zpožděním oproti těm významně způsobeným infekčními agenty. V každém ze tří Omranových (1971) modelů ale každopádně dochází k pomyslnému posouvání úmrtnosti do stále vyššího věku, s čímž souvisí i změna hlavních příčin úmrtnosti. Tento posun je sledován z různých úhlů i dalšími autory.

Alter a Riley (1989) poukazují na to, že se s posunem naděje dožití mění i celkové vzorce nejen úmrtnosti, ale i nemocnosti, které Omran (1971) ve svém původním díle příliš nepopisoval. Tvrdí, že se mění nejen incidence a prevalence nemocí a z nich vycházející úmrtnost, ale i samotná doba trvání onemocnění, která se zvyšuje. Riziko úmrtí navíc kleslo méně než riziko onemocnění. Neoznačují ale chronické nemoci za pouze dlouhodobé nemoci, například kardiovaskulární problémy mohou být velmi akutního charakteru s poměrně rychlým průběhem. Oproti tomu typickými dlouhodobými nemocemi jsou nádorová onemocnění.

Po nějaké době se ukázalo, že původní Omranův (1971) koncept je nedostatečný či neaktuální a začaly přibývat další jeho vylepšení, kritiky nebo obecně práce s podobnou tematikou, včetně návazného článku od samotného autora (Defo, 2014). Omran (1998) vydal článek, který je revizí

již prezentovaného konceptu po cca třiceti letech od jeho původního vydání. V ní navrhuje přidání čtvrté fáze pro ekonomicky vyspělé, především západní země. Čtvrtá fáze je podle něj dobou snižování úmrtnosti na kardiovaskulární choroby, stárnutí, změny životního stylu, ale také objevování se nových dosud neznámých nemocí. Při této fázi podle něj nadále dochází k navyšování naděje dožití, a tedy i posunu úmrtnosti do vyšších věků a navyšování chronicity. K tomu dochází i díky změnám životnímu stylu (například omezování kouření, praktikování fyzického pohybu či lepším stravovacím návykům). Přispěly k tomu ale i technologické změny a pokroky ve zdravotnictví. Neméně důležitým faktorem byla podle Omrana (1998) i péče věnovaná různým rizikovým faktorům významných nemocí, v kontextu této práce například rizikovým faktorům zhoubných novotvarů (například stres, diabetes). V neposlední řadě akcentuje i sociální pokrok, konkrétně třeba v postavení žen nebo dostupnosti zdravotní a sociální péče.

Podobný posun v případě zhoubných novotvarů zmiňují i Vaccarella a Bray (2020), kteří zdůrazňují především důležitost prevence a zdravotnického pokroku souvisejícího se změnou společnosti, ve které zároveň dochází k příznivé změně životního stylu a k omezování expozice vůči významným rizikovým faktorům, například kouření. Stejně jako Omran (1998) ale uvádějí pokles pouze u intenzity úmrtnosti, na rozdíl od nemocnosti, která přibývá. Nárůst nemocnosti povede ke zvyšování nároků na zdravotnické systémy. Prevenci a zdravotnický systém obecně, a to i v podobě screeningů, uvádějí jako důležitou hybnou sílu změny k lepšímu i Gersten a Wilmoth (2002), v širším pojetí ale také uvádějí celkový pokrok společnosti, který ale ne vždy, například v případě některých konkrétních zkoumaných zhoubných novotvarů, může vést k pozitivnímu efektu. Ke čtvrté fázi epidemiologického přechodu můžeme také přirovnat část třetí fáze *cancer transition*, kdy dochází k poklesu i v případě úmrtnosti na novotvary způsobené neinfekčními faktory. Opět je zde uváděn pokrok společnosti ve formě prevence jako hybatel změn. V době vydání, tedy na konci 90. let minulého století, ještě ale nebyly zdaleka všechny evropské země ve čtvrté fázi, například země východní Evropy stále ještě nezažívaly intenzivní pokles úmrtnosti na kardiovaskulární choroby (Meslé a Vallin, 2002).

Ke čtvrté fázi ještě výhledově Omran (1998) predikuje poslední pátou fázi, ve které bude nadále docházet k prodlužování naděje dožití, která bude ale stále výrazně ovlivňována nerovnostmi ve společnosti. Přírůstky naděje dožití se mají v této fázi stávat postupně těžšími díky už tak vysokému dožívanému věku. Nicméně očekává, že snižující se úmrtnost bude v protikladu se zvyšující se nemocností populace, která společně se stárnutím bude klást enormní náklady na rozpočty států. Podobně o tomto uvažují i Vaccarella a Bray (2020), a to i v souvislosti s demografickým stárnutím. Stále důležitější budou podle něj psychické nemoci, zranění a obecně vnější příčiny nebo právě i zhoubné novotvary, u nichž se budou objevovat stále nové formy. Situace v méně rozvinutých zemích stále nebude zřejmě dosahovat ani čtvrté fáze, což opět na příkladu zhoubných novotvarů víceméně zmiňují i Vaccarella a Bray (2020). Omran (1998) ale prezentuje i spíše utopickou alternativu, která by zahrnovala dostupnou kompletní a komplexní zdravotní péči pro všechny bez rozdílu.

2.2.2 Koncepty zdravotního přechodu v kontextu cancer transition

Podobně navazují na Omranovo původní dílo nebo ho doplňují i různé koncepty takzvaného zdravotního přechodu (Defo, 2014). Jedněmi z prvních jsou Olshansky a Ault (1986), kteří podobně jako Omran (1998), navrhuji čtvrtou fázi epidemiologického přechodu. Podle nich dochází k významnému přesunu úmrtnosti do stále vyšších věků, a to především díky pokroku v případě kardiovaskulárních onemocnění. Zmiňují opět důležitost společenského pokroku. Pokrok ve zdravotnictví je ale podle nich čím dál tím nákladnější, s čímž souhlasí i Omran (1998) nebo Vaccarella a Bray (2020). Zlepšení ale Olshansky a Ault (1986) ještě nespátřují v případě zhoubných novotvarů.

Velmi významným je v souvislosti s Omranovým dílem koncept Vallina a Meslé (2004), jelikož epidemiologický přechod považují za první fázi jimi prezentovaného přechodu. Jako druhou fázi podobně jako Omran (1998) uvádějí redukci v úmrtnosti na kardiovaskulární choroby, konkrétně kardiovaskulární revoluci. Tu neinterpretují jako jednoduchý fakt, ale jako proces od divergence mezi východní Evropou a vyspělejším zbytkem Evropy (ilustrováno zaostáváním východní Evropy v naději dožití díky pomalému pokroku v léčbě a prevenci kardiovaskulárních chorob). Některé země východní Evropy ale po přechodu na kapitalistickou ekonomiku podle autorů začaly rychle zbytek Evropy dohánět, nejlépe na tom z nich v té době bylo Česko. Třetí fázi formulují autoři jako dobu zpomalování stárnutí s tím, že začala o cca 20 let dříve pro ženy než pro muže. Stejně jako v předchozí fázi se značně týká úmrtnosti na kardiovaskulární choroby, která ale tentokrát klesá především v nejvyšších věcích. Částečně je to i celkovým zlepšením péče o lidi seniorského věku. Objevují se ale často nemoci, jejichž incidence narůstá. Jde především o choroby, jejichž rizikové faktory jsou konzumace tabáku nebo alkoholu, typicky zhoubné novotvary, například rakovina plic nebo rakovina slinivky břišní (Stein a Colditz, 2004). Dalším významným problémem je podle Vallina a Meslé (2004) mentální zdraví. Ve smyslu přechodu od divergence ke konvergenci autoři tvrdí, že v době vydání jejich článku se právě začínají formovat rozdíly. Není tedy zcela jisté, jaký vývoj má tato fáze mít. V případě zhoubných novotvarů je také tato práce v rozporu s tím, co tvrdí například Vaccarella a Bray (2020), kteří poukazují na celkové snižování intenzity úmrtnosti, a to i díky omezování expozice tabákovým výrobkům. Na to poukazují i Pes et al. (2017), kteří ve zkoumaném prostředí jinak pozorují spíše nárůst rizik životního stylu spojený se zvyšováním životní úrovně. Podobně uvažují i Gersten a Barbieri (2020) v jejich pomyslné třetí fázi *cancer transition*, kde předpokládají pokles míry expozice u ovlivnitelných rizikových faktorů obecně.

2.2.3 Dělení konceptů zdravotního přechodu

Relevance a použitelnost dalších konceptů zdravotního přechodu je předmětem diskuze. Majewska a Trzpiot (2020) uvádějí, že existují tři základní modely zdravotního přechodu, které se týkají především vývoje chronických nemocí – komprese nemocnosti, expanze nemocnosti a teorie dynamického ekvilibria. Za konceptem komprese nemocnosti stojí Fries (1980). Tvrdí, že se nemocnost stejně jako úmrtnost budou posouvat do vyšších věků. S tím, že se tento věk zvyšuje a maximální věk, kterého se člověk může dožít, je konstantní, dochází ke kompresi nemocnosti do stále kratšího období. Příkladem podobného přístupu může být například Omranův

(1998) utopický konec páté fáze epidemiologického přechodu, kdy bude docházet k celkovému zlepšování zdraví populace, která by tedy měla teoreticky průměrně žít ve zdraví čím dál tím déle. Ke kompresi nemocnosti do vyšších věků zřejmě dochází i prostřednictvím zvyšujícího se významu zhoubných novotvarů, jelikož se většinou rozvíjejí až ve starším věku (EdCan, 2020). Do tohoto věku se ale člověk dostane především díky tomu, že se nestane obětí infekčních nemocí, protože na území, na kde žije, už populace prošla nebo prochází pokročilými fázemi epidemiologického přechodu (Omran, 1971).

Opačným názorem na očekávaný vývoj je předpoklad expanze nemocnosti, kterou popisuje Gruenberg (1977). Kritizuje v ní zdravotnický systém, že jeho prvotním cílem je omezit úroveň úmrtnosti a už se tolik nesoustředí na to, že společnost sužuje celá řada nemocí, které nejsou tak smrtelné. Jako tyto nemoci popisuje především civilizační choroby, např. psychické nemoci nebo diabetes. Podobné nárůsty v nemocnosti zmiňují i například Vallin a Meslé (2004) v poslední fázi svého konceptu zdravotního přechodu. Stejně tak Vaccarella a Bray (2020) zmiňují sice pokles v intenzitě úmrtnosti na zhoubné novotvary, který je ale kompenzován zvyšováním intenzity incidence. To ale může být způsobeno i lepší diagnostickou schopností ve společnosti díky důraznější preventivní činnosti (Vaccarella a Bray, 2020). Nicméně je logické, že podle tohoto konceptu bude v případě zvyšování podílu starší populace v důsledku změn v populační dynamice narůstat i absolutní incidence zhoubných novotvarů už jen kvůli tomu, že ve vyšším věku je větší pravděpodobnost nemoci či úmrtí. V relativních standardizovaných ukazatelích by se ale tento nárůst způsobený změnami věkové struktury neměl projevit.

Koncept dynamického ekvilibria (Manton, 1982) pracuje se vztahy incidence, prevalence a úmrtnosti. Konstatuje, že pokud incidence nemoci zůstává v čase neměnná a naděje dožití narůstá, logicky dochází ke zvyšování prevalence. Zároveň ale u chronických nemocí udává, že ačkoliv jejich prevalence stoupá, může docházet ke zmírňování jejich dopadů tím, že se nemoc podaří detekovat a udržovat v co nejranější fázi. Mantonův koncept neodporuje těm předchozím, jenom se dívá na problematiku z trochu jiného pohledu a neřeší prostou absenci nebo přítomnost nemoci, ale i to v jakém stavu je její nositel a jak moc ho omezuje v jeho životě. Velmi podobný koncept týkající se zhoubných novotvarů představují Vaccarella a Bray (2020), kteří akcentují důležitost včasného detekování zhoubných novotvarů, které dává prostor k efektivní časné léčbě. Důležitost screeningu je ale zmiňována napříč všemi autory, nicméně je třeba zmínit, že včasná detekce je zatím možná jen v případě některých typů zhoubných novotvarů (Forrest, 2020), takže koncept dynamického ekvilibria je použitelný pouze na některé z nich.

2.3 Úvod do problematiky zhoubných novotvarů

2.3.1 Biologická podstata a vznik

Podle oficiální definice WHO (2018) označuje rakovina, *cancer*, obecně skupinu mnoha nemocí napadajících různé části těla. Jejich společným znakem je tvoření abnormálních rakovinných buněk (označováno termínem karcinogeneze) rostoucích nad běžný buněčný rámec, které se potom mohou dostat i do dalších částí a orgánů těla. Tato fáze nekontrolovaného růstu mimo místo svého původu se označuje jako metastáze. Přesněji se rakovina označuje termínem zhoubné

novotvary, čímž se odlišuje od novotvarů nezhoubných, které sice mohou vyrůst na místě svého vzniku, ale nešíří se dále do těla (National Institute for Health, dále jen NIH, 2020). Pro novotvary, které jsou sice zatím na svém původním místě, ale mohou se dále šířit do dalších tkání, se používá označení *in situ* (IMEDPUB, 2020).

Proces změny normální buňky na rakovinnou buňku prostřednictvím karcinogeneze může dle Sarkara et al. (2013) zapříčinit několik vlivů. Prvním z nich je epigenetická změna, tedy změna v genetické expresi bez toho, aby se změnilo DNA (Hofmanová, 2013). Dále záleží na genetické výbavě. Na jedné straně jsou geny, nazývané onkogeny, které v případě toho, že zmutují (změní se) jejich původní forma proto-onkogeny (American Cancer Society, dále jen ACS, 2014a), mohou způsobit vypnutí mechanismu apoptózy – smrti buňky. Apoptóza je proces naprogramovaný k tomu, aby zabránil nadměrnému dělení a růstu buňky (Elmore, 2016). Analogicky k tomu existují i takzvané tumor supresorové geny, které brání buňkám v nekontrolovaném růstu, zpomalují dělení a zajišťují správný průběh apoptózy. U nich je naopak problém, pokud zmutují a ztratí tak svou funkci (ACS, 2014a). Ke karcinogenezi přispívají různé další faktory, z těch vyloženě buněčných či genetických lze například jmenovat abnormality v chromozomech a jejich chování (Thompson a Compton, 2011). Velmi významné jsou i genetické predispozice, které jsou často označovány jako syndromy. Nejznámějším z nich je *Cancer Family Syndrome*. Pravděpodobnost rakoviny obvykle roste, pokud je rakovinou nakaženo i několik dalších členů rodiny, což může být dáno i genetickými faktory (Levine, King a Bloomfield, 1989). Většina mutací vedoucích k rozvoji rakoviny ale není geneticky podmíněných. Člověk je tedy získává nějakým způsobem z vnějšího prostředí. Ne všechny mutace ale musí vést k vývoji nemoci (ACS, 2014b). Faktory, které mohou změnit riziko nějaké mutace nebo obecně nemoci jsou nazývané jako rizikové faktory (Porta, 2014) a je jim věnována jedna z následujících podkapitol.

2.3.2 Dělení a typy zhoubných novotvarů

Zhoubné novotvary se podle buněk, ve kterých vznikají, dělí na karcinomy vznikající z buněk epitelových tkání; sarkomy vznikající z buněk kostí, tuků, svalů a pojivové také; leukemie vznikající z bílých krvinek; lymfomy vznikající převážně z lymfatických tkání a myelomy vznikající z bílých krvinek vylučujících protilátky (Rehman a Abbas, 2018). Karcinomy jsou z těchto typů jednoznačně nejběžnější (NIH, 2015). Oproti tomu sarkomy zauímají například v USA pouze zhruba jedno procento ze všech případů zhoubných novotvarů (Darling, 2007). Zbylé typy zde potom tvoří zhruba jednu desetinu všech nových případů (The Leukemia & Lymphoma Society, dále jen LLS, 2021).

Zhoubné novotvary se ale běžně dělí podle části těla, ve které vznikají, protože se mohou rozvinout prakticky kdekoliv a napadnout rozličné orgány a tkáně (NIH, 2015). Vzhledem k tomu, že mohou často napadat i pohlavní orgány a pohlavní hormony hrají při jejich vzniku významnou roli (Rehman a Abbas, 2018), liší se i incidence zasažených míst podle pohlaví (Bray et al., 2018). U žen jsou celosvětově nejčastější právě zhoubné novotvary výrazně ovlivněné pohlavními hormony a zasahující pohlavní orgány. Ve většině zemí světa je nejčastější formou rakoviny u žen rakovina prsu, která společně s rakovinou děložního čípku tvoří třetinu všech

případů zhoubných novotvarů u žen. U mužů je podíl tohoto typu zhoubných novotvarů o něco nižší, rakovina prostaty je ale druhá nejvíce se vyskytující a v roce 2018 tvořila zhruba 13,5 % všech případů (Bray et al., 2018). Podle výše zmíněných autorů se ale incidence různých druhů zhoubných novotvarů značně geograficky liší, a to především podle socioekonomické vyspělosti jednotlivých států. Hlavním rysem je to, že se zhoubné novotvary obecně vyskytují více ve vyspělejších zemích. V případě nejvyspělejších států jsou typicky nejvíce významné výše zmíněné typy rakoviny, které se liší podle pohlaví. Zhoubným novotvarem, který je velmi významný, co se týče úmrtnosti, je rakovina prsu, která patří mezi ty nejméně vyléčitelné. Nicméně je třeba uvést to, že rakovina děložního čípku je jedním z mála zhoubných novotvarů, které mají vyšší incidenci naopak v méně vyspělých zemích. Analogicky u mužů se zde typicky jako nejčastější zhoubný novotvar projevuje rakovina prostaty. Dále je zde zastoupena opět velmi smrtelná rakovina plic, a to díky historicky vyšší prevalenci kouření (viz Rizikové faktory životního stylu, str. 24).

Jsou ale i případy nadměrného výskytu určitého typu rakoviny, které je charakteristické pouze pro jednu zemi či oblast, a tento rozdíl není zároveň způsoben socioekonomickými rozdíly. U nejvyspělejších států je příkladem Austrálie, kde je velmi vysoká incidence rakoviny kůže díky vysoké intenzitě ultrafialového záření (dále jen UV záření) dopadajícího zde na zemský povrch (Slevin, 2014). Podobně Gersten a Wilmoth (2002) zmiňují příklad vysoké incidence zhoubných novotvarů jater v Japonsku, která podle nich není zapříčiněna nutně vyspělostí této země, protože ve srovnatelně vyspělých zemích tento typ rakoviny není vůbec tolik běžný.

Většinu evropských států můžeme řadit mezi ty spíše nejvíce či více vyspělé státy, čemuž by měla odpovídat i struktura zhoubných novotvarů vyskytujících se v populaci. Proto jsou i v EU (EU, 2020) nejčastější zhoubné novotvary určené pohlavím, a to rakovina prsu u žen a rakovina prostaty u mužů. Dále mezi nejčastěji diagnostikované patří rakovina tlustého střeva, která má prakticky stejný podíl u mužů i u žen. Oproti tomu velmi častá rakovina plic je mnohem více zastoupena u mužů. Mezi významné ještě patří zhoubné novotvary dělohy, kůže či močového měchýře. Ačkoliv nejde o nejvíce diagnostikované zhoubné novotvary, nejvíce úmrtí je způsobeno rakovinou plic nebo tlustého střeva. Výrazný podíl na úmrtnosti má také rakovina slinivky břišní, která se mezi pěti nejčastěji diagnostikovanými nenachází u žen ani u mužů.

Dělení a struktura zhoubných novotvarů mají své místo i v konceptech *cancer transition*. Gersten a Wilmoth (2002) a Gersten a Barbieri (2020) ve svých pracích nejvíce uvažují strukturu jednotlivých zhoubných novotvarů a snaží se ji uvést jako hlavní předmět změny jejich epidemiologické situace. Zhoubné novotvary dělí podle toho, jestli jsou výrazně způsobeny infekčními nemocemi (konkrétně sem řadí rakovinu žaludku, děložního čípku nebo jater) či naopak rizikovými faktory souvisejícími s životním stylem a prostředím (typicky například rakovina prsu, prostaty, plic, tlustého střeva a konečníku a další). Pes et al. (2017) používají velmi podobné dělení, akorát ještě dávají velký význam těm skupinám novotvarů, které se dají významně připisovat hormonálním rizikovým faktorům (např. rakovina prsu nebo prostaty), jež Gersten a Wilmoth (2002) a Gersten a Barbieri (2020) řadí do skupiny významně infekcemi nezpůsobených. Pinheiro et al. (2018) zase zmiňují různé konkrétní časté typy zhoubných novotvarů, na kterých ilustrují rozdílnosti mezi jednotlivými populacemi. Také se je snaží shrnout do nějakých širších skupin, a to podle dominantních rizikových faktorů, významně například

v případě tabáku. Oproti tomu Vaccarella a Bray (2020) se snaží popsat zjednodušeně rakovinu jako jednu chorobu a analogicky k tomu zobecnit i rizikové faktory, léčbu a další významné okolnosti.

2.3.3 Klasifikace zhoubných novotvarů

V aktuálně používané revizi mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10 (Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, dále jen ÚZIS, 2020a) mají novotvary kódy C00–D48, přičemž pro samotné zhoubné novotvary je rezervováno C00–C97. Pro novotvary *in situ*, tedy novotvary, které se zatím drží pouze na místě svého vzniku, ale mají potenciál se dále rozrůstat do těla (IMEDPUB, 2020), se používá kódování D00–D09. Speciální kategorií jsou ještě novotvary jejichž chování je nejisté nebo neznámé pod kódy D37–D48. Všechny tři tyto zmíněné skupiny jsou nadále tříděny typicky podle toho, kde jsou lokalizované, přičemž nejdetailnější je v tomto smyslu třídění v případě samotných zhoubných novotvarů.

Ještě detailnější a přesnější je třídění podle nadstavby MKN výlučně určené pro zhoubné novotvary – MKN-O. Tato klasifikace umožňuje lépe identifikovat velikost nádoru a jeho charakteristické znaky (WHO, Fritz et al., 2013). Dalším způsobem umožňujícím ještě přesnější určení je klasifikace TNM (UICC, 2020). Určuje nejen velikost a umístění nádoru, ale také zda jsou přítomny metastázy, tedy jestli se rakovina nekontrolovatelně šíří lidským tělem. TNM je důležitá z toho důvodu, že se na jejím základě dá jakákoliv rakovina rozdělit do různých fází, podle kterých je možno standardizovaně určit závažnost onemocnění a prognózu u konkrétního pacienta (NIH, 2015).

2.4 Rizikové faktory zhoubných novotvarů

Jak už bylo zmíněno, rizikové faktory jsou skutečnosti, které zvyšují šanci, že nastane mutace genů a následně vypukne onemocnění. Význam jednotlivých rizikových faktorů lze měřit pomocí populačního atributivního rizika, které měří podíl případů nemoci v populaci, které by ubyly, kdyby bylo riziko kompletně vymýceno (Ho et al., 2020). V zásadě je můžeme rozlišovat na dvě základní kategorie – faktory neovlivnitelné a faktory ovlivnitelné.

Faktory neovlivnitelné nelze cíleně změnit, patří sem například věk, pohlaví, etnicita či rasa nebo již zmíněná genetická či rodinná vrozenost (EdCan, 2020). Dědičné faktory by neměly mít pro tuto práci velký význam, protože můžeme předpokládat, že jejich prevalence v populaci není jednoduše ovlivnitelná. Těmto přirozeně rizikovým skupinám ale může být na základě objevení jejich predispozic věnována efektivnější preventivní péče (Turnbull, Sud a Houlston, 2018). Navíc se uvádí, že čistě díky dědičnosti vzniká jen 5–10 % případů zhoubných novotvarů (Anand et al., 2008).

Oproti tomu ovlivnitelné faktory se dají nějak změnit, některé jednoduše, jiné spíše složitě. Například se může snižovat nebo zcela vylučovat expozice vůči nim. Typicky můžeme mezi ovlivnitelné faktory řadit ty, které se týkají buď životního stylu jedince nebo prostředí, ve kterém žije (EdCan, 2020).

Často používaným nástrojem ve smyslu rizikových faktorů je klasifikace takzvaných karcinogenů, které se věnuje především Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (dále jen IARC), která na toto téma pravidelně publikuje monografie (IARC, 2020). Zde se jedná o podezřívání či přesné určování agentů (původců) přispívajících ke vzniku zhoubných novotvarů.

2.4.1 Věk jako rizikový faktor

Věk je zřejmě nejdůležitějším faktorem. Incidence rakoviny obvykle začíná narůstat až od období mladé dospělosti a stoupá až do nejvyšších věků, naprostá většina nemocných je starších 50 let (Cancer Research UK, dále jen CR UK, 2018). V případě nejvyšších věkových skupin opět nastává malý pokles, to ale může být částečně způsobeno i menší snahou o diagnostiku nemoci v případě již takto velmi starých jedinců (Pedersen et al., 2019). Tento pozitivní vztah mezi věkem a incidencí je však spíše výsledkem postupného kumulujícího se působení ostatních faktorů, které vede k postupnému narušování do té doby zdravých buněk (CR UK, 2018). Zvyšující se podíl staršího obyvatelstva, proces známý jako demografické stárnutí, zřejmě povede ke zvýšení celkové incidence zhoubných novotvarů v moderních evropských zemích, což je ilustrováno například prognózou vývoje v Maďarsku (Menyhárt, Gyórfy a Fekete, 2018).

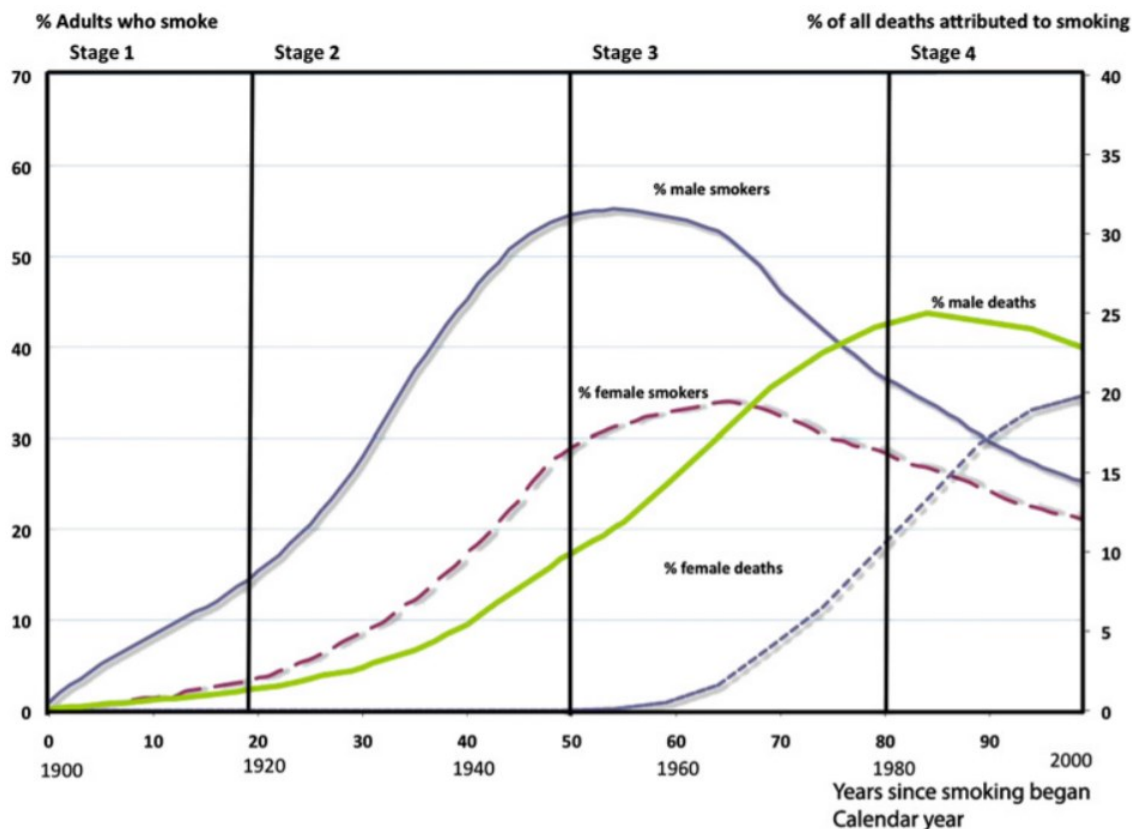
Tyto trendy odpovídají i různým teoriím či konceptům týkajících se jak epidemiologického přechodu, tak i *cancer transition*. Například Fries (1980) pozoruje trendy posouvání nemocnosti i úmrtnosti do stále vyšších věků, což je ale částečně dáno i zvyšováním významu zhoubných novotvarů vůči například kardiovaskulárním chorobám. Podobně uvažují i Olshansky a Ault (1986), kteří si všimají zvyšování věku úmrtí, a to i v souvislosti s nárůstem významu zhoubných novotvarů. Hlavním tématem těchto prací je ale hledání souvislostí mezi klesající úmrtností na kardiovaskulární choroby a úmrtností na další degenerativní či chronické nemoci. Navíc jde o práce již celkem neaktuální, neboť v této době ještě zdaleka nenastal pokles intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary (Gersten a Barbieri, 2020).

Vaccarella a Bray (2020) zmiňují důležitost demografického stárnutí pro zvyšování absolutních měr incidence v USA a upozorňují na zvyšující se náklady na zdravotnický systém s tím související. Podle nich budou řešit země, kde ještě demografické stárnutí naplno nenastalo, velký problém financování zdravotní péče, který bude ještě větší vzhledem k tomu, že nemusí jít vždy o vyspělé státy.

2.4.2 Rizikové faktory životního stylu a životního prostředí

Rizikové faktory týkající se životního stylu typicky odrážejí to, jak člověk žije a tráví svůj čas. Jsou často řešitelné změnou konkrétního rizikového chování nebo způsobu života. Mezi tyto faktory se řadí především nezdravý způsob stravování, nedostatek fyzické aktivity a pohybu, konzumace alkoholu, nadváha či obezita a kouření (Khan, Afaq a Mukhtar, 2010).

Obr. 1 – Fáze tabákové epidemie



Poznámky: Překlad použitých termínů:

% Adults who smoke – Podíl kuřáků na dospělé populaci (v %, podle pohlaví)

% of all deaths attributable to smoking – Podíl úmrtí způsobených kouřením na celkovém počtu úmrtí (v %, podle pohlaví)

Stage – Fáze

Years since smoking began – Počet let od začátku kouření

% male smokers – Podíl kuřáků mezi muži (v %)

% male deaths – Podíl úmrtí způsobených kouřením u mužů (v %)

% female smokers – Podíl kuřáček mezi ženami

% female deaths – Podíl úmrtí způsobených kouřením u žen (v %)

Calendar Year – Kalendářní rok

Zdroj: Thun et al. (2012) str. 97

Právě kouření je považováno za nejvýznamnější rizikový faktor (Ezzati et al., 2002), způsobuje skoro třetinu všech úmrtí na rakovinu, nejvýznamnější je v tomto významu rakovina plic (Stein a Colditz, 2004). Nebezpečným není pouze kouření, ale i další formy užívání tabáku (IARC, 2004). Vysoká prevalence užívání tabákových výrobků ve světové společnosti je označována jako tabáková epidemie, jejíž model představili Lopez, Collishaw a Piha (1994), kteří nadeřinovali celkem čtyři fáze. Díky tomuto fázování a díky analýze dlouhého časového období je velmi podobný konceptům epidemiologického, demografického i dalších přechodů (Defo, 2014). Lopez, Collishaw a Piha (1994) analyzují časový vývoj prevalence užívání tabáku i v souvislosti s úmrtností jím způsobenou, což je jistě ne nepodobné tomu, jak někteří autoři přistupují ke *cancer transition*, ti ale místo prevalence používají incidenci (např. Vaccarella a Bray, 2020). V jednotlivých fázích nejprve Lopez, Collishaw a Piha (1994) popisují (viz Obr. 1), jak s konzumací tabáku nejprve začínají muži, ženy se přidávají později a později je vývoj jejich prevalence zpožděný zhruba o 20 let. V těchto prvotních fázích ještě není vliv kouření na úmrtnost viditelný nebo je zanedbatelný, nicméně poté se začne tento vliv projevovat, což vede

i k začátku poklesu počtu kuřáků i kuřaček. Tím, že počet kuřaček začal narůstat později než počet kuřáků, dosáhnou muži na vrcholu vyšší úroveň prevalence než ženy. Zároveň ale také zažijí dříve vrchol podílu úmrtí způsobených kouřením, protože ten dosahuje u mužů při svém vrcholu stejné hodnoty jako podíl kuřáků se zhruba čtyřicetiletým zpožděním. Správnost a výpovědní hodnotu tohoto modelu obhajují zhruba 20 let po jeho vydání Thun et al. (2012), kteří tvrdí, že vyspělé země se v době vydání jejich článku nacházely ve stavu, kdy intenzita úmrtnosti způsobené kouřením u mužů klesala a u žen stoupala nebo dosahovala svého vrcholu.

Kouření je v případě prací na téma *cancer transition* často zmiňovaným rizikovým faktorem vedoucím ke zvyšování intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary. Je ale nutné brát v úvahu, že výsledná intenzita v daném roce zrcadlí prevalenci, která panovala o mnoho desetiletí dříve (viz např. Gersten a Wilmoth, 2020 nebo Pes et al., 2017). Zajímavý přístup také uplatňují Pinheiro et al. (2018) v případě žen, které imigrovaly do USA. Tvrdí, že změnou prostředí se zvyšuje jejich expozice vůči kouření, neboť jejich původním prostředím bylo kouření pouze výhradou mužů.

Mezi další významné rizikové faktory související s životním stylem patří ty související s výživou a pohybovou aktivitou. Nesprávné složení stravy může například výrazně zvyšovat riziko kolorektálního karcinomu. Nevhodná je potrava bohatá na červené maso (Pes et al., 2017), průmyslově zpracované masné výrobky či soli nebo naopak chudá na obsah vápníku či zeleniny a ovoce (Son et al., 2020). Nesprávně složená strava společně s nedostatkem pohybu může být i významným rizikovým faktorem rakoviny prsu u žen (Son et al., 2020) nebo u obou pohlaví velmi smrtelné rakoviny slinivky břišní (CR UK, 2017).

Autoři věnující se konceptu *cancer transition* často zmiňují tzv. *westernizaci* jídelních návyků u populací mimo severní Ameriku a západní Evropu, která se projevuje nástupem „západního“ způsobu stravování, který je dle nich pro zhoubné novotvary rizikovější než strava pro tyto oblasti původní. Toto pojetí zmiňují i například Pes et al. (2017) na příkladu Sardinie, Cheng et al. (2018) na příkladu čínského Wuhanu nebo Gersten a Wilmoth (2002) na příkladu Japonska. Nicméně Gersten a Barbieri (2020) vliv *westernizace* stravy u mnoha zemí, včetně Japonska, spíše odmítají.

Rizikové faktory životního stylu můžou být i unikátní pro některé zhoubné novotvary podle toho, které části těla postihují. Několik takových významných rizikových faktorů má rakovina prsu, která je u žen nejzastoupenější. Kromě faktorů běžných i pro jiné zhoubné novotvary, jako jsou například věk, rodinná historie, nadváha či obezita nebo konzumace alkoholu, má rakovina prsu ještě dva jinde se nevyskytující rizikové faktory (Harvard Health Publishing, 2011).

Prvním je hustota tkáně na prsou. Čím je hustší, tím je riziko vyšší. Druhým je expozice vůči významnému ženskému pohlavnímu hormonu estrogeneru, jehož produkce je omezována například díky rození dětí (Harvard Health Publishing, 2011). Ženy, které mají první dítě až po dosažení 35 let, jsou v signifikantně vyšším riziku (Crawford a Alder, 2019). Ženské tělo produkuje estrogen od první menstruace až do začátku menopauzy. Z toho vyplývá, že čím dříve má žena svou první menstruaci a čím později u ní dojde k menopauze, tím větší je její riziko rakoviny prsu (Crawford a Alder, 2019). Rizikově také ve vztahu k tomuto typu zhoubného novotvaru působí hormonální antikoncepce nebo postmenopauzální hormonální terapie, které produkci estrogeneru zvyšují (Harvard Health Publishing, 2011). Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro rakovinu prsu je sice pohlaví, nicméně i muži mohou ojediněle trpět tímto onemocněním (Harvard Health

Publishing, 2011). U mužů jsou hormonální faktory také podezřívány jako rizikový faktor, a to u rakoviny prostaty, důkazy pro to ale nejsou zcela jednoznačné a dostatečně prozkoumané (Gann, 2002).

Důležitost demografických změn v důsledku socioekonomického vývoje, jakožto například i menší počet rodičích se dětí nebo zvyšující se průměrný věk matky při narození dítěte prvního pořadí, zmiňují například Gersten a Wilmoth (2002). Cheng et al. (2018) uvádějí prakticky všechny možné rizikové faktory rakoviny prsu, včetně těch výše zmiňovaných hormonálních. Zdůrazňují i roli čínské politiky jednoho dítěte, díky které může být pokles úrovně plodnosti brán jako svým způsobem rizikový faktor životního prostředí, protože nevychází z rozhodnutí jednotlivců o svém životním stylu. Pes et al. (2017) zase vymezují speciální kategorii zhoubných novotvarů majících významné hormonální rizikové faktory.

Mezi rizikové faktory životního prostředí se řadí ty faktory, které se týkají prostředí, ve kterém se člověk vyskytuje. To nemusí být jen v případě dlouhodobého výskytu, ale i při opakující se krátké expozici, čehož příkladem je radiace (Lewandowska et al., 2019). Nešťastným paradoxem je, že radiace se užívá jako jedna z metod léčby zhoubných novotvarů. Úspěšná léčba jednoho zhoubného novotvaru potom může zvýšit pravděpodobnost rozvoje jiného nebo navrácení původního (Cuellar Cuellar et al., 2020). U jiných se jedná o riziko až při chronické expozici, například u ultrafialového záření (dále jen UV záření), které zvyšuje riziko zhoubných novotvarů kůže (Lewandowska et al., 2019). Intenzita UV záření je rovněž příkladem toho, jak se může prevalence jednotlivých environmentálních rizik lišit podle geografické polohy. UV záření totiž mnohem intenzivněji působí na jižní polokouli, což se projevuje mimo jiné i na velmi vysoké incidenci zhoubných novotvarů kůže v Austrálii (Slevin, 2014). Dále mezi environmentální rizika řadíme například znečištění vzduchu nebo i různé látky používané v domácnosti nebo v zemědělství (Lewandowska et al., 2019).

Expozice vůči environmentálním rizikovým faktorům může být i nepřímým důsledkem špatného socioekonomického postavení, což může ilustrovat například umístění bydlení pro nízkopříjmové skupiny obyvatelstva v oblastech s vyššími exhalacemi výfukových plynů (Chakraborty, Collins, Grineski, 2017). Gersten a Barbieri (2020) tvrdí, že zlepšování životních podmínek výrazně přispělo k poklesu úmrtnosti na zhoubné novotvary infekčního původu.

2.4.3 Infekční rizikové faktory

Velký význam je také dáván infekčním agentům, které mohou zhoubné novotvary způsobovat. Gersten a Barbieri (2020), stejně jako Gersten a Wilmoth (2002) označují za důležité infekční agenty způsobující zhoubné novotvary především žloutenky typu B a C, *Helicobacter pylori* (dále jen *H. pylori*) a lidský papilomavirus (dále jen jako HPV). Mezi zhoubné novotvary způsobované infekčními agenty řadí Gersten a Wilmoth (2002) rakovinu žaludku (způsobuje *H. pylori*), rakovinu děložního čípku (způsobuje HPV) a rakovinu jater (způsobují žloutenky typu B a C). Gersten a Barbieri (2020) volí stejné druhy zhoubných novotvarů. Nicméně existují samozřejmě i další zhoubné novotvary významně způsobené infekcemi, například řitního otvoru nebo nosohltanu (Plummer et al., 2016).

Plummer et al. (2016) odhadují, že infekční původ mělo v roce 2012 celkem 2,2 milionu nových případů rakoviny, což bylo zhruba 15,4 % ze všech zhoubných novotvarů. V Evropě to ale bylo pouze 7,2 %, v severní Americe dokonce jen 4 %. Největší měrou je, z často se vyskytujících zhoubných novotvarů, infekčními agenty způsobena rakovina děložního čípku, protože je u ní HPV jediným rizikovým faktorem (Chrysostomou, 2018). HPV je druhou nejčastější infekcí způsobující rakovinu (660 tis. nových případů ročně), nejvýznamnější je v tomto ohledu ale *H. pylori* způsobující ročně zhruba 770 tis. nových případů (Plummer et al., 2016). Infekční onemocnění podílející se na vývoji zhoubných novotvarů zpravidla musí působit na organismus dlouhodobě a jsou tedy spíše chronického charakteru, případně jde o agenty s možností častých reinfekcí (Franceschi et al., 2017). Dlouhodobé, často kumulativní, působení je ostatně považováno za esenciální pro rozvoj onemocnění u rizikových faktorů zhoubných novotvarů obecně (CR UK, 2018).

Je otázka, zda tyto faktory považovat za ovlivnitelné či neovlivnitelné, protože některým z nich (HPV a hepatitida typu B) lze významně zamezit očkováním nebo zlepšením životní úrovně a vyspělosti společnosti (Gersten a Wilmoth, 2002; Bulterys, Brotherton, Chen, 2017). Například očkováním proti především sexuální aktivitou přenosnému HPV lze zcela zamezit výskytu rakoviny děložního čípku (Chrysostomou, 2018). Zlepšováním životní úrovně se zase snižuje prevalence *H. pylori* v populaci, a tím dochází ke snižování incidence rakoviny žaludku. Za infekci zde totiž můžou díky snadné přenosnosti této bakterie mezi lidmi především špatné hygienické podmínky a návyky působící v kombinaci s vysokou hustotou zalidnění a velkým počtem dětí v domácnostech, což je dnes především realita těch socioekonomicky nejhůře situovaných skupin ve spíše méně vyspělých státech (Franceschi et al., 2017). Oproti tomu hepatitida typu B nebo C má vysoký výskyt i v některých velmi rozvinutých zemích, typicky ve východní Asii, kde je v některých oblastech endemicky rozšířena, například v Japonsku hepatitida typu C (Gersten a Wilmoth, 2002). Hepatitida typu C je způsobena například transfuzí krve, akupunkturou nebo užíváním drog nitrožilně a její prevalence ve světové populaci je zhruba 3%. (Franceschi et al., 2017; Gersten a Wilmoth, 2002). U hepatitidy typu B je v oblastech endemického výskytu (hlavně již zmiňované oblasti na východu Asie) spíše typický přenos z matky na dítě, v ostatních oblastech jsou příčiny podobné jako u typu C. Její prevalence ve světové populaci je cca 5% (Franceschi, et al., 2017).

Infekční rizikové faktory jsou důležité spíše v méně vyspělých zemích (Plummer et al., 2016), ve vyspělých zemích už byly dávno vytlačeny ostatními typy nádorových onemocnění. V těch nejvyspělejších západoevropských či severoevropských zemích už nejpozději v 60. letech minulého století začaly převažovat zhoubné novotvary jiného než infekčního původu. Gersten a Barbieri (2020) moment, kdy zhoubné novotvary způsobené infekčními rizikovými faktory začnou mít menší podíl na celkové úmrtnosti, označují jako moment *cancer transition*.

2.4.4 Rizikové faktory v konceptech epidemiologického vývoje a cancer transition

Rizikové faktory a jejich popis či analýza jsou velmi často důležitou součástí konceptů věnujících se epidemiologickému přechodu či obecně konceptů věnujících se změně epidemiologické situace. Už Omranův (1971) proslulý koncept epidemiologického přechodu se věnuje určitým agentům a vlivům ovlivňujícím celkovou epidemiologickou situaci. Základem pro jeho koncept je právě posun od vlivu infekčních nemocí, které bychom mohli označit jako výsledky v minulosti často neovlivnitelných faktorů, k nemocem degenerativním, které jsou spíše způsobeny těmi faktory, které se označují jako ovlivnitelné, jako je třeba životní styl. Je ale nutné si uvědomit, že i infekční nemoci byly často způsobeny i ovlivnitelnými faktory, proto není tento posun tak jednoznačný. Ostatně i to, že se epidemiologická situace v průběhu minulých dvou století zlepšila, bylo podle Omrana dominantně způsobeno společenskými a zdravotnickými pokroky, což značí, že mnoho těchto infekčních nemocí by nemělo být úplně neovlivnitelných. Nicméně je třeba přiznat, že zdravotnické pokroky, například očkování, se zaměřují na eliminaci nemocí, jejichž nakažlivost je spíše neovlivnitelná, a kterých by se lidstvo jiným způsobem, než očkovaním, nezbavilo.

Pro zhoubné novotvary infekčního původu je také Omranův (1971) koncept důležitý z toho důvodu, že infekční nemoci a infekce obecně jsou pro ně důležitým rizikovým faktorem. Z toho důvodu by se dalo předpokládat, že význam těchto zhoubných novotvarů minimálně v průběhu prvních (původních) třech fází Omranova epidemiologického přechodu klesal. K poklesu významu ovlivnitelných faktorů především týkajících se životního stylu, který je dominantní v třetí fázi přechodu, může dojít podle Omrana (1998) v nově vymezené čtvrté fázi. Ani to ale podle něj nezabrání tomu, že v poslední páté fázi už bude těžké zaznamenat výrazný pokrok a nemocnost bude na svém vrcholu s výrazným zastoupením právě zhoubných novotvarů, kterým zde věnuje poměrně velký význam.

Podobný trend již před Omranem (1998) zmiňují Olshansky a Ault (1986), kteří popisují v tehdy nejvyspělejších státech posun úmrtnosti do stále vyšších věků nad rámec původních Omranových (1971) předpokladů. Zmiňují zlepšování v oblasti chronických nemocí, a to hlavně těch kardiovaskulárních, především v důsledku snižování expozice k jejich ovlivnitelným faktorům. Posunem úmrtnosti do vyššího věku ale docházelo ke zvyšování nejvýznamnějšího neovlivnitelného faktoru, kterým je právě věk. Zvyšující se riziko podle věku ale je výsledkem spíše kumulativních faktorů (CR UK, 2018), které buňky postupně ničí. Toto kumulativní poškození je dáno jak neovlivnitelnými, tak ale i ovlivnitelnými faktory. Z toho důvodu můžeme podle tohoto konceptu (Olshansky a Ault, 1986) očekávat, že úmrtnost na zhoubné novotvary se bude také přesouvat do stále vyšších věků, a to právě díky poklesu významu ovlivnitelných faktorů, a tedy zpomalení jejich kumulace vedoucí k rozvoji rakoviny. Autoři konceptu také na rozdíl od Omrana (1998), nepředpokládají změnu ve struktuře příčin úmrtí, spíše změnu v struktuře věkové. I z toho důvodu nelze jednoznačně podle tohoto konceptu předpokládat změny v celkové úmrtnosti na zhoubné novotvary, a jejich struktuře podle příčin.

2.4.5 Socioekonomická vyspělost jako rizikový faktor?

Socioekonomická vyspělost je častým tématem, který je dáván do vztahu s rizikovými faktory (nejen) zhoubných novotvarů. Rozdíl je nejčastěji v tom, jestli socioekonomická vyspělost ovlivňuje nemocnost a úmrtnost pozitivně či negativně. Pozitivní ovlivnění je nejčastěji zmiňováno v souvislosti s infekčními agenty, což víceméně odpovídá Omranovu (1971) původnímu konceptu. Toto ovlivnění zmiňují prakticky všichni relevantní autoři, nejvýrazněji Gersten a Wilmoth (2002) a návazně Gersten a Barbieri (2020).

Výraznější diskuze nastává u zhoubných novotvarů, které jsou způsobené jinými než infekčními příčinami. Časté je tvrzení, že společenský a ekonomický vývoj vede k vyšší expozici rizikovými faktory, a to především v případě méně rozvinutých států či regionů (Pes et al., 2017 či Cheng et al., 2018) nebo při přestěhování z méně rozvinutého na více rozvinuté území (Pinheiro et al., 2018). Často je v případě těchto regionů hovořeno o tzv. *westernizaci* (Pes et al., 2017; Cheng et al., 2018), tedy přijímání chování typického pro nejvyspělejší země, související např. s více rizikovými stravovacími návyky, jako je zvýšený příjem červeného masa nebo průmyslově zpracovaných potravin (Pes et al., 2017 či Cheng et al., 2018), omezením fyzických aktivit (např. Gersten a Barbieri, 2020) nebo s nárůstem prevalence kouření u určitých skupin, podle Pinheiro et al. 2018 v případě žen, u kterých je to dáno změnou sociálního prostředí. U žen je také významnou změnou zvyšující riziko rakoviny prsu také odkládání rodičovství (Cheng et al., 2018).

Nicméně navyšování těchto a podobných rizikových faktorů nelze především v historickém kontextu vnímat jen jako důsledek procesu *westernizace* jen kvůli tomu, že si jím poprvé prošly nejvyspělejší státy západního světa. Některá rizika v méně vyspělých státech jsou důsledkem jednání nezávislého na trendech západní společnosti. Příkladem může být například politika jednoho dítěte v případě Číny, která výrazně navyšuje expozici rizikovým faktorům rakoviny prsu (Cheng et al., 2018). Nárůst prevalence rakoviny plic v Japonsku zase Gersten a Wilmoth (2002), přičítají tomu, že v době 2. sv. války byl nedostatek tabáku omezující prevalenci kouření. Ten byl logicky následován nárůstem expozice tomuto rizikovému faktoru, jakmile byly cigarety zase běžně sehnatelným zbožím. Gersten a Barbieri (2020) také upozorňují, že například u stravovacích návyků v severovýchodních zemích nejsou vlivy *westernizace* prokazatelné a Francie společně s Japonskem dokonce těmto vlivům úspěšně odolávají. I z toho vyplývá, že nárůst expozice vůči neinfekčním rizikovým faktorům zhoubných novotvarů nelze zjednodušeně vysvětlovat procesem *westernizace*, ale jde o komplikovaněji podmíněný proces, jež má mnoho různých determinantů a působících vlivů.

Nárůst ale podle Gerstena a Barbieri (2020) netrvá věčně a postupně začne s vyspělostí docházet i ke snižování expozice vůči některým rizikovým faktorům, například u nejvyspělejších zemí může narůstat fyzická aktivita v populaci. Výrazným trendem je také omezování prevalence kouření, což zmiňují nejen Gersten a Barbieri (2020), ale i Vaccarella a Bray (2020) nebo Pes et al. (2017), kteří to přičítají především úspěšným kampaním proti kouření. Je důležité zmínit, že tyto tendence v některých případech odporují vybraným konceptům epidemiologického vývoje, které příliš neočekávají nebo nezdůrazňují, že by se pozitivní změna udávala díky snižování expozice rizikových faktorů. Například Fries (1980) přičítá pokrok především zdravotnickému

systemu a jeho zlepšování. Zmiňuje ale nepřímou, že i v souvislosti s odvrátitelnými rizikovými faktory by mohlo dojít k nějakému posunu. Ovlivnitelné rizikové faktory nezmiňují Olshansky a Ault (1986), kteří se věnují především tomu, kolika let by se mohl člověk dožít, což bylo v období 70. a 80. let minulého století poměrně častým tématem. Omran (1971) ve svém původním článku ještě nezmiňuje předpoklad podobného vývoje, v návazném díle (1998) ale zmiňuje, že v západních zemích ve čtvrté fázi epidemiologického přechodu dojde k poklesu rizikového chování – např. kouření, konzumace nezdravé stravy a nedostatku pohybu, což může vést k poklesu významu některých typů rakoviny. Podobně jako na svých výsledcích ilustrují Vaccarella a Bray (2020) ale předpokládal, že incidence těchto chorob bude nadále narůstat a bude tedy nadále docházet k nárůstu nemocnosti.

2.5 Prevence zhoubných novotvarů

Vzhledem k tomu, že zhoubné novotvary mají často odvrátitelné příčiny (rizikové faktory), lze jejich výskyt a průběh zmírňovat prevencí. Navíc čím dříve je nemoc zachycena, tím lépe je poté léčitelná. Běžně je rozlišováno mezi primární a sekundární prevencí (Masarykův onkologický ústav, dále jen MOÚ, 2020a a 2020b). Primární prevence je směřována tak, aby zamezovala vzniku onemocnění. U zhoubných novotvarů nikdy nemůže fungovat stoprocentně, protože dosud není znám kompletní mechanismus jejich vzniku a nejsou vyvinuta opatření, která by byla dostatečně účinná. Proto k ní dochází především prostřednictvím snižování expozice rizikovým faktorům. Sekundární prevence je zaměřena na včasné odhalování onemocnění, aby mohlo docházet k jeho efektivnímu a včasnému léčení. Dále se ještě uvádí terciární prevence, kterou je monitoring již vyléčených nebo bezpříznakových pacientů a předcházení navrácení onemocnění. Nicméně i samotná léčba se může řadit do této kategorie (MOÚ, 2020b; dos Santos Silva, 1999).

2.5.1 Primární prevence rizikových faktorů životního stylu a životního prostředí

U primární prevence je vždy důležitý její přínos na omezení výskytu onemocnění, a to jak v relativním, tak i absolutním měřítku. Je pro ni vždy důležité identifikovat, jak moc se expozice daného rizikového faktoru, na nějž se vztahuje prevence, podílí na vzniku nemoci (dos Santos Silva, 1999). Její významnou součástí je vzdělávání, které má za cíl edukovat společnost o rizikových faktorech a možnostech vedení zdravého životního stylu (MOÚ, 2020a). Ze stejného důvodu se veřejný sektor snaží podporovat aktivity, které populaci umožní tento zdravý životní styl vykonávat.

Jednou z nejdůležitějších součástí primární prevence rakoviny je kontrola tabáku. Drope, Douglas a Carter (2017) do ní zahrnují ochranu kuřáků před expozicí tabákovému kouří, zvyšování cen tabákových výrobků, vzdělávací a preventivní programy, programy podporující zanechání kouření, omezení prodeje a reklamy či dokonce nabourávání či tvoření sociálních norem tak, aby kouření nebylo společensky příznivě vnímáno. Případ tabáku ukazuje na důležitost koordinované prevence zahrnující mnoho navzájem se doplňujících opatření (WHO, 2007). Důležitost prevence v oblasti tabáku je široce akcentována v pracích věnujících se *cancer transition* a často je popisována jako jeden z hlavních faktorů pozitivních změn v intenzitě

úmrtnosti (např. Pes et al., 2017; Vaccarella a Bray, 2020 nebo Gersten a Barbieri, 2020). Často je ale také kontrola tabáku zmiňována jako potřebná pro další zlepšování (Gersten a Wilmoth, 2002 či Pinheiro et al., 2018).

Dále je důležitá prevence neaktivního životního stylu a obezity. Satija a Hu (2017) mezi ni řadí několik různých přístupů. Časté jsou legislativní přístupy používané k redukci expozice rizikovým faktorům spojeným s nezdravým životním stylem, a to například na straně ceny nebo dostupnosti. Tato opatření jsou hojně využívána v případě alkoholu, který je často více zdaněn a je omezen jeho prodej ku příkladu na vyhrazená prodejní místa v určitý vymezený čas a jen pro určitou skupinu obyvatel, obvykle jen pro dospělé (WHO, 2007). Další nezdravé potraviny také mohou být daňově nebo jinak znevýhodněny, což by mělo na druhou stranu být vyváženo zvýhodněním těch zdravích prospěšných (Beck et al., 2010). Může být kontrolována kvalita potravin a látek, aby jejich špatná kvalita či složení nepřispívaly k rozvoji zhoubných novotvarů (WHO, 2007), a to zejména se zaměřením na kojeneckou a dětskou výživu (Beck et al., 2010). Regulováno může být také stravování v zařízeních institucionální péče o děti či výuka tělesné výchovy a obecně podpora sportu ve školách (WHO, 2007). Úspěchy preventivních strategií a inovací týkajících se výživy a skladování potravin zmiňují Gersten a Wilmoth (2002) v případě rakoviny žaludku, kde velký pokrok vidí například v rozšíření chladírenské techniky, díky níž nemusí být některé potraviny konzervovány v soli, jejíž vyšší příjem je jedním z rizikových faktorů. Také ale považují za důležité programy propagující zdravou výživu, které byly paradoxně zaváděny kvůli redukci úmrtnosti na kardiovaskulární choroby. V případě rakoviny prsu ale efekt prevence nevidí a za jeden z důvodů nárůstu úmrtnosti vidí zvyšující se příjem tuků ve stravě.

Aktivní životní styl může zase být ovlivňován tím, v jak vytvořeném prostředí žijeme, což se týká především obytných čtvrtí a oblastí (WHO, 2007). Příkladem může být stavba cyklostezek podporující aktivní trávení času např. při cestě do práce (MOÚ, 2020a) nebo zajištění dostatečné dostupnosti parků a zelených ploch ve městech (Beck et al., 2010). V neposlední řadě to mohou být vzdělávací a osvětové programy, jakožto i sdílení informací o výživě a aktivním trávení času (Satija a Hu, 2017). Podle WHO (2007) je důležitá propagace zdravého životního stylu, aktivního trávení času a také zdravého stravování. Nutnost prevence v tomto smyslu zmiňují především Pes et al. (2017), Gersten a Wilmoth (2002) nebo Gersten a Barbieri (2020), kteří zmiňují výživové faktory a nedostatek pohybu jako jedny z hlavních determinantů nárůstu intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary.

Další součástí primární prevence je prevence zaměřená na omezení expozice vůči environmentálním rizikovým faktorům (WHO, 2007). Ta se liší podle toho, jakou a jak velkou součástí životního prostředí člověka zahrnuje, což je dáno tím, kde dochází k expozici k těmto rizikovým faktorům. Příkladem rizikového faktoru, který působí prakticky všude, i když ne všude stejně intenzivně (Slevin, 2014), je UV záření. Jako prevence UV záření se uvádí zakrývání těla, používání ochranných krémů a omezování pobytu na přímém slunci, což jsou způsoby ochrany, které nelze přímo nařídit, ale musí v nich být spíše veřejnost vzdělávána (WHO, 2007). Další způsoby prevence se týkají jen určitých míst, přičemž významnou roli zde hrají pracoviště. Na nich se prevence v užším pojetí věnuje redukci expozice environmentálním karcinogenům, což jsou většinou nějaké škodlivé chemické látky vznikající ve výrobě (Allweiss et al., 2014), v širším pojetí jde o snahu chránit zaměstnance i před jinými rizikovými faktory, například

prostřednictvím omezení nabídky nezdravých potravin nebo zákazů kouření (Nahmias et al., 2016). U radiace a chemických karcinogenních látek je prevence prováděna i pomocí monitoringu (Katsouyanni, 2013) a stanovení maximálních koncentrací látek (limitů) v prostředí, přičemž tyto koncentrace jsou zvláště určovány pro pracoviště (WHO, 2007; VÚBP, 2021).

Některé zhoubné novotvary mohou mít poměrně unikátní rizikové faktory, a tedy i unikátní metody primární prevence. Mezi takové významně zastoupené zhoubné novotvary patří především ty, které napadají dominantně jenom jedno pohlaví. U žen je vysoce zastoupena rakovina prsu (Harvard Health Publishing, 2011). Zde je primární prevence založena mimo jiné na redukcii expozice vůči estrogeneru, čehož lze docílit například používáním jiné než hormonální antikoncepce nebo nepodstupováním hormonální terapie, především té postmenopauzální (Crawford a Alder, 2019). Kojení alespoň do šesti měsíců věku dítěte také může risk významně snižovat (Mohammad Mousa Alqaisiya, 2014). Rakovině prsu se dá předcházet i správnou konfigurací fyzického prostředí tak, aby bylo možné v něm bezpečně a pohodlně kojit (Beck et al., 2010). Více je ale u rakoviny prsu zmiňována sekundární prevence – screening (viz např. Cheng et al. 2018 nebo Gersten a Barbieri, 2020).

2.5.2 Prevence infekčních příčin zhoubných novotvarů

Samostatnou kapitolu tvoří prevence zhoubných novotvarů způsobených infekčními agenty. Jedním z nejdůležitějších preventivních opatření je vakcinace, a to především v případě hepatitidy typu B a HPV, která je bezpečnou a dostupnou ochranou proti jinak velmi rozšířeným typům zhoubných novotvarů (Bulterys, Brotherton a Chen, 2017). Proočkování celé populace proti HPV by vedlo k vymýcení rakoviny děložního čípku a k značnému omezení několika dalších zhoubných novotvarů, pro které je tato infekce taktéž rizikovým faktorem (Plummer et al., 2016). Toto očkování je ale k dispozici teprve od roku 2006 (Bulterys, Brotherton a Chen, 2017).

Nicméně výše zmínění autoři uvádějí i důležitost správného fungování zdravotnictví související s dodržováním sterilního a bezpečného prostředí, a to především v případě krevních transfuzí, které jsou rizikem díky hepatitidě typu B a C (Franceschi et al., 2017). Prevence v případě nejvíce zastoupené infekční příčiny *H. pylori* je stále velmi aktuálním problémem, neboť podle Franceschi et al. (2017) není dosud přesně objasněno, jaké intervence jsou nejúčinnější, a jakou měrou tato infekce přispívá k rozvoji zhoubných novotvarů. Častou možností je léčba antibiotiky a monitoring prevalence v populaci. Yucel (2014) poukazuje na důležitost prevence mezi prvním a druhým rokem života, a to především v souvislosti s mytím rukou a dodržováním hygienických standardů v domácnostech. Také zmiňuje důležitost udržování životní úrovně (například ve formě kvalitní sanitace) a vzdělávání obzvláště matek, které by mělo vést k tomu, aby v populaci byly důkladně dodržovány hygienické návyky. Stejně jako Bulterys, Brotherton a Chen (2017), i Franceschi et al. (2017) mluví o důležitosti vakcinace. Je podle nich ale důležité také infekce včas odhalovat a následně efektivně léčit.

Důležitost prevence infekčních rizikových faktorů z především historického hlediska zohledňují zejména Gersten a Wilmoth (2002), a v návaznosti na to i Gersten a Barbieri (2020), kteří označují za hlavní hybatele především společenský a zdravotnický pokrok zejména v souvislosti se zvyšováním životní úrovně a očkováním. Shodně jako Bulterys, Brotherton

a Chen (2017) jmenují právě očkování proti hepatitidě typu B a HPV jako velmi důležitý pokrok vedoucí k aktuálně probíhajícímu poklesu významu zhoubných novotvarů způsobených infekčními agenty, a to konkrétně rakoviny jater (hepatitida typu B) a rakoviny děložního čípku (HPV). Zlepšení v oblasti rakoviny žaludku připisují Gersten a Barbieri (2020) především snižující se prevalenci *H. pylori*, která je způsobena hlavně zlepšováním životních podmínek (např. lepší sanitace, čistší voda, kvalita a čerstvost jídla). Gersten a Wilmoth (2002) v případě *H. pylori* stejně jako Yucel (2014) zdůrazňují důležitost prevence v rané fázi života, proto poukazují na silné kohortní vlivy projevující se na současné situaci. V případě HPV poukazují Gersten a Wilmoth (2002) na důležitost chráněného pohlavního styku, jelikož jde o pohlavně přenosnou infekci.

2.5.3 Sekundární prevence a screening

Sekundární prevence se již nesnaží nemoci zabránit, ale odhalit ji v takové fázi, aby byla ještě možná její efektivní léčba. Jejich součástí jsou podle MOÚ (2020a) především pravidelné návštěvy lékaře ve formě preventivních prohlídek nebo specializovaná vyšetření na odhalování zhoubných novotvarů – tzv. screening. Screening se typicky týká chronických onemocnění, a je to vyšetření, které má zachytit onemocnění ještě před tím, než existují jeho první příznaky (Forrest, 2020).

Tento typ vyšetření ale může být (dle dos Santos Silva, 1999) efektivně použit pouze pro některé typy zhoubných novotvarů, a to z několika důvodů. Prvním je, že by mělo jít o jednoduchou a finančně dostupnou metodu, aby mohla být použitelná v rámci co možná nejširší rizikové populace. S tím se pojí také skutečnost, že nemoc je významná a pravděpodobnost jejího odhalení je taková, že se jí vyplatí odhalovat. Také musí jít o zhoubný novotvar, který je možno odhalit v rané asymptomatické fázi a jeho rozvoj je možné účinně zbrzdit nebo zastavit dalšími zdravotnickými intervencemi. Prognóza pacienta při včasném odhalení nemoci musí být příznivější než prognóza pacienta, u něž je nemoc odhalena až při symptomatické fázi. Screeningový test by dále měl být poměrně spolehlivý tak, aby nevykazoval příliš falešně pozitivních nebo falešně negativních výsledků. Falešně negativní výsledky jsou výsledky, které neodhalí nemoc, i když ve skutečnosti je v těle přítomna a nedojde tedy k odhalení, jež je důvodem samotné existence screeningů. Falešně pozitivní výsledky zase chorobu mylně diagnostikují a pacient musí zbytečně podstupovat náročnou léčbu, která má často výrazné vedlejší účinky a celkově je pro člověka velmi vyčerpávající. Screening a jeho smysl tedy musí být důkladně prozkoumán a zváženy všechny jeho výhody a nevýhody.

2.5.4 Screeningové programy podle jednotlivých zhoubných novotvarů

Z výše uvedených důvodů jsou běžně dostupné screeningové programy pouze u některých široce rozšířených typů zhoubných novotvarů, a i tyto již zavedené programy jsou nepřetržitě předmětem další evaluace, zda se ve stávající podobě vyplatí nebo je vhodné je nahradit jinými typy testování (Adami, Kalager a Bretthauer, 2020). Nejčastěji jde o zhoubné novotvary prsu, děložního čípku, tlustého střeva a prostaty (Forrest, 2020).

Důležitost včasné detekce pro úspěšnou terapii nemocí obecně byla uznávána již v polovině 19. století, přičemž u rakoviny byla poprvé zmíněna až na začátku 20. století, přičemž v této době byly screeningové metody používány pouze na základě individuálních názorů odborníků a lékařů. Už v této době ale bylo zřejmé, že tyto metody mohou minimálně prodloužit dobu přežití pacientů (Jatoi et al., 2019).

Jedním z prvních významných programů, u nějž byla prokázána vysoká účinnost, je screening k prevenci karcinomu děložního čípku pomocí PAP testu, který byl v ekonomicky nejvyspělejších zemích světa široce zaváděn už v 60. letech, nicméně jeho účinnost byla potvrzena až v 80. letech (Adami, Kalager a Bretthauer, 2020; Jatoi et al., 2019).

Dalším významným zhoubným novotvarem, jež začal být široce testován pomocí tzv. mamografie je karcinom prsu (Jatoi et al., 2019). Mamografie je radiologické vyšetření, které má za cíl na prsu zachytit abnormální tkáň, jež by mohly být formou zhoubného novotvaru. Je prováděno pomocí rentgenu, jehož snímky jsou nadále zkoumány (De Vine, 2019). I navzdory četným pochybnostem o jeho reálné přínosnosti (Adami, Kalager a Bretthauer, 2020) je vyšetření mamografem spíše považováno jako užitečné, předmětem diskuze je ale především věk vyšetřovaných žen a frekvence vyšetření (Jatoi et al., 2019). V evropském prostředí byl nicméně přínos tohoto screeningu dokázán, liší se ale podle jednotlivých studií v rámci evropských regionů, například ve východní Evropě zcela chybí dostatečně kvalitní studie, což je ale dáno i teprve nedávným uvedením těchto programů v některých zemích tohoto regionu (Zielonke et al., 2020).

Pro karcinom tlustého střeva bylo v průběhu minulého století vyvinuto několik různých typů screeningu – FOBT nebo v současnosti i FIT testy, sigmoideoskopie nebo kolonoskopie (Jatoi et al., 2019). Testy FOBT nebo FIT se snaží zachytit ve stolici krev, respektive její významnou součást, hemoglobin. Jsou poměrně jednoduché a masově využitelné, ale nejsou příliš přesné, což vede k nutnosti je provádět velmi často (Mousavinezhad et al., 2016). Sigmoideoskopie je vyšetření konečníku a koncové části střev pomocí subtilní osvětlené trubice, které má, podobně jako mamografie u prsou, odhalit abnormální tkáň (Boone, 2019). Kolonoskopie zase spočívá v podobné prohlídce tlustého střeva, přičemž se jedná o poměrně přesné vyšetření (Green, 2019). Kolonoskopie je také obvykle používána pro ověření testů FOBT nebo FIT, a to i díky jejich relativně vysoké nepřesnosti (Mousavinezhad et al., 2016).

V případě rakoviny prostaty se jako první screeningová metoda objevil PSA test, který měří hodnotu prostatického specifického antigenu (zkratka PSA), nicméně podle Jatoi et al. (2019) se efektivita zatím prokázala pouze u již symptomatických případů, což není pro screening příliš příznivá skutečnost. Jeho uvedení navíc bylo značně předčasné. Většina klinických studií ukázala spíše jen velmi mírné nebo žádné zlepšení, obecně není vliv screeningu na intenzitu úmrtnosti na rakovinu prostaty prokázán (Adami, Kalager a Bretthauer, 2020).

Jatoi et al. (2019) uvádí ještě několik příkladů screeningových programů, které se neukázaly jako efektivní. Mezi ně řadí například programy zaměřené na neuroblastom (tumor objevující se nejčastěji u dětí do 5 let věku), nádory štítné žlázy a rakoviny dutiny ústní. Naopak mezi možné slibné budoucí efektivní programy řadí ty zaměřené na rakovinu jater nebo na zhoubné novotvary hlavy a krku.

Rovněž nebyl prokázán vliv screeningu zaměřeného na rakovinu kůže, který sestává z vyšetření znamének, pih a pigmentových skvrn. Jeho hlavní výhodou spočívá i v tom, že je možný uskutečnit i samotným pacientem (NIH, 2020b). Mezi další vyšetření, která mohou preventivně vykonávat sami potencionální pacienti, ale není u nich prokázáno snížení pravděpodobnosti úmrtí, patří vyšetření prsou nebo varlat, která mají za cíl na nich odhalit neobvyklé změny tkáně, jež by mohly teoreticky být zhoubným novotvarem (CR UK, 2020).

2.5.5 Screening a cancer transition

Screening je velmi často zmiňován jako jeden z možných faktorů vedoucích ke snížení úmrtnosti na zhoubné novotvary, nicméně ne vždy je autory tento vliv popisován jako významný. Gersten a Wilmoth (2002) jsou si například nejisti s tím, jaký efekt má screeningový program týkající se rakoviny žaludku a vliv na zlepšení připisují spíše zlepšování životních podmínek. Naopak schopnost včasného odhalení považují za velmi důležitý pro zlepšení úmrtnostních poměrů v případě rakoviny děložního čípku. Efektivitu screeningu v případě rakoviny děložního čípku potvrzují i Gersten a Barbieri (2020), zmiňují i zvyšující se význam screeningu rakoviny prsu. Stejně jako Adami, Kalager a Bretthauer (2020) nebo Jatoi et al. (2019) jsou rovněž skeptičtí v případě vztahu PSA testu a úmrtnosti na rakovinu prostaty. Pinheiro et al. (2018) uvádí, že i přes nedostatky v dostupnosti zdravotní péče oproti majoritní populaci mají mexické imigrantky v USA nižší riziko úmrtí na rakovinu děložního čípku, než kdyby zůstaly v Mexiku, a to i díky existenci screeningových programů. Také pochybují o účinnosti PSA testů jako screeningové metody rakoviny prostaty, ale to i díky nekvalitním datům na mexické straně. Cheng et al. (2018) uplatňují trochu jiný pohled a snaží nárůstem participace ve screeningu rakoviny prsu interpretovat nejen změny v úmrtnosti, ale i změny v incidenci. Možný pokrok způsobený screeningovými programy zvažují rovněž i Pes et al. (2017) nebo Vaccarella a Bray (2020), nicméně své domněnky nijak dále nespecifikují.

Celkově rozhodně nemůžeme tvrdit, že by práce věnující se *cancer transition* zmiňovaly screening jako hlavního hybatele změny v úmrtnosti na zhoubné novotvary. Můžeme ovšem tvrdit, že je to dle nich jeden z nejvýznamnějších faktorů.

2.6 Léčba a léčitelnost zhoubných novotvarů

Jednotlivé zhoubné novotvary se mezi sebou liší mimo jiné i tím, jak moc jsou léčitelné. Úspěšnost konkrétních typů léčby je obvykle závislá na tom, jestli dojde k odhalení nádoru v počátečních fázích jeho rozvoje, protože léčba metastatické rakoviny už není prakticky možná (Wang et al., 2019). I když jsou některé zhoubné novotvary vyléčitelné, je stále možné, že se nemoc po vyléčení navrátí. Proto je i po vyléčení nutná prevence (dos Santos Silva, 1999).

Kvůli možnosti návratu nemoci je také používán ukazatel pětileté míry přežití, který určuje, jaký podíl pacientů zůstane naživu pět let po diagnostikování nemoci (Wang et al., 2019; dos Santos Silva, 1999). Nicméně mohou se používat i jiné intervaly (dos Santos Silva, 1999; CR UK, 2021). Dalším často používaným, ale ne zcela vhodným ukazatelem, je poměr úmrtnosti na

incidenci. U něj je problémem jednak nestabilita evidence dat za incidenci a úmrtnost, tak i časový rozdíl mezi odhalením onemocnění a úmrtím (Ellis et al., 2019).

Léčba nemusí být vedena jen za účelem úplného vyléčení a zachránění života pacienta. Pokud už není příliš vysoká naděje na jeho uzdravení nebo je jeho stav vážný, nastává čas tzv. paliativní péče, která se snaží snížit jeho bolest a nepohodlí, a umožnit mu v rámci možností dobrou kvalitu života a nesoustředí se na cílené léčení nemoci samotné. Tato péče zahrnuje například psychologickou a emocionální podporu i s přesahem na pacientovo blízké (NIH, 2017).

2.6.1 Léčitelnost zhoubných novotvarů

Léčitelnost jednotlivých typů rakoviny se velmi liší (CR UK, 2021). Mezi poměrně dobře léčitelné zhoubné novotvary můžeme například považovat ty, pro které jsou vytvořeny fungující a efektivní screeningové programy, jelikož léčitelnost a možnost včasného odhalení jsou některými z podmínek jejich zavádění (dos Santos Silva, 1999). Z často se vyskytujících zhoubných novotvarů je nejméně léčitelná rakovina slinivky břišní (CR UK, 2021), mezi další významné hůře léčitelné se řadí zhoubné novotvary plic, jater, jícnu nebo žaludku (Wang et al., 2019). Na opačné straně zase stojí rakovina varlat, která je téměř vždy úspěšně léčitelná (CR UK, 2021), další poměrně dobře léčitelné zhoubné novotvary jsou melanomy, nádory štítné žlázy nebo rakovina prsu či prostaty (Wang et al., 2019). Současné pokroky v léčitelnosti u běžnějších zhoubných novotvarů se podle Wanga et al. (2019) týkají především rakoviny prsu nebo plic. Také spíše platí, že zhoubné novotvary jsou lépe léčitelné u lidí pod 40 let a u lidí žijících mimo sociálně deprivované oblasti (CR UK, 2021). Při pohledu na strukturu nejhůře léčitelných zhoubných novotvarů si nelze nevšimnout, že mezi ně patří typy rakoviny, u nichž je silným rizikovým faktorem kouření či jiné ovlivnitelné faktory životního stylu – typicky rakovina plic, slinivky břišní nebo také částečně rakovina jater (Ezzati, et al. 2002). Rakovina plic a rakovina slinivky břišní přitom patří mezi pět nejvýznamnějších zhoubných novotvarů z pohledu úmrtnosti v roce 2020 v EU, přičemž rakovina plic je dokonce na prvním místě žebříčku (EU, 2020).

To jen podtrhuje význam, který je obecně přikládán úspěšné prevenci kouření zmiňovaný napříč různými autory (např. Pes et al., 2017; Gersten a Barbieri, 2020 nebo Vaccarella a Bray, 2020). Patří mezi ně ale významně i ty zhoubné novotvary, které Gersten a Wilmoth (2002) označují za dominantně způsobené infekčními faktory – zhoubné novotvary žaludku či opět jater. Význam zhoubných novotvarů dominantně způsobených infekčními faktory přitom ve vyspělých zemích klesá (Gersten a Wilmoth, 2002; Gersten a Barbieri, 2020). V EU žádný z těchto zhoubných novotvarů nepatří mezi pět nejčastějších typů (EU, 2020). Oproti tomu relativně dobře léčitelná rakovina prsu je nejčastějším zhoubným novotvarem u žen (EU, 2020), navíc v současné době u ní dochází k pokrokům v léčbě (Wang et al., 2019). Je tedy možné předpokládat, že pokles intenzity úmrtnosti, který není doprovázen poklesem intenzity incidence, jenž zmiňují Vaccarella a Bray (2020), může být částečně dán také proměnou struktury jednotlivých typů rakoviny směrem k těm typům, které jsou lépe léčitelné, a to především na úkor poklesu některých zhoubných novotvarů výrazně přičítaných kouření nebo infekčním rizikovým faktorům.

2.6.2 Léčebné metody

Existuje mnoho rozličných léčebných metod pro zhoubné novotvary. Wang et al. (2019) mezi ty nejběžnější řadí chirurgické operace, chemoterapii, radioterapii, cílenou terapii a imunoterapii. Výběr správných metod léčby je závislý na typu zhoubného novotvaru, jeho umístění a fázi onemocnění (Rehman a Abbas, 2018).

Konvenčním a zároveň velmi užitečným způsobem léčby bez výrazného poškození okolních tkání je chirurgické odstranění nádoru nebo jeho části, přičemž může být prováděno nejen skalpelem, ale i jinými metodami, například pomocí mrazu nebo laseru (NIH, 2015b). Rozsah operace se liší podle rozvoje nemoci, v případě raných fází může dojít ke kompletnímu odstranění a zamezení dalšího vývoje onemocnění, v případě pokročilejší fáze může operace sloužit pouze k utišení bolesti a zamezení nepohodlí způsobeného tlakem, který nádor může vyvíjet (Rehman a Abbas, 2018). Nejefektivnější je pro nádory, které jsou snadno lokalizovatelné a nacházejí se pouze na jednom místě, přičemž obvykle se tato metoda doplňuje ještě dalšími (NIH, 2015b).

Chemoterapie spočívá v používání specializovaných léků k zahubení rakovinných buněk a podobně jako chirurgické odstranění je použitelná jak pro vyléčení či zastavení nemoci, tak i jen pro utišení bolesti pacienta (NIH, 2015c). Těchto léků je poměrně velké množství a liší se účinky a způsoby podávání (Rehman a Abbas, 2018).

Podobně se používá i radioterapie, jež spočívá v radioaktivním ozařování zasažených míst (NIH, 2015d).

Imunoterapie se snaží cíleně působit na sílu imunitní reakce, která může brzdit rozvoj rakovinných buněk. Jedná se o terapii, která je silně cílená na procesy karcinogeneze, nicméně se ještě nepoužívá tak běžně jako chemoterapie a radioterapie (NIH, 2015e).

Na procesy karcinogeneze primárně cílí tzv cílená terapie, cílicí na programování rakovinných buněk, jejich růstu a dělení. Tento způsob se často překrývá a doplňuje s imunoterapií (NIH, 2015f).

Dále existuje ještě několik různých možností léčby, za zmínku stojí například hormonální terapie nebo užití kmenových buněk, které je prozatím experimentálního charakteru (Rehman a Abbas, 2018).

2.6.3 Pokroky v léčbě

Prakticky všechny běžně používané metody léčby zhoubných novotvarů mají své vedlejší účinky. Velmi silné jsou v případě chemoterapie a radioterapie, kde dochází k poškození i u zdravých buněk. Chemoterapie rovněž narušuje imunitní systém pacienta, který je poté více náchylný na infekční onemocnění, nicméně zde také závisí na konkrétním použitém přípravku (Rehman a Abbas, 2018). Navíc v případě radioterapie nastává i riziko rozvoje dalších zhoubných novotvarů, protože radiace je jedním z jejich významných rizikových faktorů (Lewandowska et al., 2019). Problémem je i bolest a nepohodlí, a to i v případě chirurgického odstranění (NIH, 2015b).

Oproti tomu nové metody léčby jako například hormonální, imunitní nebo cílená terapie nemají závažné vedlejší faktory a jako podpora konvenčních metod léčby můžou významně

snižovat riziko návratu nemoci (Rehman a Abbas, 2018). Zdravotní péče je ale často poskytována neefektivně, což neznamená škody jen finančního, ale zdravotního charakteru. Ke snížení úmrtnosti na zhoubné novotvary by tedy pomohly i pokroky v efektivitě poskytování zdravotní péče, které by nevedly jen k efektivnímu výběru vhodné terapie pro konkrétní pacienty, ale také by se mohly ušetřené finanční prostředky investovat například do nových inovativních léčebných postupů (Wait et al., 2017). Je ale nutné zmínit, že vývoj nových a vylepšování stávajících způsobů a metod léčby zhoubných novotvarů v posledních letech zažívá ve smyslu efektivitě významné pokroky, například i v souvislosti s pokroky při práci s daty a jejich využitím (Pucci, Martinelli a Ciofani, 2019).

Pokroky v léčbě jsou velmi často zmiňovány autory konceptů epidemiologického vývoje. Již Omran (1971) zmiňuje pokrok ve zdravotnictví jako zásadní hybatel úbytku úmrtnosti na infekční nemoci v případě zemí, které do procesu epidemiologického přechodu nastoupily až později. V případě vyspělých evropských zemí uvažuje spíše vliv společenských změn souvisejících s životní úrovní, například ve formě hygieny či výživy. Podobně argumentují Gersten a Wilmoth (2002) v případě zhoubných novotvarů s dominantně infekčním původem, míru ovlivnění zlepšením v léčebných metodách rozlišují podle různých hlavních typů zhoubných novotvarů. Navíc je důležité si uvědomit, že svou studii uskutečňují na příkladu Japonska, které si epidemiologickým přechodem prošlo o něco později než například nejvyspělejší země západní a severní Evropy, tudíž zde byl v porovnání s nimi pokles úmrtnosti na infekční choroby více způsoben zlepšováním zdravotnického systému než celkovým společenským pokrokem (Omran, 1971).

Omran (1998), ale tvrdí že s postupem času jsou tyto pokroky způsobené zdravotnictvím čím dál tím nákladnější, což stejně v případě zhoubných novotvarů uvádějí Vaccarella a Bray (2020). Navíc tvrdí (stejně jako Pes et al., 2017), že na vyšší zatížení zdravotnických systémů mohou mít vliv i demografické změny, a to konkrétně demografické stárnutí populace projevující se nárůstem podílu populace, u které se zhoubné novotvary nejčastěji objevují. Důležitost přístupu ke kvalitnímu zdravotnickému systému zmiňují i Pinheiro et al. (2018), a to ve vztahu rozdílu mezi vyspělým a méně vyspělým územím. Gersten a Barbieri (2020) zmiňují pokroky v léčbě společně se schopností včasného odhalení, jako jeden z hlavních faktorů poklesu úmrtnosti na zhoubné novotvary. V některých případech dokonce jako hlavní faktor, například u rakoviny prostaty, v kontrastu se spíše neprokázaným vlivem screeningu pomocí PSA testu. U hepatitidy C, jakožto jednoho z hlavních rizikových faktorů rakoviny jater, poukazují na dostupnost efektivní antivirální léčby, která je dle nich důkazem toho, že i v případě infekčních příčin zhoubných novotvarů lze ještě pořád dosáhnout poklesu i v nejvyspělejších zemích.

2.7 Shrnutí poznatků

Vybrané koncepty *cancer transition* nahlíží na problematiku epidemiologického vývoje různými pohledy, které se ale v některých ohledech odlišují. Často se snaží navazovat na již prezentované koncepty věnující se epidemiologickému vývoji, například na teorii epidemiologického přechodu a její rozšíření. Jejich společným znakem je především snaha podchytit epidemiologický vývoj zhoubných novotvarů v určitém časovém období (nebo v rámci

pohybu mezi odlišnými prostředími) a případně i nastítnit i možný budoucí vývoj. Většinou se tyto práce věnují zhoubným novotvarům jako skupině, je ale možné narazit i na přístup věnující se pouze jednomu specifickému zhoubnému novotvaru.

Vývoj je zkoumán typicky pomocí ukazatelů incidence nebo úmrtnosti, přičemž můžou být jejich hodnoty vzájemně porovnávány tak jako to činí například Vaccarella a Bray (2020). Oproti tomu Gersten a Barbieri (2020) nebo Gersten a Wilmoth (2002) používají porovnání intenzity úmrtnosti mezi jednotlivými typy zhoubných novotvarů. Pokud je ve zkoumaných pracích porovnáváno více území, zpravidla jsou používány ukazatele standardizované.

Autoři se nadále snaží výsledky diskutovat s dalšími skutečnostmi, které můžeme považovat za významné aspekty epidemiologie zhoubných novotvarů. Velký důraz je obvykle kladen na rizikové faktory, tedy skutečnosti, které napomáhají ke vzniku onemocnění. Z těch jsou nejvíce diskutovány především faktory ovlivnitelné určitou formou prevence. Nejčastěji jde o infekční agenty, faktory životního stylu nebo faktory životního prostředí. Nejvýznamněji na nich staví Gersten a Barberi (2020) a Gersten a Wilmoth (2002), kteří popisují pokles intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary většinou způsobené infekčními rizikovými faktory v kontrastu s nárůstem intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary spíše způsobené jinými faktory, například životního stylu. Napříč pracemi dochází ke shodě, že jedním z vůbec nejvýznamnějších rizikových faktorů je kouření. Jeho prevenci prostřednictvím kampaní proti kouření považují za jeden z výrazných úspěchů vedoucím k poklesu nebo omezení nárůstu intenzity úmrtnosti ve vyspělejších zemích.

Dalšími důležitými zmiňovanými způsoby prevence jsou očkování proti vybraným infekčním agentům a v případě některých zhoubných novotvarů vyšetření určená ke včasné detekci označované jako screening. Jeho úspěšnost a užitečnost je ale v případě některých vyšetření spíše sporná. Navíc pro některé velmi smrtelné a časté typy zhoubných novotvarů není screening vůbec dostupný. Pokud dojde ke včasné diagnóze nemoci, nastává čas na léčbu, která se také pořád v čase vyvíjí, její vývoj ale není autory věnujícími se *cancer transition* příliš konkrétně zmiňován, je schován spíše za obecným zmiňováním socioekonomického pokroku. Mezi významné trendy v této oblasti patří především zvyšování efektivity a vyšší cílení léčebného procesu tak, aby byly minimalizovány vedlejší účinky, které jsou mnohdy zbytečně závažné.

Každopádně se všichni autoři těchto prací snaží problém popisovat komplexně a neuchylují se pouze k popisu konkrétností, což odpovídá komplexnosti, kterou se problematika zhoubných novotvarů vyznačuje. Nabízí logicky obhájené argumenty opřené o kvalitní datovou základnu, které se na problematiku dívají vždy z trochu jiného úhlu. Praktická část nicméně vychází především ze dvou nejvýznamnějších prezentovaných přístupů. Prvním je konceptualizace zmiňující pokles intenzity úmrtnosti v kontrastu s nárůstem intenzity incidence (Vacarella a Bray, 2020). Druhým je přístup zmiňující přechod ze zhoubných novotvarů způsobených infekčními agenty k nádorovým onemocněním způsobeným ostatními rizikovými faktory (Gersten a Wilmoth, 2002; Gersten a Barbieri, 2020).

Kapitola 3

Praktická část

3.1 Cíle a výzkumné otázky

Hlavním cílem praktické části je na základě dat za vybrané evropské státy ilustrovat vybrané aspekty konceptualizace *cancer transition* a zároveň ověřit, jestli a jak je pro ně tento koncept relevantní. Pro tento účel byly inspirací tři nejucelenější práce věnující se *cancer transition*, které se snaží na problematiku nahlížet nejvíce komplexně (Vaccarella a Bray, 2020; Gersten a Wilmoth, 2002 a Gersten a Barbieri, 2020). Prvním rozměrem tohoto cíle je porovnat v čase vývoj intenzity incidence a úmrtnosti, tak jako je to učiněno v první zmíněné práci na příkladu USA. Druhým rozměrem je poté porovnat, jak se vyvíjí vybrané typy zhoubných novotvarů, a to v kontextu toho, zda jsou výrazně způsobené infekčními rizikovými faktory či ne, což je pro změnu inspirováno dvěma zbylými výše zmíněnými pracemi. Zde jsou mezi zhoubné novotvary infekčního původu řazeny rakovina děložního čípku a rakovina žaludku. Do druhé skupiny jsou vybrány rakovina plic, prsu, prostaty, slinivky břišní a tlustého střeva a konečníku. Třetím rozměrem je porovnat vývoj v socioekonomicky a geograficky rozdílných evropských státech, a to především v kontrastu mezi nejvyspělejšími státy západní a severní Evropy a státy východní Evropy, ve kterých v minulosti docházelo k zaostávání v epidemiologickém vývoji, a to především v případě kardiovaskulárních onemocnění (Vallin a Meslé, 2004).

Cílem je především kombinovat dva nejvýznamnější pohledy (Vaccarella a Bray, 2020 oproti Gersten a Wilmoth, 2002 a Gersten a Barbieri, 2020) na problematiku vývoje epidemiologické situace zhoubných novotvarů. Cílem naopak není nijak empiricky proces *cancer transition* vysvětlovat pomocí různých proměnných, o což se ani zde nejvíce citovaní autoři nesnaží. Snahou je naopak posoudit, zda a kde je v Evropě jejich konceptualizace vývoje epidemiologické situace zhoubných novotvarů relevantní a nastínit další možné směry výzkumu.

Analogicky k tomu jsou formulovány výzkumné otázky. Hlavní výzkumnou otázkou je tedy, jak se vyvíjela epidemiologická situace vybraných populací ve vztahu ke zhoubným novotvarům, a jak tento vývoj můžeme interpretovat pomocí zmíněných konceptů *cancer transition*, a tedy jestli se na ně dá nějaké z těchto zobecnění používat. Dílčími otázkami potom je, jak se vyvíjely intenzity incidence a úmrtnosti buď v případě zhoubných novotvarů jako takových nebo jejich vybraných typů. U vývoje je přitom nutné brát v potaz jak dimenzi intenzity, tak i časování. Také

je otázkou, zda byl vývoj zmiňovaných ukazatelů mezi vybranými státy diferenciován, a zda v případě Česka jako zástupce východní Evropy docházelo k zaostávání vývoje.

Stěžejní hypotézou celé práce je, že epidemiologický vývoj zhoubných novotvarů, konkrétně vývoj standardizovaných měr incidence a úmrtnosti, bude možné interpretovat pomocí nastíněných významných konceptů *cancer transition* a bude splňovat trendy jimi nastíněné.

Základní hypotézou týkající se evropských států je, že budou díky své odlišné vyspělosti nebo kulturnímu kontextu v jiné fázi vývoje a budou vykazovat odlišné hodnoty. Nejvyspělejší západní země by měly být v tomto konceptu nejdále i ve vývoji *cancer transition*. Měly by dříve vykazovat pokles intenzity úmrtnosti na zhoubné novotvary, a to i v případě těch, které nejsou dominantně způsobeny infekčními rizikovými faktory. Zároveň by zde úroveň úmrtnosti měla být na nižší úrovni. Zhoubné novotvary přičítané dominantně infekčním agentům by především u těch nejvíce vyspělých zemí měly mít už ustáleně malý význam, což by se mělo projevit nejen v jejich nízké intenzitě úmrtnosti, ale také incidence. Pro všechny zhoubné novotvary ale můžeme předpokládat, že celková intenzita incidence bude navzdory klesající intenzitě úmrtnosti spíše narůstat.

3.2 Metodika

Základem pro praktickou část je porovnání trendů incidence a úmrtnosti v čase ve čtyřech vybraných státech. Tyto státy byly vybrány především s ohledem na to, aby každá ze čtyř pomyslných geografických částí Evropy byla nějak zastoupena. Rozdělení Evropy na regiony je ale problematické, může se často lišit. V této práci jde ale především o to, zastoupit regiony, které jsou různé ve své demografické situaci a demografickém vývoji, stejně tak jako ve vývoji socioekonomickém. Interpretaci mají usnadnit charakteristiky států vztahující se ke zhoubným novotvarům, které jsou nejdříve nastíněny.

3.2.1 Výběr zkoumaných států

Jako první se zcela jistě nabízí srovnání v minulosti socialistických států východní Evropy a zbytku Evropy, dvou skupin států s v minulosti rozdílným politickým a ekonomickým řízením a rozdílným vývojem. Mezi těmito dvěma částmi Evropy podle Meslé a Vallina (2002) docházelo zhruba mezi roky 1965–1995 k divergenci týkající se úmrtnosti na kardiovaskulární choroby. V zemích tehdejšího kapitalistického *Západu* se situace postupně a výrazně zlepšovala, zatímco v socialistické východní Evropě docházelo ke stagnaci nebo dokonce zhoršujícímu trendu, především v případě mužů. Podobné trendy se daly podle nich vysledovat i u zhoubných novotvarů, i když v menší míře. Proto je v této práci zahrnut zástupce zemí dříve socialistické východní Evropy, a to konkrétně Česko, které po konci socialismu zažilo velký socioekonomický pokrok a k pokroku docházelo i v případě úmrtnosti, jejíž standardizovaná míra výrazně poklesla (Daňková et al., 2010).

Další rozdělení je dané spíše geograficky, ve kterém je snaha zahrnout země západní, severní a jižní Evropy. Země severní a západní Evropy jsou si velmi podobné především vysokou socioekonomickou vyspělostí, kterou dobře ilustruje vysoká hodnota indexu lidského rozvoje

(dále jen HDI), oproti tomu jižní Evropa je na tom o něco hůře (Bubico a Dijkstra, 2011). I z toho důvodu bylo vybráno Irsko za západní Evropu a Norsko za severní, což jsou dvě nejlépe hodnocené země celosvětově (UNDP, 2020). Nicméně u Irska je nitně zmínit jeho značně specifický vývoj, jelikož v něm došlo k výraznému zaostávání v kontextu demografického přechodu a rysy ukončení tohoto procesu zde byly přítomné až ke konci 20. století (Coleman, 1992). I v případě úmrtnosti docházelo k výrazné konvergenci směrem ke stavu běžnému pro státy EU (Eighan et al., 2020). Oproti tomu jižní Evropa je typická vyspělostí v jedné ze součástí indexu – naději dožití narození, která v případě Itálie a Španělska dosahovala v roce 2019 83,4 let. O něco lépe na tom bylo v rámci Evropy jen Švýcarsko, které je ale geograficky velmi špatně uchopitelné a dalo by se přiřadit spíše do střední Evropy. Nicméně pro velké země jižní Evropy obecně chybí ucelené onkologické registry monitorující incidenci zhoubných novotvarů na úrovni jednotlivých států, tedy na úrovni, za kterou jsou běžně publikována i úmrtí. Proto byla vybrána Malta, která tato data publikuje, a zároveň splňuje charakteristiky jižní Evropy, především vysokou hodnotu naděje dožití. Nevýhodou Malty je její velmi malá populační velikost, která může vést k výkyvům v prezentovaných trendech. Hodnoty těchto ukazatelů a další charakteristiky jsou uvedeny v Tab. 3 na str. 45.

Dostupnost dat, která se mezi jednotlivými evropskými zeměmi výrazně liší, a to i v rámci jednotlivých konkrétních regionů, byla poměrně důležitým kritériem výběru sledovaných zemí. Nejhorší dostupnost dat je v rámci států jižní Evropy, kde žádný stát nemá kompletní data z onkologických registrů publikovaná v rámci zdrojové databáze. Oproti tomu norský onkologický registr je jedním z nejstarších svého druhu (Cancer Registry of Norway, 2020), proto bylo také Norsko zahrnuto mezi vybrané státy jako zástupce severní Evropy. Jedinou jeho praktickou nevýhodou je skutečnost, že není členem EU. Nicméně s EU je provázáno, jelikož patří mezi státy Evropského sdružení volného obchodu a je zahrnuto i ve statistických databázích EUROSTAT (2021).

3.2.2 Výběr časového období

Dostupnost dat k incidenci je i hlavním kritériem pro zvolení analyzovaného časového období. To je vymezeno roky 1960–2017, přičemž ne všechna data jsou pro všechny země dostupná pro celé období. Cílem je pokrýt co nejdelší období alespoň u těch zemí, kde je to možné. Od roku 1960 jsou dostupná data za obyvatelstvo jednotlivých zemí v databázi EUROSTAT (s výjimkou Malty, kde až od roku 1977, přičemž za roky 1983 a 1982 také nejdou ukazatele vypočítat), proto je zvolen jako počáteční, nicméně od této doby jsou k dispozici pouze data za incidenci pro Norsko a úmrtnost pro Norsko a Irsko. Rok 2012 je potom posledním rokem dostupnosti všech dat pro všechny státy, nicméně statistiky úmrtnosti jsou k dispozici i dále v závislosti na jednotlivých státech. V Tab. 1 je uvedeno, za jaké období jsou u jednotlivých států počítány jednotlivé ukazatele. Toto poměrně široce zvolené období by mělo především v případě nejvyspělejších evropských zemí zahrnovat časový bod, kdy podle Gerstena a Barbieri (2020) i úmrtnost na zhoubné novotvary způsobené neinfekčními faktory začne klesat. I podle Vaccarelly a Braye (2019) by se dal podobný pokles očekávat, a to v případě úmrtnosti na zhoubné novotvary celkově.

Kostrou praktické části je jednoduché porovnání trendů incidence a úmrtnosti na zhoubné novotvary pomocí jejich standardizovaných měř. Inspirací pro použití této metodiky je publikace Vaccarelli a Braye (2019), která tímto způsobem vysvětluje *cancer transition* v rámci USA. Pozornost je věnována ale i jednotlivým významným typům zhoubných novotvarů. V tomto ohledu jsou použity důležité typy zhoubných novotvarů způsobené životním stylem, infekcí či hormonálními vlivy, a to po vzoru toho, jak téma uchopují Gersten a Barbieri (2020), Gersten a Wilmoth (2002) a v neposlední řadě také Pes et al. (2017).

Proto byly vybrány **rakovina prostaty** (podle MKN–10 kód C-61), **prsu** (C-50), **tlustého střeva a konečníku** (C-18–C-21), **slinivky břišní** (C-25) a **plíc** (C-33–C-34) jako zástupci v Evropě často se vyskytujících a na úmrtnosti se významně podílejících zhoubných novotvarů (EU, 2020). Jde o zhoubné novotvary způsobené především buď hormonálními nebo obecně neinfekčními rizikovými faktory. K porovnání byly přidány ještě **rakovina žaludku** (C-16) a **rakovina děložního čípku** (C-53) jako typičtí zástupci zhoubných novotvarů, které jsou dominantně způsobeny infekčními rizikovými faktory (Plummer et al., 2016; Gersten a Wilmoth, 2002; Gersten a Barbieri, 2020).

Tab. 1 – Časové rozmezí výpočtu standardizovaných ukazatelů u vybraných států

Ukazatel	Česko	Irsko	Malta*	Norsko
standardizovaná míra úmrtnosti, celkem zhoubné novotvary	1986–2017	1960–2015	1977–2015	1960–2016
standardizovaná míra úmrtnosti, vybrané zhoubné novotvary	1986–2017	1960–2015	1977–2015**	1960–2016
standardizovaná míra incidence, celkem zhoubné novotvary	1988–2012	1994–2012	1993–2012	1960–2012
standardizovaná míra incidence, vybrané zhoubné novotvary	1988–2012	1994–2012	1993–2012	1960–2012

Poznámky: * – nedostupné za roky 1982 a 1983, ** – u kolorektálního karcinomu a rakoviny slinivky břišní nedostupné pro rok 1977

Zdroje dat: EUROSTAT (2021), IARC (2018), IARC (2019)

3.2.3 Výpočet standardizovaných měř a použitá data

Míry nejsou stahovány již standardizované, i když jsou takto ke stažení dostupné. Místo toho jsou standardizované míry vypočítány. Důvodem k tomu je snaha o co největší porovnatelnost standardizovaných měř incidence se standardizovanými měřami úmrtnosti. Proto je ke standardizaci použit tzv skandinávský populační standard, který byl vytvořen v 60. letech minulého století především pro potřeby porovnání nejvyspělejších zemí západní Evropy (Ahmad et al., 2001). Tento populační standard stanovuje procentuální podíly jednotlivých standardních věkových skupin na celkovém populačním standardu (viz Tab. 2). Standardizované míry jsou následně vyhlazeny pomocí klouzavého průměru ze tří po sobě jdoucích hodnot tak, aby byl více zřetelný vývojový trend a aby vývojové křivky nevykazovaly tak výrazné náhodné výkyvy. Hodnoty pro okrajové roky, kde nelze průměr vypočítat, jsou ponechány nezměněné. Podobnou funkci nabízí i online datový prohlížeč databáze *Cancer Incidence in Five Continents Time Trends* (IARC, 2018), ze které tato práce čerpá.

Tab. 2 – Použitý populační standard (Evropský standard)

Věková skupina	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Podíl na obyv. (%)	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	5	4	3	2	1	1

Zdroj: Ahmad et al. (2001)

Standartním zdrojem dat u prací věnujících se epidemiologii rakoviny jsou registry rakoviny neboli onkologické registry. Jsou to specializované informační systémy registrující jednotlivé případy onkologických onemocnění. Dále poskytují data a statistické přehledy týkající se této problematiky, které mohou být následně využity pro další účely, například legislativní či plánovací (SEER, 2020; ÚZIS, 2020b). Pro účely monitorování zdraví v populaci se používají konkrétně populační onkologické registry, které se snaží zaregistrovat výskyt zhoubných novotvarů v celé definované populaci, nejčastěji na úrovni státu nebo jiného přesně definovaného území. Oproti běžné evidenci demografických údajů poskytují lepší datovou základnu, obsahují navíc především data k nemocnosti (dos Santos Silva, 1999).

Zdrojem dat k incidenci rakoviny pro tuto práci je publikace *Cancer incidence in Five continents time trends* vydávaná IARC (2018), která spadá pod Světovou zdravotnickou organizaci (dále jen WHO). Cílem této publikace je poskytnout co největší pokrytí světa daty o incidenci rakoviny. Celkem jsou v něm uložena data za 124 populací z 108 onkologických registrů. Problémem může být nepřesná srovnatelnost v čase způsobená změnami v kódování nebo v registraci, nicméně autoři databáze poukazují na to, že problémem by měla být interpretace spíše v případě rozdílů mezi jednotlivými typy nacházejícím se v rámci jedné specifické části těla, ne v případě struktury podle hlavních typů členěných podle části těla. Větším problémem je nedostupnost ucelených dat pro nejvýznamnější evropské země, proto jsou v této práci použity spíše menší státy, za které jsou data dostupná, a to ještě za různé časové intervaly.

Data k úmrtnosti jsou o poznání dostupnější, protože nevycházejí z registrů, ale jsou součástí běžné evidence zemřelých. Jako zdroj pro tuto práci byla zvolena *Cancer Mortality Database*, která vychází pod WHO a zahrnuje velké množství dat pro všechny dostupné země světa s kompletní datovou základnou. Poskytuje věkově specifické počty úmrtí na jednotlivé příčiny z řad zhoubných novotvarů k výpočtu standardizovaných měr úmrtnosti, které jsou v databázi také publikované. Stejně jako v případě datového zdroje pro nemocnost, i zde je problém s horší časovou porovnatelností z důvodu změn klasifikace v čase, ale také v rozdílech v praxi registrace v jednotlivých státech, ve kterých byly jednotlivé klasifikace zaváděny v rozdílnou dobu a rozdílným tempem. Vydavatelé databáze tedy doporučují opatrnou interpretaci těchto dat. Například Janssen a Kunst (2004) ale tvrdí na příkladu několika zemí severní a západní Evropy, že rozdíly v úmrtnosti způsobené jednotlivými revizemi nejsou u jednotlivých významných kategorií zhoubných novotvarů příliš výrazné. Výraznější rozdíly nalézají u dalších typů rakoviny a například u infekčních chorob. Z toho důvodu by neměl být problém při použití dat na úrovni nejčastějších rakovinných příčin a na úrovni zhoubných novotvarů celkově. Nicméně například Schmidlin et al. (2013) na příkladu Švýcarska nalézají některé poměrně výrazné rozdíly v několika významných kategoriích zhoubných novotvarů, a to v případě úmrtí osob ve věku 85 a více let. Je tedy potřebné, aby i data v této práci byla interpretována s rozvahou.

Vzhledem k tomu, že jsou v této práci vypočítávány standardizované míry, byla také potřeba použít data o počtu obyvatel ve věkovém členění za jednotlivé země. Protože se jedná o Evropu, došlo k využití dat agentury EUROSTAT (2021), která shromažďuje data za jednotlivé evropské státy. Ze stažených počtů obyvatel členěných do pětiletých věkových skupin vztažených vždy k počátku roku (1. lednu) je následně prostým aritmetickým průměrem vypočítán střední stav k 1. červenci roku, pro který je standardizovaná míra počítána.

3.3 Charakteristika vybraných států

Jak už bylo zmíněno v kapitole věnující se metodice, byly do této práce zvoleny země z různých regionů Evropy, které mají rozdílnou úroveň vyspělosti v určitých oblastech. Na jedné straně jde o relativně zaostalou oblast dříve socialistické východní Evropy zastoupenou Českem, na druhou stranu o země ostatních regionů, které se vyvíjely delší dobu v demokratickém kapitalistickém prostředí. Dalším rozměrem je, jak již bylo také zmíněno, velmi dobré zdraví populace ve státech jižní Evropy, kde se lidé dožívají nejvyšších věků v rámci kontinentu. Pes et al. (2017) toto zdraví například uvádějí do souvislosti se stravováním, středomořská dieta je obecně považována za velmi zdravou. Země severní Evropy se zase vyznačují velmi vyspělým sociálním systémem a všeobecně velmi dostupnou zdravotní péčí pro všechny obyvatele bez rozdílu.

K měření vyspělosti nebo vyvinutosti společnosti a aspektů tohoto stavu se využívají různé ukazatele. Státy byly prvotně vybírány i podle jednoho z nejdůležitějších těchto ukazatelů, a to HDI. Jeho nevýhodou, podobně jako i u jiných komplexních ukazatelů, je, že se skládá pouze z několika podřízených ukazatelů (UNDP, 2020) a nejde podle něj do detailu zhodnotit určité aspekty, které by byly pro toto téma mohly být důležité, mezi něž patří například expozice populace ke kouření nebo jiným rizikovým chováním nebo čistota životního prostředí. Tyto skutečnosti mohou poměrně silně ovlivňovat nemocnost, protože jsou často i rizikovými faktory vedoucími ke vzniku zhoubných novotvarů.

Alternativu k tomuto přístupu poskytuje výzkum Lima et al. (2016), který je revizí plnění jednotlivých rozvojových cílů Organizace spojených národů (dále jen OSN) v roce 2015. Autoři poskytují standardizovaný pohled na jednotlivé sledované indikátory udržitelného rozvoje spojené se zdravím, mezi nimiž jsou často i indikátory, které měří určitou úroveň prevalence jednotlivých rizikových faktorů u některých zhoubných novotvarů. Ukazatele jsou zde upraveny na skóre o škále 0 až 100, přičemž 0 znamená absolutní neplnění cílů a 100 znamená absolutní plnění cílů. Jde tedy o míru plnění indikátorů v procentech v jednotlivých zemích. Zároveň je vypočítáno i celkové skóre ze všech 33 použitých indikátorů, které jsou dále děleny. Pro účely této práce se jednoznačně hodí celkový ukazatel a dílčí ukazatele měřící nadváhu, kouření, konzumaci alkoholu nebo průměrnou koncentraci pevných částic PM 2.5 ve vzduchu. Ostatní ukazatele nejsou buď dostatečně významné z hlediska epidemiologie zhoubných novotvarů nebo nehrají výraznou roli v evropském prostředí. Nejvyšší míry plnění indikátorů rozvojových cílů spojených se zdravím vykazují Irsko a Norsko, u nichž je hodnota celkového ukazatele 81. Malta je druhá se skóre 80 a Česko s hodnotou 74 s odstupem poslední. Česko je nejhorší v prevalenci kouření, konzumaci alkoholu a průměrné koncentraci PM 2.5, je ale naopak nejméně zasažené nadváhou, ve které je nejhorší Malta. Oproti tomu nejlepší hodnoty v prevalenci kouření,

konzumaci alkoholu a koncentraci PM 2.5 jsou vykazovány v Norsku. Přehled hodnot ukazatelů plnění rozvojových cílů souvisejících se zdravím společně s hodnotami HDI a naděje dožití pro jednotlivé země je uveden v Tab. 3.

Tab. 3 – Vybrané charakteristiky zkoumaných evropských států

		Česko	Irsko	Malta	Norsko
Index lidského rozvoje, 2019		0,900	0,955	0,895	0,957
Naděje dožití při narození, 2019 v letech, obě pohlaví		79,4	82,3	82,5	82,4
Plnění indikátorů cílů udržitelného rozvoje týkajících se zdraví, 2015 v %	celkem	74	81	80	81
	nadváha	54	51	36	49
	konzumace alkoholu	46	49	62	64
	kouření	42	49	54	65
	průměrná koncentrace	51	71	59	72
Národní programy screeningu a očkování, rok spuštění	screening rakoviny prsu	2002	2000	2009	2006
	screening rakoviny děložního čípku	2008	2008	2015	1995
	screening kolorektálního karcinomu	2009	2012	2012	...
	očkování proti HPV	2012	2010	2012	2009

Zdroje dat: UNDP, 2020; Lim et al., 2016; Bringedal et al., 2019; Olsen et al., 2013; Ní Riain a McNicholas, 2009; Cullen, 2019; MZ ČR, 2014; Marmarà, Marmarà a Hubbard, 2018; IACR, 2021; Chrysostomou et al., 2018

Důležitým aspektem prevence zhoubných novotvarů jsou screeningové programy zaměřené na včasnou detekci, která umožňuje efektivní léčbu v ještě méně rozvinuté formě onemocnění. Screeningové programy se typicky začaly nejdříve rozvíjet v nejvyspělejších zemích, například v USA, Kanadě, zemích západní Evropy nebo ve Skandinávii. Téměř všechny Skandinávské země byly mezi prvními, které zavedly screeningové programy k odhalení rakoviny děložního čípku pomocí PAP testů v 60. letech. Norsko ale mezi nimi zatím nebylo (Jatoi et al., 2019).

V současnosti v Norsku fungují dva plošné screeningové programy zaměřené na rakovinu prsu a rakovinu děložního čípku, a to pro ženy ve věku 50–69, respektive 25–69 let a předpokládá se spuštění programu zaměřeného na odhalování kolorektálního karcinomu (rakovina tlustého střeva a konečníku), který je ale už v současnosti doporučován téměř polovinou doktorů podobně jako kontroverzní screeningová vyšetření zaměřená na rakovinu prostaty (Bringedal et al., 2019). Národní program mamografického screeningu rakoviny prsu zde byl zaveden v roce 2006, ale v některých oblastech byl přístupný již od roku 1996 (Olsen et al., 2013). Národní program screeningu rakoviny děložního čípku byl spuštěn dříve, již v roce 1995 (NordScreen, 2016).

I v Irsku jsou již spuštěny bezplatné screeningové programy na odhalování rakoviny prsu a děložního čípku. Jsou určeny pro stejné věkové skupiny jako v Norsku, akorát horní věková hranice u rakoviny děložního čípku je pouze 60 let. K tomu je ještě k dispozici program screeningu kolorektálního karcinomu pro muže i ženy ve věku 60–69 let (HSE, 2021). Národní program screeningu rakoviny prsu zde byl spuštěn v roce 2000 (Ní Riain a McNicholas, 2009), rakoviny děložního čípku v roce 2008 (Flannelly et al., 2018) a kolorektálního karcinomu v roce 2012 (Cullen, 2019).

Stejně screeningové programy jsou dostupné i v Česku a žádné další, které by byly plošného charakteru se nepřipravují. Všechny byly zavedeny až v průběhu 21. století, nejdříve v roce 2002 mamografický screening prsu a nejpozději screeningové vyšetření rakoviny tlustého střeva a konečníku v roce 2009, nicméně již v letech před tím vyšetření proběhlo u zhruba 10–15 % osob cílové populace a obecně míra participace na screeningu v Česku narůstá (Ministerstvo zdravotnictví, dále jen MZ ČR, 2014).

Stejně tři screeningové programy jsou součástí národního screeningového programu taktéž na Maltě (Government of Malta, 2021). Nejdříve zde byl zaveden až screeningový program rakoviny prsu v roce 2009 (Marmarà, Marmarà a Hubbard, 2018), poté kolorektálního karcinomu v roce 2012 (International Association of Cancer Registries, dále jen IACR, 2021) a nakonec rakoviny děložního čípku v roce 2015 (Chrysostomou et al., 2018).

Ve většině zemí jsou tedy zavedeny tři plošné screeningové programy zaměřené na rakovinu prsu, děložního čípku a kolorektálního karcinomu. Výjimkou je Norsko, kde není zaveden ten poslední jmenovaný. Nejdříve byly zaváděny v Norsku, nejpozději naopak na Maltě. Nicméně rozdíly v době zavedení nejsou příliš výrazné.

V poslední době se ale zejména u rakoviny děložního čípku snaží většina států hledat i alternativní cesty, které jsou od standartního screeningu odlišné. Očkování, které je dostupné od roku 2006 (Bulterys, Brotherton a Chen, 2017), bylo postupně zavedeno ve všech sledovaných zemích, nejpozději v Česku a na Maltě v roce 2012 (Chrysostomou et al., 2018). U screeningu je také nutné počítat s tím, že míra participace cílových skupin se může lišit, což souvisí například s povědomím široké veřejnosti nebo s doporučením od praktických lékařů (Bringedal et al., 2019).

3.4 Trendy úmrtnosti a incidence zhoubných novotvarů ve vybraných evropských státech

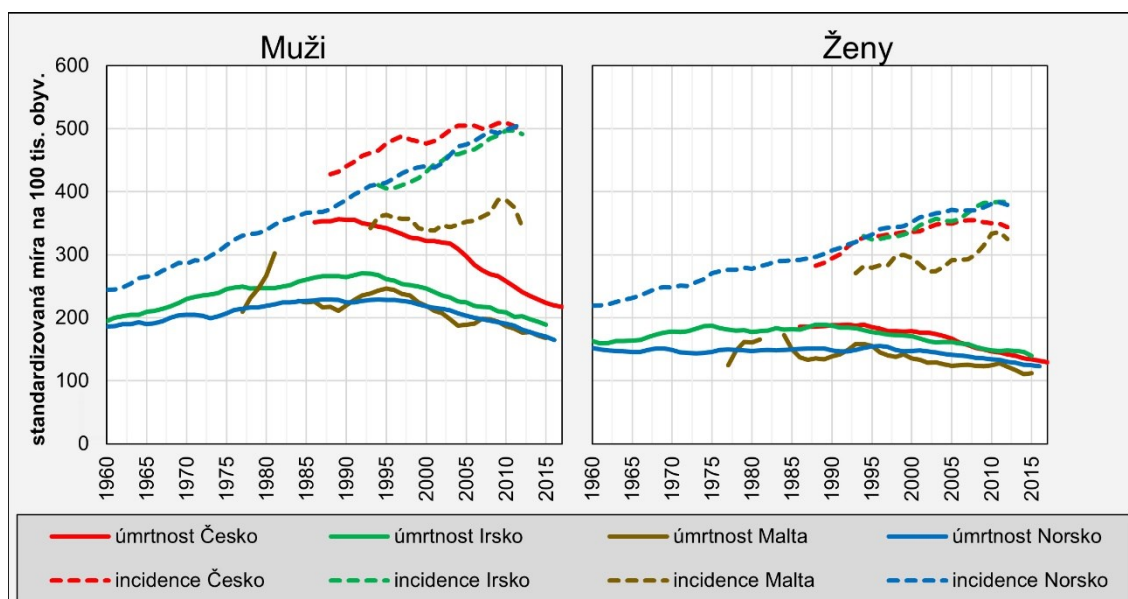
3.4.1 Úmrtnost a incidence zhoubných novotvarů celkem ve vybraných evropských státech

Standardizovaná míra incidence zhoubných novotvarů vykazuje u všech států spíše vzestupný trend, a to jak pro muže, tak i pro ženy. Nejvýraznější je u Irska a Norska, které zastupují státy západní a severní Evropy, které by měly být teoreticky nejvyspělejší. Nárůst je zde u obou pohlaví víceméně souvisle lineární. V případě Česka je vývoj lehce odlišný, a to jak v případě hodnot standardizované míry incidence, tak i v případě odlišnosti v rámci pohlaví. Standardizovaná míra incidence zde narůstá ještě na začátku 21. století, pak ale začíná docházet k mírné stagnaci. Úroveň incidence u mužů je zde na začátku pozorovaného období na konci 80. let a v 90. letech 20. století výrazně nejvyšší ze všech sledovaných států. Postupně ale dochází ke konvergenci a na konci pozorovaného období je již úroveň stejná jako v případě Irska i Norska. U žen je nejprve standardizovaná míra incidence stejná jako v Irsku a Norsku, ke konci sledovaného období je ale mírně nižší. Na Maltě je po celou dobu sledování incidence na nejnižší úrovni, přičemž u žen mírně roste a u mužů spíše stagnuje. Vývoj intenzit incidence je vizualizován na Obr. 2.

Co se týče úmrtnosti, zde je možno, díky lepší datové základně, podchytit delší průběh trendů. Ten je pro všechny země víceméně podobný, a to u mužů i u žen. Nejdříve dochází k mírnému nárůstu standardizovaných měr, a to mírněji u žen, kde už v případě Norska můžeme hovořit spíše o stagnaci. Poté dojde ke kulminaci trendu a nastává fáze poklesu. V případě žen dochází k počátku poklesu zhruba v 90. století minulého století, a to nejdříve v Irsku a poté v Česku. To neodpovídá hypotéze, že v Česku, jakožto zástupci méně rozvinuté východní Evropy, tento pokles nastane nejpozději. V Norsku, které je součástí poměrně pokrokové severní Evropy, nastal

pokles až následně. Nicméně je třeba podotknout, že úroveň úmrtnosti na zhoubné novotvary v Česku (a také Irsku) byla výrazně vyšší než v zemích, kde k poklesu došlo později. Podobné časování je i u mužů, kde k poklesu dochází nejdříve v případě Česka, což opět provází fakt, že je zde úroveň úmrtnosti nejvyšší, a to velmi výrazně. I zde se jedná o 90. léta minulého století, nicméně kromě Česka pokles nastává spíše až k jejich konci. I zde platí, že pokles nastává dříve, pokud je intenzita úmrtnosti vyšší. Vývoj intenzit úmrtnosti je vizualizován na Obr. 2.

Obr. 2 – Intenzita úmrtnosti a incidence zhoubných novotvarů celkem ve vybraných evropských státech, 1960–2017



Poznámka: Standardizované míry jsou vyhlazeny tříletým klouzavým průměrem, s výjimkou hodnot pro okrajové roky, které jsou ponechány.

Zdroje dat: EUROSTAT (2021), IARC (2018), IARC (2019), Ahmad et al. (2001)

V Česku, jako zástupci dříve socialistické východní Evropy, je na počátku sledování v roce 1986 nejvyšší standardizovaná míra úmrtnosti zhoubných novotvarů ve srovnání s ostatními státy, a to především u mužů. V případě žen je podobná jako v Irsku. Postupně ale, především u mužů, Česko dosahuje stále podobnějších hodnot jako ostatní země. Tuto možnost vývoje naznačují Vallin a Meslé (2004), kteří předpokládají střídání období divergence (oddalování) a konvergence (sbližování). Jako období divergence označují například 70. a 80. léta 20. století, kdy docházelo ke stagnaci naděje dožití při narození v socialistických zemích východní Evropy, do kterých patřilo i Česko (tehdy Československo). Stagnace byla dle nich důsledkem absence pokroku v případě kardiovaskulárních chorob.

U úmrtnosti je poměrně patrný velký rozdíl mezi jednotlivými pohlavími, a to především v případě Česka, kde je standardizovaná míra úmrtnosti pro muže vyšší cca o 90 % na začátku sledovaného období na konci 80. let 20. století. Od roku 2012 ale tento procentuální rozdíl byl vždy pod 70 %, dochází tedy k určitému vyrovnávání, pokles standardizované míry úmrtnosti u českých mužů je zdaleka nejvýraznější.

Vývoj ve všech čtyřech zemích silně vykazuje trendy, které zmiňují Vaccarella a Bray (2020), neboť ve většině zemí dochází výrazně k poklesu standardizované míry úmrtnosti doprovázenému pro změnu nárůstem standardizované míry incidence. Děje se tak především

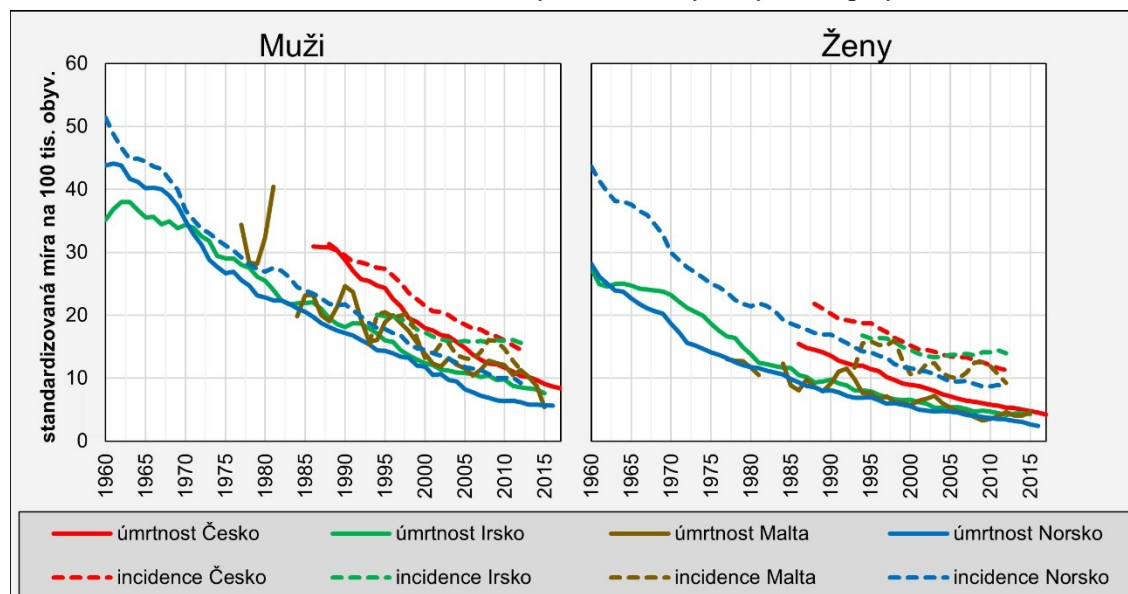
v případě Norska a Irska, které představují typické vysoce vyvinuté státy západní a severní Evropy. Nicméně je třeba pamatovat, že z hlediska demografického vývoje je Irsko spíše opožděné na poměry států západní Evropy (Coleman, 1992). Oba trendy mohou podle autorů věnujícím se fenoménu *cancer transition* poukazovat například na fungující screeningové programy, pokroky ve zdravotnictví nebo i v prevenci rizikových faktorů například zvyšováním životní úrovně nebo programy zaměřenými na omezení prevalence kouření. Trochu odlišný vývoj je zaznamenán v případě Česka, kde ke konci sledovaného období dochází ke stagnaci standardizovaných měr incidence, pokles intenzity úmrtnosti zde každopádně pořád probíhá, a dokonce je i vzhledem k poměrně vysoké počáteční úrovni rychlejší, zřejmě zde dochází k postupnému dohánění nejvyspělejších evropských zemí, především u žen. Na Maltě zase dochází ke stagnaci na poměrně nízké hladině incidence po celé sledované období mezi roky 1993–2012, úmrtnost ale vykazuje velmi podobný vývoj.

3.4.2 Úmrtnost a incidence zhoubných novotvarů infekčního původu ve vybraných evropských státech

Úmrtnost, jakožto i incidence, na vybrané zhoubné novotvary způsobené infekčními faktory ve všech sledovaných státech podle všech předpokladů klesá nebo se drží na poměrně nízké úrovni. Průběh poklesu úmrtnosti na rakovinu žaludku je podobný u obou pohlaví, rozdíl je pouze v intenzitě v určitý rok, která je vyšší pro muže. Podobné rysy vykazují i trendy standardizované míry incidence. I zde platí, že nejvyšší počáteční úroveň intenzity, a také incidence, je v Česku, nicméně se poměrně rychle vyrovnává s ostatními zeměmi a současně s poklesem hodnot dochází i k poklesu absolutních rozdílů mezi státy v případě úmrtnosti. Podobný jev je možné v menší míře sledovat i u incidence, ale například u mužů je rozdíl mezi nejhůře postiženým Českem a nejméně postiženým Norskem v čase víceméně konstantní, dochází k opožděnému poklesu. Standardizované míry jsou vizualizovány na Obr. 3.

Trochu jiný je průběh u rakoviny děložního čípku (vizualizováno na Obr. 4). Zde dochází k výraznému poklesu hlavně u zemí, kde byla na počátku sledování vyšší standardizovaná míra úmrtnosti, konkrétně v Česku a Norsku. Ve zbylých dvou sledovaných státech intenzita spíše stagnuje. Hodnota pro Irsko začala být od 90. let minulého století dokonce vyšší než hodnota pro klesající Norsko. Situace v Česku ale ještě na takto nízkou hodnotu jak v případě standardizované míry úmrtnosti, tak i v případě standardizované míry incidence, nepoklesla. Nicméně podobně jako u rakoviny žaludku došlo k omezení absolutních rozdílů mezi zeměmi, relativní rozdílů opět spíše kolísají a není v nich poznat žádný výrazný trend. Podobný průběh je u standardizované míry incidence rakoviny žaludku. Ta byla na konci sledovaného období již vyšší pro stagnující Irsko než pro klesající Česko, a to především u žen, u kterých tomu tak bylo už zhruba od začátku 21. století. Oproti tomu vývoj standardizované míry incidence rakoviny děložního čípku ještě do takového bodu nedošel, platí pro něj ale velmi podobný vývoj jako v případě standardizované míry úmrtnosti, tedy značná stagnace v případě Irska oproti poklesu v případě především Norska a Česka.

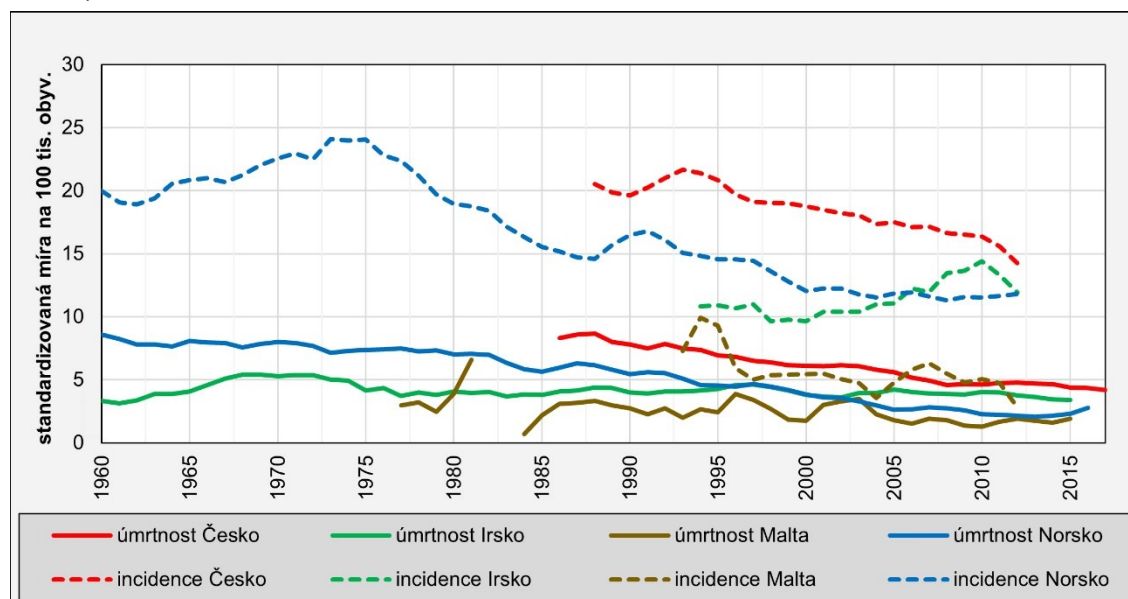
Obr. 3 – Intenzita úmrtnosti a incidence rakoviny žaludku ve vybraných evropských státech, 1960–2017



Poznámka: Standardizované míry jsou vyhlazeny třiletým klouzavým průměrem, s výjimkou hodnot pro okrajové roky, které jsou ponechány.

Zdroje dat: EUROSTAT (2021), IARC (2018), IARC (2019), Ahmad et al. (2001)

Obr. 4 – Intenzita úmrtnosti a incidence rakoviny děložního čípku u žen ve vybraných evropských státech, 1960–2017



Poznámka: Standardizované míry jsou vyhlazeny třiletým klouzavým průměrem, s výjimkou hodnot pro okrajové roky, které jsou ponechány.

Zdroje dat: EUROSTAT (2021), IARC (2018), IARC (2019), Ahmad et al. (2001)

Oba zkoumané typy zhoubných novotvarů každopádně vykazují buď postupný pokles nebo stagnaci na poměrně nízké úrovni, což podle Gerstena a Barbieri (2020) odpovídá geografickému postavení ve vyspělé Evropě, a to víceméně bez výraznějších rozdílů mezi regiony. To, že význam infekčních příčin klesá, je ostatně i v souladu s Omranovým (1971) konceptem epidemiologického přechodu, na který Gersten a Barbieri (2020) nebo Gersten a Wilmoth (2002) navazují. Podobný trend pozorují i Pinheiro et al. (2018) na příkladu vybraného regionu Itálie.

Vallin a Meslé (2004) popisují epidemiologický vývoj pomocí pomyslných období divergence a konvergence mezi východní Evropou a zbytkem kontinentu. Pokud budeme jako východní Evropu označovat Česko, je možné pozorovat určité zpoždění vývoje. Pokles byl o něco opožděn, ale zřejmě vzhledem k vysokým počátečním hodnotám byl následně urychlen.

Vývoj trendů standardizovaných měr úmrtnosti a incidence každopádně potvrzuje, že zhoubné novotvary dominantně způsobené infekčními faktory jsou, vzhledem ke své odlišnosti od ostatních zhoubných novotvarů, relevantní skupinou, která by se měla při výzkumu vývoje epidemiologie nádorových onemocnění odlišovat, tak jako tomu činí Gersten a Barbieri (2020), Gersten a Wilmoth (2002) nebo Pinheiro et al. (2018). Trend nárůstu intenzity incidence v protikladu s poklesem intenzity úmrtnosti, který prezentují Vaccarella a Bray (2020), neplatí, a to především díky absenci významných rizikových faktorů životního stylu, jimiž autoři tento vývoj mimo jiné vysvětlují. Za faktory ovlivňující pokles zde zkoumaných zhoubných novotvarů se označuje především zvyšování životní úrovně související s ústupem rakoviny žaludku (Gersten a Wilmoth, 2002) nebo očkování proti HPV, které výrazně eliminuje prakticky jediný rizikový faktor rakoviny děložního čípku (Sun et al., 2020).

Ostatně očkování proti HPV a screening tohoto zhoubného novotvaru byl již ve všech zemích zaveden, a to nejpozději na Maltě (Chrysostomou et al., 2018), kde je ale standardizovaná míra úmrtnosti na stabilně nejnížší úrovni. Určité zpoždění v zavádění očkování oproti Irsku a Norsku bylo zaznamenáno i v Česku. Zde sice došlo k výraznému poklesu, nicméně v posledních letech sledovaného období nebyl již tak výrazný a úmrtnost zůstává v rámci porovnání pořád na nejvyšší úrovni. Je otázkou, za jakou dobu a jak se projeví efektivita očkování a zda povede k vyrovnání standardizovaných měr úmrtnosti s ostatními sledovanými státy. Další otázkou je také, zda k případné konvergenci či ustálení nebo dalšímu klesání úrovně úmrtnosti, přispěje případný nárůst socioekonomické úrovně sledovaných států, což by se pozitivně mělo projevit u obou zkoumaných zhoubných novotvarů, přímo především u rakoviny žaludku (Gersten a Wilmoth, 2002).

3.4.3 Úmrtnost a incidence zhoubných novotvarů neinfekčního původu ve vybraných evropských státech

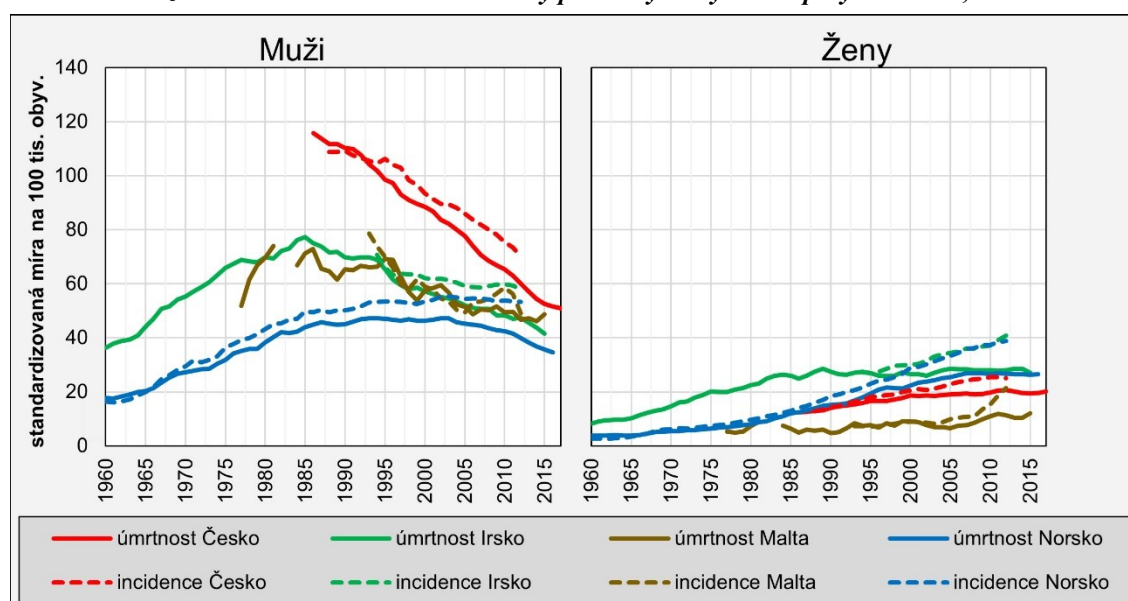
V této skupině nádorových onemocnění je zkoumáno několik různých zhoubných novotvarů, které se mezi sebou liší mírou zavinění určitými rizikovými faktory. Nejčastěji to jsou ovlivnitelné rizikové faktory životního stylu nebo spíše hůře ovlivnitelné či dosud ne příliš jasné rizikové faktory vázající se k jednotlivým pohlavím (v případě rakoviny prsu a rakoviny prostaty). V první skupině novotvarů způsobených silně životním stylem jsou významné především rakovina plic, jež je způsobena především kouřením (Stein a Colditz, 2004), a rakovina tlustého střeva, mezi jejíž významné rizikové faktory patří například konzumace alkoholu nebo nevhodné stravování (Pes et al., 2017; Son et al., 2020).

Rakovina plic je jedním z nejvíce smrtelných zhoubných novotvarů (Wang et al., 2019). Proto zde v případě všech zkoumaných států standardizovaná míra úmrtnosti víceméně kopíruje standardizovanou míru incidence (vizualizováno na Obr. 5), a to především u mužů. Nicméně

i přes to je vidět určitý pokrok, kdy se trendy mírně rozcházejí a dochází k mírnému navyšování míry přežití u pacientů, a to výrazněji u žen.

Obecně jsou u tohoto nádorového onemocnění velmi velké rozdíly mezi pohlavími, a to jak v intenzitě, tak i v meziročním vývoji. Zatímco incidence a úmrtnost zažila již u mužů ve většině států svůj vrchol, stejně jako v případě nádorových onemocnění celkově, a dochází k mírnému poklesu či stagnaci, u žen je vývoj rozdílný. U nich úroveň incidence roste postupně po celé období, úroveň úmrtnosti ale začíná postupně stagnovat, a to nejdříve v Irsku, kde je v celém sledovaném období úroveň incidence i úmrtnosti nejvyšší. V Irsku dochází k vrcholu úmrtnosti a počátku poklesu nejdříve i u mužů, což ale není z dostupných dat zcela jisté, protože v Česku jsou data za úmrtnost dostupná jen od roku 1986 a po celou sledovanou dobu zde u mužů dochází k poklesu obou standardizovaných měr.

Obr. 5 – Intenzita úmrtnosti a incidence rakoviny plic ve vybraných evropských státech, 1960–2017



Poznámka: Standardizované míry jsou vyhlazeny tříletým klouzavým průměrem, s výjimkou hodnot pro okrajové roky, které jsou ponechány.

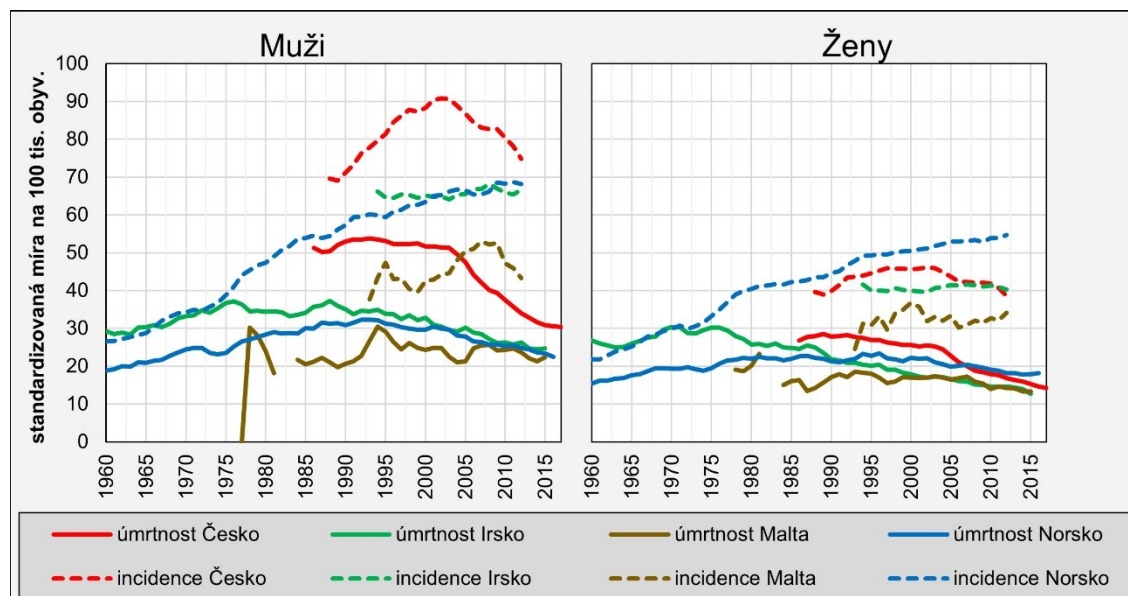
Zdroje dat: EUROSTAT (2021), IARC (2018), IARC (2019), Ahmad et al. (2001)

U úmrtnosti mužů dochází k vývojovým trendům, které jsou podobné jako ty, které Vaccarella a Bray (2020) pozorují u zhoubných novotvarů celkově. Trendy incidence tomu ale neodpovídají, protože podle tohoto konceptu by musela její úroveň narůstat v protikladu k poklesu úrovně úmrtnosti. Stagnace přecházející v postupný pokles v případě úmrtnosti mužů a částečně i žen odpovídá zhruba trendům, které nastiňují Gersten a Barbieri (2020) u zhoubných novotvarů neinfekčního původu v zemích, které jsou v procesu *cancer transition* vývojově nejdále. Vývoj u žen je oproti mužům opožděný a ke stagnaci dochází už na nižší úrovni. Dal by se nejlépe vysvětlit pomocí konceptu tabákové epidemie, jehož autory jsou Lopez, Collishaw a Piha (1994). Ten ilustruje postup, ve kterém se obyvatelé určité populace postupem času stále častěji stávají kuřáky, což s odstupem několika desítek let vede k úmrtím, které jsou kouřením způsobeny. Časování je přitom rozdílné podle pohlaví. I vlivem společenských norem nejdříve začínali kouřit muži a prevalence kouření u nich následně dosáhla vyššího vrcholu. Ženy začínají zhruba o 20 let později a vzhledem k tomu, že už se postupem času začínají nalézat indicie, že

kouření není zdraví prospěšné, dosahují mnohem nižšího vrcholu, což se promítá i do rozdílů úmrtnosti způsobené kouřením. Thun et al. (2012) při revizi tohoto modelu tvrdí, že v průběhu 21. století v nejvyspělejších zemích dochází k poklesu úmrtnosti způsobené kouřením u mužů, u žen je stále aktuální nárůst, který ale dosahuje svého vrcholu. To celkem přesně vystihuje výsledky této práce. Tabáková kontrola je často uváděna jako jeden z účinných způsobů prevence zhoubných novotvarů (Gersten a Wilmoth, 2002; Pes et al., 2018, Sun et al., 2020). Je ale nutné brát v úvahu, že se tato prevence projevuje s určitým zpožděním a současný stav úmrtnosti je výsledkem preventivní činnosti prováděné již v minulosti (Lopez, Collishaw a Piha, 1994). Vývoj úmrtnosti a incidence rakoviny plic každopádně můžeme interpretovat jak pomocí konceptů *cancer transition*, tak i pomocí konceptu tabákové epidemie.

Podle míry plnění rozvojových cílů (Lim et al., 2016) je kouření největším problémem v Česku a následně v Irsku, což zřejmě potvrzují i výsledky této práce, protože Česko je mezi zkoumanými státy nejvíce zasažené úmrtností na rakovinu plic u mužů a Irsko zase u žen. Oproti tomu Norsko, kde by měla být podle míry plnění rozvojových cílů úmrtnost nejnižší, vykazuje druhou nejvyšší standardizovanou míru úmrtnosti u žen. Nevýhodou ukazatelů, které prezentují Lim et al. (2016) ale je, že nejsou pohlavně diferenciované, na rozdíl od úmrtnosti na rakovinu plic. Ta výrazněji postihuje ženy ve vyspělejších zemích, které dříve prožily vývoj tabákové epidemie a zažívají vrchol tabákové epidemie u žen, oproti tomu u mužů již k vrcholu dávno došlo a dochází k poklesu úmrtnosti (Thun et al., 2012). Další skutečností, která může incidenci a úmrtnost ovlivnit, je průměrná koncentrace částic PM 2.5 ve vzduchu, která je významná především v Česku, poté na Maltě (Lim et al., 2016). Nejedná se ale o tak významný rizikový faktor.

Obr. 6 – Intenzita úmrtnosti a incidence kolorektálního karcinomu ve vybraných evropských státech, 1960–2017



Poznámka: Standardizované míry jsou vyhlazeny třiletým klouzavým průměrem, s výjimkou hodnot pro okrajové roky, které jsou ponechány.

Zdroje dat: EUROSTAT (2021), IARC (2018), IARC (2019), Ahmad et al. (2001)

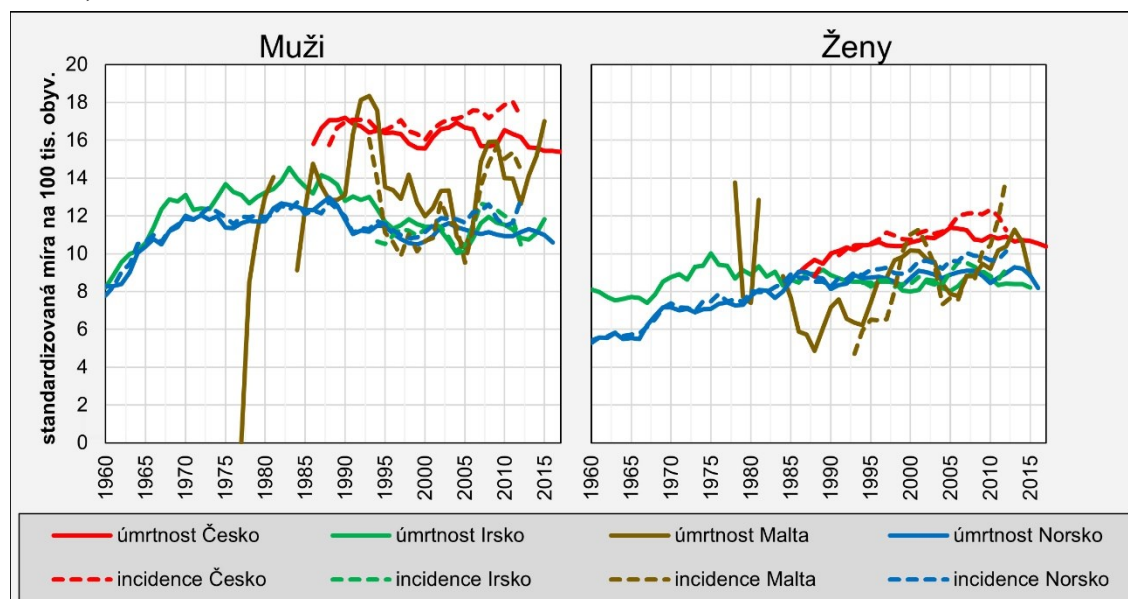
Zhoubné novotvary tlustého střeva a konečníku se sice vyskytují častěji než zhoubné novotvary plic, ale vzhledem k vyšší míře přežití se nepodílí tak výrazně na celkové úmrtnosti (EU, 2020). Společným znakem je rozdíl mezi pohlavími, ale v tomto případě výrazně pouze v případě intenzit, ne v případě časového vývoje. Časový vývoj zkoumaných ukazatelů je znázorněn na Obr. 6. Ve většině zemí u nich dochází k ne příliš strmému nárůstu incidence, a to výrazněji u mužů. U žen častěji incidence vykazuje ke konci sledovaného období spíše stagnaci až mírný pokles. Jediným státem, kde dochází k nárůstu standardizovaných měř incidence u obou pohlaví, je Norsko. Oproti tomu v Česku již došlo k vrcholu úrovně incidence u obou pohlaví na přelomu 20. a 21. století. Překvapením je velký setrvalý nárůst úrovně incidence v Norsku, který je přítomný i přes absenci screeningového programu (Bringedal et al., 2019), který by měl míru odhalení zvyšovat (Vaccarella a Bray, 2020).

Oproti tomu trendy standardizovaných měř úmrtnosti jsou u zhoubných novotvarů tlustého střeva a konečníku jsou víceméně podobné pro všechny státy a velmi připomínají vývoj úmrtnosti na zhoubné novotvary celkově. Nejdříve dochází k nárůstu standardizovaných měř, které dosáhnou svého vrcholu a začnou postupně klesat. Vrcholu nejdříve dosáhnou v Irsku, kde pokles u žen začíná již v polovině 70. let minulého století. V ostatních zemích je vývoj mírně opožděn o zhruba deset až dvacet let. Standardizovaná míra úmrtnosti nejméně výrazněji klesá v Česku, kde je i nejméně výraznější pokles standardizované míry incidence. Dochází tak ke sblížení úrovně úmrtnosti s ostatními sledovanými státy. Oproti tomu rostoucí úroveň incidence se projevuje na pomalejším poklesu úrovně úmrtnosti v Norsku.

Nadváha, která by měla být asociována se špatnými výživovými návyky, je podle Lima et al. (2016) největším problémem na Maltě, kde je standardizovaná míra úmrtnosti po většinu období nejnižší u mužů i u žen. Není zde ale takovým problémem konzumace alkoholu. Navíc středomořská dieta je považována ve vztahu ke zhoubným novotvarům za poměrně zdravou (Pes et al., 2018). Oproti tomu vysoká úroveň úmrtnosti u mužů v Česku je v kontrastu s tím, že je zde nadváha ze sledovaných států nejmenším problémem, což ale neplatí o konzumaci alkoholu, ve kterém je zase Česko nejhorší (Lim et al., 2016).

Trendy úmrtnosti je stejně jako v případě zhoubných novotvarů možné interpretovat pomocí konceptu, který prezentují Vaccarella a Bray (2020) právě pro zhoubné novotvary celkově. V případě incidence ale nedochází k nárůstu stejně jako v případě zhoubných novotvarů celkově, což tomuto konceptu odporuje. Podle Gerstena a Barbieri (2020) bychom zase mohli tvrdit, že v případě zhoubných novotvarů tlustého střeva a konečníku, jakožto zhoubných novotvarů nezpůsobených výrazně infekčními rizikovými faktory, se sledované populace dostávají do poslední fáze *cancer transition*, kdy i v případě zhoubných novotvarů neinfekčního původu dochází k poklesu intenzity úmrtnosti. Na rozdíl od rakoviny plic k tomu zde dochází u obou pohlaví. Opět zde dochází k určité konvergenci mezi Českem, které se v minulosti řadilo k socialistickým státům východní Evropy, a ostatními státy, což je jev, který se snaží předpovídat Vallin a Meslé (2004) v případě vývoje úmrtnosti celkově, když interpretují myšlenku střídání období divergence a konvergence.

Obr. 7 – Intenzita úmrtnosti a incidence zhoubných novotvarů slinivky břišní ve vybraných evropských státech, 1960–2017



Poznámka: Standardizované míry jsou vyhlazeny tříletým klouzavým průměrem, s výjimkou hodnot pro okrajové roky, které jsou ponechány.

Zdroje dat: EUROSTAT (2021), IARC (2018), IARC (2019), Ahmad et al. (2001)

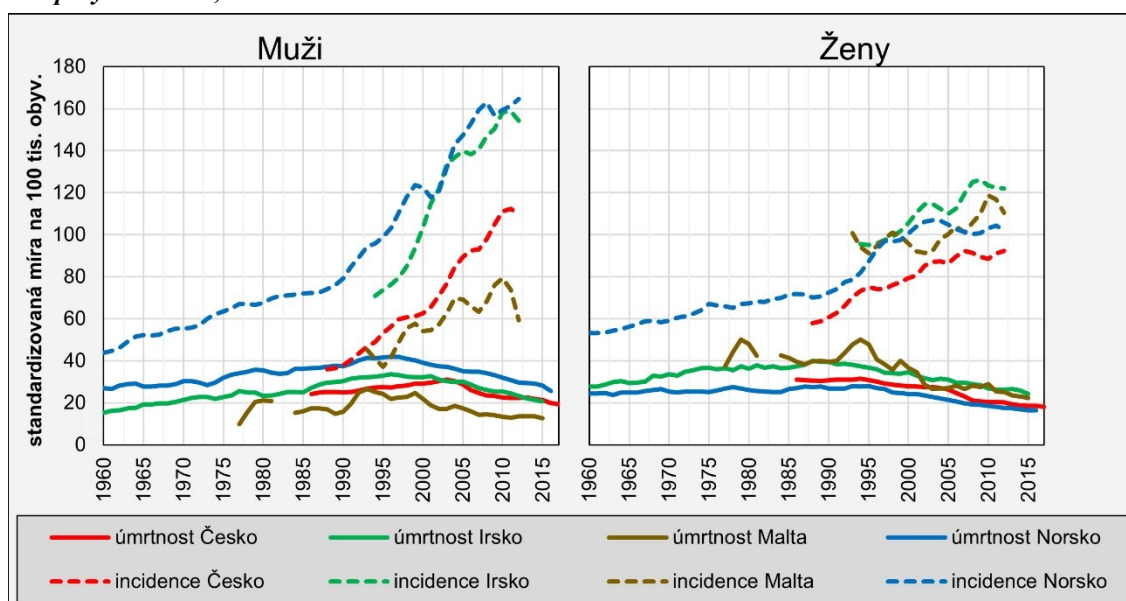
Podobně jako u rakoviny plic, i u rakoviny slinivky břišní je jedním z významných známých rizikových faktorů kouření nebo konzumace tabáku obecně, tedy i jinými způsoby zahrnujícími například žvýkání (CR UK, 2017). Podobně jako rakovina plic je také velmi smrtelná. Dokonce ji můžeme řadit mezi nejsmrtelnější typy zhoubných novotvarů (Wang et al., 2019). Z toho důvodu nemá u rakoviny slinivky břišní smysl interpretovat incidenci a úmrtnost zvlášť. Po většinu období dochází u všech zemí ke stagnaci standardizovaných měr, mírný postupný nárůst je zaznamenán u norských žen. U úmrtnosti mužů v Norsku a Irsku, která je datově k dispozici již od roku 1960, je vidět nárůst zhruba do konce 60. let minulého století, po které následuje několik let pokles a poté se úroveň úmrtnosti opět ustálí (viz Obr. 7). Překvapením, vzhledem k výsledkům známých pro jiné zhoubné novotvary, je poměrně vysoká úroveň úmrtnosti na tento zhoubný novotvar na Maltě. Stejně jako u jiných zde zkoumaných zhoubných novotvarů, i u rakoviny slinivky břišní je vyšší standardizovaná míra úmrtnosti a incidence u mužů.

Vzhledem k popsáným tendencím je poměrně obtížné se pokusit vývoj standardizovaných měr incidence a úmrtnosti na rakovinu slinivky břišní interpretovat pomocí konceptů *cancer transition* nebo konceptu tabákové epidemie. Pokles úrovně úmrtnosti v kontrastu s nárůstem úrovně incidence, který popisují Vaccarella a Bray (2020), zde nenastává. Gersten a Barbieri (2020) nicméně připouští, že postupem času může u zhoubných novotvarů způsobených jinými než infekčními faktory dojít k určité stagnaci úrovně úmrtnosti. Je otázkou, zda je tomu skutečně díky procesu *cancer transition* i v případě tohoto nádorového onemocnění, vzhledem k tomu, že stagnace v Irsku a Norsku nastává po mírném poklesu už na počátku 90. let minulého století. Skutečností naznačující určitý mírný vliv vývoje tabákové epidemie je postupný plynulý mírný nárůst intenzitních ukazatelů u žen, který je v lehkém kontrastu s vytrvalou stagnací u mužů. Na příkladu Irska a Norska je navíc vidět, že u mužů stagnace není přítomná po celé období a cca v prvním desetiletí ještě dochází k nárůstu. To by mohlo naznačovat určité rysy prezentované

konceptem tabákové epidemie, konkrétně opoždění vývoje u žen (Lopez, Collishaw a Piha, 1994). Nicméně vývoj ukazatelů u rakoviny plic je poměrně odlišný, což ukazuje na to, že vliv konzumace tabáku nemusí být zásadním rizikovým faktorem pro současný vývoj rakoviny slinivky břišní.

Poslední zkoumanou skupinou jsou zhoubné novotvary typicky postihující pouze jedno z pohlaví a nejsou infekčního původu. Patří sem rakovina prsu, která je celosvětově druhým nejčastěji se vyskytujícím nádorovým onemocněním navzdory tomu, že se z naprosté většiny rozvíjí pouze u žen. Co se ale týče úmrtnosti u obou pohlaví dohromady, zaujímá až páté místo (Bray et al., 2018). I v EU jde o suverénně nejčastější zhoubný novotvar u žen z pohledu úmrtnosti a třetí nejčastější nádorová příčina úmrtí při zahrnutí obou pohlaví (EU, 2020). Podobná, i když lehce nižší, je i míra výskytu rakoviny prostaty u mužů. Jedná se z pohledu incidence o druhé nejčastější nádorové onemocnění u mužů, z pohledu úmrtnosti je ale stejně jako rakovina prsu o něco méně významné (Bray et al., 2018), a to z důvodu velmi vysoké hodnoty míry pětiletého přežití (Wang et al., 2019). V EU jde každopádně o nejčastější zhoubný novotvar u mužů z pohledu incidence, stejně jako je pro ženy nejčastější rakovina prsu (EU, 2020).

Obr. 8 – Intenzita úmrtnosti a incidence rakoviny prostaty u mužů a rakoviny prsu u žen ve vybraných evropských státech, 1960–2017



Poznámka: Standardizované míry jsou vyhlazeny tříletým klouzavým průměrem, s výjimkou hodnot pro okrajové roky, které jsou ponechány.

Zdroje dat: EUROSTAT (2021), IARC (2018), IARC (2019), Ahmad et al. (2001)

Obě zkoumaná nádorová onemocnění vykazují v současnosti dva základní trendy. V poslední době dochází k poklesu standardizované míry úmrtnosti, který je v kontrastu s výrazným nárůstem standardizované míry incidence. Nárůst standardizované míry incidence je v posledních zhruba dvaceti letech výraznější u rakoviny prostaty, a to ve všech sledovaných státech. Nejvyšší rozdíl mezi standardizovanými měřeními incidence a úmrtnosti je v případě rakoviny prostaty nejčastěji zaznamenán v Norsku a následně v Irsku, kde dosahují standardizované míry úmrtnosti nejvyšších hodnot. Oproti tomu v Česku dosahují hodnot nejnižších. Minimálně v případě Norska jsou ale počty zemřelých na zhoubné novotvary prostaty zřejmě nadhodnoceny, jelikož jsou často

nesprávně uváděny jako bezprostřední příčina úmrtí (Löffeler et al., 2018), takže je třeba výsledky v případě tohoto onemocnění brát s rezervou. V případě rakoviny prsu jsou rozdíly v mezistátním srovnání podobné, přičemž u úmrtnosti nejsou rozdíly mezi zeměmi příliš výrazné.

Velmi podobný je i časový vývoj trendů úmrtnosti, a to v případě obou zkoumaných onemocnění (viz jejich porovnání na Obr. 8). Nejprve dochází k nárůstu, úroveň dosáhne svého vrcholu a postupně začíná fáze poklesu. Z hlediska časování došlo častěji dříve k vrcholu standardizované míry úmrtnosti v případě rakoviny prsu, která již ke konci 80. let minulého století ve všech zemích spíše stagnovala, než narůstala. U rakoviny prostaty k podobnému vrcholu došlo zhruba na začátku 90. let minulého století, a to s výjimkou Česka, kde byl vývoj zhruba o deset let opožděn.

Vývoj standardizované míry úmrtnosti i incidence vykazují oba významné aktuální trendy, které zmiňují Vaccarella a Bray (2020) pro zhoubné novotvary celkově. Konkrétně jde o nárůst v případě incidence a pokles v případě úmrtnosti. Při pohledu, který uplatňují Gersten a Barbieri (2020), můžeme tvrdit, že se v případě obou onemocnění všechny sledované země již nacházejí v pokročilé fázi *cancer transition*, která se vyznačuje poklesem standardizované úmrtnosti na zhoubné novotvary způsobené většinou neinfekčními rizikovými faktory.

Gersten a Wilmoth (2002), jakožto i Gersten a Barbieri (2020) nebo další autoři (např. Cheng et al., 2018) u rakoviny prsu zmiňují jako hlavního hybatele poklesu úrovně úmrtnosti schopnost včas rakovinu odhalit pomocí screeningových programů. Národní programy screeningu rakoviny prsu jsou již zavedeny ve všech zkoumaných státech, a to nejpozději na Maltě v roce 2009 (Government of Malta, 2021) a v Norsku v roce 2006 (Bringedal et al., 2019). Na Maltě byla přitom úroveň úmrtnosti na rakovinu prsu v porovnání mezi ostatními státy na velmi vysoké úrovni a k největšímu poklesu došlo zhruba mezi roky 1994 a 2003. Následovalo krátké období stagnace a poté zas od roku 2011 docházelo k poklesu. Je otázkou, zda a jak k tomu přispělo spuštění národního screeningového programu. Je dobré podotknout, že na Maltě je problémem i jeden z významných rizikových faktorů (Son et al., 2020), a to nadváha (Lim et al., 2016). Dále je na Maltě, jakožto součásti jižní Evropy, velmi nízká úroveň plodnosti (Frejka a Sobotka, 2008), což funguje také jako rizikový faktor (Crawford a Alder, 2019). Ke zrychlení poklesu úrovně úmrtnosti několik let po zavedení národního screeningového programu v roce 2002 (MZ ČR, 2014) došlo také v Česku, u ostatních států není možná souvislost výrazně patrná.

Otázkou je také, zda u zkoumaných států bude docházet k ovlivnění úrovně úmrtnosti na rakovinu prostaty participací na screeningových vyšetřeních, která nejsou u tohoto typu součástí národních programů, nicméně nárůst standardizované míry incidence zhruba od počátku 90. let naznačuje jejich široké provádění především v Irsku a Norsku. Nicméně u těchto vyšetření zatím nebyla prokázána efektivita (Jatoi et al., 2019; Gersten a Barbieri, 2020).

3.5 Shrnutí a diskuze výsledků

Výsledky této práce ilustrují vývojové trendy nastíněné významnými koncepty věnujícími se *cancer transition*. Prvním z těchto významných trendů je pokles úrovně úmrtnosti v protikladu s nárůstem úrovně incidence, který ve své konceptualizaci zmiňují Vaccarella a Bray (2020).

Tento trend je zde pozorován, jak celkově, tak i v případě zhoubných novotvarů neinfekčního původu s výjimkou rakoviny plic a rakoviny slinivky břišní.

Druhým významným trendem je vytrvalý pokles zhoubných novotvarů významně způsobených infekčními rizikovými faktory, které jsou zde zastoupeny zhoubnými novotvary žaludku a děložního čípku. Tento trend nastiňují nejprve Gersten a Wilmoth (2002) a nadále ho rozvíjí Gersten a Barbieri (2020). Ti dodávají, že po poklesu úrovně úmrtnosti na zhoubné novotvary, které významně způsobují infekční rizikové faktory, nastane i pokles úrovně těch, které takové rizikové faktory významně neovlivňují. K tomu také v případě některých takto popsatečných zhoubných novotvarů dochází, konkrétně u zhoubných novotvarů tlustého střeva a konečníku u obou sledovaných pohlaví, rakoviny plic a prostaty u mužů a rakoviny prsu u žen. U těchto zhoubných novotvarů a u zhoubných novotvarů celkově můžeme tedy potvrdit nastíněné hypotézy, které byly formulovány na počátku praktické části týkající se vývoje podle významných nastíněných konceptů *cancer transition*.

U rakoviny plic se jako vhodnější k popisu vývoje intenzity úmrtnosti jeví koncept tabákové epidemie, který mnohem lépe popisuje rozdílnosti vývoje mezi pohlavími (Lopez, Collishaw a Piha, 1994). Epidemiologický vývoj rakoviny slinivky břišní je zase pomocí zde prezentovaných konceptů velmi složitě interpretovatelný.

Navzdory předpokladům nebylo časování vývoje trendů mezi státy ve většině případů příliš odlišné. V Česku, jako zástupci dříve socialistických států východní Evropy, docházelo k poklesu úrovně úmrtnosti zhruba ve stejnou dobu jako v ostatních sledovaných státech, a to jak celkem, tak i v případě většiny konkrétních sledovaných zhoubných novotvarů. Výraznou výjimkou je snad jen později začínající pokles úmrtnosti mužů na rakovinu prostaty. Hypotéza, že časování vývoje bude díky sociálním, ekonomickým či kulturním rozdílům mezi zeměmi odlišné, tedy nemůže být přijata. Rozdíly ale mezi zeměmi panují v hodnotách jednotlivých ukazatelů intenzity. Nejčastěji jsou nejvyšší hodnoty standardizované míry úmrtnosti v Česku, a to především u mužů. Nicméně dochází k přibližování hodnot k hodnotám ostatních zemí. To může být podle konceptu, který prezentují Vallin a Meslé (2004), dáno střídáním období divergence, kdy v minulosti docházelo ke zvětšování rozdílů, a současné konvergence.

Je jen otázkou dalších výzkumů a diskuzí, co přesně k těmto nastíněným trendům vede, jelikož zhoubné novotvary jsou velmi rozmanitá skupina onemocnění, která obvykle nastávají díky kumulaci celé škály rozdílnou měrou přispívajících rizikových faktorů. Autoři věnující se konceptům *cancer transition* obvykle zmiňují určitý socioekonomický vývoj jako hybatele změn ve vývoji epidemiologie zhoubných novotvarů. V tom by měly hrát významnou roli pokroky ve zdravotnictví (Vaccarella a Bray, 2020), a to i v podobě zavádění screeningových programů (Gersten a Barbieri, 2020). Dalším výrazným faktorem pokroku by mělo být snižování expozice vůči konzumaci tabáku (Gersten a Barbieri, 2020; Pes et al., 2017).

Kapitola 4

Závěr

Tato práce by především měla přispět k pochopení epidemiologického vývoje zhoubných novotvarů, zhodnocení rozdílných konceptů *cancer transition* a jejich zasazení do kontextu a prostředí rozdílných evropských států. Zároveň by mohla nastínit, kam by se vývoj mohl ubírat v zemích, které nejsou ještě tak vyspělé a zhoubné novotvary v nich ještě nemají tak významný podíl na úmrtnosti populace. Hodnotí i příklady zhoubných novotvarů, u kterých došlo ke zlepšení situace a snaží se diskutovat jeho možné faktory

Koncept *cancer transition* se dá chápat několika různými způsoby a zkoumat z různých perspektiv. Vždy jde ale o určité zhodnocení epidemiologického vývoje zhoubných novotvarů v kontextu vývoje společnosti. Společně jako například koncept epidemiologického přechodu nebo koncepty zdravotního přechodu může ilustrovat vývoj společnosti, zde konkrétně ve vztahu k nádorovým onemocněním.

Problémem v případě *cancer transition* je nejednotný přístup různých autorů k dané problematice a obecně spíše malý výskyt tohoto termínu. Prvotním cílem této práce, konkrétně její teoretické části, je tedy diskuze vybraných významných konceptů věnujících se vývoji zhoubných novotvarů používajících termín *cancer transition*. Diskuze je vedena jak mezi jednotlivými koncepty, tak i v souvislosti s koncepty věnujícími se epidemiologickému vývoji celkově a v neposlední řadě i s důležitými aspekty epidemiologie zhoubných novotvarů. Výsledkem diskuze tohoto konceptu je zjištění, že jeho různé varianty jsou vhodné pro ilustraci různých aspektů vývoje, a to i v případě určitých skupin nebo typů zhoubných novotvarů, nejčastěji podle toho, zda jde o ty významně způsobené infekčními faktory.

Ačkoliv by měl koncept *cancer transition* vykazovat jakousi samostatnost mezi koncepty a teoriemi epidemiologického vývoje, tak vybrané konceptualizace se většinou inspiroují v pracích, které se věnují epidemiologickému vývoji. Gersten a Wilmoth (2002) a Gersten a Barbieri (2020) se snaží víceméně aplikovat Omranovu (1971) teorii epidemiologického přechodu a aktualizovat její nedostatky týkající se nesprávného pojetí nádorových onemocnění jako vždy typicky degenerativních chorob způsobených člověkem. U Vacarely a Braye (2020) je zase cítit určitá inspirace v konceptech zdravotního přechodu (např. Olshansky a Ault, 1986) nebo v pozdější aktualizaci teorie epidemiologického přechodu (Omran, 1998). Je tedy otázkou, jak moc si zhoubné novotvary zaslouhují, aby pro ně byl vytvořen samostatný koncept místo toho,

aby k interpretaci jejich epidemiologického vývoje byly používány již existující koncepty s ohledem na rozmanitost, jež se nádorových onemocnění týká.

Rozdělení zhoubných novotvarů na dvě skupiny podle toho, zda jsou významně způsobené infekčními rizikovými faktory, je stěžejní součástí konceptualizace *cancer transition*, kterou představují Gersten a Wilmoth (2002) a Gersten a Barbieri (2020). Podobné rozdělení používají Pes et al. (2017), kteří přidávají ještě jednu skupinu – zhoubné novotvary způsobené hormonálními rizikovými faktory (typicky rakovina prsu a rakovina prostaty), kterým přiřítají stále větší význam, a to jak v případě úmrtnosti, tak i incidence. Rakovina prsu a prostaty jsou rovněž příslušníky výše zmiňované skupiny zhoubných novotvarů dominantně nezpůsobených infekčními onemocněními, společně ještě například s rakovinou plic nebo tlustého střeva. Gersten a Wilmoth (2002) a Gersten a Barbieri (2020) zdůrazňují, že úmrtnost na tuto skupinu zhoubných novotvarů je s vývojem společnosti čím dál tím vyšší na úkor druhé skupiny – zhoubných novotvarů výrazně připisovaných infekcím (např. rakovina žaludku, jater nebo děložního čípku). Gersten a Barbieri (2020) dokonce uvádí tři pomyslné fáze vývoje, přičemž v té poslední už dochází k poklesu úrovně úmrtnosti u obou skupin a zhoubných novotvarů celkově.

Podobný trend pozorují Vacarella a Bray (2020), kteří se snaží interpretovat pokles úrovně úmrtnosti na zhoubné novotvary celkově, který je v protikladu s nárůstem úrovně incidence. Epidemiologický vývoj je jimi dáván do souvislosti s vývojem společnosti a lékařské vědy. Nicméně tato práce se příliš nezajímá vnitřní strukturou procesu *cancer transition* a snaží se problematiku vysvětlit velmi obecně.

Vývoj společnosti podle většiny autorů přispívá především ve formě změny expozice vůči rizikovým faktorům a také ve formě zvyšování úrovně zdravotnictví. V případě dynamiky změny expozice vůči rizikovým faktorům je podstatnou otázkou, zda vývoj společnosti vede k negativní či pozitivní změně. Na jednu stranu dochází ke shodě (Gersten a Wilmoth, 2002; Gersten a Barbieri, 2020; Pes et al., 2017), že zejména v případě zhoubných novotvarů způsobených infekcemi je tato změna vždy pozitivní, což zhruba odpovídá teorii epidemiologického přechodu používané pro epidemiologický vývoj celkově (Omran, 1971). Na druhou stranu u ostatních zhoubných novotvarů už to tak jednoduché není. Z dostupných poznatků, a to nejen v případě onkologických onemocnění, vyplývá, že nejprve dochází k určitému nárůstu významu ovlivnitelných rizikových faktorů především týkajících se životního stylu (Gersten a Wilmoth, 2002; Cheng et al., 2018; Pes et al., 2017). Gersten a Barbieri (2020) a Vacarella a Bray (2020) ale tvrdí, že tento nárůst netrvá věčně a zmiňují u nejvyspělejších států stagnaci či pokles, k čemuž vede i uvědomělost a vzdělanost populace o ovlivnitelných rizikových faktorech a jejich prevenci. V současnosti s tím ale zde dochází ke zvyšování úrovně incidence (Vacarella a Bray (2019), což je i projevem druhého aspektu – lékařského pokroku, který umožňuje nádorová onemocnění včas odhalovat a díky tomu efektivně léčit.

V případě prevence infekcí způsobujících zhoubné novotvary došlo jednak k pokroku na straně životních podmínek a také k zavedení očkování proti významným onemocněním jako je například HPV (Gersten a Barbieri, 2020). U rizikových faktorů ostatních zhoubných novotvarů se s výrazným úspěchem setkala především prevence zaměřená na kouření a tabákový průmysl, kterou zmiňují prakticky všichni relevantní autoři. Ta je důležitá především pro velmi smrtelnou rakovinu plic, ale i pro další zhoubné novotvary. U některých významných zhoubných novotvarů,

například u rakoviny prsu nebo rakoviny tlustého střeva, zase docházelo k zavádění screeningových programů, které vedou sice na jedné straně ke zvyšování úrovně incidence, ale zároveň snižují úroveň úmrtnosti (Vacarella a Bray, 2020).

Těmito koncepty lze vývoj ilustrovat i ve zde vybraných státech Evropy – v Česku, Irsku, Norsku a na Maltě. Tato ilustrace je předmětem praktické části, která se zabývá zhodnocením vývoje standardizovaných měr úmrtnosti a incidence mezi roky 1960–2017, a to jak pro nádorová onemocnění celkově, tak i pro vybrané zhoubné novotvary podle toho, zda jsou významně způsobeny infekcemi. Srovnání je provedeno odděleně pro ženy a muže. Základní hypotézou formulovanou na základě teoretické části je, že vývoj těchto ukazatelů bude vykazovat trendy prezentované nejvýznamnějšími autory věnujícími se *cancer transition* (konkrétně Vacarella a Bray, 2020; Gersten a Wilmoth, 2002; Gersten a Barbieri, 2020). Zároveň je zkoumáno, zda a jak se tyto trendy odlišují mezi jednotlivými vybranými státy, přičemž nejpokročilejší fáze vývoje je očekávána v Norsku a částečně i Irsku. Oba státy se totiž řadí mezi vůbec nejvyspělejší státy světa.

Výsledky porovnání víceméně potvrzují výzkumné hypotézy. Vývoj ve vybraných evropských státech lze interpretovat vybranými koncepty *cancer transition*, jelikož trendy standardizovaných měr úmrtnosti a incidence týkající se zhoubných novotvarů vykazují předpokládané charakteristiky. Ve všech sledovaných zemích dochází k celkovému zvyšování úrovně incidence, které je v protikladu se snižující se tendencí v případě úmrtnosti. K poklesu úrovně úmrtnosti začalo docházet zhruba v první polovině 90. let u mužů i u žen. U žen nicméně již několik desetiletí před tím nedocházelo k výraznějšímu nárůstu. Mezi jednotlivými zeměmi se časování vývoje příliš neliší. Spíše se od sebe tyto státy odlišují v rámci obvyklého pořadí v rámci hodnot standardizovaných ukazatelů. Konkrétně Česko vykazuje typicky nejvyšší hodnoty, především u mužů.

U rakoviny děložního čípku a rakoviny žaludku, tedy u zástupců zhoubných novotvarů dominantně infekčního původu, dochází po celé sledované období ve všech sledovaných zemích k setrvalému poklesu standardizovaných měr úmrtnosti a incidence, nejdříve v Irsku a Norsku, nejspíše v Česku, nicméně rozdíly zde nejsou příliš výrazné.

U zástupců ostatních zhoubných novotvarů už ale výsledky nejsou tak jednoznačné. Trend poklesu úrovně úmrtnosti a nárůstu úrovně incidence vykazují rakovina tlustého střeva a konečníku, rakovina prsu u žen a rakovina prostaty u mužů, které patří mezi nejčastěji se vyskytující zhoubné novotvary. Oproti tomu rozdílnost vývoje mezi pohlavími nahrává tomu, že je vhodnější časový vývoj tohoto nádorového onemocnění vysvětlovat spíše teorií tabákové epidemie (Lopez, Collishaw a Piha, 1994). Zatímco u mužů již dochází k poklesu standardizovaných měr úmrtnosti a incidence, u žen ještě nedošlo k vrcholu. Sporná je také interpretace vývoje standardizovaných ukazatelů pro rakovinu slinivky břišní. Ty vykazují v porovnání s ostatními zhoubnými novotvary nebývale stagnující trend.

Jedním z výsledků porovnání v praktické části je zjištění, že epidemiologický vývoj zhoubných novotvarů v Evropě vykazuje už zhruba od přelomu 80. a 90. let minulého století trend snižování úrovně úmrtnosti. To ale neznamená, že by se snižovala zátěž na zdravotnický systém, protože evropská společnost prochází procesem demografického stárnutí a věk je

nejvýznamnějším rizikovým faktorem zhoubných novotvarů. Skutečný počet zemřelých na nádorová onemocnění se může zvyšovat navzdory klesající standardizované míře úmrtnosti, neboť ta právě vliv věkové struktury vylučuje. Navíc nadále narůstá standardizovaná míra incidence, což indikuje zvyšování počtu onkologických pacientů, u kterých se ale postupně zvyšuje míra přežití. Je otázkou, jak si s tím evropská společnost poradí v budoucích letech a jaké nároky to bude činit na zdravotnické systémy v zemích, které ještě tímto procesem budou procházet (Vacarella a Bray, 2020).

S tímto výzkumem samozřejmě vyvstávají i další otázky týkající se epidemiologie zhoubných novotvarů, a to například to, jak nabyté poznatky využít. Například zemím, které ještě nejsou tolik vyvinuté jako vyspělé evropské země, může naznačovat, jak se budou vyvíjet trendy úmrtnosti a incidence nádorových onemocnění (Vacarella a Bray, 2020). To je ale sporné, přihlédneme-li například k tomu, jak moc některé africké státy naplňují předpoklady dané epidemiologickým přechodem nebo jinými koncepty použitelnými a vyvinutými v těch nejvyspělejších zemích (Defo, 2014). Určitě ale pomáhá zhodnotit, jak je na tom společnost v oblasti prevence a léčby. Ukazuje se totiž, že vyspělým zemím se již podařilo negativní trendy úmrtnosti zvrátit a započalo zde období zlepšování ve smyslu poklesu hodnoty standardizovaných ukazatelů. Je ale nicméně stále spíše předmětem, jaké skutečnosti se jakou měrou podílely, jaká je například role screeningových nebo preventivních programů. V prezentovaném porovnání byly také uvažovány pouze zhoubné novotvary jako celek a jejich vybrané druhy rozdělené do dvou skupin. Větší vypovídající hodnotu by mělo porovnání všech zhoubných novotvarů podle toho, zda jsou dominantně způsobené infekčními agenty. To by ale jistě vydalo na mnohem obsáhlejší práci, ve které by se také hodilo porovnat v ideálním případě všechny evropské země. Pro porovnání ale bohužel často chybí data publikovaná za některé země, především k incidenci.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ACS, 2014a. Oncogenes and tumor suppressor genes. *American Cancer Society* [online]. Oklahoma City: American Cancer Society [cit. 2020-10-25]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/genes-and-cancer/oncogenes-tumor-suppressor-genes.html>
- ACS, 2014b. Changes in genes. *American Cancer Society* [online]. Oklahoma City: American Cancer Society [cit. 2020-10-25]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/genes-and-cancer/gene-changes.html>
- ADAMI, Hans-Olov, Mette KALAGER a Michael BRETTHAUER, 2020. Assessment of cancer screening effectiveness in the era of screening programs. *European Journal of Epidemiology* [online]. **35**(10), 891–897 [cit. 2021-1-23]. ISSN 15737284. Dostupné z: doi:10.1007/s10654-020-00684-7
- AHMAD, Omar B. et al., 2001. AGE STANDARDIZATION OF RATES: A NEW WHO STANDARD. *World Health Organization* [online]. Ženeva: WHO [cit. 2021-3-14]. Dostupné z: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>
- ALLWEISS, Pamela et al., 2014. Cancer Prevention and Worksite Health Promotion: Time to Join Forces. *Preventing Chronic Disease* [online]. **11** [cit. 2021-2-16]. ISSN 1545-1151. Dostupné z: doi:10.5888/pcd11.140127
- ALTER, George a James Clifford RILEY, 1989. The epidemiologic transition and morbidity. *Annales de démographie historique* [online]. **1989**(1), 199-213 [cit. 2020-10-4]. ISSN 00662062. Dostupné z: doi:10.3406/adh.1989.1740
- ANAND, Preetha et al., 2008. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research* [online]. **25**(9), 2097-2116 [cit. 2020-10-28]. ISSN 0724-8741. Dostupné z: doi:10.1007/s11095-008-9661-9
- BECK, Kristy et al., 2010. Policies and Actions for Cancer Prevention: Food, Nutrition and Physical Activity. *The Open Obesity Journal* [online]. **2010**(2), 81–94 [cit. 2021-2-13]. Dostupné z: <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOOBESJ/TOOBESJ-2-81.pdf>
- BOONE, Patricia, 2019. Sigmoidoscopy. *Salem Press Encyclopedia of Health* [online]. [cit. 2021-1-23]. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=shib&custid=s1240919&direct=true&db=ers&AN=94462439&site=eds-live&scope=site&lang=cs>
- BRAY, Freddie et al., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. **68**(6), 394-424 [cit. 2021-2-25]. ISSN 00079235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21492

- BRINGEDAL, Berit et al., 2019. Do you recommend cancer screening to your patients? A cross-sectional study of Norwegian doctors. *BMJ Open* [online]. **9**(8), 1–7 [cit. 2021-4-13]. ISSN 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2019-029739
- BUBICO, Rocco L. a Lewis DIJKSTRA, 2011. The European regional Human Development and Human Poverty Indices. *Regional Focus* [online]. **2011**(2), 1–9 [cit. 2020-12-15]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/regional_policy/sources/docgener/focus/2011_02_hdev_hpov_indices.pdf
- BULTERYS, Marc, Julia BROTHERTON a Ding-Shinn CHEN, 2017. Prevention of Infection-Related Cancers. In: THUN, Michael et al. *Cancer Epidemiology and Prevention* [online]. Oxford: Oxford Scholarship Online, s. 1216–1220 [cit. 2021-01-14]. ISBN 9780190238667. Dostupné z: doi:10.1093/oso/9780190238667.003.0066
- CANCER REGISTRY OF NORWAY, 2020. About the Cancer Registry. *Cancer Registry of Norway* [online]. Oslo: Cancer Registry of Norway [cit. 2020-12-15]. Dostupné z: <https://www.kreftregisteret.no/en/General/About-the-Cancer-Registry/>
- CHAKRABORTY, J., T.W. COLLINS a S.E. GRINESKI, 2017. Cancer risks from exposure to vehicular air pollution: a household level analysis of intra-ethnic heterogeneity in Miami, Florida. *Urban Geography* [online]. **38**(1), 112 - 136 [cit. 2021-2-11]. ISSN 02723638. Dostupné z: doi:10.1080/02723638.2016.1150112
- CHENG, Yao et al., 2018. Trends in incidence and mortality of female breast cancer during transition in Central China. *Cancer Management and Research* [online]. **10**, 6247-6255 [cit. 2020-10-27]. ISSN 1179-1322. Dostupné z: doi:10.2147/CMAR.S182510
- CHRYSOSTOMOU, Andreas et al., 2018. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses* [online]. **10**(12) [cit. 2021-4-13]. ISSN 1999-4915. Dostupné z: doi:10.3390/v10120729
- COLEMAN, D. A., 1992. The Demographic Transition in Ireland in International Context. *Proceedings of the British Academy* [online]. **79**, 53–77 [cit. 2021-6-15]. Dostupné z: <http://publications.thebritishacademy.ac.uk/pubs/proc/files/79p053.pdf>
- CR UK, 2017. Pancreatic cancer: Risks and causes. *Cancer Research UK* [online]. [cit. 2020-5-4]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/risks-causes>
- CR UK, 2018. Age and cancer. *Cancer Research UK* [online]. Londýn: Cancer Research UK [cit. 2020-10-28]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/age-and-cancer>
- CR UK, 2020. How do I check for cancer? *Cancer Research UK* [online]. Londýn: CR UK [cit. 2021-3-8]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-symptoms/how-do-i-check-for-cancer>
- CR UK, 2021. Cancer survival statistics. *Cancer Research UK* [online]. Londýn: CR UK [cit. 2021-2-16]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival#heading-Zero>
- CRAWFORD, Sarah a Richard ALDER, 2019. Breast cancer. *Magill 19s Medical Guide (Online Edition)* [online]. [cit. 2021-1-26]. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=shib&custid=s1240919&direct=true&db=ers&AN=86193952&site=eds-live&scope=site&lang=cs>
- CUELLAR CUELLAR, Andrés Arturo et al., 2020. Exposure to radiotherapy for first primary cancer as a risk factor for second primary thyroid cancer: A case-control study. *Annales*

- d'Endocrinologie* [online]. **81**(6), 539-544 [cit. 2021-2-11]. ISSN 00034266. Dostupné z: doi:10.1016/j.ando.2020.11.005
- CULLEN, Paul, 2019. Benefit of bowel cancer testing for those at low risk is small. *The Irish Times* [online]. Dublin: The Irish Times [cit. 2021-4-13]. Dostupné z: <https://www.irishtimes.com/news/health/benefit-of-bowel-cancer-testing-for-those-at-low-risk-is-small-1.4038163>
- DAŇKOVÁ, Šárka et al., 2010. *Vývoj zdravotnictví České republiky po roce 1989: vydáno k 50. výročí ÚZIS ČR* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky [cit. 2020-12-15]. ISBN 978-80-7280-900-4. Dostupné z: https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/zdravotnictvi_po1989_uzis_50vyroci.pdf
- DARLING, Joan, 2007. A Different View of Sarcoma Statistics. *The Liddy Shriver Sarcoma Initiative* [online]. Lincoln, Nebraska: The Liddy Shriver Sarcoma Initiative [cit. 2021-2-18]. Dostupné z: <http://sarcomahelp.org/articles/sarcoma-statistics.html>
- DE VINE, Cynthia L., 2019. Mammography. *Salem Press Encyclopedia of Health* [online]. [cit. 2021-1-23]. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=shib&custid=s1240919&direct=true&db=ers&AN=94462243&site=eds-live&scope=site&lang=cs>
- DEFO, Barthélémy Kuate, 2014. Demographic, epidemiological, and health transitions: are they relevant to population health patterns in Africa? *Global Health Action*. **7**(1). ISSN 1654-9716. Dostupné z: doi:10.3402/gha.v7.22443
- DOS SANTOS SILVA, Isabel, 1999. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods* [online]. Lyon: IARC [cit. 2021-1-23]. ISBN 92 832 0405 0. Dostupné z: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/Other-Non-Series-Publications/Cancer-Epidemiology-Principles-And-Methods-1999>
- DROPE, Jeffrey, Clifford E. DOUGLAS a Brian D. CARTER, 2017. Tobacco Control. In: THUN, Michael et al. *Cancer Epidemiology and Prevention* [online]. Oxford: Oxford Scholarship Online, s. 1206–1210 [cit. 2021-01-14]. ISBN 9780190238667. Dostupné z: doi:10.1093/oso/9780190238667.003.0064
- EDCAN, 2020. Risk factors for cancer. *EdCaN - National Cancer Nursing Education Project* [online]. Kelvin Grove Qld: Queensland University of Technology [cit. 2020-10-28]. Dostupné z: <https://www.edcan.org.au/edcan-learning-resources/supporting-resources/population-health-concepts/epidemiology/risk-factors>
- EIGHAN, James et al., 2020. The great convergence? Mortality in Ireland and Europe, 1956-2014. *EUROPEAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH* [online]. **30**(6), 1090-1098 [cit. 2021-6-15]. ISSN 11011262. Dostupné z: doi:10.1093/eurpub/ckaa060
- ELLIS, Libby et al., 2019. The Mortality-to-Incidence Ratio Is Not a Valid Proxy for Cancer Survival. *Journal of Global Oncology* [online]. (5), 1-9 [cit. 2021-2-16]. ISSN 2378-9506. Dostupné z: doi:10.1200/JGO.19.00038
- ELMORE, Susan, 2016. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology* [online]. **35**(4), 495–516 [cit. 2020-10-25]. ISSN 0192-6233. Dostupné z: doi:10.1080/01926230701320337
- EU, 2020. 2020 Cancer incidence and mortality in EU-27 countries. *EU Science Hub: The European Commission's science and knowledge service* [online]. Brusel: EU [cit. 2021-2-17]. Dostupné z: <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries>

- EZZATI, Majid et al., 2002. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* [online]. **360**(9343), 1347-1360 [cit. 2020-10-31]. ISSN 00995355. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(02)11403-6
- FLANNELLY, Gráinne M. et al., 2018. Establishment of a national cervical screening programme in Ireland, CervicalCheck: the first 6 years. *European Journal of Cancer Prevention* [online]. **27**(2), 158-163 [cit. 2021-4-13]. ISSN 0959-8278. Dostupné z: doi:10.1097/CEJ.0000000000000323
- FORREST, Kimberly Y. Z., 2020. Screening (medicine). *Magill 19s Medical Guide (Online Edition)* [online]. [cit. 2021-1-23]. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=shib&custid=s1240919&direct=true&db=ers&AN=87690620&site=eds-live&scope=site&lang=cs>
- FRANCESCHI, Slivia et al., 2017. Infectious Agents. In: THUN, Michael et al. *Cancer Epidemiology and Prevention* [online]. Oxford: Oxford Scholarship Online, s. 433-460 [cit. 2021-1-14]. ISBN 9780190238667. Dostupné z: doi:10.1093/oso/9780190238667.003.0024
- FREJKA, Tomas a Tomáš SOBOTKA, 2008. Overview Chapter 1: Fertility in Europe. *Demographic Research* [online]. **19**, 15-46 [cit. 2021-4-28]. ISSN 1435-9871. Dostupné z: doi:10.4054/DemRes.2008.19.3
- FRIES, James F., 1980. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *Bull World Health Organ* [online]. **80**(3), 245-250 [cit. 2020-10-23]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2567746/>
- GANN, Peter H., 2002. Risk factors for prostate cancer. *Reviews in Urology* [online]. **4**(Suppl 5), 3-10 [cit. 2021-1-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476014/>
- GERSTEN, Omer a John R. WILMOTH, 2002. The Cancer Transition in Japan since 1951. *Demographic Research* [online]. **7**, 271-306 [cit. 2020-10-29]. ISSN 1435-9871. Dostupné z: doi:10.4054/DemRes.2002.7.5
- GERSTEN, Omer a Magali BARBIERI, 2020. The Epidemiologic Transition Theory and Evidence for Cancer 5 Transitions in the US, Select European Nations, and Japan. *MedRxiv preprints* [online]. 1-16 [cit. 2021-1-11]. Dostupné z: doi:10.1101/2020.11.25.20238832
- GOVERNMENT OF MALTA, 2021. National Screening Programme: About Us. *Ministry for Health* [online]. Valletta: Government of Malta [cit. 2021-4-13]. Dostupné z: <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/phc/nbs/Pages/Home.aspx>
- GREEN, Janet R., 2019. Colonoscopy and virtual colonoscopy. *Salem Press Encyclopedia of Health* [online]. [cit. 2021-1-25]. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=shib&custid=s1240919&direct=true&db=ers&AN=94461947&site=eds-live&scope=site&lang=cs>
- GRUENBERG, Ernest M., 1977. The Failures of Success. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society* [online]. **55**(1), 3-24 [cit. 2020-10-23]. ISSN 01601997. Dostupné z: doi:10.2307/3349592
- HARVARD HEALTH PUBLISHING, 2011. Risk factors for breast cancer. *Harvard Health Publishing* [online]. Harvard: Harvard University [cit. 2021-1-26]. Dostupné z: <https://www.health.harvard.edu/cancer/risk-factors-for-breast-cancer>
- HO, P.J. et al., 2020. Incidence of breast cancer attributable to breast density, modifiable and non-modifiable breast cancer risk factors in Singapore. *Scientific Reports* [online]. **10**(1) [cit. 2020-10-25]. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-57341-7
- HOFMANOVÁ, Jiřina, 2013. Epigenetické změny v karcinogenezi. In: HOFMANOVÁ, Jiřina. *Genotoxicita a karcinogeneze: Multimediální elektronický výukový materiál* [online]. Brno:

- Masarykova univerzita [cit. 2020-10-25]. ISSN 1802-128X. Dostupné z:
https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/genotox/web/pages/04_epigenet.html
- HSE, 2021. About Cancer Screening - Health Professionals. *HSE Cancer Services* [online]. Dublin: Health Service Executive [cit. 2021-4-13]. Dostupné z:
<https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/screening/>
- HUANG, Yuan et al., 2020. The Structure and Parameterization of the Breast Cancer Transition Model Among Chinese Women. *Value in Health Regional Issues* [online]. **21**, 29-38 [cit. 2020-10-31]. ISSN 22121099. Dostupné z: doi:10.1016/j.vhri.2019.05.003
- IACR, 2021. Malta National Cancer Registry Profile Page. *International Association of Cancer Registries* [online]. Lyon: IACR [cit. 2021-4-13]. Dostupné z:
http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_comprofiler&task=userprofile&user=1232&Itemid=498
- IARC, 2004. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Lyon: WHO. ISBN 9789283212836.
- IARC, 2020. IARC Monographs – General Information. *International Agency for Research on Cancer* [online]. Lyon: WHO [cit. 2020-10-28]. Dostupné z:
<https://monographs.iarc.fr/home/iarc-monographs-general-information/>
- IMEDPUB, 2020. In Situ Neoplasms. *Journal of Neoplasm* [online]. London: iMedPub [cit. 2020-10-24]. Dostupné z: <https://www.imedpub.com/scholarly/in-situ-neoplasms-journals-articles-ppts-list.php>
- JANSSEN, Fanny a Anton E. KUNST, 2004. ICD coding changes and discontinuities in trends in cause-specific mortality in six European countries, 1950-99. *Bulletin of the World Health Organization* [online]. **82**(12), 904-913 [cit. 2020-12-13]. ISSN 00429686. Dostupné z: doi:10.1590/S0042-96862004001200006
- JATOI, Ismail et al., 2019. The history of cancer screening. *Current Problems in Surgery* [online]. **56**(4), 138-163 [cit. 2021-1-23]. ISSN 00113840. Dostupné z: doi:10.1067/j.cpsurg.2018.12.006
- KATSOUYANNI, Klea, 2013. Chapter 2. Geographical Distribution Of Air Pollutants. STRAIF, Kurt, Aaron COHEN a Jonathan SAMET, ed. *Air Pollution and Cancer*. Lyon: WHO Press, s. 13–27. ISBN 978-92-832-2166-1.
- KHAN, Nagma, Farrukh AFAQ a Hasan MUKHTAR, 2010. Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. *Cancer Letters* [online]. **293**(2), 133-143 [cit. 2020-10-28]. ISSN 03043835. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2009.12.013
- LEVINE, E. G., R. A. KING a C. D. BLOOMFIELD, 1989. The role of heredity in cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. **7**(4), 527-40 [cit. 2020-10-25]. ISSN 0732183X. Dostupné z:
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=shib&custid=s1240919&profile=eds>
- LEWANDOWSKA, Anna Marie et al., 2019. Environmental risk factors for cancer – review paper. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* [online]. **26**(1), 1-7 [cit. 2021-2-11]. ISSN 12321966. Dostupné z: doi:10.26444/aaem/94299
- LIM, Stephen S et al., 2016. Measuring the health-related Sustainable Development Goals in 188 countries: a baseline analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* [online]. **388**(10053), 1813–1850 [cit. 2021-4-12]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)31467-2
- LLS, 2021. Facts and Statistics. *The Leukemia & Lymphoma Society* [online]. Rye Brook, NY: The Leukemia & Lymphoma Society [cit. 2021-2-18]. Dostupné z:
<https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics>

- LÖFFELER, Sven et al., 2018. High Norwegian prostate cancer mortality: evidence of over-reporting. *Scandinavian Journal of Urology* [online]. **52**(2), 122-128 [cit. 2021-4-14]. ISSN 2168-1805. Dostupné z: doi:10.1080/21681805.2017.1421260
- LOPEZ, Alan D., Neil E. COLLISHAW a Tapani PIHA, 1994. A Descriptive Model of the Cigarette Epidemic in Developed Countries. *Tobacco Control* [online]. **3**(3), 242 [cit. 2021-1-26]. ISSN 09644563. Dostupné z: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/tobaccocontrol/3/3/242.full.pdf>
- MAJEWSKA, Justyna a Grażyna TRZPIOT, 2020. The transition in health in a population aged 65 years and over in Europe. *Communications in Statistics: Case Studies* [online]. **6**(1), 3-18 [cit. 2020-10-23]. ISSN 23737484. Dostupné z: doi:10.1080/23737484.2019.1613456
- MANTON, Kenneth G., 1982. Changing Concepts of Morbidity and Mortality in the Elderly Population. *The Milbank Memorial Fund Quarterly. Health and Society* [online]. **60**(2), 183-244 [cit. 2020-10-23]. ISSN 01601997. Dostupné z: doi:10.2307/3349767
- MARMARÀ, Danika, Vincent MARMARÀ a Gill HUBBARD, 2018. A national cross-sectional study of adherence to timely mammography use in Malta. *BMC Cancer* [online]. **18**(1) [cit. 2021-4-13]. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-018-4278-9
- MENYHÁRT, O., B. GYÖRFFY a J.T. FEKETE, 2018. Demographic shift disproportionately increases cancer burden in an aging nation: Current and expected incidence and mortality in Hungary up to 2030. *Clinical Epidemiology* [online]. **10**, 1093 - 1108 [cit. 2020-10-28]. ISSN 11791349. Dostupné z: doi:10.2147/CLEP.S155063
- MESLÉ, F. a J. VALLIN, 2002. Mortality in Europe: the Divergence Between East and West. *Population (English edition)* [online]. **57**(1), 157-197 [cit. 2020-12-15]. ISBN 9782733230305. ISSN 16342941. Dostupné z: doi:10.2307/3246630
- MOHAMMAD MOUSA ALQAISIYA, 2014. Breastfeeding for the Prevention of Breast Cancer: Evidence Based Practice. *Middle East Journal of Family Medicine* [online]. **12**(4), 8-10 [cit. 2021-2-13]. ISSN 14484196. Dostupné z: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=shib&custid=s1240919&profile=eds>
- MOÚ, 2020a. Prevence nádorových onemocnění. *Masarykův onkologický ústav* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav [cit. 2021-1-14]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/prevence-nadorovych-onemocneni/t3017>
- MOÚ, 2020b. Co je následné péče - význam prevence. *Masarykův onkologický ústav* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav [cit. 2021-1-14]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/co-je-nasledne-pece-vyznam-prevence/t2607>
- MOUSAVINEZHAD, Maryam et al., 2016. The effectiveness of FOBT vs. FIT: A meta-analysis on colorectal cancer screening test. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* [online]. **30**(1), 1-14 [cit. 2021-1-23]. ISSN 10161430. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4972062/>
- MZ ČR, 2014. *Zdraví 2020: národní strategie ochrany a podpory zdraví a prevence nemocí* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví České republiky ve spolupráci se Státním zdravotním ústavem [cit. 2021-4-13]. ISBN 978-80-85047-47-9. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/8690/20840/Zdrav%C3%AD%202020_N%C3%A1rodn%C3%AD%20strategie%20ochrany%20a%20podpory%20zdrav%C3%AD%20a%20prevence%20nemoc%C3%AD....pdf
- NAHMIAS, Zachary et al., 2016. Worksite Cancer Prevention Activities in the National Comprehensive Cancer Control Program. *Journal of Community Health* [online]. **41**(4), 838-844 [cit. 2021-2-16]. ISSN 0094-5145. Dostupné z: doi:10.1007/s10900-016-0161-2

- NÍ RIAIN, Ailis a Claire MCNICHOLAS, 2009. *An Educational Package for General Practice* [online]. Fourth Edition. Dublin: National Cancer Screening Service [cit. 2021-4-13]. ISBN 978-0-9545875-8-1. Dostupné z: https://www.breastcheck.ie/sites/default/files/bcheck/documents/educational_package_gp_final.pdf
- NIH, 2015. What Is Cancer? *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2021-2-18]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- NIH, 2015b. Surgery to Treat Cancer. *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2021-2-18]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery>
- NIH, 2015c. Chemotherapy to Treat Cancer. *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2021-2-20]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>
- NIH, 2015d. Radiation Therapy to Treat Cancer. *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2021-2-20]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>
- NIH, 2015e. Immunotherapy to Treat Cancer. *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2021-2-20]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
- NIH, 2015f. Targeted Therapy to Treat Cancer. *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2021-2-20]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
- NIH, 2017. Palliative Care in Cancer. *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2021-2-21]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/about-cancer/advanced-cancer/care-choices/palliative-care-fact-sheet>
- NIH, 2020. NCI dictionaries: neoplasm. *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2020-10-24]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/neoplasm>
- NIH, 2020b. Skin Cancer Screening (PDQ®)–Patient Version. *National Cancer Institute* [online]. Bethesda, Maryland: National Institute for Health [cit. 2021-3-8]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/types/skin/patient/skin-screening-pdq>
- NORDSCREEN, 2016. CANCER SCREENING FACT SHEET (3 PAGES): NORWAY – CERVIX – 2016. *NordScreen* [online]. Solna: Karolinska Institutet [cit. 2021-4-13]. Dostupné z: <https://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/04/Cervix-Fact-Sheet-Norway-2016.pdf>
- O'BRIEN, S.J. et al., 2018. The role of the miR-200 family in epithelial–mesenchymal transition in colorectal cancer: a systematic review. *International Journal of Cancer* [online]. **142**(12), 2501 - 2511 [cit. 2020-10-27]. ISSN 10970215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.31282
- OLSEN, Anne Helene et al., 2013. Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *International Journal of Cancer* [online]. **132**(1), 208-214 [cit. 2021-4-13]. ISSN 00207136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.27609
- OLSHANSKY, S. Jay a A. Brian AULT, 1986. The Fourth Stage of the Epidemiologic Transition: The Age of Delayed Degenerative Diseases. *The Milbank Quarterly* [online]. **64**(3), 355-391 [cit. 2020-10-4]. ISSN 0887378X. Dostupné z: doi:10.2307/3350025

- OMRAN, Abdel R., 1971. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *The Milbank Memorial Fund Quarterly* [online]. **49**(4), 509–538 [cit. 2021-4-30]. ISSN 00263745. Dostupné z: doi:10.2307/3349375
- OMRAN, Abdel R., 1998. The epidemiologic transition theory revisited thirty years later. *World Health Statistics Quarterly* [online]. WHO, **53**(2, 3, 4), 99–119 [cit. 2021-4-30]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330604>
- PEDERSEN, J. K. et al., 2019. Declining cancer incidence at the oldest ages: Hallmark of aging or lower diagnostic activity? *Journal of geriatric oncology* [online]. **10**(5), 792-798 [cit. 2020-10-28]. ISSN 18794076. Dostupné z: doi:10.1016/j.jgo.2019.02.001
- PES, Giovanni Mario et al., 2017. Cancer time trend in a population following a socio-economic transition: results of age-period-cohort analysis. *International Journal of Public Health* [online]. **62**(3), 407-414 [cit. 2020-10-29]. ISSN 1661-8556. Dostupné z: doi:10.1007/s00038-017-0946-9
- PINHEIRO, Paulo S. et al., 2018. Migration from Mexico to the United States: A high-speed cancer transition. *International Journal of Cancer* [online]. **142**(3), 477-478 [cit. 2020-10-31]. ISSN 00207136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.31068
- PLUMMER, Martyn et al., 2016. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health* [online]. **4**(9), e609-e616 [cit. 2021-1-11]. ISSN 2214109X. Dostupné z: doi:10.1016/S2214-109X(16)30143-7
- PORTA, Miquel, 2014. *A Dictionary of Epidemiology*. Sixth edition. Oxford: Oxford University Press. ISBN 9780199390069. Dostupné z: doi:10.1093/acref/9780199976720.013.0202
- PUCCI, Carlotta, Chiara MARTINELLI a Gianni CIOFANI, 2019. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *Ecancermedicalscience* [online]. **13** [cit. 2021-2-20]. ISSN 17546605. Dostupné z: doi:10.3332/ecancer.2019.961
- REHMAN, Sakina, ABBAS, Zaigham, ed., 2018. An Overview of Cancer Treatment Modalities. SHAHZAD, Hafiz. *Neoplasm* [online]. Open access. IntechOpen [cit. 2021-2-18]. ISBN 978-1-78923-778-8. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/neoplasm/an-overview-of-cancer-treatment-modalities>
- SARKAR, Sibaji et al., 2013. Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **14**(10), 21087-21113 [cit. 2020-10-25]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms141021087
- SATIJA, Ambika a Frank B. HU, 2017. Prevention of Obesity and Physical Inactivity. In: THUN, Michael et al. *Cancer Epidemiology and Prevention* [online]. Oxford: Oxford Scholarship Online, s. 1210–1216 [cit. 2021-01-14]. ISBN 9780190238667. Dostupné z: doi:10.1093/oso/9780190238667.003.0065
- SCHMIDLIN, K. et al., 2013. Impact of unlinked deaths and coding changes on mortality trends in the Swiss National Cohort. *BMC medical informatics and decision making* [online]. **13**, 1 [cit. 2020-12-13]. ISSN 14726947. Dostupné z: doi:10.1186/1472-6947-13-1
- SEER, 2020. What is a Cancer Registry? *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* [online]. USA: U.S. Department of Health and Human Services [cit. 2020-10-23]. Dostupné z: https://seer.cancer.gov/registries/cancer_registry/index.html
- SLEVIN, Terry, 2014. *Sun, Skin and Health*. Collingwood, Vic: CSIRO. ISBN 9781486301157.
- SOBIN, L. H. et al., 2011. *TNM: Klasifikace zhoubných novotvarů* [online]. 7. vydání, česká verze. Praha: Wiley-Blackwell [cit. 2021-1-9]. ISBN 978-80-904259-6-5. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/images/c/ca/TNM_Klasifikace_zhoubn%C3%BDch_novotvar%C5%AF.pdf

- STEIN, C. J. a G. A. COLDITZ, 2004. Modifiable risk factors for cancer. *British Journal of Cancer* [online]. **90**(2), 299-303 [cit. 2020-10-31]. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6601509
- SUN, Dianqin et al., 2020. Cancer burden in China: trends, risk factors and prevention. *Cancer Biol Med.* [online]. **17**(4), 879–895 [cit. 2021-3-24]. Dostupné z: doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0387
- THOMPSON, Sarah L. a Duane A. COMPTON, 2011. Chromosomes and cancer cells. *Chromosome Research* [online]. **19**(3), 433-444 [cit. 2020-10-25]. ISSN 0967-3849. Dostupné z: doi:10.1007/s10577-010-9179-y
- THUN, Michael et al., 2012. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tobacco Control* [online]. **21**(2), 96 [cit. 2021-1-26]. ISSN 09644563. Dostupné z: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/21/2/96>
- TURNBULL, Clare, Amit SUD a Richard S. HOULSTON, 2018. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nature Genetics* [online]. **50**(9), 1212-1218 [cit. 2020-10-28]. ISSN 1061-4036. Dostupné z: doi:10.1038/s41588-018-0202-0
- UICC, 2020. What is TNM? *Union for International Cancer Control* [online]. UICC [cit. 2020-10-24]. Dostupné z: <https://www.uicc.org/resources/tnm>
- UNDP, 2020. Latest Human Development Index Ranking. *Human Development Reports* [online]. OSN [cit. 2020-12-15]. Dostupné z: <http://hdr.undp.org/en/content/latest-human-development-index-ranking>
- ÚZIS, 2020a. MKN–10: Prohlížeč struktury klasifikace. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha: ÚZIS ČR [cit. 2020-10-25]. Dostupné z: <https://mkn10.uzis.cz/prohlizec>
- ÚZIS, 2020b. Národní onkologický registr: O registru. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha: ÚZIS ČR [cit. 2020-10-23]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr>
- VACCARELLA, Salvatore a Freddie BRAY, 2020. Are U.S. trends a barometer of future cancer transitions in emerging economies? *International Journal of Cancer* [online]. **146**(6), 1499-1502 [cit. 2020-10-29]. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.32485
- VALLIN, Jacques a France MESLÉ, 2004. Convergences and divergences in mortality. A new approach to health transition. *Demographic Research* [online]. **10**(SUPPL. 2), 11 - 44 [cit. 2020-10-22]. ISSN 14359871. Dostupné z: doi:10.4054/demres.2004.s2.2
- VÚBP, 2021. Chemické faktory: Účinky chemických látek a hodnocení rizik. *Znalostní systém prevence rizik v BOZP* [online]. Praha: Výzkumný ústav bezpečnosti práce [cit. 2021-2-16]. Dostupné z: <https://zsbozp.vubp.cz/pracovni-prostredi/rizikove-faktory/chemicke-faktory/243-chemicke-latky>
- WAIT, Suzanne et al., 2017. Towards sustainable cancer care: Reducing inefficiencies, improving outcomes—A policy report from the All.Can initiative. *Journal of Cancer Policy* [online]. **13**, 47-64 [cit. 2021-2-18]. ISSN 22135383. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcpo.2017.05.004
- WANG, Shuncong et al., 2019. A Review on Curability of Cancers: More Efforts for Novel Therapeutic Options Are Needed. *Cancers* [online]. **11**(11), 1782 [cit. 2021-1-31]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers11111782
- WANG, X., 2016. New biomarkers and therapeutics can be discovered during COPD-lung cancer transition. *Cell biology and toxicology* [online]. **32**(5), 359-61 [cit. 2020-10-27]. ISSN 15736822. Dostupné z: doi:10.1007/s10565-016-9350-0

- WEISZ, George a Jesse OLSZYNKO-GRYN, 2010. The Theory of Epidemiologic Transition: the Origins of a Citation Classic. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* [online]. **65**(3), 287 [cit. 2020-10-5]. ISSN 00225045.
- WHO, 2007. *Prevention: (Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes ; module 2.)* [online]. Switzerland: World Health Organization [cit. 2021-2-13]. ISBN 92 4 154711 1. Dostupné z: <https://www.who.int/cancer/modules/Prevention%20Module.pdf>
- WHO, 2018. Cancer. *World Health Organization* [online]. WHO [cit. 2020-10-24]. Dostupné z: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- WHO, FRITZ, April et al., ed., 2013. *International Classification of Diseases for Oncology* [online]. Third Edition, First Revision. Geneva: WHO [cit. 2020-10-24]. ISBN ISBN 978 92 4 069212 1. Dostupné z: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496_eng.pdf
- YUCEL, Oya, 2014. Prevention of Helicobacter pylori infection in childhood. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **20**(30) [cit. 2021-6-25]. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v20.i30.10348
- ZIELONKE, Nadine et al., 2020. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* [online]. **127**, 191-206 [cit. 2021-1-25]. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2019.12.010

POUŽITÉ DATOVÉ PRAMENY

EUROSTAT, 2021. Population on 1 January by age and sex. *Eurostat Data Browser* [online]. Lucemburk: Evropská komise [cit. 2021-3-14]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_pjan/default/table?lang=en

IARC, 2018. Download. *CI5PLUS: CANCER INCIDENCE IN FIVE CONTINENTS TIME TRENDS* [online]. Lyon: IARC [cit. 2021-4-30]. Dostupné z: <https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/download.aspx>

IARC, 2019. WHO Cancer Mortality Database. *WHO Cancer Mortality Database* [online]. Lyon: IARC [cit. 2021-4-30]. Dostupné z: <https://www-dep.iarc.fr/whodb/whodb.ht>