

Studium incidence rakoviny u člověka v závislosti na věku za použití matematických modelů

Bára Nádvorníková

MB151P133 Matematické modelování v bioinformatice, ZS 2023/2024

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Kód: https://github.com/bn-codes/mmb_project

Abstrakt

Cílem tohoto článku je reprodukce výsledků modelu pro predikci incidence rakoviny v závislosti na věku. Model užívá Poissonovo rozdělení pravděpodobnosti k odhadu času vzniku rakovinného bujení a pracuje s dalšími parametry jako počet obměn buněk za rok a rychlost kumulování škodlivých mutací v genetické informaci buněk. Reprodukovaný model je rozšířen a analyzován pro predikci vzniku leukémie. Analýza modelů poskytla informace o možnostech predikce rakoviny v závislosti na věku s nutností provést další kroky pro lepší porozumění problému.

1 Úvod

Rakovina je jednou z hlavních příčin úmrtnosti na celosvětové úrovni, ačkoli se její výskyt a mortalita mohou výrazně lišit podle geografických regionů, socioekonomického statusu a jiných faktorů. Tato skupina chorob, charakterizovaná nekontrolovaným růstem a šířením abnormálních buněk, postihuje různé orgány a tkáně lidského těla a má multifaktoriální příčiny, zahrnující jak genetické predispozice, tak environmentální faktory, jako jsou kouření, špatná strava nebo vystavení karcinogenům.

Jedním z klíčových determinantů vývoje rakoviny je věk. S přibývajícím věkem narůstá riziko vzniku rakoviny, což lze přičíst kumulaci genetických mutací, snížení účinnosti imunitního systému a dalším biologickým změnám spojeným se stárnutím organismu. Výskyt rakoviny tedy vykazuje nelineární vztah s věkem, přičemž u většiny druhů rakoviny se incidence zvyšuje zejména ve vyšším věku. Výjimky tvoří některé specifické typy rakoviny, které se častěji objevují u dětí a mladých dospělých.

Cílem tohoto článku je analyzovat vztah mezi věkem a incidencí rakoviny, přičemž hlavní zaměření článku je orientováno na rozdíly

v incidenci rakoviny v závislosti na věkové skupině.

2 Matematický model

Pro potřeby tohoto článku lze stárnutí chápat jako proces, během kterého organismus postupně vyčerpává svou kapacitu pro obnovu buněk v důsledku kumulace genetických mutací. Model incidence rakoviny užitý v této práci je založen na teorii, že organismus je schopen udržovat svoji vnitřní rovnováhu díky neustálé buněčné proliferaci, ale postupem času dochází k nevratnému nárůstu "informační entropie" v podobě mutací DNA. S přibývajícím věkem se rychlost buněčného dělení zpomaluje a organismus ztrácí schopnost kompenzovat rostoucí míru poškození DNA, což vede k celkovému úpadku organismu. Každý organismus má pouze omezený počet buněk, které může během svého života vytvořit, a ve chvíli, kdy se zásoby organismu začínají vyčerpávat, dochází ke stárnutí.

Na základě výše popsané teorie stárnutí byl vyvinut model, který popisuje vztah mezi obnovou buněk a incidencí rakoviny. Tento tzv. np model využívá Poissonovu distribuci k predikci pravděpodobnosti výskytu rakoviny v průběhu života. V tomto modelu n představuje efektivní počet obnov buněk, zatímco p označuje

pravděpodobnost, že se ze zdravé buňky stane buňka maligní. Model pracuje s výše zmíněným předpokladem, že stárnutí organismu ovlivňuje schopnost obnovovat buňky a opravovat genetické mutace, což zvyšuje riziko vzniku rakoviny.

Počátek rakoviny, který lze pro potřeby modelu označit jako diskrétní událost, lze modelovat užitím diskrétní pravděpodobnostní distribuce, přičemž v tomto případě byla použita distribuce Poissonova. Proces vzniku rakoviny lze vyjádřit dvěma způsoby. První pracuje s předpokladem, že rakovina v rámci mnohobuněčného organismu vzniká z jedné buněčné události, a pravděpodobnost, že tato událost nastane v dané buňce, lze modelovat pomocí Poissonovy distribuce. U druhého způsobu je k tomu, aby došlo ke vzniku rakoviny, potřeba dostatečná kumulace mutací, a pravděpodobnost, že jedna buňka získá daný počet mutací, lze modelovat pomocí kumulativní Poissonovy distribuce.

Model představený ve zdrojovém článku byl s vysokou přesností schopen předpovědět data odpovídající datům získaných z observačních studií při zohlednění poklesu rychlosti obnovy buněk s věkem. Výsledky naznačují, že snížená míra buněčné proliferace by mohla být adaptivní strategií pro prodloužení života oddálením rakoviny.

3 Modely

3.1 Jednoduchý model

Jednoduchý model byl postaven na předpokladu, že buňky se dělí exponenciální rychlostí a počet buněk se tedy každou generací zdvojnásobí. Pro každé dělení buněk existuje pravděpodobnost p , že se zdravá buňka transformuje v buňku maligní. Pravděpodobnost, že se celkem m zdravých buněk během dělení jedné generace transformuje na maligní buňky se řídí Poissonovým rozdělením pravděpodobnosti:

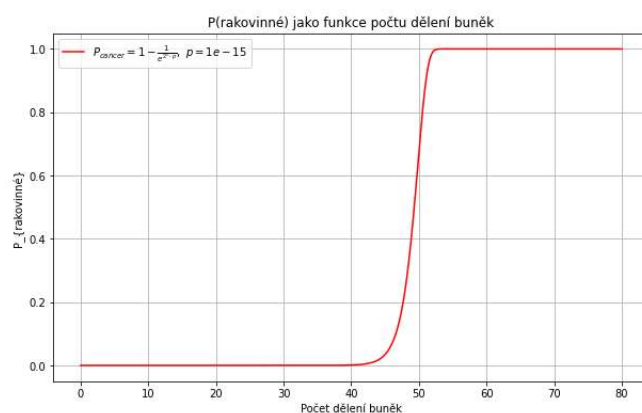
$$P(m) = \frac{\lambda^m}{m! e^\lambda}; \lambda = np; n = 2^x \quad (1).$$

Pro organismus, který má všechny buňky zdravé, platí $m = 0$ a tedy:

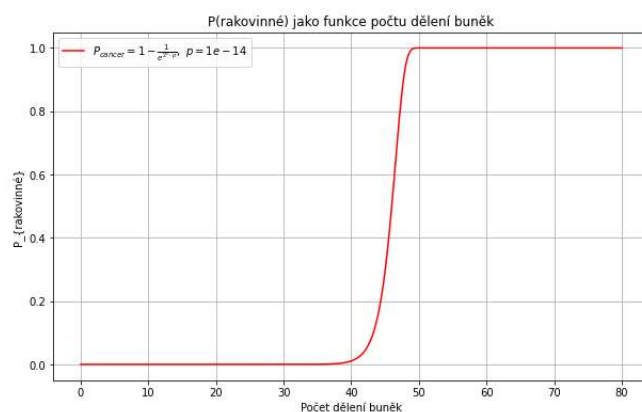
$$P_{(zdravé)} = P(0) = \frac{1}{e^\lambda} = \frac{1}{e^{np}} = \frac{1}{e^{2^x p}} \quad (2)$$

$$P_{(rakovinné)} = 1 - P(0) = 1 - \frac{1}{e^{2^x p}} \quad (3).$$

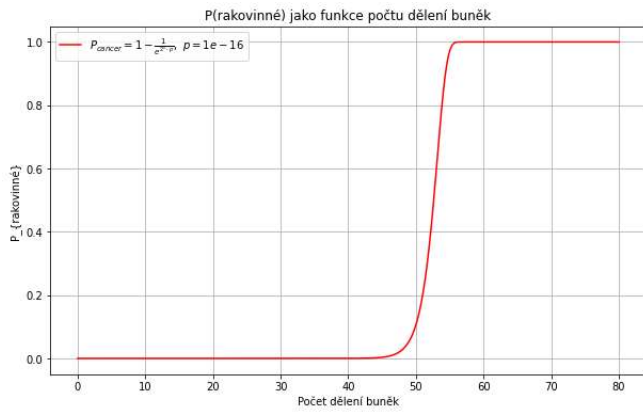
Pro jednoduchý model byl parametr p nastaven jako $p = 1e-15$, stejně jako ve zdrojovém článku, a dále byly prozkoumány i jiné hodnoty p .



Graf 1: Pravděpodobnost vzniku rakoviny v závislosti na počtu dělení buněk podle jednoduchého modelu s $p = 1e-15$



Graf 2: Pravděpodobnost vzniku rakoviny v závislosti na počtu dělení buněk podle jednoduchého modelu s $p = 1e-14$



Graf 3: Pravděpodobnost vzniku rakoviny v závislosti na počtu dělení buněk podle jednoduchého modelu s $p = 1e-16$

Podle tohoto modelu (Graf 1) s $p = 1e-15$ se u každého organismu objeví rakovinné bujení, přičemž po 50. dělení buněk je vznik rakoviny už naprosto jistý.

Ze změn grafu (Graf 2, Graf 3) v závislosti na odlišných hodnotách parametru p je patrné, že zvýšení pravděpodobnosti výskytu rakoviny během buněčného dělení urychluje vznik rakoviny, zatímco snížení pravděpodobnosti vzniku rakoviny vede ke vzniku rakoviny až během pozdějších buněčných dělení. Celkově ale tvar grafu zůstává stejný bez ohledu na hodnotu parametru p a mění se jen rychlost nástupu rakovinných buněk.

3.2 Adaptovaný model

Ve skutečném světě ale nelze nástup rakoviny v závislosti na věku organismu modelovat pomocí jednoduchého exponenciálního růstu buněk a stabilní konstanty p , neboť organismy jsou daleko komplikovanější. Parametry modelu byly tedy upraveny následovně:

- Parametr n představuje počet obměn buněk během určitého časového období, přičemž počet obměn není konstantní, ale je funkcí věku t , který je spojen s aktuální generací buněk
- Parametr p se také stane funkcí věku t , ale stále označuje pravděpodobnost, že ze zdravé buňky se stane buňka rakovinná

Nově upravený vzorec modelu tedy vypadá následovně:

$$P_{(zdravé)} = P(0) = \frac{1}{e^{n_t \cdot p_t}} \quad (4).$$

Pro podrobnější pochopení modelu lze parametr p_t rozdělit na dvě části:

- $p_{\text{konstantní}} (p_c)$ představující pravděpodobnost, že se zdravá buňka stane buňkou rakovinnou při jednom buněčném dělení
- $p_{\text{akumulující}} (p_a)$ představující pravděpodobnost kancerizace buňky, u které se škodlivé mutace vedoucí ke vzniku rakoviny nahromadily během několika obměn buněk

Akumulace škodlivých mutací v rámci jedné buňky je založené na principu, že při překročení určitého počtu škodlivých mutací se buňka stává rakovinnou. Počet mutací v každé buňce se řídí Poissonovým rozdělením pravděpodobnosti, zatímco pravděpodobnost překročení prahu q je určena kumulativním Poissonovým rozdělením pravděpodobnosti popsáném následovně:

$$p_a = 1 - F(q) = 1 - \sum_{k=0}^q \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda} \quad (5),$$

kde λ představuje průměrný počet nahromaděných škodlivých mutací v jedné buňce a q označuje práh, kdy se zdravá buňka změní v rakovinnou.

Současně je možné předpokládat, že s každou novou generací buněk se zvyšuje i počet nahromaděných škodlivých mutací a parametr p_a lze tedy vyjádřit jako funkci času t , což umožňuje upravit vzorec č. (4) následovně:

$$P_{(zdravé)} = P(0) = \frac{1}{e^{n_t \cdot (p_c + p_a(t))}} \quad (6).$$

4 Výběr a hodnoty parametrů

Pro trénování adaptovaného modelu bylo třeba nalézt základní parametry, které by umožnily pokračovat v analýze. Veškeré vstupní parametry byly převzaty z původního článku, aby reprodukci výsledků bylo možné provést co nejpřesněji.

Pacienti byli rozděleni do věkových skupin (*Age group*) v intervalech po pěti letech. Průměrný počet obměn všech buněk (*Generation λ_{pa}*) byl odhadnut na základě informace, že novorozené dítě obsahuje dva biliony buněk (Sender et al., 2016). Od početí do narození se buňky dělí exponenciální rychlostí, novorozené dítě má tedy za sebou 41 obměn buněk. Během prvních pěti let života se buňky obmění ještě čtyřikrát a pro první věkový interval tedy platí, že $\lambda_{pa} = 45$. V dalších věkových skupinách se buňky neobměňují již s tak velkou rychlostí, takže pro věk do 15 let bylo odhadnuto, že buňky se obmění jednou za daný časový úsek, a pro následující intervaly se buňky obmění 0.5-krát za časový úsek.

Parametr n (*turnover/year*) představující počet obměn buněk během jednoho roku byl odhadnut z dat týkajících se mužů ve věku 20–30 let, a získaná hodnota 0.116 bilionů obměn buněk za den byla aplikována do věku 35 let bez ohledu na pohlaví pacienta. Pro následující věkové intervaly byl pokles obměn buněk během jednoho roku určen přibližně.

Parametr p_c byl odhadnut jako $2.38e-18$ za užití dat Cancerstats UK a vzorce č. (6). Parametr q byl získán vyzkoušením několika různých modelů a vybráním hodnoty q , která nejvíce odpovídala reálně pozorovaným datům pro nástup rakoviny.

Data o průměrném počtu nových případů za rok a míře incidence rakoviny podle věku na 100 000 obyvatel ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irska užitá pro trénování modelu byla získána na webové stránce Cancerstats UK (UK CR, n.d.).

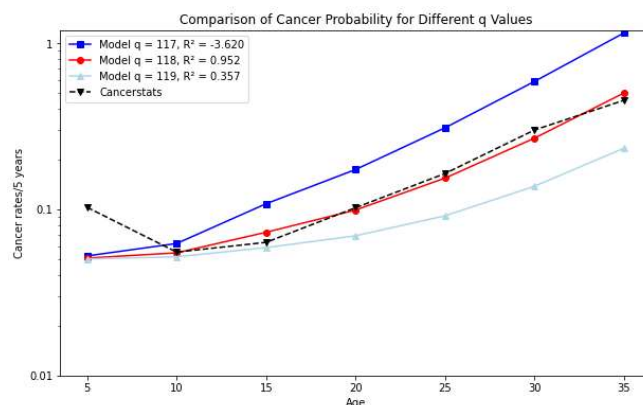
Ostatní proměnné modelu byly dopočítány za užití rovnic č. (5) a (6) a jednoduchých matematických operací. Přesnější informace

o výpočtech jsou uvedeny v Tabulce 2, zatímco Tabulka 1 je převzata z původního článku.

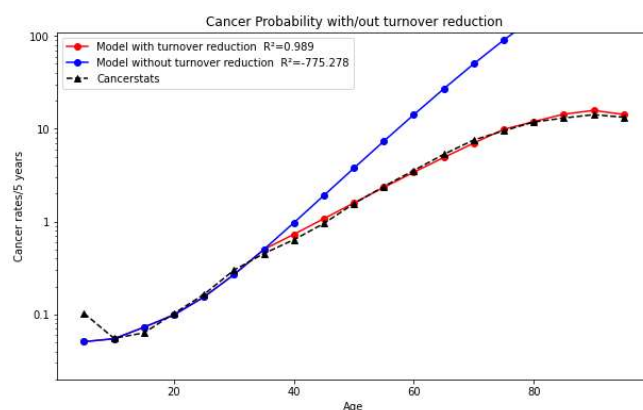
5 Výsledky

Porovnáme-li reprodukované výsledky s původními, zjistíme, že ač výsledky nejsou na 100 % shodné, jsou si dosti podobné. V původním článku není uvedena přesnost, s jakou se se získanými čísly pracuje, a je tedy možné, že nepřesnosti byly způsobené odlišnou precizností a zaokrouhlováním, které se propisovalo do následujících výpočtů.

Pro lepší porozumění výsledkům predikce modelu byly reprodukovány grafy Graf 4, Graf 5, Graf 6 a Graf 7.



Graf 4: Porovnání pravděpodobností vzniku rakoviny ve věkové skupině 0–35 let pro různé hodnoty prahu q



Graf 5: Porovnání pravděpodobností vzniku rakoviny pro model s postupně klesajícím n (*turnover/year*) a model s konstantním n (*turnover/year*) = $4.20e+13$ pro $q = 118$

Age group	Hypothetic data			Intermediate results				Final results			Observed data
	Generation (λ_{pa}^*)	n (turnover/year)	P(c)	P(a)	$p = P(c) + P(a)$	$\lambda = np^*$	e^λ	P(0)	P(cancer)/year	P(cancer)/5 years (%)	Cancerstats P(cancer)/5 years (%)
0 ~ 5	45	4.2E+13	2.38E-18	1.18E-19	2.50E-18	0.000104939	1.000105	0.999895	0.000105	0.0525	0.1028
~ 10	46	4.2E+13	2.38E-18	4.69E-19	2.85E-18	0.000119685	1.00012	0.99988	0.000120	0.0598	0.0553
~ 15	47	4.2E+13	2.38E-18	2.18E-18	4.56E-18	0.000191529	1.000192	0.999808	0.000192	0.0957	0.0633
~ 20	47.5	4.2E+13	2.38E-18	3.12E-18	5.50E-18	0.000231103	1.000231	0.999769	0.000231	0.1155	0.1023
~ 25	48	4.2E+13	2.38E-18	6.48E-18	8.86E-18	0.00037227	1.000372	0.999628	0.000372	0.1860	0.1643
~ 30	48.5	4.2E+13	2.38E-18	1.33E-17	1.57E-17	0.000658251	1.000658	0.999342	0.000658	0.3286	0.3003
~ 35	49	4.2E+13	2.38E-18	2.69E-17	2.93E-17	0.001230357	1.001231	0.99877	0.001230	0.6133	0.4533
~ 40	49.5	3.15E+13	2.38E-18	5.38E-17	5.62E-17	0.001770624	1.001772	0.998231	0.001769	0.8814	0.6380
~ 45	50	2.36E+13	2.38E-18	1.06E-16	1.09E-16	0.002569392	1.002573	0.997434	0.002566	1.2765	0.9550
~ 50	50.5	1.77E+13	2.38E-18	2.08E-16	2.10E-16	0.003723329	1.00373	0.996284	0.003716	1.8444	1.5588
~ 55	51	1.33E+13	2.38E-18	4.01E-16	4.03E-16	0.005361639	1.005376	0.994653	0.005347	2.6452	2.3953
~ 60	51.5	9.97E+12	2.38E-18	7.66E-16	7.68E-16	0.00765416	1.007684	0.992375	0.007625	3.7548	3.5565
~ 65	52	7.48E+12	2.38E-18	1.45E-15	1.45E-15	0.010820778	1.01088	0.989238	0.010762	5.2666	5.3138
~ 70	52.5	5.61E+12	2.38E-18	2.70E-15	2.70E-15	0.015142111	1.015257	0.984972	0.015028	7.2915	7.5760
~ 75	53	4.2E+12	2.38E-18	4.99E-15	4.99E-15	0.020971326	1.021193	0.979247	0.020753	9.9546	9.5098
~ 80	53.5	2.73E+12	2.38E-18	9.11E-15	9.12E-15	0.024913911	1.025227	0.975394	0.024606	11.7123	11.8208
~ 85	54	1.78E+12	2.38E-18	1.65E-14	1.65E-14	0.029297383	1.029731	0.971128	0.028872	13.6263	13.0510
~ 90	54.5	1.07E+12	2.38E-18	2.95E-14	2.95E-14	0.031483795	1.031985	0.969007	0.030993	14.5654	14.2038
~ 95	55	5.33E+11	2.38E-18	5.24E-14	5.24E-14	0.027916904	1.02831	0.972469	0.027531	13.0280	13.3100

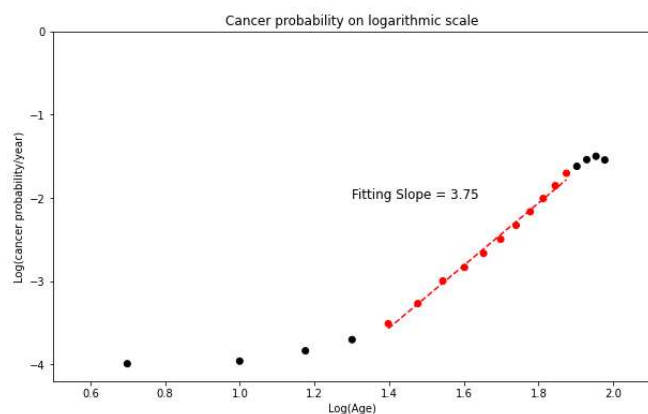
Tabulka 1: Výsledky z původního článku (Yu et al., 2023)

Age group	Generation (λ_{pa})	n (turnover/year)	p_c	p_a	$p = p_c + p_a$	$\lambda = np$	e^λ	P(0)	P(cancer)/year	P(cancer)/5 years (%)	Cancerstats P(cancer)/5 years (%)
5	45	4.20E+13	2.38E-18	4.42E-20	2.42E-18	0.00010182	1.00010182	0.9998982	0.000101812	0.050906	0.1028
10	46	4.20E+13	2.38E-18	2.25E-19	2.61E-18	0.00010943	1.00010943	0.9998906	0.000109422	0.054711	0.0553
15	47	4.20E+13	2.38E-18	1.09E-18	3.47E-18	0.00014559	1.0001456	0.9998544	0.00014558	0.07279	0.0633
20	47.5	4.20E+13	2.38E-18	2.34E-18	4.72E-18	0.00019812	1.00019814	0.9998019	0.000198101	0.09905	0.1023
25	48	4.20E+13	2.38E-18	4.96E-18	7.34E-18	0.00030837	1.00030841	0.9996917	0.000308318	0.154159	0.1643
30	48.5	4.20E+13	2.38E-18	1.04E-17	1.28E-17	0.00053677	1.00053692	0.9994634	0.000536628	0.268314	0.3003
35	49	4.20E+13	2.38E-18	2.15E-17	2.39E-17	0.00100404	1.00100454	0.9989965	0.001003535	0.501768	0.4533
40	49.5	3.15E+13	2.38E-18	4.40E-17	4.64E-17	0.00146114	1.00146221	0.9985399	0.001460078	0.730039	0.638
45	50	2.36E+13	2.38E-18	8.89E-17	9.13E-17	0.00215374	1.00215606	0.9978486	0.00215142	1.07571	0.955
50	50.5	1.77E+13	2.38E-18	1.77E-16	1.80E-16	0.0031821	1.00318717	0.996823	0.003177047	1.588524	1.5588
55	51	1.33E+13	2.38E-18	3.50E-16	3.52E-16	0.00468653	1.00469753	0.9953244	0.004675566	2.337783	2.3953
60	51.5	9.97E+12	2.38E-18	6.83E-16	6.85E-16	0.00682998	1.00685336	0.9931933	0.00680671	3.403355	3.5565
65	52	7.48E+12	2.38E-18	1.32E-15	1.32E-15	0.00986744	1.00991629	0.9901811	0.00981892	4.90946	5.3138
70	52.5	5.61E+12	2.38E-18	2.51E-15	2.51E-15	0.01410723	1.01420721	0.9859918	0.01400819	7.004095	7.576
75	53	4.20E+12	2.38E-18	4.74E-15	4.74E-15	0.01992589	1.02012573	0.9802713	0.019728677	9.864339	9.5098
80	53.5	2.73E+12	2.38E-18	8.86E-15	8.86E-15	0.02418437	1.02447918	0.9761057	0.023894269	11.94713	11.8208
85	54	1.78E+12	2.38E-18	1.64E-14	1.64E-14	0.02914416	1.02957301	0.9712764	0.028723568	14.36178	13.051
90	54.5	1.07E+12	2.38E-18	3.00E-14	3.00E-14	0.03205468	1.03257396	0.9684536	0.031546371	15.77319	14.2038
95	55	5.33E+11	2.38E-18	5.43E-14	5.43E-14	0.02892657	1.029349	0.9714878	0.028512197	14.2561	13.31

Tabulka 2: Výsledky získané replikací modelu

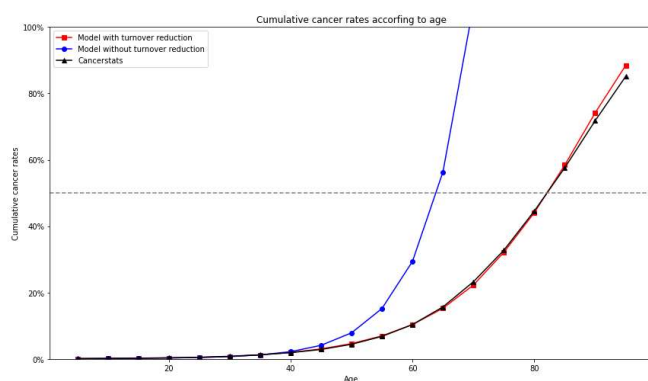
Hodnoty ve sloupcích *Age group*, *Generation* (λ_{pa}), *n* (*turnover/year*), *p_c*, *Cancerstats* *P(cancer)/5 years* byly přepsány z původního článku jako základ pro následující výpočty a modelování, ostatní sloupce byly získány za použití replikovaného modelu.

Sloupec *p_a* byl získán užitím rovnice č. (5); sloupec $p = p_c + p_a$ byl získán součtem sloupců *p_c* a *p_a*; sloupec $\lambda = np$ byl získán jako součin *n* (*turnover/year*) a $p = p_c + p_a$; sloupec e^λ byl získán jako $e^{(\lambda=np)}$; sloupec *P(0)* byl získán užitím rovnice č. (6) dosazením $n_t = n$ (*turnover/year*), $p_c = p_c$, $p_{a(t)} = p_a$; sloupec *P(cancer)/year* byl získán jako $1 - P(0)$; sloupec *P(cancer)/5 years (%)* byl získán jako $100 * 5 * P(cancer)/year$.



Graf 6: Logaritmovaná predikovaná data pravděpodobnosti vzniku rakoviny během jednoho roku v závislosti na věku

Červené tečky zahrnující věkový interval 20–75 let vykazují lineární tendenci se sklonem 3.75.



Graf 7: Skutečné a předpokládané údaje o kumulativním výskytu rakoviny v průběhu života, obsahující model s konstantním n (turnover/year) = $4.20e+13$ i postupně klesajícím n (turnover/year)

Celkově se dá říci, že reprodukované výsledky jsou podobné výsledkům původním, co se týká sklonů a dalších vizuálně viditelných informací v grafech, zatímco matematické predikce nejsou tak přesné.

U Grafu 4 lze pozorovat, že progres nejlépe odpovídající pozorovaným datům má model s prahem $q = 118$, zatímco modely s prahy $q = 117$ a $q = 119$ nejsou zdaleka tak přesné. Ve Grafu 5, kde je použit práh $q = 118$, byly vyzkoušeny dva modely lišící se parametrem n (turnover/year). První model pracoval s progresivním poklesem obměny buněk v průběhu života, zatímco druhý model v průběhu života obměňoval buňky konstantní rychlostí. Je zřejmé, že model s progresivním poklesem obměn buněk odpovídá

pozorovaným datům Cancerstats UK, zatímco v případě zachování konstantního počtu obměn buněk během celého života nedosahuje model zdaleka tak přesných výsledků.

V Grafu 6 byla získaná data převedena do logaritmické škály a byl posouzen nárůst pravděpodobnosti vzniku rakoviny ve věkovém intervalu 20–75 let. V původních datech byl sklon roven 5.8, zatímco zde v reprodukováných datech byl 3.75, což naznačuje, že pravděpodobnost vzniku rakoviny podle reprodukováného modelu stoupá s věkem pomaleji než v původním článku.

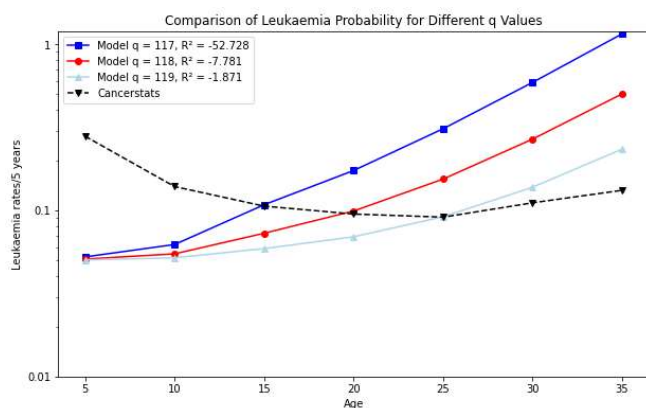
Poslední reprodukováný Graf 7 ukazuje skutečné a predikované údaje o kumulativním výskytu rakoviny v průběhu života, přičemž byly použity modely s klesajícím i konstantním n (turnover/year). Model s konstantním n (turnover/year) odpovídá pozorovaným datům lépe i v tomto případě.

6 Rozšíření adaptovaného modelu

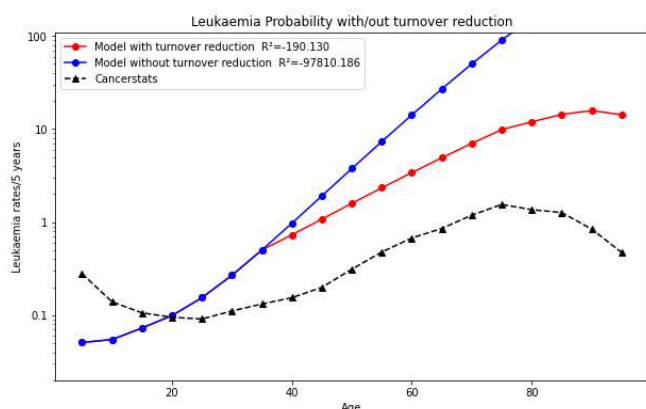
Veškerá data, která byla modely doteď používána, se týkala všech typů rakoviny, mezi kterými nebylo rozlišováno. Rozšíření adaptovaného modelu se zaměřilo na leukémii, druh rakoviny vycházející z lymfatických uzlin a krvetvorné tkáně. Tento druh rakoviny je nečastějším nádorovým onemocněním v dětském věku. Data výskytu této rakoviny byla získána na Cancer Research UK (Cancer Research UK, n.d.).

Výsledky adaptovaného modelu trénovaného na datech pocházejících ze všech typů rakoviny nedosahovaly na leukémii zdaleka takové přesnosti. Byly zopakovány pokusy vedoucí k reprodukci grafů Graf 4 a Graf 5 a ani v jednom z nich se predikované hodnoty nepřiblížily pozorovaným datům.

V Grafu 8 lze vidět, že model nezahrnuje větší pravděpodobnost nástupu leukémie v dětském věku, a modely v Grafu 9 byly trénovány na datech zahrnujících všechny druhy rakoviny a je tedy logické, že pravděpodobnost výskytu jen leukémie je nižší než pravděpodobnost výskytu jakéhokoliv druhu rakoviny.



Graf 8: Porovnání pravděpodobností vzniku leukémie ve věkové skupině 0–35 let pro různé hodnoty prahu q



Graf 9: Porovnání pravděpodobností vzniku leukémie pro model s postupně klesajícím n (turnover/year) a model s konstantním n (turnover/year) = $4.20e+13$ pro $q = 118$

7 Závěr

Snaha předpovědět okamžik vzniku rakoviny je velmi složitý problém, protože počátek rakoviny je ovlivněn mnoha vnějšími faktory a často také pouze lidskou smůlou. Tento článek se zabýval modely pro předpovídání vzniku rakoviny v závislosti na věku, které nebraly v úvahu další možné faktory, a je tedy zřejmé, že modely odpovídat realitě nebudou.

Na druhou stranu, Poissonovo rozdělení pravděpodobnosti je vhodné pro jevy, které mají nízkou pravděpodobnost výskytu, kam incidence rakoviny nepochybně patří, a některé modely byly schopné predikovat výsledky podobné reálné pozorovaným datům.

Pro další zkoumání tohoto problému by bylo vhodné do modelu zařadit více faktorů, které vznik

rakoviny ovlivňují, a případně různé druhy rakoviny rozdělit do samostatných kategorií, neboť různé typy rakoviny jsou nejčastější v rozdílných letech života.

8 Reference

Cancer Research UK. (n.d.). *Leukaemia (all subtypes combined) incidence statistics*. Převzato 11. září 2024, z www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia/incidence

Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

UK CR. (n.d.). Average Number of New Cases Per Year and Age-Specific Incidence Rates per 100,000 Population, UK. *C00-C97 Excl C44*, 2015–17.

Yu, W., Gargett, T., & Du, Z. (2023). A Poisson distribution-based general model of cancer rates and a cancer risk-dependent theory of aging. *Aging*, 15(17), 8537–8551. <https://doi.org/10.18632/aging.205016>