

SEVANJE IN RAK ŠČITNICE

Nikola Bešić

Povzetek. Med dejavniki tveganja za raka ščitnice je tudi izpostavljenost ionizirajočemu sevanju iz okolja in predhodno obsevanje v področju glave in vratu. Vpliv sevanja na nastanek raka ščitnice so ugotovili na podlagi opažanj med preživelimi po atomski bombi, ter z opazovanjem oseb, ki so bile obsevane zaradi raznih bolezni ali so bile izpostavljene radioaktivnemu sevanju po jedrskih poskusih in nesrečah v jedrskih reaktorjih. Ionizirajoče sevanje je nesporno dokazani vzročni dejavnik za nastanek raka ščitnice. Rak ščitnice lahko nastane zaradi izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju iz okolja, predhodnega obsevanja v področju glave in vratu in diagnostičnih radioloških in nuklearnomedicinskih preiskav. Izpostavljenost diagnostičnim preiskavam z ionizirajočim sevanjem poveča ogroženost z nastankom raka ščitnice za 1,52-krat. Pri otrocih, ki so jih v tretjem in četrtem desetletju prejšnjega stoletja v ZDA obsevali zaradi benignih bolezni, je bila pogostnost nastanka raka ščitnice do 100-krat večja kot pri neobsevanih otrocih. Eksplozija jedrskega reaktorja v elektrarni v Černobilu je povzročila dramatičen porast incidence raka ščitnice pri otrocih v Belorusiji in v Ukrajini. Verjetnost za raka se je zelo zvečalo, če je ščitnica prejela dozo, večjo od 50–100 mGy. Pri odmerku 1Gy je bilo ocenjeno razmerje tveganja za raka ščitnice od 5,5 do 8,4. V Fukušimi je močnemu potresu sledil ogromen cunami, ki je poškodoval jedra treh jedrskih reaktorjev, kar je povzročilo dolgotrajno sprostitvev zelo velike količine radioaktivnega materiala v okolje. Ker so oblasti takoj ustrezno ukrepale, je bila zunanja doza sevanja, ki ji je bila izpostavljena ščitnica prebivalcev Fukušime, kar velja tudi za dojenčke in majhne otroke, majhna.

ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA ŠČITNICE

Ščitnica je žleza z notranjim izločanjem, ki je metuljaste oblike, normalno velika tehta približno 15–25 g [1]. Leži pred grlom in sapnikom in ob njiju. Ščitnica izdeluje, kopiči in izloča ščitnične hormone, ki uravnavajo presnovo v telesu in pri plodu razvoj možganov [1]. Jod je sestavni del ščitničnih hormonov. Ščitnica je edino skladišče joda v telesu. Zaužiti jod se v črevesu absorbira in po krvi prenese do ščitnice, kjer se aktivno kopiči. V koloidu ščitničnih foliklov je uskladiščeni jod vezan na beljakovino tiroglobulin [1]. Ščitnica kopiči tudi radiojod, ki ga s pridom uporabljamo pri zdravljenju bolezni ščitnice [1-3]. Radiojod se lahko ob jedrskih nesrečah sprosti v ozračje in nakopiči v ščitnici ljudi, ki so izpostavljeni radioaktivnim padavinam ali kontaminirani hrani [2].

RAK ŠČITNICE

Rak ščitnice je redka bolezen, saj obsega samo 1 % vseh rakov [4]. Leta 2015 smo v Sloveniji diagnosticirali raka ščitnice pri 205 bolnikih [5]. Z zelo natančno patohistološko preiskavo ščitnice so ugotovili, da ima celice papilarnega raka ščitnice kar eden od treh odraslih [6]. Svetovna zdravstvena organizacija je definirala, da se papilarni rak ščitnice, ki je premera 10 mm ali manj, imenuje papilarni mikrokarcinom [7]. Papilarni mikrokarcinom ščitnice je povsem nenevarna bolezen [8]. Večanje števila ultrazvočnih preiskav ščitnice in boljša ultrazvočna oprema omogočata diagnostiko zelo majhnih sprememb v ščitnici, ki ne ogrožajo življenja bolnika [9]. Tudi v Sloveniji gre porast incidence bolnikov z rakom ščitnice na račun papilarnega mikrokarcinoma, ki ima odlično prognozo [8].

Dejavniki tveganja za raka ščitnice

Najpogostejši dejavniki tveganja za raka ščitnice so: izpostavljenost ionizirajočemu sevanju iz okolja, predhodno obsevanje v področju glave in vratu, rak ščitnice pri krvnih sorodnikih in redke dedne bolezni [3].

Ionizirajoče sevanje in rak ščitnice

Vpliv sevanja na nastanek raka ščitnice so ugotovili na podlagi opažanj med preživelimi po atomski bombi v Hirošimi in Nagasakiju ter z opazovanjem oseb, ki so bile obsevane zaradi različnih bolezni ali so bile izpostavljene radioaktivnemu sevanju po jedrskih poskusih in nesrečah v jedrskih reaktorjih [2, 10, 11].

Ionizirajoče sevanje je nesporno dokazani vzročni dejavnik za nastanek raka ščitnice [2, 3]. Rak ščitnice lahko nastane zaradi izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju iz okolja, predhodnega obsevanja v področju glave in vratu in diagnostičnih radioloških in nuklearnomedicinskih preiskav [2, 10–13].

Obsevanje v otroštvu in rak ščitnice

Pri otrocih, ki so jih v tretjem in četrtem desetletju prejšnjega stoletja v ZDA obsevali zaradi benignih bolezni (tinea capitis, akne, povečane bezgavke na vratu, povečan timus), je bila pogostnost nastanka raka ščitnice do 100-krat večja kot pri neobsevanih otrocih [2, 3, 10]. Povprečna latentna doba je bila 10 do 20 let [10]. Tveganje za nastanek raka ščitnice po izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju v otroški dobi je dosmrtno [2, 3, 10].

Pri posameznikih, ki so se zdravili zaradi primarnega raka kot otroci ali mladostniki, lahko pride do sekundarnega raka ščitnice [14–17]. Tveganje za nastanek sekundarnega raka ščitnice je zvečano pri osebah, ki so bile obsevane na področje glave, vratu in zgornjega prsnega koša [17–20]. Starost je povezana z nastankom sekundarnega raka ščitnice po zdravljenju s perkutanim obsevanjem zaradi raka v otroštvu [19]. Bolj ogroženi z nastankom sekundarnega raka ščitnice so bili le otroci, ki so bili obsevani pred 10 letom starosti [19]. Že izpostavljenost zelo nizki dozi ionizirajočega sevanja (10 cGy) je povezana s pojavom raka ščitnice [21]. V številnih raziskavah so ugotovili linearno povezavo med dozo in zvečanim tveganjem za nastanek sekundarnega raka ščitnice, ki doseže plato pri dozah med 20 in 29 Gy [17]. Nato začne tveganje upadati, verjetno na račun odmiranja celic [17, 19, 22–24].

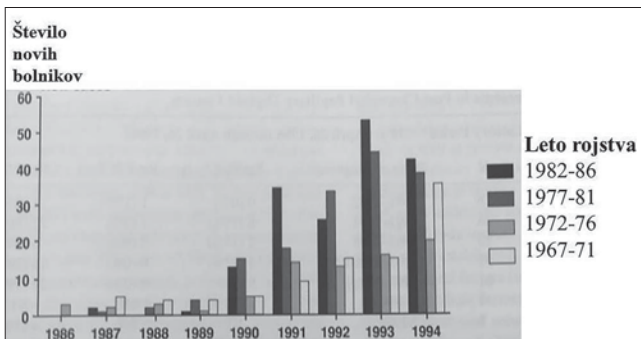
Minimalna latentna doba do nastanka sekundarnega raka ščitnice je 5 do 10 let, vrh pojavljanja sekundarnega raka ščitnice je 10 do 15 let po obsevanju, a tveganje je večje tudi 40 let po obsevanju [17, 18, 21, 22, 25]. Večina sekundarnih rakov ščitnice je histološko papilarni karcinom, ki je v enako dobro ozdravljiv kot primarni papilarni karcinom [17, 23].

JEDRSKA NESREČA V ČERNOBILU

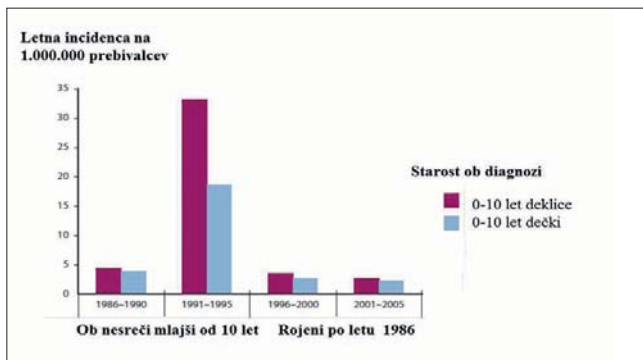
Leta 1986 je eksplozija jedrskega reaktorja v elektrarni v Černobilu v Ukrajini povzročila obsežno onesnaženje vzhodne Evrope z radioaktivnimi izotopi, med drugim tudi z radioaktivnim jodom [26, 27]. Približno 2,7 % radioaktivne kontaminacije ob jedrski nesreči v Černobilu padlo na ozemlje Avstrije [26]. Na stopnjo kontaminacije je močno vplival veter in drugi meteorološki pogoji: kje je deževalo iz radioaktivnih oblakov, relief, na katerega so padle te padavine in način odtekanja teh padavin [28]. V Avstriji je približno 80 % izpostavljenosti radioaktivnega sevanja povzročilo zaužitje, preostanek pa vdihavanje ali sevanje iz okolja. Kar 63 % sorazmernega prispevka zaužite doze je v Avstriji povzročili izotop ^{131}I [27].

Eksplozija jedrskega reaktorja v elektrarni v Černobilu je povzročila dramatičen porast incidence raka ščitnice pri otrocih v Belorusiji in v Ukrajini [29–31]. Ščitnica je občutljiva na ionizirajoče sevanje predvsem v otroštvu [32]. V Belorusiji in Ukrajini so prve primere raka ščitnice opazili pri izpostavljenih majhnih otrocih leta 1990, le štiri leta po nesreči v Černobilu [33]. Pojavnost otroškega karcinoma ščitnice se je nato večala in je leta 1995 v Belorusiji dosegla 40 primerov na milijon [11]. Ocenjujejo, da se je 7.000 primerov raka

ščitnice zgodilo med 2 milijonoma sevanju zelo izpostavljenih oseb, ki so bile v času nesreče mlajše od 18 let. Otroci, ki so bili izpostavljeni sevanju pred petim letom starosti, so bili najbolj občutljivi na karcinogeni učinek sevanja (Slika 1) [34–35]. Slika 2 prikazuje, kako zelo se je v Belorusiji povečala incidenca raka ščitnice pri otrocih, ki so bili v času nesreče mlajši od 10 let [36]. Na nastanek raka je vplivala starost otrok. Mlajši od pet let so bili z nastanko, raka ščitnice najbolj ogroženi [11].



Slika 1. Število novih bolnikov z rakom ščitnice v Belorusiji glede na leto rojstva. Modificirano po [2]



Slika 2. Incidenca raka ščitnice pri otrocih se je v Belorusiji zvečala, pri otrocih, ki so bili v času nesreče mlajši od 10 let [36]

Pri otrocih, zbolelih zaradi Černobilske nesreče, je bila ugotovljena močna povezava med dozo sevanja, ki ga je prejela ščitnica, in tveganjem za nastanek ščitničnega raka [11, 37]. Tveganje za raka se je zelo zvečalo, če je ščitnica prejela dozo, večjo od 50–100 mGy [11]. Pri odmerku 1 Gy je bilo ocenjeno razmerje tveganje za raka ščitnice od 5,5 do 8,4 [37]. Do doze 1,5–2 Gy je bilo razmerje med odmerkom in tveganjem za nastanek raka linearno [37]. Ob taki dozi sevanje povzroči mutacije, še višje doze ionizirajočega sevanja pa celice ubijejo [3, 17]. Tveganje za nastanek raka ščitnice, povezanega z sevanjem, je bilo na območjih z pomanjkanjem joda trikrat večje kot na območjih z zadostnim vnosom joda [37].

Nikiforov in sod. [38] so med primeri raka, nastali zaradi obsevanja, diagnosticirali solidni tip papilarnega karcinoma v 37 %, folikularni tip papilarnega raka v 29 %, klasičnega papilarnega raka v 18 % ter mešane in difuzne sklerozirajoče variante v 8 %. V skupini bolnikov s sporadičnim tipom je prevladoval klasični tip papilarnega raka s 70 %, folikularni tip je imelo 17 %, difuzno sklerozirajočo varianto 9 % in solidni tip 4 % bolnikov. V obeh skupinah otroških tumorjev je bila pogosta preureditev gena RET, vendar je bila pogostost določenih vrst preureditev bistveno drugačna. Pri tumorjih, povzročenih s sevanjem, so ugotovili preureditev RET/PTC3 v 58 %, RET/PTC1 v 16 % in RET/PTC2 v 3 %. Med sporadičnimi tumorji pa so ugotovili preureditev RET/PTC1 v 47 % in RET/PTC3 v 18 % [38].

JEDRSKA NESREČA V FUKUŠIMI

Močnemu potresu je 11. marca 2011 sledil ogromen cunami, ki je poškodoval jedrsko elektrarno v Fukušimi in sprožil veliko jedrsko nesrečo [39], saj je prišlo do poškodbe jedra treh od šestih jedrskih reaktorjev [40]. To je povzročilo dolgotrajno sprostitve zelo velike količine radioaktivnega materiala v okolje.

Ocenjena zunanja doza sevanja, kateri je bila izpostavljena ščitnica prebivalcev Fukušime, je bila majhna, kar velja tudi za dojenčke in majhne otroke [39]. Večina prebivalcev Fukušime je prejela dozo <1 mSv, ljudje, ki so jih prisilno evakuirali, so prejeli 1–5 mSv, samo en prebivalec pa je prejel 25 mSv [39]. Ocenili so, da je bil notranji ekvivalent doze na ščitnico, ki so jo prejeli prebivalci v bližini jedrske elektrarne skoraj pri vseh < 30 mSv [39]. Že pol leta po jedrski nesreči so začeli z ultrazvočnimi (UZ) presejalnimi preiskavami ščitnice iskati raka pri vseh približno 300.000 prebivalcev, ki so bili ob nesreči mlajši od 18 let [39]. Do 20. leta starosti bodo UZ-preiskavo delali

na 2 leti, kasneje pa na 5 let. V prvem krogu presejanja je citološka punkcija pokazala raka ali postavila sum nanj 116-krat, v drugem krogu 71-krat, v tretjem pa le še 4-krat. Operirali so 146 bolnikov, od tega 126 v Fukušimi. Med slednjimi je imelo raka kar 125 bolnikov, od tega papilarnega 98,6 %, mikrokarcinom pa 35 % [39].

Glede na dosedanje raziskave je težko pripisati rakom ščitnice, ki so bili diagnosticirani v Fukušimi, da so posledica izpostavljenosti sevanju zaradi naslednjih razlogov [39]. Odmerki izpostavljenosti v Fukušimi so bili bistveno manjši od tistih v Černobilu. Ni bilo razlik v pogostosti raka glede na območje, kjer so bolniki živeli v času izpostavljenosti sevanju [39]. Povprečna starost preiskovancev z diagnozo raka ščitnice je bila v času nesreče 10–15 let, pri mlajših otrocih, ki so bili v času nesreče stari do pet let, ni bilo prav nobene- ga primera raka, čeprav so prav v tej starosti otroci bolj občutljivi na učinke sevanja [39]. Patološki podtipi raka so podobni kot pri otrocih, ki niso bili v območju sevanja. Tudi pogostost preureditve genov je bistveno manjša kot pri žrtvah černobilske nesreče [39].

RAZLIKOVANJE SPORADIČNEGA RAKA IN RAKA ZARADI IZPOSTA- VLJENOSTI IONIZIRAJOČEMU SEVANJU

Zaradi pogostosti raka ščitnice je zelo težko oceniti, ali gre za sporadičnega raka ali pa je rak posledica izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju [39].

Vodušek in sod. [17] so opravili raziskavo, v katero so vključili 28 bolnikov s sekundarnim rakom ščitnice po zdravljenju primarnega raka v otroštvu ali v mladostništvu z obsevanjem na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Dokazali so, da vplivajo na tveganje za nastanek sekundarnega raka ščitnice genetski polimorfizmi popravljalnih mehanizmov DNA, XRCC1 p.Gln399Arg, hOGG1 p.Cys326Ser, XRCC3 p.Thr241Met in c.-316A>G [17]. Obsevanje povzroči v celici različne poškodbe DNK neposredno in posredno prek nastanka prostih radikalov. Za popravljanje poškodb DNK je namreč več različnih mehaniz- mov, pri katerih sodelujejo številni proteini. Tudi v genih, ki nosijo zapis za te proteine, so polimorfizmi, ki lahko zmanjšajo sposobnost popravljanja DNK in privedejo do kopičenja poškodb DNK [17]. Kar 92,6 % sekundarnih rakov ščitnice je bilo histološko papilarnih karcinomov, a med njimi je bilo kar 37 % mikrokarcinomov [17].

Daria Handkiewicz-Junak in sod. so ugotovili diskretne spremembe v dese- tih genih (PPME1, HDAC11, SOCS7, CIC, THRA, ERBB2, PPP1R9A, HDGF,

RAD51AP1 in CDK1), ki so bile povezane s sevanjem [41]. To so ugotovili z analizo 239 genov v skupini 65 otrok in mladostnikov z rakom ščitnice, od katerih je bila polovica izpostavljenih sevanju po Černobilski jedrski nesreči, druga polovica pa ni bila izpostavljena sevanju, saj so se rodili po nesreči [41].

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE IN RAK ŠČITNICE

Metaanaliza je pokazala, da so diagnostične preiskave z ionizirajočim sevanjem, povezane s zvečanim tveganjem za raka ščitnice. Izpostavljenost diagnostičnim preiskavam z ionizirajočim sevanjem zveča tveganje za nastanek raka ščitnice za 1,52-krat. CT-preiskave zvečajo tveganje za 1,46-krat, rentgensko slikanje zob pa za 1,69-krat [12]. Tudi mikrokacinom ščitnice pogostejši pri osebah, ki so imele diagnostične preiskave z ionizirajočim sevanjem. Tveganje za mikrokarcinom ščitnice se po nuklearnomedicinskih preiskavah zveča za 5,47-krat, po CT-preiskavah pa od 2,54-krat do 4,3-krat [13].

ZAKLJUČEK

Ionizirajoče sevanje je nesporno dokazani vzročni dejavnik za nastanek raka ščitnice. Rak ščitnice lahko nastane zaradi izpostavljenost ionizirajočemu sevanju iz okolja, predhodnega obsevanja v področju glave in vratu in diagnostičnih radioloških in nuklearnomedicinskih preiskav.

LITERATURA

1. Bešič N, Vegelj-Pirc M. Rak ščitnice : vodnik za bolnike/ce na poti okrevanja. Popravljen in dopolnjen izd. Ljubljana; Društvo onkoloških bolnikov Slovenije, 2017: 15–7.
2. Wartofski L, Van Nostrand. Thyroid cancer. A comprehensive guide to clinical management. 2nd ed. Totowa, New Jersey: Humana press, 2006:15–102.
3. Bergant D, Hočevar M, Bešič N. Maligni ščitnični tumorji. In: Košnik Mitja, Štajer D eds: Interna medicina. 5th ed. Ljubljana; Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča. 2018, 762–9.
4. Bešič N, Hočevar M, Bergant D, et al. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja diferenciranega raka ščitnice. Onkologija 2017; 21: 36–51.
5. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.

6. Baloch ZW, LiVolsi VA. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 69–75.
7. Hedinger CW, Sobin LH. Histologic typing of thyroid tumours. In: Hedinger CW, Sobin LH, ur. *International Histological Classification of Tumours No. 11*. Geneva: World Health Organization; 1988, 1–18.
8. Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol* 2008; 3: 221–5.
9. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 7: 614–7.
10. Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*. Paris; Nucleon 1999: 243–94.
11. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 180–7.
12. Han MA, Kim JH. Diagnostic X-Ray Exposure and Thyroid Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2018; 28: 220–8.
13. Zhang Y, Chen Y, Huang H, et al. Diagnostic radiography exposure increases the risk for thyroid microcarcinoma: A population-based case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 439–46.
14. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 2009; 125: 2400–5.
15. Jazbec J, Ecimovic P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatric blood & cancer* 2004; 42: 574–81.
16. Podda MG, Terenziani M, Gandola L, et al. Thyroid carcinoma after treatment for malignancies in childhood and adolescence: from diagnosis through follow-up. *Med Oncol* 2014; 31: 121.
17. Vodušek Ana Lina. Genetski polimorfizmi antioksidativnih encimov in mehanizmov popravljanja DNA pri sekundarnem raku ščitnice: doktorsko delo. Ljubljana, 2015.
18. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiation Res* 2012; 178: 365–76.
19. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 2014–23.
20. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Res* 1995; 141: 259–77.
21. Sadetzki S, Chetrit A, Lubina A, Stovall M, Novikov I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Journal Clin Endocrinol Metabolism* 2006; 91: 4798–804.
22. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: An update from the childhood cancer survivor study. *Radiation Res* 2010; 174: 741–52.
23. Podda MG, Terenziani M, Gandola L, et al. Thyroid carcinoma after treatment for malignancies in childhood and adolescence: from diagnosis through follow-up. *Med Oncol* 2014; 31: 121.
24. Massimino M, Gandola L, Mattavelli F, et al. Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. *Europ J Cancer* 2009; 45: 2546–51.
25. Sigurdson AJ, Jones IM. Second cancers after radiotherapy: any evidence for radiation-induced genomic instability? *Radiation Res* 2005; 163: 702–3.

26. The atlas of cesium-137 contamination of Europe after the Chernobyl accident. Pridobljeno na spletni strani https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:31056824
27. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 2004; 14: 277–86.
28. Bossew P, Ditto M, Falkner T, Henrich E, Kienzl K, Rappelsberger U. Contamination of Austrian soil with caesium-137. *J Environ Radioact* 2001; 55: 187–94.
29. Williams ED. Fallout from Chernobyl. Thyroid cancer in children increased dramatically in Belarus. *BMJ* 1994; 309: 1298.
30. Williams ED. Chernobyl and thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 670–7.
31. Balter M. Children become the first victims of fallout. *Science* 1996; 272–60.
32. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiation Res* 2007; 168: 1–64.
33. Williams D. Radiation carcinogenesis: Lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2008; 27 (Suppl. 2): S9–18.
34. Thomas GA, Tronko MD, Tsyb AF, Tuttle RM. What have we learnt from Chernobyl? What have we still to learn? *Clin Oncology* 2011; 23: 229–33.
35. Boice JD, Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA* 2006; 295: 1060–2.
36. Sources, effects, and risk of ionizing radiation. UNSCEAR 2008 Report. Pridobljeno na spletni strani https://www.unscear.org/docs/reports/2008/11-80076_Report_2008_Annex_D.pdf
37. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 724–32.
38. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997; 57: 1690–4.
39. Yamashita S, Suzuki S, Shimura H, Saenko In: Lessons from Fukushima: Latest findings of thyroid cancer After the Fukushima nuclear power plant accident. *Thyroid* 2018; 28: 11–22.
40. Sources, effects, and risk of ionizing radiation. UNSCEAR 2013 Report. Pridobljeno na spletni strani https://www.academia.edu/25651074/Report_2013_UNSCHEAR
41. Handkiewicz-Junak D, Swierniak M, Rusinek D, et al. Gene signature of the post-Chernobyl papillary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1267–77.