

Univerzita Karlova v Praze

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav Epidemiologie



Veronika Truksová

**Epidemiologie a možnosti prevence
nejčastějších novotvarů v ČR (trendy výskytu a
úmrtnosti, screening)**

Epidemiology and preventive measures of most
frequent cancers in CR (trends of incidence and
mortality, screening)

Bakalářská práce

Praha, 2013

Autor práce: Veronika Truksová

Studijní program: Veřejné zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Doc. MUDr. Čelko Alexander Martin, CSc.

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie**

Předpokládaný termín obhajoby: 9.9.2013

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3.LF UK jsou totožné.

V Praze dne

Veronika Truksová

Poděkování

Děkuji vedoucímu mé bakalářské práce doc. MUDr. A. M. Čelkovi, CSc. za jeho trpělivost, ochotu a cenné rady, jež mi při zpracování tématu velmi pomohly.

OBSAH

1	ÚVOD	- 1 -
2	METODIKA	- 2 -
3	EPIDEMIOLOGIE	- 3 -
3.1	VLIV SCREENINGU NA EPIDEMIOLOGICKÉ PARAMETRY	- 5 -
3.2	EPIDEMIOLOGIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	- 6 -
3.3	EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU PRSU	- 7 -
3.4	EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU PROSTATY	- 8 -
3.5	EPIDEMIOLOGIE BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU	- 9 -
3.6	EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA	- 11 -
3.7	EPIDEMIOLOGIE KARCINOMU PANKREATU.....	- 12 -
4	POPIS A RIZIKOVÉ FAKTORY	- 14 -
4.1	BRONCHOGENNÍ KARCINOM – C 33, C34.....	- 14 -
4.1.1	<i>Rizikové faktory bronchogenního karcinomu</i>	- 14 -
4.2	KARCINOM PRSU – C50.....	- 15 -
4.2.1	<i>Rizikové faktory karcinomu prsu</i>	- 15 -
4.3	KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM C18-C21.....	- 16 -
4.3.1	<i>Rizikové faktory kolorektálního karcinomu</i>	- 16 -
4.4	KARCINOM DĚLOŽNÍHO HRDLA C53	- 16 -
4.4.1	<i>Rizikové faktory karcinomu děložního hrdla</i>	- 16 -
4.5	KARCINOM PROSTATY C61.....	- 17 -
4.5.1	<i>Rizikové faktory karcinomu prostaty</i>	- 17 -
4.6	KARCINOM PANKREATU C25.....	- 17 -
4.6.1	<i>Rizikové faktory karcinomu pankreatu</i>	- 17 -
5	PREVENCE	- 19 -
5.1	PRIMÁRNÍ PREVENCE	- 19 -
5.1.2	<i>Primární prevence v pracovním prostředí</i>	- 22 -
5.1.3	<i>Primární prevence u karcinomu děložního hrdla</i>	- 22 -
5.1.4	<i>Genetické testování u pravděpodobných nosičů mutací genu</i>	- 22 -
5.2	SEKUNDÁRNÍ PREVENCE.....	- 23 -
5.2.1	<i>Screening kolorektálního karcinomu</i>	- 24 -
5.2.2	<i>Mamografický screening</i>	- 26 -
5.2.3	<i>Screening u nosiček mutací genů BRCA-1 a BRCA-2</i>	- 26 -
5.2.4	<i>Screening novotvaru děložního hrdla</i>	- 27 -
5.3	TERCIÁLNÍ SCREENING.....	- 27 -
5.4	KVARTÉRNÍ PREVENCE.....	- 27 -
6	ZÁVĚR	- 28 -
7	SOUHRN	- 30 -
8	SUMMARY	- 31 -
9	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	- 32 -
10	SEZNAM TABULEK OBRÁZKŮ A GRAFŮ	- 34 -
11	PŘÍLOHY	- 35 -

1 Úvod

Bakalářskou práci na téma Epidemiologie a možnosti prevence nejčastějších novotvarů v České republice jsem si vybrala především z toho důvodu, že tato problematika je velmi aktuální. Myslím si, že v naší společnosti se prevenci a intervenci onkologických onemocnění nevěnuje tolik pozornosti, kolik by bylo potřeba.

Ve vyspělých zemích jsou onkologická onemocnění závažným problémem. Jejich počet neustále přibývá a to jak incidence, tak mortalita. Podle programu GLOBOCAN v roce 2008 bylo celosvětově nově diagnostikovaných 12,663 milionů novotvarů, z toho přibližně 2,5 milionů v Evropské unii. Odhad počtu úmrtí byl 7,5 milionu.

Není to jen zátěž pro společnost ze zdravotního hlediska, ale i finanční náročnost léčby onkologických pacientů je závažná. V roce 2011 bylo zdravotními pojišťovnami uhrazeno na onkologii 19217 milionů korun. Podle VZP byly v roce 2010 průměrné náklady na léčbu jednoho nádoru 19 030 korun.

Odhaduje se, že v roce 2030 mohou počty nově diagnostikovaných nádorů dosáhnout až 21 milionů případů.

Dostupné odhady a počty nově vzniklých nádorů poukazují na nutnost prevence karcinomů a na zefektivnění prostředků na zdravotní péči.

Cílem mé bakalářské práce je přehledně shrnout základní pravidla prevence onkologických onemocnění.

2 Metodika

Epidemiologické charakteristiky jsou odhadovány standartními a mezinárodně užívanými postupy. Využívají nejen záznamy z onkologických pracovišť, ale i demografická data NSU.

Zdrojem informací pro statistické šetření jsou onkologická hlášení. Je možné z nich zpracovávat údaje o věku, incidenci, mortalitě, pohlaví a o krajovém rozložení. Tyto informace jsou každoročně publikovány v ročence „Novotvary“, jsou určeny pro lékařskou veřejnost a jsou dostupné na internetových stránkách <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>. Tyto informace využívají i pojišťovny. Často se při vyplňování a sběru onkologických hlášení vyskytnou chyby – snížení včastnosti, přesnosti, úplnosti a spolehlivosti – tyto problémy se řeší na pracovištích NOR.

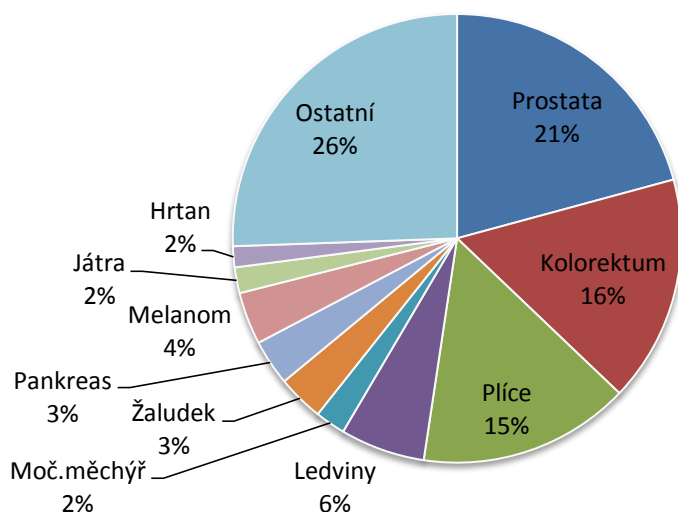
Úkolem regionálních pracovišť Národního onkologického registru není vyplňovat onkologické hlášení, to je povinností všech zdravotnických zařízení, kde byla poskytnuta onkologická péče. Jejich úkolem je kompletní epidemiologická evidence všech nově zjištěných nádorových onemocnění v populaci ČR. Jedná se o základní charakteristiky nádoru, údaje o léčbě a vývoji, tedy nejen primární diagnóza, ale i následné sledování stavu pacienta.

Regionální pracoviště NOR jsou tři v Praze, Ústí nad Labem, Liberci, Hradci Králové, Pardubicích, Jihlavě, Českých Budějovicích, Plzni, Brně, Olomouci, Zlíně a Ostravě.

3 Epidemiologie

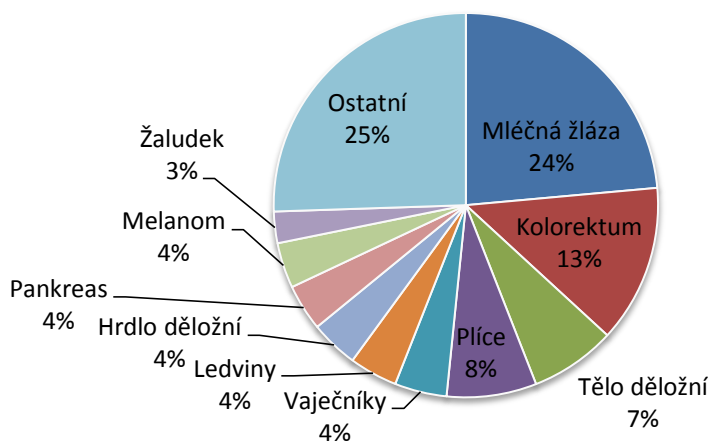
Onkologická onemocnění jsou v posledních letech celosvětový problém, jejich počet neustále přibývá a to jak incidence, tak i mortalita. Česká republika zaujímá v některých diagnózách přední příčky a to hlavně kolorektální karcinom a karcinom pankreatu. Roční vzestup incidence zhoubných novotvarů je u nás asi 2 až 3 %, v některých krajích až 9%. Od roku 2005 do roku 2009 narostl počet zhoubných novotvarů z 71 445 na 80 674, to je o 9 229 víc.

Nově vzniklé novotvary v ČR muži 2009



Graf 1 Nově vzniklé novotvary v ČR muži r. 2009

Nově vzniklé novotvary v ČR ženy 2009



Graf 2 Nově vzniklé novotvary v ČR ženy r. 2009

Rostoucí trend výskytu karcinomů je možné vysvětlit především stárnutím české populace, protože věk je hlavním rizikovým faktorem u všech maligních onemocnění. Dále také roste znečištění životního prostředí fyzikálními a chemickými karcinogeny. Nemalý podíl má i zlepšení lékařské péče, která umožní jedincům dožití vyššího věku. Díky screeningovým programům dochází ke zvýšení incidence. U nás to není tak patrné, protože stále není stoprocentní pokrytí.

Naproti rostoucí incidenci je klesající trend počtu úmrtí v poslední době. Příčinou je především zkvalitnění lékařské péče a především včasný nálezy díky screeningovým programům a zlepšením diagnostických metod. Incidence a mortalita u vybraných novotvarů v České republice je přehledně uvedena v následující tabulce v letech 2008 a 2009.

Tabulka 1 Incidence a mortalita v letech 2008 a 2009 v ČR

DIAGNÓZA		2008		2009		ROZDÍL
		Absolutní počet	Počet na 100 tis.	Absolutní počet	Počet na 100 tis.	
C18-21	INCIDENCE	8270	79	8205	78,1	-1,2%
	MORTALITA	3915	37,4	3883	37	-1,2%
C50	INCIDENCE	6457	121,1	5975	111,7	-7,8%
	MORTALITA	1660	31,1	1607	30	-3,5%
C33, 34	INCIDENCE	6567	62,7	6435	61,2	-2,4%
	MORTALITA	5411	51,7	5455	51,9	+0,4%
C61	INCIDENCE	5380	104,7	6154	119,3	+13,9%
	MORTALITA	1291	25,1	1305	25,3	+0,7%
C25	INCIDENCE	1958	18,7	1968	18,7	+0,1%
	MORTALITA	1763	16,8	1846	17,6	+4,3%
C53	INCIDENCE	1021	19,2	1025	19,2	0%
	MORTALITA	311	5,8	311	5,8	0%

Věkové rozložení osob s karcinomem je stabilní. Nejčastěji je výskyt zhoubných novotvarů u osob vyššího věku a to především po 45. roku života. Věkové rozložení je jiné u mužů a u žen a to hlavně především díky výskytu nádoru prsu nebo nádoru děložního hrdla v nižším věku. U dětí je výskyt zhoubných novotvarů nízký, v roce 2009 bylo nahlášeno do Národního onkologického registru 181 případů zhoubných novotvarů u dětí do 15 let a zemřelo 39 dětí.

Trend přežití onkologických pacientů je klíčovým parametrem pro hodnocení výsledků léčebné péče v onkologii. Je nezbytný i pro analýzu prevalence onemocnění a celkovou populační zátěž. Vypočítává se na základě informací z Národního onkologického registru. Hodnotí se v souladu s mezinárodními metodickými standardy. Relativní přežití je poměr

pozorovaného přežití a tzv. očekávaného přežití (mortalita v obecné populaci, která odpovídá sledované skupině pacientů věkem a pohlavím).

Tabulka 2 Trend pětiletého relativního přežití onkologických pacientů v ČR

	2000-2004 Pětileté relativní přežití (%)	2005-2008 Pětileté relativní přežití (%)	Rozdíl
C18-21	55,3	60,4	5,1
C50	80,9	85,2	4,3
C33,34	12,9	14,4	1,5
C61	73	86,6	13,6
C25	6,1	6,9	0,8
C53	71,3	72,7	1,4

Jak je patrné z tabulky, skoro jen sedm procent onkologických pacientů s karcinomem pankreatu přežije déle než pět let. Je to dáno hlavně tím, že k diagnóze dochází až v inoperabilním stádiu.

3.1 *Vliv screeningu na epidemiologické parametry*

V České republice v současné době probíhají tři screeningové programy. Součástí těchto programů je i monitoring výskytu zhoubných novotvarů ve zkoumané populaci. Screeningem karcinomu prsu dochází k časně detekci malých invazivních nádorů, tím vzrůstá incidence. U screeningu karcinomu kolorekta a karcinomu děložního hrdla nejde jen o včasný záchyt a tím snížení úmrtnosti, ale i o snížení incidence včasnou detekcí a řešení prekanceróz.

Po zahájení screeningových programů obvykle dochází k rychlému nárůstu incidence, kvůli časně detekci. Po delší době probíhajícího screeningu se incidence vrací do normálu, ale dá se očekávat posun ve věku při diagnóze onemocnění. To znamená, že stejný typ nádoru bude díky časnější diagnóze detekován u mladších osob. Kromě tohoto posunu lze i očekávat nárůst incidence časných stádií karcinomů. Nárůst incidence u kolorektálního karcinomu vedle screeningového programu způsobilo i zvýšení průměrného věku obyvatele.

Snížení mortality může probíhat po mnoho let, kvůli nedostatečné účasti cílové populace ve screeningových programech. V České republice se neprovádí adresné zvaní osob z cílových skupin ke screeningům. Screening karcinomu prsu byl zahájen v roce 2002 a v roce 2008 pokryl asi 50% cílové populace. Pokrytí screeningu kolorektálního karcinomu v roce 2010 byl kolem 23%. Proto nelze očekávat okamžité snížení úmrtnosti. Navíc není jediným faktorem přežití včasná detekce, ale existují i další faktory. Například účinnost léčby.

3.2 *Epidemiologie kolorektálního karcinomu*

Tato diagnóza je druhá nejčastější diagnóza u obou pohlaví po karcinomu prostaty u mužů a karcinomu prsu u žen. Jak z evropského, tak i světového hlediska je v České republice nadprůměrný výskyt i mortalita.

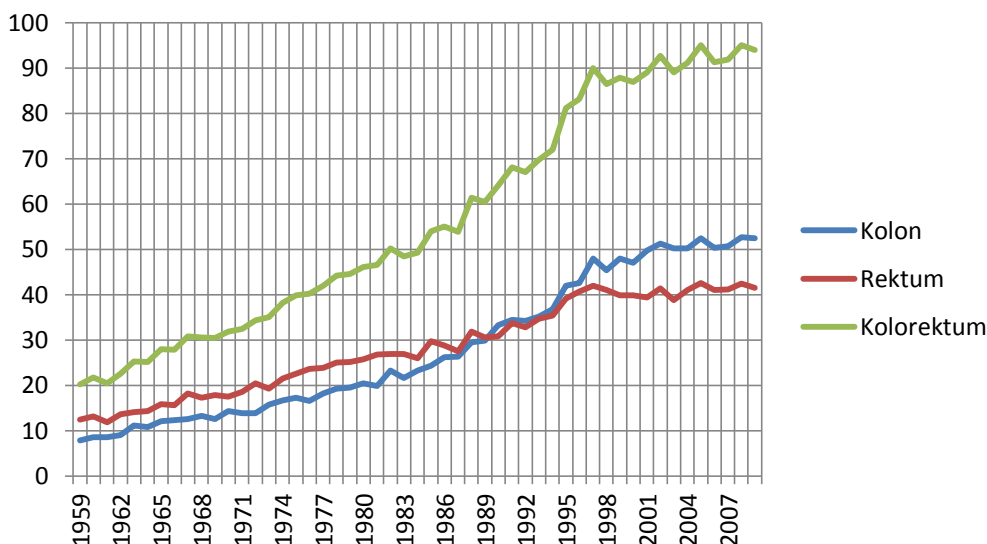
Celosvětově byl v roce 2008 kolorektální karcinom třetím nejčastějším karcinomem u mužů a druhým nejčastějším u žen, viz. Příloha 1 a 2. V tomto roce bylo diagnostikováno 663 tisíc nových případů u mužů a 571 tisíc u žen. Incidence je vyšší u mužů než u žen. Nejvyšší počet je lokalizován především v Austrálii, v západní i východní Evropě. Nejnížší incidence je naopak v severní a střední Africe s výjimkou jižní Afriky.

Odhad celosvětové úmrtnosti byl v roce 2008 kolem 608 000, což učinilo kolorektální karcinom čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný novotvar, viz. Příloha 3 a 4. Nejvyšší mortalita je ve střední a východní Evropě. Nejnížší je naopak ve střední Africe.

Nejčastěji je lokalizován v tlustém střevě, u mužů z 56% a u žen z 61%. Pozitivní pokles byl zaznamenán oproti roku 2008 u standardizované míry incidence i úmrtnosti. Tento pokles není výrazný.

V roce 2009 bylo celkem nahlášeno 8205 případů kolorektálního karcinomu, z toho bylo 4839 u mužů a u žen 3366.

**Incidence karcinomu tlustého střeva a konečníku
1959-2009**



Graf 3 Incidence kolorektálního karcinomu v ČR 1959-2009

V 80% se toto onemocnění objevuje u osob starších 60 let. Při zvyšování průměrného věku obyvatel se zvyšuje i incidence kolorektálního karcinomu. U žen se toto onemocnění objevuje později než u mužů. Průměrný věk při diagnóze je u mužů 65 až 69 let a u žen 75 až 79 let.

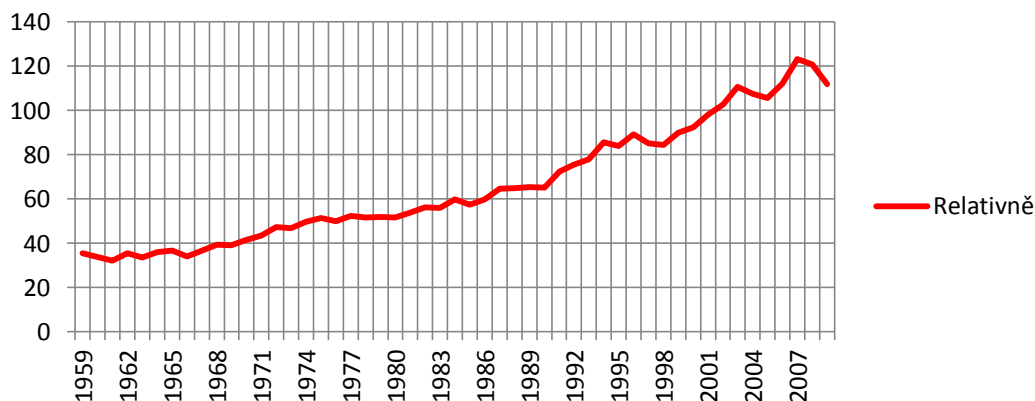
3.3 Epidemiologie karcinomu prsu

Tak jako u nás i celosvětově je karcinom prsu nejčastějším onkologickým onemocněním u žen. V roce 2008 bylo odhadnuto 1,38 milionů nových diagnostikovaných případů. Nejvyšší incidence je v západní Evropě a to 89,7 na 100 tisíc obyvatel. A nejnižší je ve východní Africe, kde je incidence pouze 19,3 na 100 tisíc. Ve všech rozvinutých oblastech světa je incidence několikanásobně vyšší než v rozvojových oblastech. Zajímavou výjimkou je Japonsko, kde incidence v roce 2008 byla 18,1.

V mortalitě karcinomů prsu nejsou tak propastné rozdíly. To je zapříčiněno lepšími výsledky léčby v rozvinutých zemích. Ve výsledku je karcinom prsu pátou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný novotvar.

V roce 2009 bylo do Onkologického národního registru nahlášeno 5978 případů. Incidence byla v roce 2009 111,9. Míra incidence v letech 2008 a 2009 mírně poklesla.

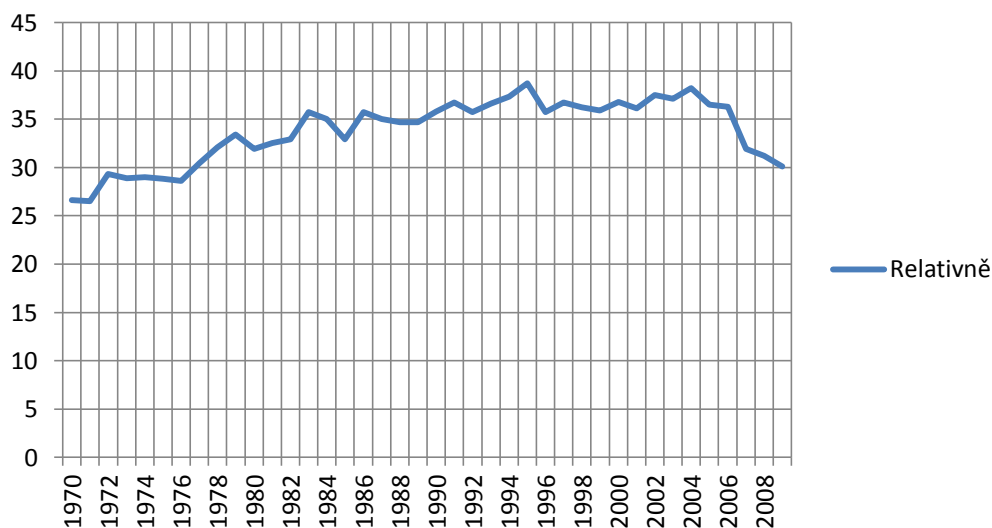
**Incidence karcinomu prsu
1959-2009**



Graf 4 Incidence karcinomu prsu v ČR 1959-2009

Pozitivní vývoj nebyl jen v incidenci, ale i v mortalitě. V roce 2009 byla mortalita 30,1. Léčba zhoubného novotvaru prsu je velmi úspěšná v počátečních stádiích, přesto to je nejčastější onkologická příčina úmrtí u žen. Konkrétně bylo nahlášeno v roce 2009 1607 úmrtí.

Mortalita karcinomu prsu 1970 - 2009



Graf 5 Mortalita karcinomu prsu v ČR 1970-2009

Incidence začíná stoupat po 40. roku a maxima dosahuje kolem 65. roku.

3.4 *Epidemiologie karcinomu prostaty*

U nás je karcinom prostaty nejčastější onkologickou diagnózou u mužů.

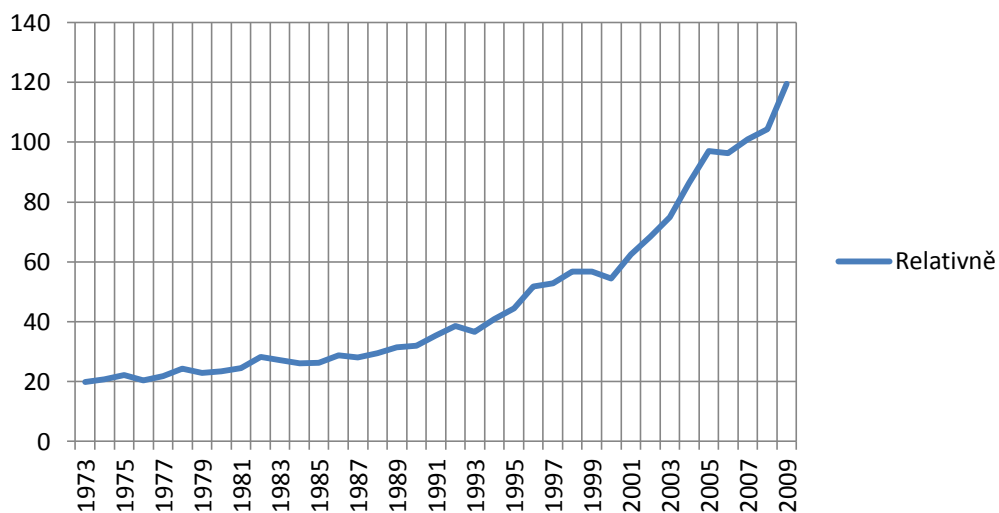
Celosvětově jde o druhou nejčastější diagnostikovanou rakovinu u mužů, odhaduje se 899 000 nových případů v roce 2008. Celkově je zhoubný novotvar prostaty pátý nejčastější karcinom celkem. Z celkového počtu případů jsou asi tři čtvrtiny lokalizovány ve vyspělých zemích.

Incidence tohoto karcinomu se liší až 25 krát po celém světě. Nejvyšší výskyt je v Austrálii, západní a severní Evropě a severní Americe.

V roce 2008 byl karcinom prostaty příčinou přibližně 258 000 úmrtí a byl šestou nejčastější příčinou. Počet úmrtí na karcinom prostaty je téměř stejný po celém světě.

U nás došlo v roce 2009 k mírnému nárůstu počtu nových případů. V roce 2008 bylo nahlášeno 5380 nových případů a v roce 2009 6154. To je nárůst skoro o 14%. Tento nárůst je pozorován dlouhodobě. Tento nárůst se dá spojit s prodloužením střední délky života jedince a screeningovým programem.

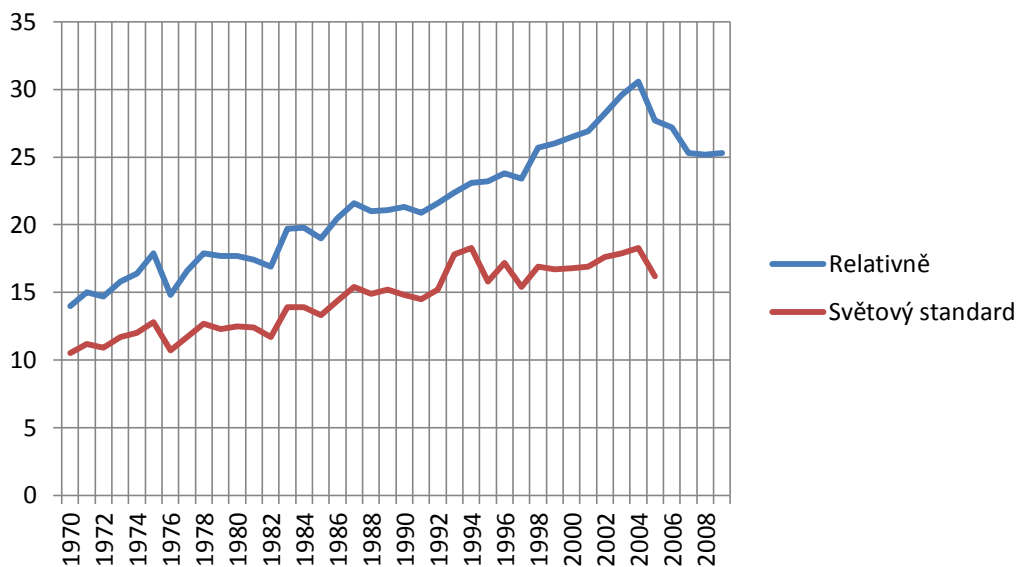
Incidence karcinomu prostaty 1973-2009



Graf 6 Incidence karcinomu prostaty v ČR 1973-2009

Mortalita u karcinomu prostaty zaznamenala od roku 2004 mírný pokles.

Úmrtnost na karcinom prostaty 1970-2009



Graf 7 Úmrtnost na karcinom prostaty v ČR 1970-2009

Nejčastěji dochází k diagnóze zhoubného novotvaru prostaty v 7. deceniu.

3.5 Epidemiologie bronchogenního karcinomu

V České republice je co do výskytu druhou nejčastější onkologickou diagnózou po karcinomu kolorekta.

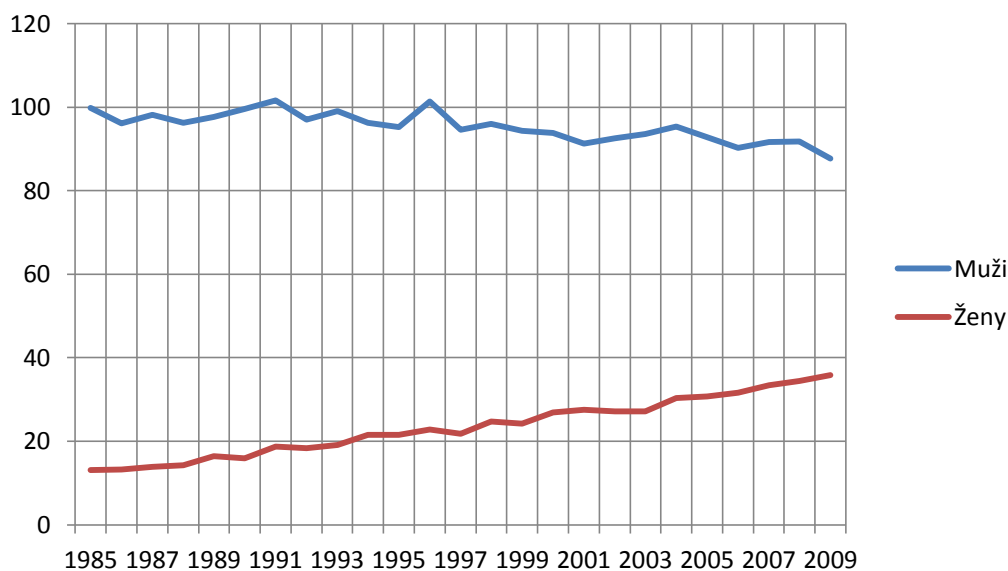
Na rozdíl od výskytu v České republice je bronchogenní karcinom celosvětově nejčastějším onkologickým onemocněním už několik desítek let. V roce 2008 byl odhadován 1,61 milionu nových případů. U mužů se jedná o nejčastější onkologické onemocnění, u žen je tato diagnóza čtvrtou nejčastější. Současně je i nejčastější příčinou úmrtí, přibližný počet je 1,38 milionu úmrtí.

Nejvyšší počet je lokalizován ve střední, východní a jižní Evropě, severní Americe a východní Asii.

Úmrtnost je celosvětově velmi podobná, vzhledem k vysoké letalitě tohoto onemocnění.

V České republice v roce 2009 bylo hlášeno celkem 6435 případů, to je o 2% méně než v roce 2008, kdy bylo 6567 nových případů bronchogenních karcinomů. Tato diagnóza je častější u mužů než u žen. Přesto je u mužů zaznamenán dlouhodobě klesající trend a u žen je tomu naopak.

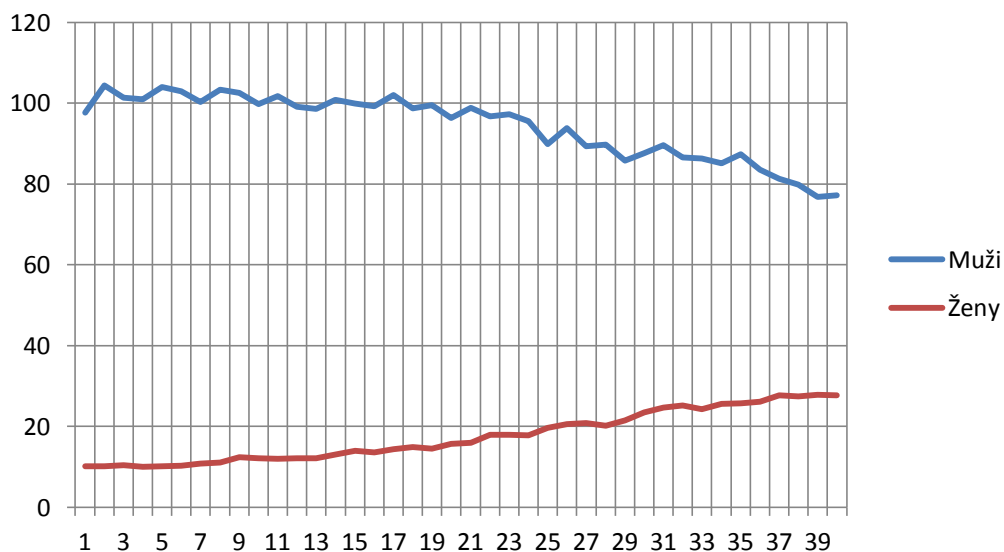
Incidence karcinomu plic muži, ženy 1985 - 2009



Graf 8 Incidence karcinomu plic v ČR, muži, ženy 1985-2009

Díky agresivitě a pozdnímu záchytu tohoto onemocnění je pětileté přežití kolem 14%. U mužů je toto onemocnění první nejčastější příčinou úmrtí.

Úmrtnost na karcinom plic muži, ženy 1970-2009



Graf 9 Úmrtnost na karcinom plic; muži, ženy 1970-2009

K diagnóze tohoto onemocnění dochází nejčastěji po 70. roku života.

3.6 *Epidemiologie karcinomu děložního hrdla*

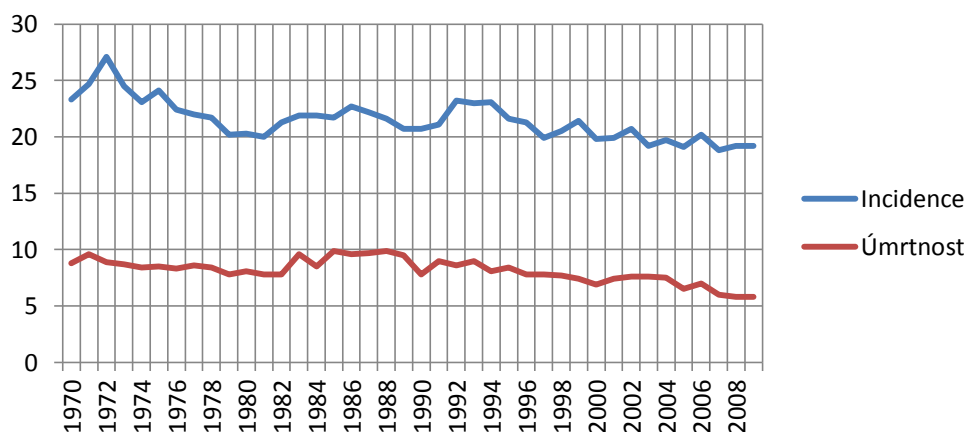
Celosvětově je tato diagnóza třetí nejčastější rakovinou u žen. V roce 2008 bylo odhadem diagnostikováno 530 000 nových případů.

Tato diagnóza je častější v rozvojových zemích. Vysoce rizikové jsou oblasti Afriky, jižní a střední Asie a jižní a střední Ameriky.

Odhaduje se, že karcinom děložního hrdla byl v roce 2008 příčinou 275 tisíc úmrtí na celém světě a to z 88% v rozvojových zemích.

V roce 2009 bylo nahlášeno do Národního onkologického registru 1025 nových případů, v roce 2008 to bylo 1021.

Incidence a mortalita karcinomu děložního hrdla 1970 - 2009



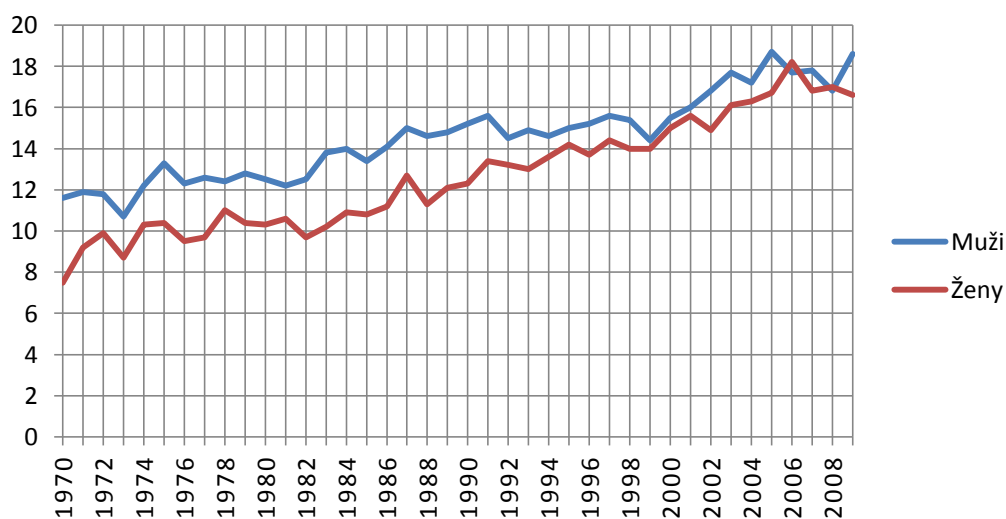
Graf 10 Incidence a mortalita karcinomu děložního hrdla v ČR 1970-2009

U nás k diagnóze nejčastěji dochází po 30. roku.

3.7 *Epidemiologie karcinomu pankreatu*

V roce 2009 bylo nahlášeno do NOR 1968 nových případů zhoubného novotvaru slinivky břišní, to je o deset případů více než v roce 2008.

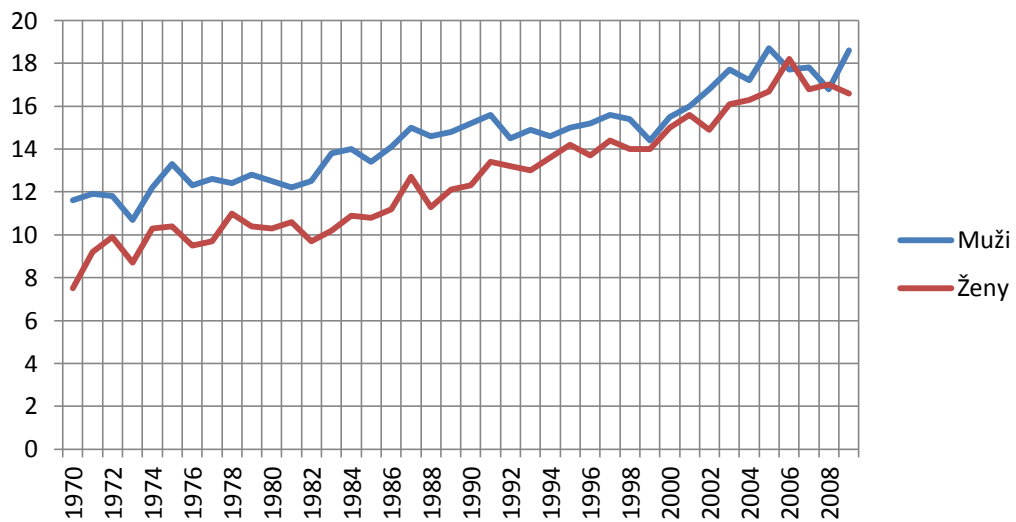
Incidence karcinomu pankreatu 1970 - 2009



Graf 11 Incidence karcinomu pankreatu v ČR 1970 - 2009

Díky vysoké letalitě se trend pětiletého přežití u karcinomu pankreatu dlouhodobě pohybuje kolem 7%. Díky tomu je mortalita této onkologické diagnózy vysoká, v roce 2009 bylo nahlášeno celkem 1846 úmrtí.

Úmrtnost na karcinom pankreatu 1970 - 2009



Graf 12 Úmrtnost na karcinom pankreatu v ČR 1970-2009

Incidence i mortalita zaznamenává dlouhodobý rostoucí trend už od počátku sběru a zaznamenávání dat.

Nejčastěji k diagnóze i k úmrtí dochází mezi 70. a 75. rokem života.

4 Popis a rizikové faktory

4.1 Bronchogenní karcinom – C 33, C34

Jde především o nádory parenchymu plic a průdušek. Obvykle prorůstají oběma směry, kvůli tomu není obvykle možné určit, ze kterého místa původně nádor vychází. Novotvar průdušek může uzavírat průsvit a tím způsobí změny na parenchymu. U obou nádorů jsou klinické příznaky i léčba stejná.

Symptomy se nejčastěji objevují, až když je nemoc relativně pokročilá, bez výskytu varovných signálů. Prognóza proto bývá špatná. S léčbou se začíná až při inoperabilním stádiu a bývá finančně náročná.

Bronchogenní karcinom lze rozdělit na malobuněčný a nemalobuněčný karcinom plic. Pro malobuněčný karcinom se používá zkratka SCL = small cell lung cancer. Tvoří asi 25 až 30% všech nádorů plic. Je pro něj typický rychlý růst a rychlý sklon k metastázám, typicky do jater, centrální nervové soustavy a nadledvin. V počáteční fázi jsou tyto nádory citlivé na léčbu, jak na radioterapii i chemoterapii. V pokročilých fázích se stává rezistentním. Druhým typem je nemalobuněčný karcinom plic, NSCLC = non small cell lung cancer. Jeho růst bývá pomalejší a později metastazuje než malobuněčný karcinom plic. Bývá také méně citlivý na léčbu.

Dá se říct, že bronchogenní karcinom je v podstatě nemoc kuřáků. Kolem 90% zemřelých má dlouholetou kuřáckou anamnézu

4.1.1 Rizikové faktory bronchogenního karcinomu

U bronchogenního karcinomu má největší význam kouření. Jde o exogenní rizikový faktor. Relativní riziko u kuřáků a nekuřáků je 13,3; u mužů 17,4 a u žen 10,8. Vyšší riziko je i u pasivních kuřáků. Těžcí kuřáci mají riziko rozvoje karcinomu plic mezi 10 a 15%. Na druhou stranu to znamená, že 85% kuřáků nezemře na bronchogenní karcinom, ale mají současně i vyšší riziko dalších nemocí, například karcinom močového měchýře, karcinomy hlavy a krku, chronické bronchitidy, emfyzém a kardiovaskulární nemoci.

Kromě kouře z cigaret se v prostředí vyskytují další karcinogeny. Jsou to těžké kovy, azbest, chlorované uhlovodíky, polyaromatické uhlovodíky, nitrozoamíny, prach, radon, ionizující záření. Převážně jde o chronické expozice z pracovního prostředí.

Profesní expozice je příčinou asi 5% všech zhoubných novotvarů. Ty jsou hlášeny Národnímu registru nemocí z povolání. Od roku 1991 do roku 2009 bylo hlášeno celkem 1038, trend je klesající. V 95% jsou postiženi muži. Bronchogenní karcinom má výrazný podíl v nemocech z povolání, následují difuzní mezoteliomy pleury a peritonea, novotvary močového měchýře a kůže. Ionizující záření je příčinou ze 75%. Nejčastěji k expozici dochází při těžbě uranové rudy. Zbytek bronchogenních karcinomů způsobených z expozice při práci je způsoben inhalací vláken azbestu a chemických látek s karcinogenním účinkem.

4.2 **Karcinom prsu – C50**

Jsou to různé histologické formy nádorů, vznikají z epiteliálních buněk mléčné žlázy.

Typy karcinomů prsu se liší jak klinickým tak radiologickým nálezem, biologickými vlastnostmi i aktivitou. Společnou vlastností je schopnost infiltrovat do okolních struktur a tvořit i vzdálené metastázy.

Maligní nádory oproti benigním mají rychlý růst, infiltrují a destrukují okolní tkáň.

Růst je často závislý na hormonální situaci. Z toho plyne možnost využití hormonální léčby. Bývá středně chemosenzitivní a radiosenzitivní.

4.2.1 **Rizikové faktory karcinomu prsu**

Existuje celá řada faktorů zvyšující riziko vzniku karcinomu prsu. U více než 50% žen vznikne karcinom prsu bez zjevné příčiny.

Mezi neovlivnitelné patří genetické a vrozené faktory. Uplatňují se asi u 5-10% karcinomů prsu. Mutace supresorových genů BRCA1, BRCA2, p53 a pozitivní rodinná anamnéza. Hereditární forma karcinomu prsu je podmíněna mutací autosomálně dominantního genu BRCA1 nebo BRCA2. Gen BRCA1 je na 17. chromozomu a riziko vzniku je 85%. Gen BRCA2 je na 13. chromozomu a u této mutace je riziko 84%. Riziko onemocnění je u přenašeček značně vysoké, u mužů jsou přenašeči ohroženi vznikem karcinomu prostaty nebo kolorekta. U nosiček mutací genů BRCA1 a BRCA2 probíhá screeningový program jinak, než u žen bez mutace těchto genů. Screeningové programy popíši dále. Tento nádor se většinou vykytuje bilaterálně u žen mladších 35 let. Genetické faktory se taktéž uplatňují při vzniku familiárního karcinomu prsu, přináší i zvýšené riziko vzniku dalších malignit.

Dalšími faktory jsou hormonální. Jsou podmíněné delší expozicí estrogenů. Hlavně časná menarche, pozdní menopauza, nuliparita, první gravidita až po 30. roku života, krátká laktace a dlouhé užívání estrogenů. U žen s menopauzou po 55. roku života je riziko vzniku karcinomu prsu dvojnásobně vyšší než u žen s menopauzou před 45. rokem života. Gravidita a nepravidelnost v menstruačním cyklu riziko snižují. První gravidita po 35. roce představuje vyšší riziko než nuliparita. Užívání estrogenů po menopauze na zmírnění potíží může riziko zvýšit až o 50%, ale až po 10-15letém užívání. Předpokládá se, že výhody této léčby předčí riziko. Ale je třeba, aby ženy byly pod zvýšeným dozorem a byly pravidelně mamograficky vyšetřovány.

Dalším rizikovým faktorem je dieta. Je to zvýšený příjem tuků, obezita se současným nedostatkem fyzické aktivity a to v především po menopauze. Patří sem i vliv alkoholu. Už denní konzumace 10 gramů alkoholu zvyšuje riziko o 9% a konzumace 25 gramů až o 25%. Předpokládá se, že alkohol má vliv na hladinu a metabolismus estrogenů.

4.3 **Kolorektální karcinom C18-C21**

Jde o karcinom vznikající maligní transformací cylindrického epitelu tlustého střeva a rekta. Podle mezinárodní klasifikace jsou klasifikovány jako odlišné nemoci, ale pro anatomickou, fyziologickou podobnost tkání a občasnou obtížnost určit místo vzniku novotvaru se nádory tlustého střeva a konečníku nazývají kolorektální karcinomy. Typicky nevzniká de novo, ale na podkladě nějaké prekancerózy. Jako nejčastější a nejtypičtější je vilózní nezhoubný adenom. Prvním stádiem kolorektálního karcinomu je polyp. Rozvíjí se po řadu let, proto je u něho většinou snadná detekce a léčba prekanceróz.

Klinické projevy se liší podle umístění a rozsahu nádoru. Obecně má nádor ve vzestupném tračníku chudší symptomatologii. Obvykle snadno krvácejí a produkují hlen.

4.3.1 **Rizikové faktory kolorektálního karcinomu**

Je to nádor s familiárním výskytem, proto je genetika důležitým rizikovým faktorem. Řada epidemiologických studií prokazuje, že u příbuzných je ve srovnání s ostatní populací vyšší pravděpodobnost až čtyřikrát. Někdy bývá prokazatelně definovaná genetická abnormalita, není-li tomu tak, předpokládá se polygenní souvislost.

U tohoto typu karcinomu je významným zevním faktorem s poměrně velkým vlivem výživa i celkově vliv životního stylu. Riziková je dieta s vysokým energetickým obsahem, vysokým příjmem nasycených tuků a vysokým příjmem alkoholu a to hlavně piva. Předpokládá se i negativní vliv sedavého zaměstnání a nedostatek fyzické aktivity. Výživa není jen rizikovým faktorem, ale má i protektivní vliv. Hlavní složkou výživy s ochranným účinkem je vláknina.

4.4 **Karcinom děložního hrdla C53**

Tento novotvar vychází z povrchového epitelu exocervixu nebo cylindrického epitelu endocervixu. Před vznikem nádoru odchází k dysplastickým změnám tzv. cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN I-III.). Nejčastěji se epiteliální dysplazie objevují ve věku 25 až 35 let, karcinomy in situ od 35 do 44 let a karcinomu cervixu ve věku 45 až 55 let.

4.4.1 **Rizikové faktory karcinomu děložního hrdla**

Jedním z rizikových faktorů s velkým vlivem na vznik karcinomu je infekce lidským papilomavirem. Existuje víc než 200 typů HPV a z toho je 14 schopno způsobit rakovinu cervixu. Nejrizikovější jsou typy 16 a 18. Tato infekce je přítomná asi u 44% displázií, u 77% karcinomů in situ a u 89% případů invazivního dláždícobuněčného karcinomu.

Existuje i celá řada faktorů, které se podílí na zvýšení rizika vzniku infekce a tím se nepřímě podílí i na vzniku tohoto karcinomu. Jde především o časný počátek sexuálního života, promiskuita, vysoký počet porodů a potratů, první

porod ve velmi mladém věku, genetické predispozice. Také s tím souvisí užívání drog a kouření i špatné socioekonomické podmínky.

Kouření má vliv nejen na zvýšení pravděpodobnosti vzniku infekce HPV, ale i na samotný vznik karcinomu cervixu. Dalšími rizikovými infekcemi jsou genitální infekce, sexuálně přenosné nemoci, poruchy imunity a AIDS.

4.5 **Karcinom prostaty C61**

Jako karcinom prsu i karcinom prostaty je hormonálně dependentní. Jde hlavně o adenokarcinom. Z patologicko-anatomického hlediska je to nekoordinovaný růst epitelálních prostatických buněk se ztrátou jejich původní funkce. I tento typ má schopnost invazivního růstu a zakládání vzdálených metastáz.

4.5.1 **Rizikové faktory karcinomu prostaty**

Rizikové faktory můžeme rozdělit na neovlivnitelné a ovlivnitelné.

Hlavním neovlivnitelným faktorem je genetická predispozice. Familiární karcinomy tvoří asi 5% všech karcinomů prostaty. Riziko pro syna nemocného otce je přibližně třikrát a u nemocného bratra čtyřikrát vyšší než u ostatní populace. Při výskytu dvou případů v příbuzenstvu je riziko jedenáctinásobné. Kromě genetické predispozice má vliv i věk. Se stoupajícím věkem současně stoupá i pravděpodobnost vzniku. Po 60. roku života má riziko rychlý nárůst. Nejvyšší pravděpodobnost vzniku karcinomu prostaty mají černoši a nejnižší naopak číňani a indiáni. Z toho plyne, že dalším neovlivnitelným rizikovým faktorem je příslušnost k etnické skupině.

Ovlivnitelným faktorem je jako obvykle výživa. Rizikem je opět dieta s vysokou konzumací tuků a konzumací masa ve vysokém množství. A zase nemá výživa jen negativní vliv, pozitivní vliv má vyšší množství antioxidantů v potravě a to hlavně selen a vitamin E.

4.6 **Karcinom pankreatu C25**

Z 95% jde o adenokarcinom z exokrinního parenchymu. Nespecifické symptomy se obvykle objevují až v pokročilém inoperabilním stádiu onemocnění, jde o váhový úbytek, nespecifickou bolest v zádech. Proto už má v době diagnózy asi třetina pacientů metastázy v játrech a další třetina postižené lymfatické uzliny.

4.6.1 **Rizikové faktory karcinomu pankreatu**

Asi u 10% nemocných je prokázán rodinný výskyt. Předpokládá se mutace genů, K-ras, HER2, BRCA-2, p53, p16, DPC-4, STK-11.

Věk patří mezi rizikové faktory s nejsilnějším vlivem. V prvních třiceti letech života je vznik karcinomu pankreatu vzácný, poté výskyt prudce narůstá a

maxima dosahuje mezi 70. a 80. rokem. Proto by se dal očekávat nárůst případů s prodlužující se délkou života. Asi 80% nemocných už přesáhlo 60 let věku.

Jako u karcinomu prostaty je i u tohoto novotvaru etický faktor. Byla zjištěna vyšší incidence u Afroameričanů v USA. Obyvatel severní Evropy, Polynésanů na Havaji a Maorů na Novém Zélandě. I mortalita je u černošského obyvatelstva Ameriky vyšší a to přibližně 1,4 krát. Taktéž střední délka přežití je kratší u černochoů a bělochů než u asiátů.

Vliv na vznik novotvaru pankreatu má i životní styl. Vedle věku má silný vliv i kuřáctví. U aktivních kuřáků je riziko vzniku karcinomu asi čtyřikrát vyšší než u nekuřáků. Pasivní kuřáctví se nepočítá jako rizikový faktor pro vznik karcinomu pankreatu. Proto protikuřácká politika zůstává součástí primární prevence. U příjmu alkoholu se předpokládají hlavně jen zprostředkované negativní vlivy. Je hlavní příčinou vzniku chronické pankreatitidy, která zvyšuje riziko až šestnáctkrát. Z toho plyne, že konzumace alkoholu v míře, která nepoškozuje pankreatickou tkáň, nemá vliv na vznik zhoubného novotvaru slinivky břišní.

Vedle kouření a vysokého příjmu alkoholu má vliv na zvýšení incidence i vysokoenergetická dieta s nadměrným množstvím masa a cholesterolu. Součástí takové diety bývá vysoká frekvence smažených pokrmů, nedostatek zeleniny, ovoce a vlákniny, které mají protektivní vliv. S vysokým příjmem energie také souvisí obezita a i ta se počítá mezi rizikové faktory. S výživou souvisí i další rizikové faktory a to jsou zvýšená postprandiální glykémie a snížená glukózová intolerance, vyskytující se u diabetu mellitu.

5 Prevence

Novotvary jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v České republice. Na prvním místě jsou kardiovaskulární nemoci. Kvůli tomuto a finanční náročnosti léčby některých novotvarů je velmi důležitá prevence, jak primární tak i sekundární. Většinou typů karcinomů lze alespoň mírně předcházet preventivními opatřeními a zdravým životním stylem. Pro zkvalitnění života a prodloužení doby přežití je důležitá i terciální a kvartérní prevence.

Obecně je prevence ve zdravotnictví nejlevnější a nejúčinnější opatření proti všem chorobám. Základní jsou preventivní prohlídky, kde jsou součástí i preventivní screeningová vyšetření na určité nejčastější karcinomy. Jedná se o karcinomy kolorekta, prsu a děložního hrdla. Obsah a časové rozložení preventivních prohlídek je ve vyhlášce ministerstva zdravotnictví 70/2012 Sb.

Na lidské zdraví má hlavní vliv způsob života a to asi z 50%. Do této kategorie rizikových vlivů patří především kouření, nevhodná dieta, stres, nízká pohybová aktivita a například alkoholismus. U této skupiny rizikových faktorů lze nejlépe vytvářet a dodržovat preventivní opatření, aby nedošlo ke vzniku novotvaru.

Dalším faktorem, který má vliv na zdraví je prostředí, ve kterém žijeme. Protože existuje celá řada karcinogenů, jak produkovaných lidmi tak i přirozeně se vyskytujících, je v podstatě nemožné se této expozici vyhnout. Možnost přestěhování do jiného, čistšího prostředí se nedá zařadit k prevenci. Kde je možné uplatnit preventivní opatření, je pracovní prostředí. Jedná se hlavně o režimová opatření, technické a technologické změny a používání osobních ochranných pracovních prostředků.

5.1 *Primární prevence*

Primární prevence by měla zabránit nebo alespoň snížit pravděpodobnost vzniku karcinomů a to ovlivněním známých rizikových faktorů. Zaměřuje se na zdravé jedince a měla by být součástí života každého člověka. Nejde jen o minimalizaci vlivu rizikových faktorů, ale i o osvětu. Ta musí být hlavně srozumitelná. Měla by snížit u obyvatel nejen neznalost a neinformovanost o dané nemoci, ale přispět i k aktivnějšímu přístupu lidí ke svému zdraví.

Za úkol má zlepšit celkový zdravotní stav a tím vést ke zlepšení kvality života. Výchova ke zdravému životnímu stylu začíná už v rodině. Věnuje se jí pozornost i ve škole. Vliv mají i vrstevníci a módní trendy. Důležitá je primární prevence v dětství a adolescenci. V této době její možné zanedbání má často negativní dopad až v dospělosti. Nejčastěji je to abúzus alkoholu, kouření, závislost na drogách, nevhodné stravovací návyky a tím i narůstající počet obézních jedinců.

U primární prevence vzniku karcinomů nejde jen o specifické programy, ale především o nespécifická doporučení související se zdravou výživou a zdravým

životním stylem. Klade si za cíl snížení až eliminaci rizikových faktorů, které mají prokazatelný vliv na vznik karcinomu.

Každý typ karcinomu má své typické rizikové faktory a každý má své preventivní programy.

Stěžejní v primární prevenci je ovlivnění kuřáctví a špatné stravovací návyky představující asi 65% všech rizikových faktorů.

Dá se říct, že základem primární prevence je dodržovat pravidla zdravého životního stylu. Jde o několik rad, kterých by se měl držet každý jedinec. Tato doporučení nejsou jen prevencí onkologických onemocnění, ale snižují výskyt i kardiovaskulárních onemocnění, obezity a z ní plynoucí komplikace. Tyto pravidla jsem shrnula do následujících bodů:

- a) Nekouřit cigarety a vyvarovat se užívání jiných drog
- b) Omezení konzumace alkoholu, především destilátů
- c) Dodržovat správné stravovací návyky s dostatečným podílem zeleniny a ovoce. Konzumovat stravu bohatou na vlákninu. Zvýšení konzumace ryb.
- d) Vyvarovat se dlouhodobému stresu
- e) Udržovat si přiměřenou tělesnou váhu a mít dostatek vhodné fyzické aktivity

5.1.1.1 Kuřáctví

Společným a možná nejdůležitějším rizikovým faktorem je kuřáctví. Není zodpovědné jen za zvýšení rizika vzniku karcinomu plic, ale i karcinomy močového měchýře, karcinomy hlavy a krku, chronické bronchitidy, emfyzému a všech kardiovaskulárních onemocnění. Preventivní programy u nás zatím pozbývají na významu, naše společnost je značně tolerantní k užívání této drogy.

Prevence se buď zaměřuje už na kuřáky, nebo na děti a mladiství, kteří se s kouřením ještě nesetkali. U kuřáků je prevence ve formě podpory odvykání kouření a intervence. Kuřákův organismus poškozený cigaretovým kouřem lze většinou opravit a mění statistiky už po pěti letech. Většina z nich není ochotna přestat kouřit, nebo je u nich tak silná závislost, že i v přítomnosti onemocnění nejsou schopni přestat.

U druhé skupiny jde především o zabránění kouření dětem a mladistvím a informovat je o rizicích vyplývajících z kouření. Do prevence by se měl zapojit dětský a obvodní lékař, který by už podle rodinné i osobní anamnézy měl informovat svého pacienta o rizicích a o možnostech překonání abstinčních příznaků léky.

Je třeba vliv tohoto rizikového faktoru eliminovat co nejdříve dokud je kuřák zdrav, přináší to jen prospěch. U osob, kde už se vyskytl bronchogenní karcinom se po zanechání kouření zvyšuje šance na delší i kvalitnější přežití.

5.1.1.2 Pohybová aktivita

Dalším faktorem, který je součástí primární prevence je pohybová aktivita. Její nedostatek má vliv na vznik karcinomu prsu a karcinomu kolorekta. Nejedná se jen o sport, ale o jakýkoli pohyb. Je důležité stanovit si cvičební plán, provádět taková cvičení aby jedince bavila a negativně nepřetěžovala. Hlavní je cvičit tak, aby se jedinec cítil lépe.

5.1.1.3 Výživa

Mezi rizikové faktory patří obezita. Tento rizikový faktor nesouvisí jen s výskytem zhoubných nádorů, ale i dalších chorob. Obezita je z části podmíněna dědičně, ale zejména životním stylem. V rozvinutých zemích se výrazně projevuje nepoměr mezi výdejem a příjmem energie, u většiny populace převažuje příjem, se současnou absencí odpovídající fyzické aktivity. Většina lidí se do zaměstnání dopravuje autem, používají výtahy. Technika nám dovoluje přenechat část nebo i celou manuální práci, kterou naši předkové vykonávaly, na strojích. Výskyt obezity má stoupající tendenci v rozvinutých zemích, dá se říct, že se jedná o epidemii. Zase musím podotknout, že vliv obezity na lidské zdraví je široký. Pro tuto práci je důležitý její vliv zvyšující výskyt novotvarů pankreatu, tlustého střeva, konečníku, prostaty a prsu.

Výživa má nejen vliv na vznik obezity, ale jsou v ní obsaženy jak rizikové vlivy, ale i protektivní vliv na vznik zhoubných nádorů. Mezi faktory zvyšující riziko vzniku novotvarů patří hlavně pozitivní energetická bilance, obezita, alkoholismus a příjem vysokého množství masa. Pozitivní energetická bilance a obezita má vliv na vznik karcinomů prsu, kolorekta a pankreatu. Zvýšený příjem alkoholu zvyšuje riziko vzniku karcinomů kolorekta, prsu a bronchogenního karcinomu. Zvýšené množství masa v dietě má vliv na karcinom kolorekta a prostaty a to hlavně maso červené, rybí maso má naopak protektivní vliv. Naopak protektivní vliv má dostatečný příjem ovoce a zeleniny.

U vlivu alkoholu na vznik karcinomů je lineární bezprahová závislost. Není to jako u kardiovaskulárních onemocnění, kdy má alkohol do určitého množství protektivní účinek. Alkohol prokazatelně zvyšuje riziko u karcinomu prsu a karcinomu kolorekta. Má vliv i na vznik dalších karcinomů dutiny ústní, hltanu, jícnu, hrtanu a jater. Riziko je přímo úměrné dávce, kterou jedinec konzumuje, čím vyšší konzumace, tím vyšší riziko. Jde také o charakter konzumace, prokazatelně má horší vliv nárazová konzumace vysokých dávek alkoholu než častá konzumace dávek malých. Česká republika patří k zemím s nejvyšší spotřebou alkoholu na hlavu.

Pravidla zdravé výživy patří hlavně do nesespecifických doporučení. Nemá vliv jen na vznik karcinomů, ale i na ostatní civilizační choroby. Základem zdravé výživy je pestrost a rozmanitost stravy. Musí obsahovat všechny důležité složky v dostatečném množství.

5.1.2 Primární prevence v pracovním prostředí

Jedná se hlavně o prevenci vzniku bronchogenního karcinomu klasifikovaného jako nemoc z povolání. Jde převážně o expozici azbestu a radonu. Radonu jsou exponováni hlavně horníci a při vdechování azbestu dochází ke vzniku zhoubného nádoru plic.

5.1.3 Primární prevence u karcinomu děložního hrdla

Jediným zhoubným novotvarem, u kterého známe prakticky ve 100 % etiologii, je karcinom děložního hrdla a tudíž je možná primární prevence ve formě očkování proti vysoce rizikovým lidským papilomavirům. V České republice jsou v dnešní době k dispozici dvě očkovací látky Cervarix a Silgard. Očkování má nejvyšší význam pokud dívka ještě nepřišla do kontaktu s lidskými papilomaviry, to znamená ještě před začátkem aktivního pohlavního života. Je důležité si uvědomit, že očkování není schopné vyléčit už probíhající infekci. Další perspektivní možností využití této očkovací látky je vakcinace chlapců s cílem snížit cirkulaci HPV v populaci.

Toto očkování je u dívek zcela hrazeno zdravotními pojišťovnami ve věku od 13. do 14. roku věku. První dávka musí být aplikovaná nejdříve v den 13. narozenin a třetí nejpozději den před dovršením čtrnácti let. Některé zdravotní pojišťovny poskytují i příspěvek mimo tuto věkovou kategorii. Například Česká průmyslová zdravotní pojišťovna uvádí, že nejčastěji tento příspěvek čerpají dívky od 14. do 18. let a přispívá až 1500 Kč.

Cervarix ochraňuje proti HPV viru typu 16 a 18, ty jsou považovány za nejagresivnější. Je určen pro dívky a ženy od 10 do 25 let. Je uváděno, že protilátky jsou ve vysoké hladině i po více než devíti letech a přeočkování nebylo stanoveno. Očkuje se podle schématu – tři dávky, kdy druhá dávka se podá po měsíci a třetí po šesti měsících.

Očkovací látka Silgard nabízí ochranu proti čtyřem typům HPV 6, 11, 16 a 18. Tak jako Cervarix i Silgard se podává ve třech dávkách, druhá dávka se podává nejlépe po dvou měsících od první a třetí šest měsíců od první dávky. Je určen pro ženy a dívky od devíti do čtyřiceti pěti let. Vedle ochrany před infekcí HPV, ochraňuje i před vznikem genitálních bradavic.

5.1.4 Genetické testování u pravděpodobných nosičů mutací genu

Genetické testování probíhá od roku 1999 na řadě pracovišť, např. na Onkologické klinice Vinohradské fakultní nemocnice a 1. LF UK, ve spolupráci s Ústavem biochemie a experimentální onkologie 1. lékařské fakulty. Mezi testovanými jedinci zaujímají klíčové postavení osoby s predispozicí k nádorům prsu a vaječnicků. Jde o testování mutací genů BRCA1, BRCA2, CHEK2, BALB2, ATM, p53. Ze studie případů a kontrol tohoto pracoviště vyplývá, že u nosiček mutace BRCA1/2 je 2,3x vyšší relativní riziko onemocnění nádorem prsu než u žen bez mutace.

Pro genetické testování na zjištění mutací genů BRCA1 a BRCA2 je nutný informovaný souhlas u plnoletých osob, jak mužů, tak žen, vytipovaných klinickým genetikem. Jde o velmi vážné rozhodnutí, výsledek může ovlivnit celý život vyšetřovaného. V případě pozitivního výsledku se provádí druhé kontrolní vyšetření. V České republice není právní norma, která by upravovala přístup k osobám geneticky testovaným. Proto lékař sděluje výsledky jen pacientovi a nikdy ne třetí osobě. Při pozitivním výsledku lékař většinou doporučí pacientovi, aby výsledek nikde nesdělil, aby nedošlo k diskriminaci.

Součástí primární prevence u nosičů a nosiček mutací některého genu zvyšující pravděpodobnost vzniku určitého nádoru je program speciálních pravidelných lékařských prohlídek, kdy se dá detekovat nádor dědičného původu už v raném stádiu, kdy je snáze léčitelný.

V primární péči u nosiček mutace genu BRCA 1,2 je nutná intervence a to ve formě profylaktické mastektomie (odstranění parenchymu prsní žlázy) a adnexektomie (preventivní odstranění vaječníků a vejcovodů). Součástí je i doporučení k úpravě životního stylu a chemoprevence, ve formě dobře tolerovatelných léků nebo potravinových doplňků, které různými způsoby narušují kancerogenezi. V doporučeních k úpravě životního stylu převládají obecná pravidla zdravého životního stylu, která zabraňují vzniku nádorů vůbec.

Ze studie Masarykova onkologického ústavu v Brně v letech 2000 až 2011 vyplývá, že u dosud nepostížených žen, které jsou nositelkami mutace genu BRCA 1/2 je profylaktická mastektomie cestou prevence karcinomu prsu. Při této studii se prováděla i okamžitá rekonstrukce u zdravých žen, které byly hodnoceny kladně a mírně zvýšily kvalitu života nosiček této mutace.

5.2 *Sekundární prevence*

Principem sekundární prevence je včasný záchyt pacientů postiženým nějakým typem novotvaru v počáteční fázi. Součástí jsou screeningové metody, zaměřené na rizikové skupiny osob. Cílem je snížení úmrtnosti na novotvary, zlepšení prognóz a snížení finanční náročnosti léčby v pokročilých stádiích nádorových onemocnění.

Je třeba si všimnout časných symptomů maligních nádorů. Obecně jsou to neobvyklé bolesti, změny na kůži a nehojící se kožní defekty, přetrvávající chraptot nebo kašel, změna charakteru kašle, změny vyprázdňovacích zvyklostí, dlouhotrvající poruchy trávení, hmatná ložiska v prsu, v břiše nebo na dalších místech na těle, neobvyklé krvácení nebo sekrece. Možná je i nevysvětlitelná únavnost a úbytek na váze. Žádný z těchto symptomů by člověk neměl podceňovat.

U jedinců je obvyklý strach z pozitivního výsledku, podceňování některého z počátečních symptomů nádorových onemocnění nebo neinformovanost o možnostech preventivních prohlídek. Ty a další příčiny mohou být důvodem,

proč lidé nechodí na pravidelné kontroly k lékaři. A tím dochází k objevení karcinomů až v pokročilém stádiu, kdy už je nižší možnost úplného vyléčení.

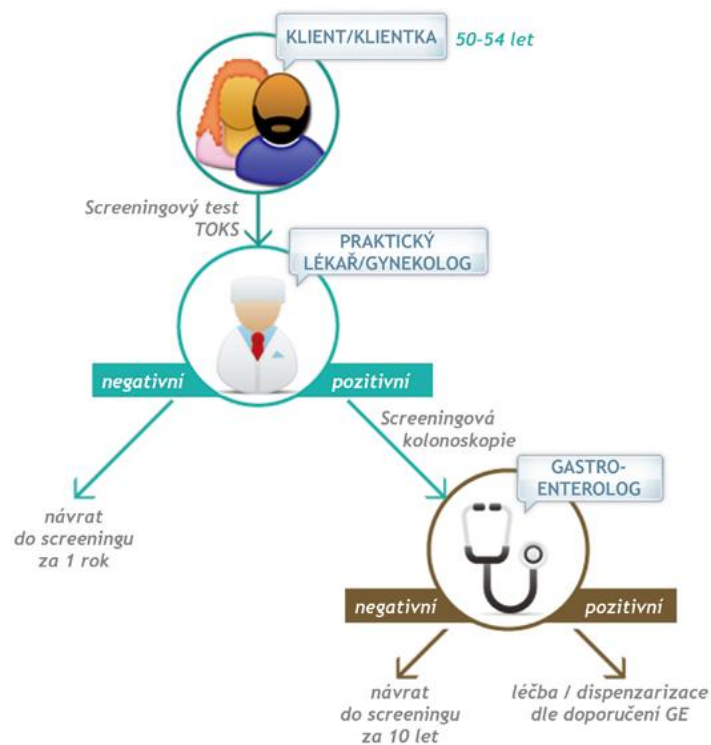
Sekundární prevence je důležitá především u karcinomu prsu, kolorekta a děložního hrdla. Na screeningová vyšetření má podle české legislativy nárok každý občan a tyto vyšetření jsou hrazena ze zdravotního pojištění. Nejsou to jen výše zmiňované screeningové programy na karcinom prsu, kolorekta a děložního hrdla. Součástí preventivních prohlídek u praktického lékaře by mělo být i vyšetření kůže a onkologická prevence provedená stomatologem na možný výskyt nádorů v dutině ústní jako součást stomatologické preventivní prohlídky.

5.2.1 Screening kolorektálního karcinomu

Od roku 2009 probíhá v české republice celorepublikový screeningový program zaměřený na časný záchyt kolorektálního karcinomu. Kritéria a podmínky programu stanovuje Věstník MZ ČR, částka 01/2009, určuje také postup primárního screeningu. Na screening má právo každý asymptomatický muž či žena od 50. roku života, kteří nesplňují kritéria vysokorizikových skupin.

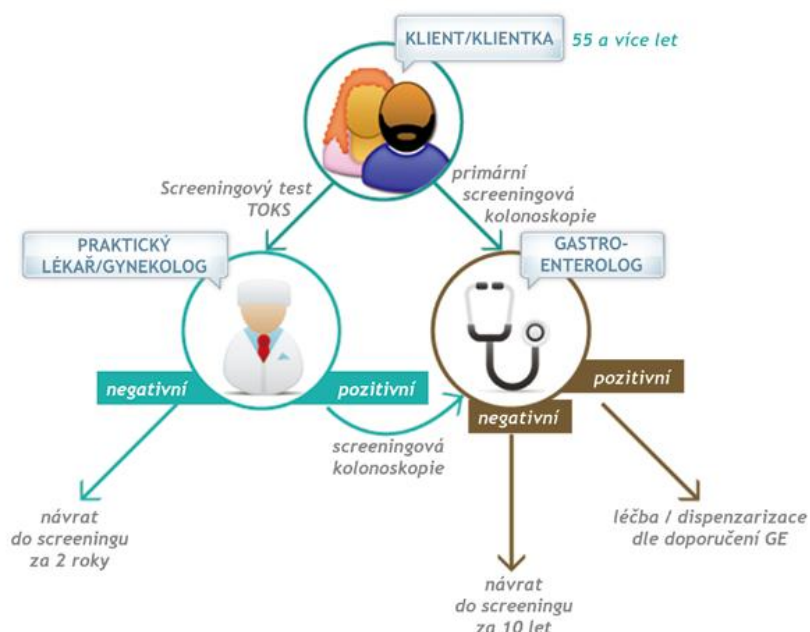
Screening je podle věstníku rozdělen do dvou věkových skupin asymptomatických pacientů.

První skupinou jsou asymptomatictí pacienti ve věku 50-54 let. Každý rok tato osoba podstoupí u svého praktického lékaře nebo gynekologa test na okultní krvácení (TOKS). V případě pozitivního testu jedinec podstoupí screeningovou kolonoskopii na schváleném pracovišti. Pokud je kolonoskopický test negativní přeruší se screeningový proces, za 10 let je opět asymptomatickým pacientům nabídnut test na okultní krvácení v dvouletém intervalu nebo primární screeningová kolonoskopie na schváleném pracovišti a pacient se automaticky přesune do druhé věkové skupiny screeningovaných osob a postupuje se podle schématu pro tuto skupinu, viz níže. Při pozitivním výsledku kolonoskopického testu ve smyslu kolorektální neoplázie se další postup řídí podle postupu pro pacienty s vysokým rizikem tohoto onemocnění. Při doporučení vyšetření praktickým lékařem je toto vyšetření hrazeno z veřejného zdravotního pojištění. Schéma vyšetřování je názorně zobrazeno na následujícím obrázku č.1



Obrázek 1 Schéma screeningového procesu I, zdroj : www.kolorektum.cz

Druhou skupinou jsou asymptomatictí pacienti nad 55 let věku. U nich se jednou za dva roky provádí test na okultní krvácení. Při pozitivním výsledku je indikována primární screeningová kolonoskopie. Při negativním výsledku kolonoskopie se vyšetření opakuje za 10 let. Při pozitivním výsledku se opět postupuje jako u pacientů s vysokým rizikem vzniku karcinomu kolorekta. Jednoduché schéma je znázorněno na obrázku č. 2



Obrázek 2 Schéma screeningového procesu II, zdroj : www.kolorektum.cz

Při dodržení všech časových intervalů jsou tato vyšetření hrazena z veřejného zdravotního pojištění. V případě, že si pacient vyžádá konzultaci nebo opakování testu na jiném pracovišti, musí si výdaje hradit sám.

Screeningový program je prováděn na několika desítkách pracovišť, které se přihlásily do screeningového programu. Které musí splňovat standardy při poskytování a vykazování výkonů screeningu, které jsou uvedeny ve Věstníku MZ ČR, částka 01/2009. Jsou pravidelně kontrolovány dvěma nezávislými komisemi. Je to Rada pro screening kolorektálního karcinomu České gastroenterologické společnosti a Komise pro screening kolorektálního karcinomu při Ministerstvu zdravotnictví.

5.2.2 Mamografický screening

Jedná se o pravidelné vyšetření žen bez jakýchkoli projevů nádorového onemocnění. Jde hlavně o včasný záchyt onemocnění v co nejčasnějším stádiu. Vychází se z předpokladu, že časný záchyt nádorového onemocnění je lépe léčitelný, vede k vyšší kvalitě života, lepší prognóze a snížení mortality.

Nejjednodušší metodou je samovyšetřování vlastních prsů. Žena by si ho sama měla pravidelně provádět a to jednou za měsíc. Nejvhodněji dva až tři dny po skončení menstruace. Pro ženy po menopauze je vhodný kterýkoli snadno zapamatovatelný den. Existuje celá řada příruček, které ženám radí správnou techniku. Mají být poskytovány v gynekologických, mamologických ambulancích. Ženy mohou pozorovat změnu velikosti a tvaru prsu, retrakci bradavky nebo kůže, edém, erytém, výtok s příměsí krve, asymetrii bradavek, mohou také pociťovat bolest.

Mamografický screening byl oficiálně zahájen v září 2002. Jako u screeningu kolorektálního karcinomu, je i zde legislativní rámec. Jde hlavně o Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR 04/2010, který obsahuje doporučený standard pro poskytování screeningu prsu a provádění diagnostické mamografie.

Mamografická centra jsou akreditovaná a kontrolována podle pravidel (mamo.cz)

Screeningová mamografie se provádí u asymptomatických žen od věku 45 let ve dvouletém intervalu. Toto vyšetření je hrazeno ze zdravotního pojištění. U 10-15% je nutné ještě následně provést doplňující ultrazvukové vyšetření prsu.

5.2.3 Screening u nosiček mutací genů BRCA-1 a BRCA-2

Tyto ženy mají významně vyšší riziko vzniku nádorů prsu i vaječnicků než ženy v běžné populaci. V české republice je jen několik tisíc osob s mutacemi genů BRCA-1 a BRCA-2. Riziko je u nich tak velké, že je u nich prováděna speciální péče, její součástí jsou i kroky, které snižují riziko vzniku nemoci.

V sekundární prevenci jde hlavně o intenzivní mamografický screening. Provádí se jednou za půl roku. U těchto žen se možný výskyt už ve věku 19 až 24 let a víc jak 50% nosiček onemocní už do 40. roku věku, proto je nutná vysoká

intenzita screeningových kontrol. Je nutné věnovat pozornost i dalším orgánům u kterých je prokázána asociace s mutací BRCA-1 a BRCA-2.

5.2.4 Screening novotvaru děložního hrdla

Screening novotvaru děložního hrdla se provádí v rámci gynekologického vyšetření. Jde o cytologii a histologii ze stěru z děložního hrdla u žen od patnácti let věku jednou za rok.

5.3 Terciální screening

Cílem je především zachytit možný návrat nádorového onemocnění po prodělané léčbě. Ideálně k zachytu dochází ještě v bezpříznakovém období, kdy je karcinom v léčitelné podobě. Onkologičtí pacienti jsou dispenzarizováni do jednotlivých ambulancí a je jim individuálně stanoven plán preventivních prohlídek a jsou tak pod dohledem. Na těchto pracovištích se pacient neseťkává jen s onkologem, ale i s dalšími odborníky, který mají za cíl najít pro pacienta optimální léčebný plán.

V tomto období je důležité řešit včas výživové problémy. Nejen že podvýživa snižuje soběstačnost a kvalitu života pacienta, ale i snižuje šance na přežití u pacientů, kde je ještě možnost vyléčení. Onkologičtí pacienti s nádorovou kachexií mají také vyšší riziko infekčních pooperačních komplikací a obtížněji snášejí léčbu. U nádorových onemocnění obvykle dochází k zvýšenému bílkovinnému obratu, proto je u všech onkologických pacientů důležitá prevence malnutrice. Zvýšená hladina prozánětlivých ukazatelů, která je typická pro onkologické pacienty, snižuje chuť k jídlu a tím k poklesu hmotnosti. Z toho důvodu se u onkologických pacientů provádí pravidelný nutriční screening.

5.4 Kvartérní prevence

Tento typ prevence je zaměřen na předvídání a předcházení důsledků postupujícího a již nevléčitelného karcinomu. Je to důležité pro prodloužení a zkvalitnění zbytku života. I tato prevence je stejně důležitá jako primární a sekundární, i když se o ní moc nemluví.

Jedná se o prevenci v paliativní léčbě. Je to hlavně prevence možných komplikací způsobených utlačováním rostoucího karcinomu, prevence vzniku katéetrových infekcí.

Není to jen o prevenci fyzických problémů, ale i psychických a sociálních. Každý pacient by měl možnost kontaktovat psychologa, který má zkušenosti s onkologickou problematikou. Pokud je to možné, je pro pacienta nejlepší, aby trávil co nejvíce času doma. K tomu je obvykle potřeba spolupráce s rodinou a domácí zdravotní péče.

6 Závěr

Zhoubné novotvary jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí hned po kardiovaskulárních onemocněních. Do Národního onkologického registru bylo v roce 2009 nahlášeno 54 972 nových zhoubných novotvarů bez kožních zhoubných nádorů, to je 523,2 na 100 tisíc obyvatel, a 27 545 úmrtí zapříčiněných zhoubnými novotvary vez kožních.

Nejčastějším novotvarem na světě je bronchogenní karcinom, jeho výskyt byl v roce 2008 odhadován na 1,61 milionů nových případů. Současně je i nejčastější příčinou úmrtí ve světě na zhoubné novotvary. Způsobil odhadem 1,38 milionů úmrtí v roce 2008. V české republice je bronchogenní karcinom celkově druhý nejčastější. Za rok 2009 bylo nahlášeno 6435 nově diagnostikovaných případů. U mužů je zaznamenána dlouhodobě klesající incidence, u žen je tomu naopak.

Karcinom prsu je druhým nejčastějším zhoubným novotvarem na světě. U žen je nejčastější a to jak v České republice, tak i na celém světě. Za rok 2008 bylo odhadem diagnostikováno 1,38 milionů nových případů. Do NOR bylo v roce 2009 nahlášeno 5975 nově diagnostikovaných případů. Navzdory vysoké incidenci není mortalita tak dramatická jako je tomu u bronchogenního karcinomu. Důvodem je především časná diagnóza díky screeningovým programům a vysoká úspěšnost léčby.

Karcinom prostaty je nejčastějším zhoubným novotvarem mužů. Jeho hlavním neovlivnitelným rizikovým faktorem je věk. Díky neustálému prodlužování délky života se zvyšuje počet nově diagnostikovaných karcinomů prostaty. V roce 2008 vzniklo na světě zhruba 899 tisíc nových případů a to asi tři čtvrtiny ve vyspělých zemích. V české republice bylo nahlášeno v roce 2009 6154 nově diagnostikovaných karcinomů prostaty, to je o 774 víc než v roce 2008. Stoupající trend je pozorován dlouhodobě.

Podle programu GLOBOCAN bylo v roce 2008 diagnostikováno 1, 235 milionů případů kolorektálního karcinomu. Jde tedy o třetí nejčastější zhoubný novotvar na světě. Naproti tomu v České republice jde o první nejčastější diagnózu pro obě pohlaví. U mužů je druhou nejčastější po karcinomu prostaty, a i u žen je na druhém místě po karcinomu prsu.

Karcinom děložního hrdla je třetím nejčastějším zhoubným novotvarem u žen. Je také jediným karcinomem, který má primární prevenci ve formě očkování. Naproti ostatním zkoumaným novotvarům je jeho výskyt častější v rozvojových zemích. Taktéž k úmrtím dochází asi v 88% v rozvojových zemích a to díky screeningu a prevenci. V roce 2008 odhadem vzniklo asi půl milionu nově diagnostikovaných případů.

Karcinom pankreatu je celosvětově 13. nejčastější novotvar. Do této práce byl zařazen z toho důvodu, že v České republice je výskyt několikanásobně vyšší. Česká republika byla v roce 2008 třetí zemí s nejvyšší incidencí a to 18,7. Nejvyšší

incidence byla v Japonsku a druhé bylo v roce 2008 Maďarsko. Je to také karcinom s nejvyšší letalitou. Současně se trend pětiletého přežití pohybuje kolem 7%. To znamená, že 93% pacientů zemře do pěti let od diagnózy.

Dlouhodobý vývoj těchto epidemiologických charakteristik ukazují na nutnost upozorňovat na prevenci karcinomů a to hlavně na primární a sekundární.

Principem primární prevence je ovlivnění známých rizikových faktorů u zdravých jedinců. Součástí by měla být i edukace obyvatel o rizikových faktorech a o jejich vlivu na vznik karcinomů. U primární prevence vzniku zhoubných novotvarů jde především o zlepšení životního stylu. Jedná se o doporučení ohledně zdravé výživy ve spojení se zdravým životním stylem.

Stěžejní částí primární prevence vzniku karcinomů je ovlivnění kuřáctví a špatných stravovacích zvyklostí v české společnosti. Kouření je v naší společnosti tolerovaný zlozvyk, který nemá vliv jen na vznik zhoubných novotvarů, ale zvyšuje i pravděpodobnost vzniku celé řady dalších onemocnění. Taktéž výživa nemá vliv jen na zkoumanou problematiku, ale i ona má podíl na vzniku dalších civilizačních chorob.

Za zmínku stojí primární prevence karcinomu děložního hrdla ve formě očkování. Jde o očkování proti lidským papilomavirům. V České republice jsou v současné době k dostání dvě očkovací látky Silgard a Cervarix. K učinění tohoto preventivního kroku musí dojít ještě před začátkem sexuálního života dívky, protože očkování není schopno vyléčit již probíhající infekci.

Cílem sekundární prevence je včasný záchyt pacientů v počáteční fázi onkologického onemocnění. Jde o screeningové programy, které mají za cíl snížit úmrtnost, zlepšit prognózu a současně snížit finanční náročnost léčby pokročilých fází onkologického onemocnění.

V současné době v české republice probíhají tři screeningové metody, a to u karcinomu prsu, kolorekta a děložního hrdla. Jsou zaměřené na rizikové skupiny. Screening kolorektálního karcinomu probíhá u mužů a žen nad 50 let a základní screeningovou metodou je test TOKS, test na okultní krvácení. Toto vyšetření se opakuje každý rok. Druhým je program screeningu karcinomu prsu u žen od 45. roku jednou za dva roky. Vyšetření prsu probíhá mamografickou metodou. Třetí a poslední program je program screeningu karcinomu děložního hrdla, probíhá v rámci preventivních prohlídek u gynekologa jednou ročně. Provádí se cytologie stěru z děložního hrdla.

U pacientů s onkologickým onemocněním je součástí léčby i terciální a kvartérní prevence. Terciální prevencí je především včasný záchyt možného návratu zhoubného novotvaru a řešení výživových problémů způsobených léčbou. Kvartérní prevence se zaměřuje na onkologické pacienty v terminální fázi onemocnění. Ta jim má především zlepšit kvalitu života. Není to jen prevence fyzických potíží způsobených nemocí, ale i psychické a sociální obtíže.

7 Souhrn

Tato bakalářská práce se zabývá šesti nejčastějšími typy zhoubných novotvarů v České republice. Jedná se o bronchogenní karcinom, kolorektální karcinom, karcinom prsu, karcinom prostaty, karcinom děložního hrdla a karcinom pankreatu.

Popisují zde velmi stručně jednotlivé karcinomy a zmiňují i rizikové faktory vzniku těchto onemocnění.

Důležitou součástí mé práce je shrnutí možností prevence a popis screeningových programů, které probíhají v České republice.

Další částí mé práce je vývoj a aktuální informace získané z Národního onkologického registru a z dalších mezinárodních zdrojů. Například z programu GLOBOCAN, který poskytuje celosvětové odhady incidence a mortality. Tyto odhady jsou získávány z nejnovějších dostupných údajů v IARC.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom děložního hrdla, karcinom prostaty, karcinom pankreatu, epidemiologie, prevence

8 Summary

This bachelor's thesis deals with six most common types of malignant neoplasms in Czech republic. These are lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer, cervical cancer and pancreatic cancer.

I describe individual types of carcinomas and risk factors for these diseases briefly.

Important part of my work is summary description of the possibilities of prevention and description of screening programs running in Czech republic.

Next part of my thesis is development and actual information from the Czech National Cancer Registry and other international sources. For example the GLOBOCAN project is to provide contemporary estimates of the incidence and mortality. These estimates are derived from the contemporary latest available data in IARC.

Keywords : lung cancer, breast cancer, colorectal cancer, cervical cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, epidemiology, prevention

9 Seznam použité literatury

ADAM, ZDENĚK – KREJČÍ, MARTA – VORLÍČEK, JIŘÍ et al. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén, 2010, 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9.

ČELKO, ALEXANDER MARTIN. *Epidemiologie v onkologii*. Praha: Triton, 1999, 62s. ISBN 80-7254-040-8

ČEPICKÝ, PAVEL, ed. *HPV a karcinom děložního čípku*. Praha: Levret, [2006]. s. 579-633. *Moderní gynekologie a porodnictví. Supplementum*, vol. 15, č. 4, suppl. A, 2006. ISBN 80-903721-1-2.

DOLINA, JIŘÍ, *Civilizace a nemoci*, 1. vyd. Praha: Futura, 2009. 272 s. ISBN 978-80-86844-53-4

Edukační sborník : XXXVII Onkologické dny a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 19.-21. dubna 2012. Brno: Masarykův onkologický ústav, [1976]-

Edukační sborník : XXXVI Onkologické dny a XXVI. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 18-19. dubna 2013. Brno: Masarykův onkologický ústav, [1976]-

Edukační sborník : XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky 21-23. dubna 2011. Brno: Masarykův onkologický ústav, [1976]- .

HLADÍKOVÁ, Zuzana a kol. *Diagnostika a léčba onemocnění prsu*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. 105 s. Učebnice. ISBN 978-80-244-2268-8

KAREŠOVÁ, JANA a kolektiv. *Praktické rady pro onkologické pacienty aneb jak překonat nesnáze při léčbě rakoviny – 2. vyd. – Praha : Maxdorf. 165 s. ISBN 978-80-7345-268-1*

KLENER, PAVEL. *Klinická onkologie*. Praha, Galén, 2002. 726 s. ISBN 80-246-0468-X

KONOPÁSEK, BOHUSLAV. *Onkologie pro praktické lékaře*. Praha: Galén, 2004. ISBN 80-7262-287-0

KOVÁŘ, LADISLAV, *Stop civilizačním nemocem*. Olomouc : Nakladatelství Fontána 1998. 200 s. ISBN 80-86179-02-8

Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii: MKN-0-3 ČV ; [překl. z angl. orig. a red. čes. verze provedl Václav Mandys]. - 3. vyd. - Praha : Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2004. - 293 s. ISBN 80-7280-373-5

MUNRO, ALASTAIR. *Modern onkology an A-Z of key topics*. Greenwich medical media 2001. ISBN 1-900-151-11-1

NOVOTNÝ, JAN a KLEIBL, ZDENĚK. *Dědičně podmíněná nádorová onemocnění prsu a vaječníků: genetické testování: jeho provedení a význam pro testované*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2003. 23 s., [4] s. barev. obr. příl. ISBN 80-7254-417-9.

PEŠEK, Miloš et al. *Bronchogenní karcinom*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002. 235 s. ISBN 80-7262-115-7.

SKÁLA, BOHUMIL a kol. *Informovaný pacient: o nádorové prevenci a péči praktického lékaře*. Praha: Liga proti rakovině Praha, [2007]. 88 s. ISBN 978-80-254-1556-6.

SOVOVÁ, ELIŠKA a kol. *100 + 1 otázek a odpovědí o prevenci nejčastějších onemocnění*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2006. 150 s. ISBN 80-247-0952-X.

ZAVORAL, MIROSLAV et al. *Karcinom pankreatu*, Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-358-6

ZENTRICH, JOSEF A. a ZLÁMAL, ILJA. *Prevence proti rakovině a její léčba*, Olomouc : Fontána 2003. 246 s. ISBN 80-7336-074-8

<http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>

www.vsecomuzu.cz

www.cervarix.cz

www.kolorektum.cz

www.onkologiecs.cz

www.globocan.iarc.fr

www.svod.cz

10 Seznam tabulek obrázků a grafů

Obrázek 1 Schéma screeningového procesu I., zdroj : www.kolorektum.cz ... - 25 -

Obrázek 2 Schéma screeningového procesu II., zdroj : www.kolorektum.cz - 25 -

Tabulka 1 Incidence a mortalita v letech 2008 a 2009 v ČR..... - 4 -

Tabulka 2 Trend pětiletého relativního přežití onkologických pacientů v ČR .. - 5 -

Graf 1 Nově vzniklé novotvary v ČR muži r.2009 - 3 -

Graf 2 Nově vzniklé novotvary v ČR ženy r. 2009..... - 3 -

Graf 3 Incidence kolorektálního karcinomu v ČR 1959-2009 - 6 -

Graf 4 Incidence karcinomu prsu v ČR 1959-2009 - 7 -

Graf 5 Mortalita karcinomu prsu v ČR 1970-2009..... - 8 -

Graf 6 Incidence karcinomu prostaty v ČR 1973-2009..... - 9 -

Graf 7 Úmrtnost na karcinom prostaty v ČR 1970-2009 - 9 -

Graf 8 Incidence karcinomu plic v ČR, muži, ženy 1985-2009 - 10 -

Graf 9 Úmrtnost na karcinom plic; muži, ženy 1970-2009 - 11 -

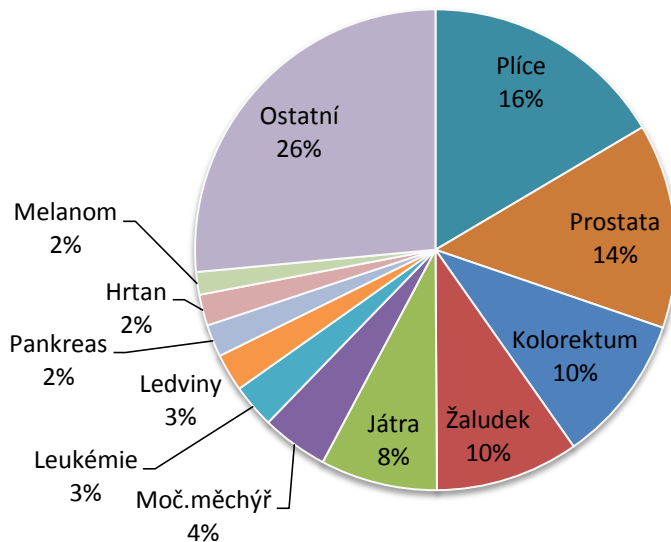
Graf 10 Incidence a mortalita karcinomu děložního hrdla v ČR 1970-2009... - 12 -

Graf 11 Incidence karcinomu pankreatu v ČR 1970 – 2009..... - 12 -

Graf 12 Úmrtnost na karcinom pankreatu v ČR 1970-2009 - 13 -

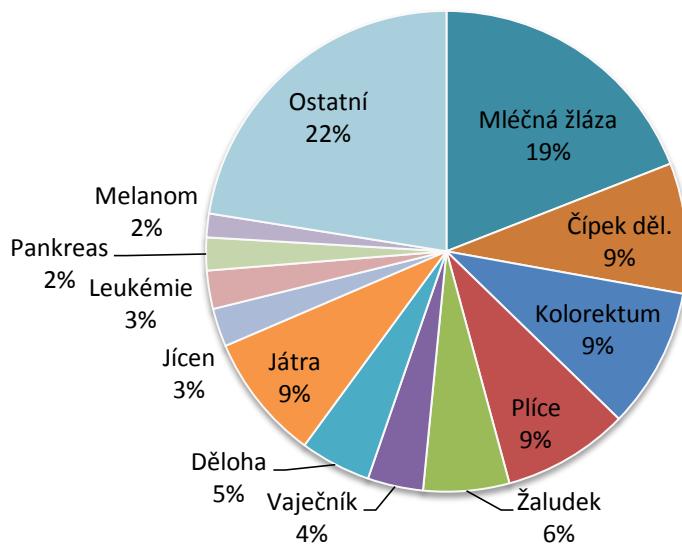
11 Přílohy

Nové zhoubné novotvary muži svět 2008



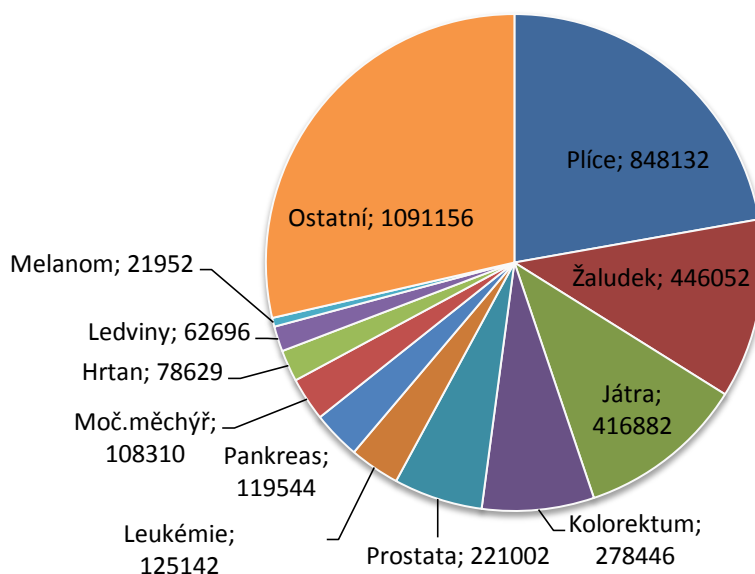
Příloha 1 Nové zhoubné novotvary svět; muži 2008

Nové zhoubné novotvary ženy svět 2008



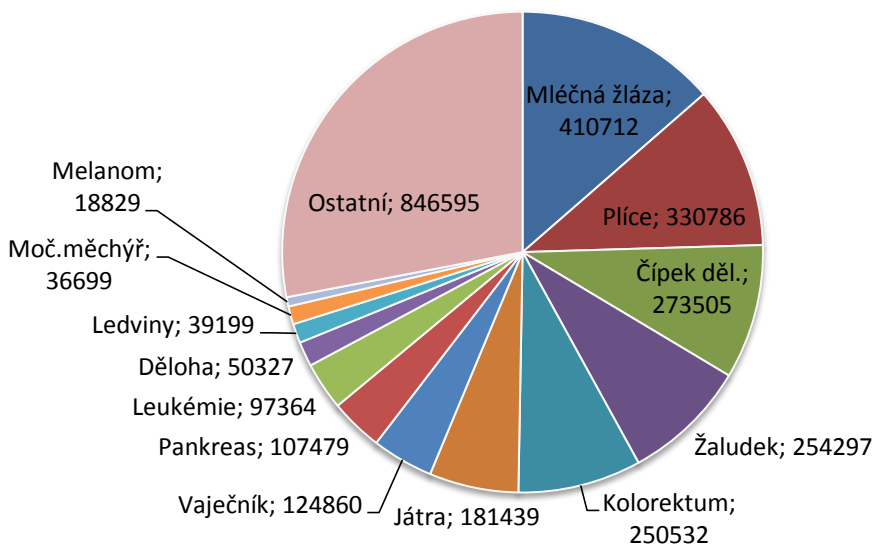
Příloha 2 Nové zhoubné novotvary svět; ženy 2008

Úmrtnost na zhoubné novotvary muži svět 2008



Příloha 3 Úmrtnost na zhoubné novotvary svět; muži 2008

Úmrtnost na zhoubné novotvary ženy svět 2008



Příloha 4 Úmrtnost na zhoubné novotvary svět; ženy 2008