

# EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA ŠČITNICE

Vera Pompe-Kirn, Neva Volk

## *Izvleček*

Rak ščitnice sodi tako v Sloveniji kot v svetu med redkejše rakave bolezni. Slovenija spada med relativno manj obremenjene države.

V letih 1991-1995 je v Sloveniji zbolelo povprečno letno 15 moških in 50 žensk. Incidenca je v zadnjih letih naraščala pri obeh spolih. Za leta 1991-1995 je bilo izračunano tveganje zbolevanja do 74. leta starosti 0,1/100 za moške in 0,4/100 za ženske. 95% raka ščitnice je epiteljske vrste, od tega pa je bilo največ, 56% pri moških in 53% pri ženskah, papilarnega karcinoma. Izračunana napoved do leta 2009 obeta nadaljnje povečevanje števila novih primerov bolezni. V letih 1991-1995 je bilo 91% vseh bolnikov primarno zdravljenih, od tega jih je v času prvega zdravljenja 96% prišlo na Onkološki inštitut. Zaradi pestrosti histoloških vrst, je bilo prvo zdravljenje različno, 32% bolnikov je bilo zdravljenih s kombinacijo operacije, brahiradioterapije in hormonov. Preživetje bolnikov se je izboljševalo, za zbolele v letih 1988-1992 je bilo petletno opazovano preživetje 61% pri moških in 70% pri ženskah.

Tako zunanje kot genetske dejavnike še vedno proučujejo, najbolj dognan zunanji dejavnik za papilarni karcinom je vsekakor zunanje nizkoenergetsko ionizirajoče sevanje, genetski pa za medularni karcinom ščitnice.

## **Uvod**

Rak ščitnice sodi tako v svetu kot v Sloveniji med redkejše rakave bolezni. Predstavlja en in pol odstotka vseh vrst raka pri ženskah in manj kot pol odstotka pri moških. Zelo je privlačen za podrobne klinične študije, v epidemiološki literaturi pa ni veliko novih poročil o izsledkih analitičnih raziskav. Novejši epidemiološki opisi gibanja incidence in umrljivosti prihajajo iz Ukrajine in Belorusije ter še vedno iz Skandinavije in ZDA, izsledki analitičnih raziskav o dejavniki tveganja pa iz bolj obremenjenih območij ZDA, Izraela, Havajev, Italije in Skandinavije. V Sloveniji smo zadnji podrobnejši epidemiološki opis objavili leta 1993 (1).

Incidenca je po svetu različna, povsod pa pri ženskah dva- do trikrat večja kot pri moških. Pri ženskah navajajo najvišje vrednosti grobe in kumulativne incidenčne stopnje v obdobju 1988-1992 za Filipinke (29/100.000) in Kitajke (15/100.000) s Havajev, Filipinke v ZDA, Japonke (12/100.000) pa tudi za nekatera območja srednje Italije, za Islandijo in Tirolsko (10/100.000). Slovenija se je uvrstila podobno kot Slovaška, Estonija in Latvija s stopnjo 3,6/100.000 med relativno manj obremenjene. Pri moških so zabeležili najvišje vrednosti v Islandiji, in pri Filipincih na Havajih (7 oz. 6/100.000) ter v Izraelu (5/100.000),

pri ostalih narodih na Havajih, ponekod v srednjih Italiji in v ZDA (4/100.000), Slovenija je bila s stopnjo 1,6/100.000 na sredi svetovne lestvice (2).

V članku navajava podroben epidemiološki opis gibanja incidence z napovedjo do leta 2009, preživetje bolnikov z rakom ščitnice v Sloveniji ter pregled izsledkov analitičnih epidemioloških raziskav v svetu.

## **Gradivo in metode**

Gradivo za obdelavo incidence in preživetja so objavljeni (3) in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo (Registra). Poleg standardnih opisnih epidemioloških metod je bil za izračun napovedi uporabljen posplošeni linearni model APC (4).

Groba incidenčna stopnja pomeni število vseh novih primerov bolezni, preračunano na število prebivalcev, ponavadi moških ali žensk ločeno, v enem ali več letih.

Kumulativno incidenčno stopnjo uporabljamo za mednarodno primerjavo podatkov in opazovanje časovnega gibanja incidence, kadar imamo opravka z različno starostno strukturo opazovanih populacij oz. se je le-ta v času pri opazovani populaciji spreminjala. S to mero, ki izraža tveganje zbolevanja do vključno 74. leta starosti, se namreč izognemo vplivu različne starostne strukture na izmerjeno incidenco. Izračunamo jo kot petkratno vsoto starostno specifičnih incidenčnih stopenj na 100 ljudi po petletnih starostnih skupinah.

Histološke vrste v Registru od leta 1983 dalje šifriramo po prvi reviziji šifrant SZO ICD-Oncology oz. od leta 1991 po drugi reviziji tega šifrant (5). Le-ta uporabljamo za papilarne in mešane papilarno-folikularne karcinome ščitnice isto šifro.

S kohortno analizo opazujemo trend starostno specifične incidence po posameznih rojstnih kohortah (generacijah, rojenih v različnih časovnih obdobjih), da bi ugotovili, ali so različne generacije različno ogrožene, ker so bile nekatere bolj druge manj izpostavljene nevarnostnim dejavnikom.

Pri raku ščitnice je t.i. učinek obdobja, ko incidenca naraste zaradi drugačne klasifikacije bolezni ali uvedbe novih diagnostičnih metod (radioizotopi, ultrazvok) tako kot npr. pri ledvičnem raku precejšen. Ta učinek ponavadi prizadene vse generacije in vse starostne skupine zbolelih v določenem obdobju.

Napoved incidence je izračunana po osnovnem posplošenem linearnem modelu, ki temelji na domnevi, da vplivajo na incidenco raka starost (A), obdobje (P) in rojstna kohorta (C) s pomočjo programa GLIM (6). Pri računanju smo upoštevali incidenco pljučnega raka v letih 1965-94 ter napoved prebivalcev R Slovenije do leta 2009 (4).

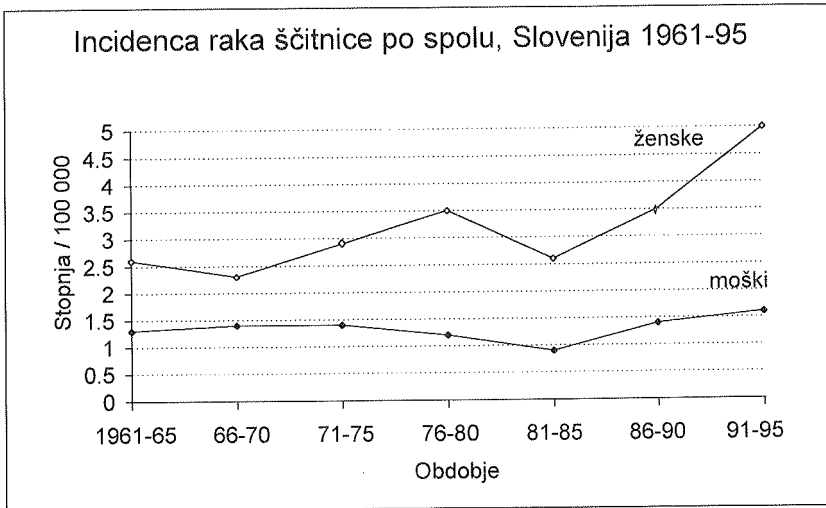
Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti ne glede na vzrok smrti in je odsev dejanske umrljivosti v opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja je količnik med opazo-

vanim in pričakovanim odstotkom preživetja, primeren je za opazovanje preživetja različnih starostnih skupin bolnikov in za primerjavo v daljšem časovnem obdobju, ko se je starostna struktura iste populacije spreminjala.

## Izsledki

V Sloveniji je v letih 1991-1995 zbolelo letno povprečno 15 moških in 50 žensk, letna nihanja pa so ob tako majhnem številu primerov pravilo. Zato prikazujemo gibanje incidence v Sloveniji s povprečnimi letnimi incidenčnimi stopnjami za petletna obdobja (Slika 1). Incidenca je bila v dolgoletnem povprečju

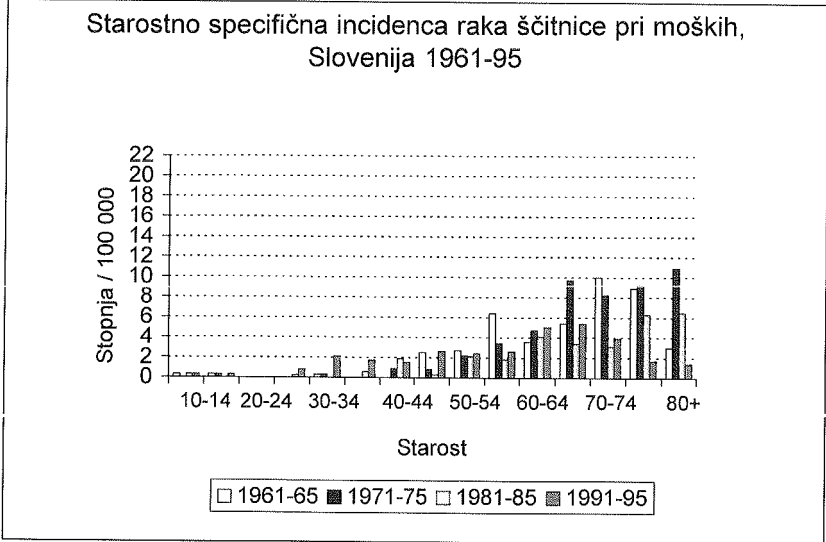
Slika 1



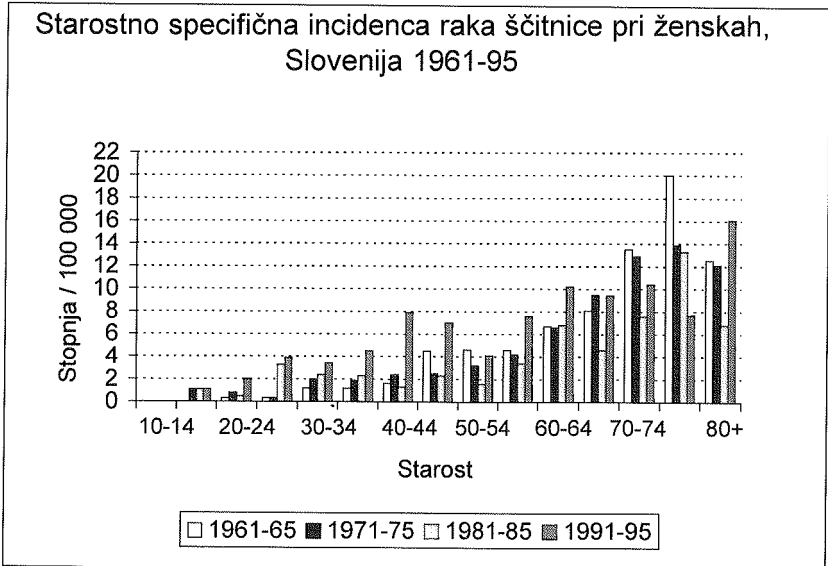
pri ženskah trikrat višja kot pri moških. V zadnjih letih je zmeroma naraščala pri obeh spolih. Za leta 1991-1995 je izračunano tveganje zbolevanja do vključno 74. leta starosti (kumulativna stopnja) za moške 0,1/100 in za ženske 0,4/100. Zanimivejše je gibanje po posameznih petletnih starostnih skupinah. Posamezne primere raka ščitnice smo registrirali že v starosti 10-14 let, pred 10. letom je bil izjemen, po 25. letu pa skoraj reden pojav. Pri ženskah je v letih 1961-1995 incidenca vseskozi naraščala samo v starostnih skupinah do 40. leta starosti. V kasnejši starosti je v obdobju 1981-85 upadala, v zadnjih desetih letih opazovanja pa je ponovno naraščala. Manj zakonitosti opazimo pri moških zaradi manjšega števila primerov, po 55. letu pa se je incidenca manjšala do konca opazovanega obdobja (Slika 2).

Po modelu APC se kohortni učinek stopnjuje za moške, rojene po letu 1940, in za ženske po letu 1930, učinek obdobja je izrazit za sedemdeseta leta in ponovno za drugo polovico osemdesetih in prvo polovico devetdesetih let. Izračunana napoved (Slika 3) obeta nadaljnje povečevanje absolutnega števila novih bolnikov vse do leta 2009.

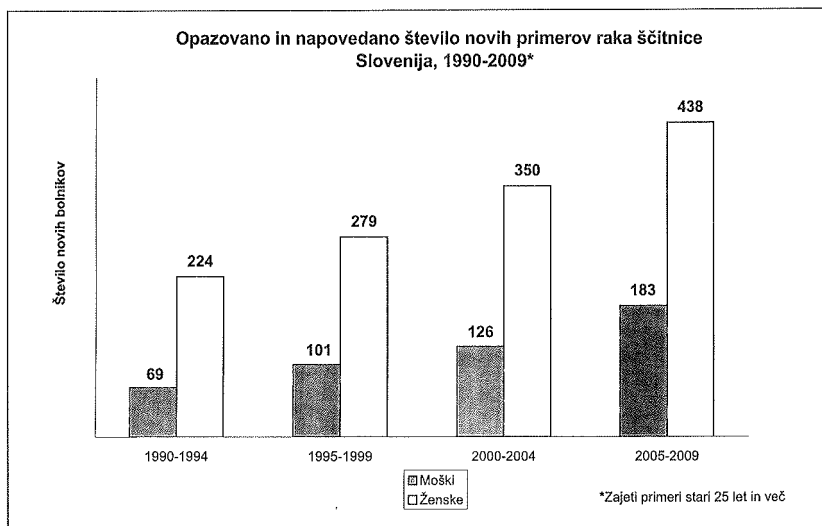
Slika 2a



Slika 2b



**Slika 3**



Histološke vrste in njihov delež med registriranimi primeri raka ščitnice za obdobje 1990-1995 kaže tabela 1. Okoli 95% rakov je bilo epiteljske vrste, med

**Tabela 1: Histološke vrste raka ščitnice v Sloveniji, 1990-1995**

Histološka vrsta	Število		Odstotek	
	moški	ženske	moški	ženske
papilarni karcinom	49	152	56%	53%
folikularni karcinom	11	40	13%	14%
medularni karcinom	7	9	8%	9%
karcinom Huertlejevih c.	3	22	3,5%	8%
anaplastični karcinom	11	37	13%	13%
ploščatocel. karcinom	1	-	1%	-
karcinom NDO	3	7	3,5%	2%
drobnocel. karcinom	-	1	-	1%
maligni limfom	-	15	-	5%
malignom NDO	-	1	-	1%
hemangiosarkom	-	1	-	1%
<b>SKUPAJ</b>	<b>85</b>	<b>285</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

temi največ primerov papilarnega adenokarcinoma (56% pri moških in 53% pri ženskah), sledila sta folikularni in anaplastični karcinom. Pri moških je bilo relativno več medularnega karcinoma, pri ženskah pa karcinoma Huertlejevih celic. Ne-Hodgkinovi maligni limfomi so se v opazovanih letih pojavljali le pri ženskah. Zabeležili smo tudi posamezne primere redkih histoloških vrst (1 ploščatocelični karcinom, 1 mikrocelularni karcinom in 1 hemangiosarkom).

Preživetje bolnikov z rakom ščitnice za vse histološke vrste skupaj se je v letih 1963-1990 v Sloveniji precej izboljšalo, največji skok v izboljšanju smo zabeležili za obdobje 1973-1977 (5). V vseh šestih opazovanih obdobjih je bilo preživetje moških slabše. Za zadnje obdobje opazovanja 1988-1992, smo zabeležili nadaljnje izboljšanje: pri moških je bilo opazovano petletno preživetje 61% in relativno 70%, pri ženskah pa 70% opazovano in 77% relativno.

V letih 1991-1995 so nove bolnike z rakom ščitnice diagnosticirali po vseh večjih bolnišnicah Slovenije. Od skupaj 327 so jih največ, 35% ugotovili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, 17% na Kliniki za nuklearno medicino, 13% na Kliniki za torakalno kirurgijo, 3% na drugih klinikah (npr. Kliniki za otorinolaringologijo, na Golniku), 11% v Mariboru, 8% v Celju, 3% v Slovenj Gradcu in 3% v Izoli in v manjšem odstotku drugod.

Prvo zdravljenje se je pričelo v 70% na Onkološkem inštitutu, 18% na Kliniki za torakalno kirurgijo, 7% v bolnišnici Maribor in 3,5% v bolnišnici Slovenj Gradec. V času prvega zdravljenja je prišlo na Onkološki inštitut še 26% bolnikov, skupno torej 96%.

Zaradi pestrosti histoloških vrst smo registrirali tudi veliko pestrost v načinih zdravljenja. Po podatkih Registra je bilo največ, 32% bolnikov zdravljenih s kombinacijo operacije, brahiterapije in hormonov, 23% z operacijo in hormoni, 27% je bilo v kombinaciji z drugimi načini tudi obsevanih, samo operiranih je bilo 7,5% bolnikov, samo obsevanih pa 3%, ostali so bili zdravljeni z različnimi drugimi kombinacijami, nekateri tudi s citostatiki.

## **Nevarnostni dejavniki in razpravljanje**

Pri proučevanju nevarnostnih dejavnikov je tudi pri raku ščitnice pomembna opredelitev histološke vrste za opazovane primere. Tako še največ vemo o nevarnostnih dejavnikih papilarnega, folikularnega in medularnega karcinoma, medtem ko o etiologiji anaplastičnega karcinoma tudi v novejši epidemiološki literaturi ni posebnih razlag. Kljub izboljššanemu razumevanju nekaterih nevarnostnih dejavnikov je tako na tem področju še veliko nedogranega.

Med najbolj znane nevarnostne dejavnike sodi kratkotrajna izpostavljenost zunanjemu nizkoenergetskemu ionizirajočemu sevanju. Le-to je nevarno predvsem za papilarni, manj za folikularni karcinom, anaplastični karcinom pa naj ne bi bil vzročno povezan s sevanjem (7). V preteklosti je bilo opravljenih veliko analitičnih epidemioloških študij o pojavu raka ščitnice v skupinah ljudi, izpostavljenih sevanju. Zadnja skupna analiza sedmih študij o vplivu zunanjega sevanja na raka ščitnice med preživelimi po eksploziji atomskih bomb, med otroci, obsevanimi zaradi povečanega priželjca ali drugih nerakavih bolezni glave in vratu ali zbolelih za rakom, ter med bolnicami, obsevanih zaradi raka materničnega vratu, je potrdila že znana dognanja (7). Učinek sevanja je bil odvisen od obsevalne doze in starosti osebe med izpostavljenostjo sevanju. Za bolnike, izpostavljene sevanju v otroštvu, so na enoto (Gray) prejetega sevanja izračunali relativno tveganje 7,7 (95% intervali zaupanja 2,1-28,7). Relativno tveganje je bilo pri mlajših od 5 let dvakrat večje kot v starosti 5-15

let. Presežek rakov se je pojavil pet let po izpostavljenosti, najvišje vrednosti je relativno tveganje doseglo po 15-29 letih in bilo povečano še po 40 letih (7).

Še vedno proučujejo notranjo izpostavljenost ščitnice visokoenergetskim žarkom beta pri diagnostičnih in terapevtskih odmerkih  $^{131}\text{J}$ . Opazovanje velikega števila preiskovancev na Švedskem (8 in v Sloveniji (9), je nakazalo možnost karcinogenega vpliva nizkih odmerkov  $^{131}\text{J}$ , vendar natančna ocena relativnega tveganja na osnovi teh izsledkov zaradi neupoštevanja številnih begavih spremenljivk zaenkrat ni možna (8).

Po nesreči jedrskega reaktorja v Černobilu aprila 1986 so bili radioaktivnemu onesnaženju izpostavljeni milijoni ljudi. Med otroci v Belorusiji in Ukrajini so po letu 1990 ugotovili nepričakovano povečanje incidence raka ščitnice, predvsem papilarnega karcinoma (10). Povečano incidenco so v istem obdobju opazili tudi med otroci v državi Connecticut, ZDA, ki pa so bili izpostavljeni mnogo nižjim odmerkom sevanja (11).

Morebitne posledice dolgotrajne izpostavljenosti nizkim odmerkom sevanja so raziskovali med prebivalci iz okolice jedrskih reaktorjev in odlagališč jedrskih odpadkov v Sellafieldu in Pensilvaniji ter med prebivalci področij z velikim naravnim sevanjem, vendar med njimi povečanja incidence raka ščitnice niso ugotovili (12, 13).

Poklicna izpostavljenost majhnim odmerkom sevanja 2- do 3-krat poveča tveganje zbolevanja za rakom ščitnice med rentgenskimi delavci (14, 15), o povečanem tveganju med delavci v jedrskih reaktorjih pa zaenkrat ni prepričljivih podatkov (12).

Drugi dejavniki, ki jih povezujejo s pogostejšim zbolevanjem za rakom ščitnice, so tudi predhodne benigne bolezni ščitnice: adenomi, golšavost, Hashimotov tiroiditis. Opisano je bilo do 17-krat povečano relativno tveganje za folikularni karcinom pri golšavosti (16, 17), največje, 25- do 33-krat povečano relativno tveganje za papilarni karcinom pa so ugotovili pri adenomih (16, 17, 18). Vloga tireotoksikoze pri nastanku ščitničnega raka ni pojasnjena. Po nekaterih poročilih naj bi bolniki s Hashimotovim tireoiditisom pogosteje zbolevali za limfomi ščitnice (13).

Dejstvo, da zbolijo trikrat več žensk kot moških, navaja raziskovalce na povezanosti med spremembami hormonskega stanja pri ženskah med reprodukcijo in zbolevanjem za rakom. Ugotovili so povečano tveganje pri večjem številu nosečnosti (19), po spontanem in umetno izzvanem splavu (18, 20, 21). Uporaba oralnih hormonskih kontraceptivov poveča relativno tveganje za 1,7-krat predvsem pri nedavni uporabi (21), hormonska nadomesta terapija z estrogeni pa na tveganje ni vplivala (22). Tveganje zbolevanja zvišuje tudi prekomerna telesna teža v reproduktivnem obdobju (21, 22, 23).

Genetski dejavniki so najbolj dognani za medularni karcinom ščitnice (13). Družinska oblika, ki predstavlja 20 % tega raka, se deduje avtosomno dominantno in se pojavi samostojno ali v sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije 2 (MEN 2). Sindrom nastane zaradi mutacije protoonkogena z zapisom za transmembranski receptor s tirozin-kinazno aktivnostjo, ki se nahaja na 10.

kromosomu. Poznavanje specifičnih mutacij v omenjenem genskem zapisu omogoča presejanje prizadetih družin in zgodnje ukrepanje pri nosilcih tega gena. Z vpletenostjo genetskih dejavnikov v patogenezo papilarnega karcinoma ščitnice razlagajo tudi veliko incidenco tega raka na Islandiji (24) in povečano tveganje zbolevanja pri bolnikih z družinsko polipozo kolona (13).

V nekaterih raziskavah bolnikov z mutiplimi primarnimi raki so ugotovili, da bolniki z rakom ščitnice pogosteje zbole še za drugimi raki (13). V raziskavi kohorte slovenskih bolnikov s karcinomom ščitnice, ugotovljenim v obdobju 1971-1993, je bilo statistično značilno približno dvakrat povečano samo skupno tveganje zbolevanja za katerikoli rakom pri moških (25).

Izsledki raziskav o vplivu prehrane - vsebnosti joda v hrani, sadja, t.i. strumogene zelenjave, kalcija in vitamina D, rib - so pogosto protislovni. Tako so v Italiji ugotovili, da škrobna živila in živalske maščobe zvečujejo tveganje zbolevanja, zelenorumenena zelenjava, ribe - kot vir joda - in gnat pa delujejo zaščitno (26), na Švedskem so v predelih endemske golše ugotovili, da križnice zvečujejo tveganje (27). Na Havajih so med rizična živila uvrstili ribe, med zaščitna pa strumogeno zelenjavo, npr. zelje, ohrovt in druge križnice (22). Slednje poleg strumogenih tioglukozidov vsebujejo tudi nekatere zaščitne snovi proti raku (indoli, izotiocianati, vitamin A, C idr.). Tudi izsledki raziskav o vplivu alkohola na tveganje zbolevanja so protislovni (27, 28).

V področjih endemske golšavosti, za katero je značilno pomanjkanje joda v hrani in vodi, večina raziskovalcev poroča o veliki incidenci folikularnega in anaplastičnega karcinoma ščitnice. V področjih, bogatih z jodom, sicer prevladuje papilarni karcinom, stopnja incidence folikularnega karcinoma pa je tudi velika (Islandija, Havaji) (29). Ugotovili so, da se je v nekaterih predelih endemske golšavosti po večletnem jodiranju soli incidenca raka ščitnice nekoliko povečala ali pa ostala nespremenjena, spremenilo pa se je razmerje med histološkimi vrstami: povečal se je delež papilarnega, zmanjšal pa delež agresivnejših oblik folikularnega in anaplastičnega karcinoma (30).

Zaključimo lahko, da Slovenija še vedno spada med države z relativno majhnim tveganjem zbolevanja za rakom ščitnice in da so Tirolska v Avstriji in posamezni kantoni v Švici, prav tako poznani po endemični golšavosti, še vedno bolj obremenjeni.

Ne moremo pa prezreti dejstva, da se incidenca po predhodnem zmanjšanju v začetku 80. let v zadnjih 10 letih tudi v Sloveniji veča in to v vseh starostnih skupinah do vključno 74. leta starosti in da izračun napovedi, ki temelji na domnevi, da bodo trendi v napovedani prihodnosti takšni, kot so bili v opazovanem obdobju 1961-1994, obeta do leta 2009 nadaljnje večanje števila novih bolnikov. Pri vsaki napovedi pa smo previdni in jo lahko uporabljamo le orientacijsko.

O večanju incidence poročajo tudi iz države Connecticut v ZDA (31), Anglije (32) in Norveške (33). Incidenca se je povečala na račun papilarnega karcinoma. V ZDA so podatke obdelali podobno kot mi tudi z modelom APC in so poleg razumljivega učinka obdobja za čas uvajanja novih diagnostičnih pre-



iskav (najprej scintigrafije in nato ultrazvoka) ugotovili tudi jasen kohortni učinek tako pri moških kot pri ženskah. Za generacije rojene, po letu 1920, se je tveganje zbolevanja povečevalo vse do tistih, rojenih okoli leta 1950. Za prve generacije so našli razlago predvsem v množičnem zdravljenju benignih sprememb glave in vratu pri otrocih z obsevanjem v obdobju 1920-1950. Takšno zdravljenje v Evropi ni bilo razširjeno, o večanju incidence in vedno večji obremenitvi kohort v obdobju 1920-1955 pa poročajo tudi iz Anglije in Norveške. V naši analizi smo za Slovenijo ugotovili stopnjevanje kohortnega učinka za moške, rojene po letu 1940, in ženske po letu 1930 brez nakazane ga upadanja za generacije, rojene v 60. letih. Kaj vse je utegnilo vplivati na takšno gibanje incidence v Sloveniji, nam pove pregled do danes znanih nevarnostnih dejavnikov. Tudi učinki obdobja zaradi uvajanja in širjenja novih diagnostičnih metod (širjenja uporabe scintigrafije in citologije konec 60. let in ultrazvoka v drugi polovici 80. let in natančnejši histološki pregledi operativnih preparatov) niso zanemarljivi (34). V kakšni meri so utegnili vplivati množični preventivni pregledi šolarjev z diaskopijo v petdesetih letih, ne vemo, prav tako ostaja tudi v Sloveniji odprto vprašanje vpliva jodirane soli. Delež papilarnega karcinoma med novoodkritimi pa se je tudi v Sloveniji povečal.

## Literatura

1. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka na ščitnici v Sloveniji. *Radiol Oncol* 1993; 27(Suppl 6): 58-65.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al, eds. *Cancer incidence in five continents*. Vol 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997 (IARC Sci Publ 143).
3. Incidenca raka v Sloveniji 1965 - 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1968 - 1998.
4. Pompe-Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M: Napoved incidence raka do leta 2009. Raziskovalno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998.
5. *International classification of diseases for oncology*. Geneva: World Health Organization, 1976, 1990.
6. Francis B, Green M, Payne C, eds. *The GLIM System. Release 4. Manual*. Oxford: Clarendon Press, 1994.
7. Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-77.
8. Hall P, Mattsson A, Boice JD Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 1996; 145: 86-92.
9. Hojker S. Vpliv uporabe radioaktivnega joda v medicini na incidenco malignomov. Disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1994.
10. Abelin T, Averkin JI, Egger M et al. Thyroid cancer in Belarus post-Chernobyl: improved detection or increased incidence? *Soz Pravitivmed* 1994; 39: 189-97.
11. Mangano JJ. A post-Chernobyl rise in thyroid cancer in Connecticut, USA. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 75-81.

12. Boice JD Jr, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 309-22.
13. Ron E. Thyroid cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York, Oxford: Oxford University Press, 1996:1000-21.
14. Boice JD Jr, Mandel JS, Doody MM, Yoder RC, McGowan R. A healthy survey of radiologic technologists. *Cancer* 1992; 69:586-98.
15. Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L. Occupational exposures and thyroid cancer: results of a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 345-9.
16. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to previous exposure to radiation therapy and history of thyroid disease. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 575-81.
17. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C et al. Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer* 1991; 27: 85-8.
18. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1-12.
19. Akslen LA, Nilssen S, Kvale G. Reproductive factors and risk of thyroid cancer: a prospective study of 63,090 women from Norway. *Br J Cancer* 1992; 65: 772-4.
20. Preston-Martin S, Bernstein L, Pike MC, Maldonado AA, Henderson BE. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* 1987;55:191-5.
21. Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, Mack WJ. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 431-40.
22. Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, Hinds MW. An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 223-34.
23. Paoff K, Preston-Martin S, Mack WJ, Monroe K. A case control study of maternal risk factors for thyroid cancer in young women (California, United States). *Cancer Causes Control* 1995; 6: 389-97.
24. Ron E, Kleinerman RA, LiVolsi VA, Fraumeni JF Jr. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Oncology* 1991; 48: 309-11.
25. Edhemović I, Volk N, Auersperg M. Second primary cancers following thyroid cancer in Slovenia.: a population-based cohort study. *Eur J Cancer* (in press).
26. Franceschi S, Levi F, Negri E, Fassina A, La Vecchia C. Diet and thyroid cancer: a pooled analysis of four European case-control studies. *Int J Cancer* 1991; 48: 395-8.
27. Galanti MR, Hansson L, Bergström R et al. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a popular-based case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 205-14.
28. Franceschi S, Fassina A, Talamini R et al. Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 578-84.
29. Petterson B, Coleman M, Ron E, Adami H-O. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 1996; 65: 13-9.

30. Riccabona G, Tötsch M, Kemmler G, Oberaigner W, Moncayo R. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter country. *Thyroid* 1997; 7: 733-41.
31. Zheng T, Holford TR, Chen Y et al. Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935-1992. *Int J Cancer* 1996; 67: 504-9.
32. Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. *Br J Cancer* 1993; 67: 330-40.
33. Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatre E. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer* 1993; 53: 183-7.
34. Šuštaršič J. Zgodovina nuklearne medicine v Sloveniji. Ljubljana: Radiology and Oncology, 1994.