

Szomatikus onkogén mutációk összehasonlító vizsgálata egészséges és tumoros pajzsmirigy- szövetmintákban

Tóbiás Bálint dr.¹ ■ Balla Bernadett dr.¹ ■ Kósa P. János dr.¹
Horányi János dr.² ■ Takács István dr.¹ ■ Bölöny Eszter¹
Halászlaki Csaba dr.¹ ■ Nagy Zsolt dr.¹
Speer Gábor dr.¹ ■ Járny Balázs dr.³ ■ Székely Eszter dr.³
Istók Roland dr.³ ■ Lakatos Péter dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹I. Belgyógyászati Klinika, ²I. Sebészeti Klinika, ³II. Patológiai Intézet, Budapest

Az elmúlt években több munkacsoportnak sikerült olyan szomatikus mutációkat (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS génekben) és génátrendeződéseket (RET/PTC, PAX8/PPAR-gamma) azonosítani, amelyek összefüggést mutatnak a pajzsmirigydaganatok kialakulásával. Jelen vizsgálatban 11 személy 22 (11 kóros és 11 betegségmentes) intraoperatív pajzsmirigy-szövetmintáit elemezték. A RAS géncsalád és a BRAF gének szomatikus egy pontos nukleotid polimorfizmusait LighCycler olvadáspontanalízis-módszerrel, míg a génátrendeződéseket valós idejű polimeráz láncreakció módszerével vizsgálták. A daganatos mintákban 3 BRAF-, 2 NRAS-, 1 HRAS-mutációt, valamint 1 RET/PTC1 átrendeződést találtak. Az eredmények megerősítik a nemzetközi adatokat, miszerint ezek az egy pontos nukleotidpolimorfizmusok és génátrendeződések megtalálhatók a daganatos pajzsmirigyszövetekben. Valószínűsíthető, hogy ezen genetikai vizsgálatokkal kiegészült citológiai vizsgálat segítheti a malignus göbök azonosítását, illetve elképzelhető, hogy prognosztikai faktorként előre jelezhetik a későbbi daganatos átalakulást. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 672–677.

Kulcsszavak: pajzsmirigy-tumor, molekuláris genetikai vizsgálat, RAS, BRAF, RET/PTC, PAX8

Comprehensive examination of somatic oncogene mutation in normal and pathologic thyroid tissues

It is established that numerous somatic oncogene mutation (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS) and gene translocations (RET/PTC, PAX8/PPAR-gamma) are associated with the development of thyroid cancer. In this study 22 intraoperative thyroid tissue samples (11 pathologic and 11 normal) were examined. Somatic single nucleotide polymorphisms were analyzed by LighCycler melting method, while translocations were identified by real-time polymerase chain reaction technique. In tumorous sample 3 BRAF, 2 NRAS and one HRAS mutations were found, as well as one RET/PTC1 translocation. Results confirm international data showing that these oncogene mutations and translocations are linked to thyroid cancer. Cytological examination completed with genetic data may support the diagnosis of thyroid malignancies. In addition, genetic alterations may indicate malignant transformation and may become prognostic factors in future. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 672–677.

Keywords: thyroid cancer, molecular genetic test, RAS, BRAF, RET/PTC, PAX8

(Beérkezett: 2011. március 3.; elfogadva: 2011. március 16.)

Rövidítések

BRAF = v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; FNAB = fine needle aspiration biopsy; HRAS = v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; NRAS = neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog; PAX8/PPAR-gamma = paired box 8/peroxisome proliferator-activated receptor gamma; RET/PTC = RET tyrosine-kinase protooncogene/papillary thyroid carcinoma

Az utóbbi években az évente felderített pajzsmirigy-rákos megbetegedések száma drámaian emelkedett. Ennek egyik oka lehet az, hogy a modern rutindiagnosztika egyre kifinomultabb módszereket alkalmaz. Az elmúlt évtizedben sikerült olyan mutációkat felderíteni, amelyek előfordulása gyakoribb egyes pajzsmirigydaganatokban [1, 2]. Ezen mutációk időben történő felismerése nagyban hozzájárulhat a diagnózis pontosításához és a malignitásra hajlamos göbök eltávolításához. Ez hazai viszonylatban annál is fontosabb, mivel évente körülbelül 550 új pajzsmirigydaganatos megbetegedést regisztrálnak Magyarországon [3].

A leggyakoribb pajzsmirigydaganat a papillaris carcinoma, ez teszi ki a pajzsmirigy-tumorerő 60–80%-át. Leginkább fiatal nőkben alakul ki. Jellemzően tömött, kemény göbök jelennek meg a nyakon. A tumor gyakran multifokális és bilaterális elhelyezkedésű, korán ad metasztatizációkat a nyaki nyirokcsomókba. A follicularis carcinoma a pajzsmirigydaganatok körülbelül 12–15%-át adja. Jellemzően az idősebb korosztálynál, főleg nőkben alakul ki. Férfiakban a kórjelés rosszabb. Típusosan nem fájdalmas csomó jelenik meg a nyakon, ami többnyire szoliter, és metasztatizációkat képezhet a csontokban vagy a tüdőben. A medullaris carcinoma a C-sejtek kóros elváltozásából ered. Ez az összes pajzsmirigydaganat 5–7%-át képezi. Megjelenését tekintve a 40–50 éves korosztályt veszélyezteteti leginkább, a nemek közt egyformán oszlik meg. Tömött, kemény göb formájú tumorok és amiloidlerakódás jellemzi a stromáját. Metasztázist ez is adhat a nyaki nyirokcsomók mellett a tüdőbe, májba, csontokba, bőrbe és az agyba is. A differenciálatlan, anaplasticus pajzsmirigydaganatok a rosszindulatú tumorok 2–5%-át teszik ki jellemzően idősebb nőkben. Prognózisukat tekintve a legkedvezőtlenebbek. Oly mértékben agresszív elváltozások, hogy már felismerésekor áttétek mutathatók ki a nyaki és mediastinalis nyirokcsomókban vagy akár távolabbi helyeken [4, 5, 6, 7].

A hideg göbök körülbelül 5%-a malignus [8, 9]. A diagnosztika feladata azt megállapítani, hogy melyik hideg göb malignizálódott már vagy fog daganatosan átalakulni. A mindennapi diagnosztikában rutinná vált az ultrahangvizsgálat. A hideg göbök ultrahangvezérelt vékonytű-biopsziás citológiai vizsgálatával információt kaphatunk a göbök természetéről, ám ez a módszer 10–40%-ban bizonytalan eredményt ad. Jelenleg a műtéti

eltávolított, malignusnak gondolt pajzsmirigy-göböknek csak az 56%-a malignus valójában, így a műtétek közel fele felesleges megterhelést jelent a betegek és az egészségügyi rendszer számára [2]. Ezért fontos olyan új diagnosztikai eszközök fejlesztése, amelyek segítségével a diagnosztika pontosabbá válhat.

A malignus szövetminták vizsgálata során fény derült jellemző génmutációkra, amelyek a RAF és RAS géncsaládba tartozó BRAF, HRAS, NRAS, KRAS géneket érintik [2, 10]. Ezek a szomatikus mutációk a pajzsmirigy-carcinómák 70%-ában megtalálhatók. Follicularis carcinómában a RAS-mutációk vagy a PAX-8/PPAR-gamma génátrendeződések jelenléte 80% feletti [11].

Vizsgálatunk célja az volt, hogy ép és tumoros pajzsmirigy-szövetekben több génre kiterjedő, összehasonlító genetikai vizsgálatokat végezzünk, ezáltal képet kapjunk a pajzsmirigydaganatok és a szomatikus mutációk, illetve génátrendeződések kapcsolatáról.

Anyagok és a módszerek

Vizsgált betegek

Összesen 11 személy műtét során eltávolított 22 pajzsmirigy-szövetmintáját vizsgáltuk – 11 kóros szövetet és 11 kontroll-pajzsmirigy-mintát ugyanabból a személyből, a daganat által nem érintett ép területről. Az eltávolított pajzsmirigy-tumorok hisztológiai vizsgálata során 6 esetben papillaris carcinoma, 2 esetben follicularis carcinoma igazolódott. A minták között szerepelt még egy nodosus strúma, egy benignus follicularis adenoma és egy papillaris hyperplasia. A vizsgált betegek korát, nemét és szövettani eredményét a genetikai adatok mellett az *I. táblázatban* foglaltuk össze. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottsága hagyta jóvá (ETT-TUKEB 1160-0/2010-1018EKU). Minden betegről – részletes felvilágosítás után – írásos beleegyező nyilatkozatot is kaptunk.

Genetikai vizsgálatok

A BRAF gén 601-es kodon rs113488022 számú, a HRAS gén 61-es kodon rs28933406 számú, az NRAS gén 61-es kodon rs79057879 számú és a KRAS gén 12-es kodon rs118135424 számú SNP-jét, valamint a RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPAR-gamma génátrendeződések expresszióját vizsgáltuk.

A műtéti beavatkozás során az egészséges és a beteg szövetből egyaránt történt mintavétel, amelyeket a felolvasztás –72 °C-on tároltunk. A folyamat első lépése a felolvasztott szövetminták phosphate buffered saline (PBS) oldatban történő aprítása volt, amit Fisher Scientific PowerGen 125 (Fisher Scientific GmbH, Németország) szövethomogenizátorral végeztünk. Ezt követően a szövethomogenizátumból párhuzamosan

1. táblázat | A vizsgált betegek neme, kora, szövettani és genetikai eredményei

#	Nem	Életkor	Szövettani eredmény	Szövet típusa	Genetikai eredmény
PM1	Férfi	78	Papillaris cc.	Ép Papillaris cc.	– –
PM2	Nő	59	Follicularis cc.	Ép Follicularis cc.	– HRAS-pozitív
PM3	Férfi	36	Papillaris cc.	Ép Papillaris cc.	– RET/PTC1 pozitív
PM4	Nő	67	Papillaris cc.	Ép Papillaris cc.	– BRAF-pozitív
PM5	Férfi	45	Papillaris cc.	Ép Papillaris cc.	– –
PM6	Nő	45	Papillaris hyperplasia	Ép Papillaris hyperplasia	– NRAS-pozitív
PM7	Férfi	77	Papillaris cc.	Ép Papillaris cc.	– BRAF-pozitív
PM8	Nő	25	Papillaris cc.	Ép Papillaris cc.	– BRAF-pozitív
PM9	Nő	22	Benignus follicularis adenoma	Ép Benignus follicularis adenoma	– –
PM10	Nő	68	Nodosus strúma	Ép Nodosus struma	– RET/PTC1 pozitív
PM11	Nő	68	Follicularis cc.	Ép Follicularis cc.	– NRAS-pozitív

DNS-izolálás a Roche High Pure PCR template Preparation Kit (Roche, Indianapolis, IN, Amerikai Egyesült Államok) segítségével, és teljes RNS-izolálás a Roche High Pure RNA Isolation Kit (Roche) segítségével, a gyártók előírása szerint történt. Az izolált RNS és DNS mennyiségét és minőségét NanoDrop spektrofotométerrel (NanoDrop Technologies, Montchanin, DE, Amerikai Egyesült Államok) ellenőriztük 260/280 nm hullámhossztartományon.

A DNS-mutációk – KRAS, HRAS, NRAS, BRAF – fluoreszcens detektálásához Roche LightCycler készüléket használtunk (Roche LightCycler 2.0 Instrument). Mindegyik mutációhoz előre megtervezett primer párt és oligonukleotid próbákat alkalmaztunk [2]. Az amplifikáláshoz használtunk 1 µl izolált DNS-t, 0,5-0,5 µl-t mindkét primerből (TIB MOLBIOL Berlin), 0,5-0,5 µl-t mindkét hibridizációs próbából (TIB MOLBIOL Berlin), 1,5 µl vizet, 0,5 µl bovine serum albumin (BSA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Amerikai Egyesült Államok) és 5 µl JumpStartTaq ReadyMix PCR polymerase (LCA) (Sigma-Aldrich) oldatot. A vizsgálatot a következő protokoll alapján végeztük: 5 percen át 95 °C-on történő denaturálás; 60 cikluson át 10 s 95 °C, 10 s 54 °C és 15 s 72 °C, majd a készülék által 40–80 °C között fluoreszcens jelzéssel detektált melting görbét elemeztük.

Mintaként 10 µl RNS-t reverz transzkripció során cDNS-re fordítottunk 200 U SuperScriptIII RNáz H reverz transzkriptáz (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Kalifornia, Amerikai Egyesült Államok), 40 U RNaseOUT ribonukleáz-inhibitor (Invitrogen Life Technologies) és 2 µl random primer (Promega, Madison, WI, Amerikai Egyesült Államok) felhasználásával. A RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8ex9/PPAR-gamma, PAX8ex7/PPAR-gamma génátrendeződéseket valós idejű PCR-technikával vizsgáltuk ABI Prism 7500 (Applied Biosystem, Foster City, CA, Amerikai Egyesült Államok) rendszeren. Génspecifikus TaqMan-próba-alapú génexpressziós assay-t alkalmaztunk [2], ahol minden génspecifikus szett tartalmazott egy 5' irányú és egy 3' irányú primert, valamint egy fluoreszcens jelölő-molekulával ellátott próbát. A PCR-reakció 20 µl végtérfogatban zajlott, amely tartalma volt 2 µl cDNS, 10 µl TaqMan 2x Universal PCR Master Mix NoAmpErase UNG (Applied Biosystems), 0,5 µl validált génspecifikus TaqMan-próba 20x (Applied Biosystems) és 7,5 µl víz. Minden gént 2-2 párhuzamos méréssel vizsgáltunk 96 lyukú lemezekben a következő protokoll szerint: első lépésként 2 perc 50 °C-on és 10 perc denaturálás 95 °C-on, majd 60 cikluson keresztül 15 s denaturálás 95 °C-on, 15 s 55 °C-on és 1 perc szintézis 60 °C-on.

Eredmények

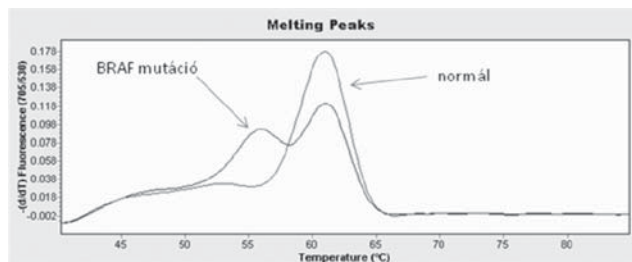
A BRAF-mutációt 3, NRAS-mutációt 2 és HRAS-mutációt egy esetben, a RET/PTC1 átrendeződést kettő esetben találtunk. A papillaris carcinomás betegek között csak BRAF-mutációt, valamint RET/PTC1 átrendeződést találtunk. Follicularis carcinomás szövetben NRAS- és HRAS-mutációt fedeztünk fel, továbbá egy nodosus strumás szövetben RET/PTC1 átrendeződést detektáltunk. A betegadatok mellett a minták szövettani és genetikai eredményét az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

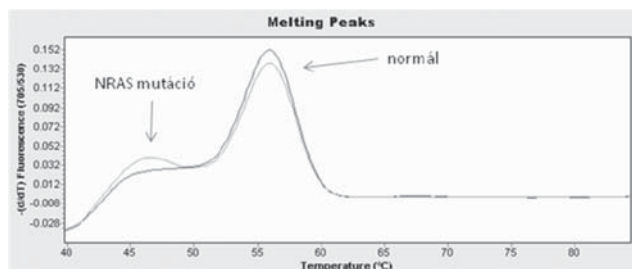
Napjainkban a pajzsmirigy-rák korai és pontos diagnosztizálása egyre fontosabb kérdés, ugyanis a magyar populációban is jelentős az évente regisztrált új daganatos megbetegedések száma. A napi gyakorlatban már egyre kifinomultabb módszereket alkalmaznak, mégis ezek hatékonysága nem megfelelő. A molekuláris genetika mint diagnosztikus eszköz ma már egyre több kórkép igazolásához nélkülözhetetlen. Ezért cél egy olyan genetikai vizsgálati módszert kifejleszteni, ami ezt a szakadékot áthidalja, és akár már jóval korábban, a kóros folyamat manifeszta-lódása előtt is kimutathatóvá válik a betegség ténye.

Magyarországon elsőként kutatócsoportunk vizsgálta a daganatos pajzsmirigyszövetekben fellelhető szomatikus mutációk és génátrendeződések arányát. A BRAF gén szerin-treonin fehérjét kódoló protoonkogén, amely szerepet játszik a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK-) útvonal szabályozásában, ezáltal képes befolyásolni a sejt osztódását, differenciálódását és apoptózist [12]. Korábban mutációját (rs113488022) coloncarcinomában és malignus melanomában mutatták ki, mára kapcsolatba hozták az agresszív papillaris és follicularis, anaplasticus pajzsmirigy-carcinomákkal is. *Basolo és mtsai* [13] arról számoltak be, hogy a BRAF-mutációk a papillaris carcinomák 44,6%-ában jelen vannak. Saját vizsgálatunkban a 8 tumoros mintából 6 szövettanilag igazolt papillaris carcinoma volt, amelyből 3 bizonyult BRAF-pozitívna-k, ezzel szemben a 2 follicularis carcinomában nem találtunk ilyen típusú elváltozást (1. ábra).

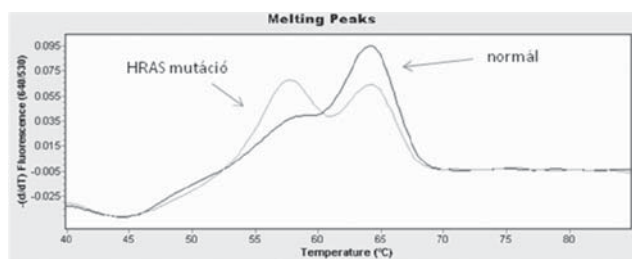
A RAS géncsaládnak több tagját ismerjük: NRAS, HRAS, KRAS. A kódolt fehérjék három jelátviteli rendszert aktiválnak: MAP-kináz-útvonalat, az apoptózist szabályozó foszfatidilinozitol-3-kináz/protein-kináz-b (AKT) útvonalat, valamint az adhéziót és a migrációt befolyásoló pályákat. A RAS-gének mutációjának következtében létrejövő patológiás fehérje nagyobb affinitással kötődik a GTP-hez, illetve inaktíválja annak GTP-áz hatását, ezáltal a RAS-fehérje állandó aktív formában van jelen a szervezetben, és genomális instabilitást alakít ki, valamint fokozott sejtproliférációt okoz [10]. Három esetben (mind a két follicularis carcinomában és a papillaris hyperplasiában) sikerült kimutatnunk RAS géneket érintő eltéréseket (2. és 3. ábra).



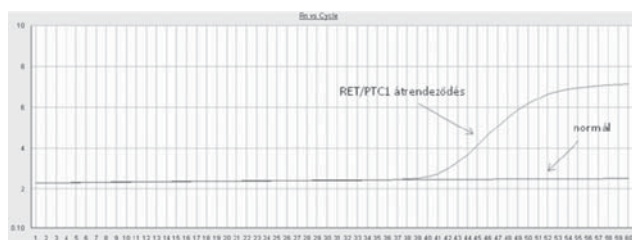
1. ábra | Egészséges és mutációt hordozó BRAF (rs113488022) gén LightCycler készüléken mért leolvadási görbéje



2. ábra | Egészséges és mutációt hordozó NRAS gén (rs79057879) LightCycler készüléken mért leolvadási görbéje



3. ábra | Egészséges és mutációt hordozó HRAS gén (rs28933406) LightCycler készüléken mért leolvadási görbéje



4. ábra | A RET/PTC1 transzlokálódott gének expressziós görbéje az ép és a tumoros szövetekben

A 10q11.2 kromoszómán elhelyezkedő RET protoonkogén egy tirozinkináz-aktivitású transzmembrán receptort kódol [14]. Elsősorban sporadikus papillaris pajzsmirigy-rákokban fordul elő, és az egyéb carcinomákhoz hasonlóan a RET/PTC1 enyhébb lefolyású, a RET/PTC3 agresszívabb és rossz prognózisú, a RET/PTC2 pedig egy ritkán jelentkező génátrendeződés. Korábbi vizsgálatokban a 2A és 2B típusú multiplex endokrin neoplasia szindrómás magyar betegeknél csírasejtes RET-mutációt írtak le medullaris carcinomában [15,

16]. A RET/PTC1-et – a RET és a CCDC6 (coiled-coil domain containing 6) gének átrendeződése – az irradiáció után később kialakuló, kevésbé agresszív pajzsmirigy-rákokban mutatták ki. A RET/PTC3 – a RET és az ELE1 (RET-activating gene) gének átrendeződése – szintén egy ionizáló sugárzás hatására létrejövő intrakromoszomális átrendeződés eredménye [17]. A RET/PTC2 a 10. és a 17. kromoszómák genetikai anyagának transzlokációja révén alakul ki. A RET/PTC2 és a többi kilenc újabb kimutatott RET/PTC-típus mind interkromoszomális transzlokáció eredménye [18, 19]. A pajzsmirigy-carcinogenesis többlépcsős lefolyásának fontos mozzanata, hogy papillaris microcarcinomában gyakran észlelhető a RET/PTC expresszió, tehát ezek az eltérések a pajzsmirigy-carcinogenesis korai fázisában már részt vesznek [17]. Két esetben (a nodosus strómában és hatból egy papillaris carcinomában) sikerült kimutatnunk RET/PTC1 pozitivitást (4. ábra).

A PAX8 (paired box 8) gén egy transzkripció faktor kódol, aminek jelentős szerepe van az embrionális fejlődés során a szöveti differenciálódásban [20]. A PAX8/PPAR-gamma-1 átrendeződések főleg a follicularis pajzsmirigy-carcinomára jellemzőek, és nagyobb százaléokban találunk allélvesztést, aneuploidiat és kromoszomális instabilitást. A PPAR-gamma-1 over expressziója pajzsmirigy-rákos sejtvonalakban gátolja a sejtnövekedést, és ezt a hatást a PPAR-gamma-1-agonisták fokozzák [17, 21]. Ilyen átrendeződést nem találtunk a vizsgált szövetminták között.

A fenti mutációkat vizsgálták amerikai mintákban Nikiforov és mtsai [2]. Azt találták, hogy a mutációk jelenléte malignus daganatok indikátora. Harmincegy esetben a műtét utáni szövettani vizsgálat igazolta, hogy kapcsolat áll fenn a vizsgált mutációk és a rosszindulatú elváltozások között. A betegeket követték és azt találták, hogy körülbelül kétharmaduk pajzsmirigyműtéten esett át, illetve voltak olyan esetek, ahol az ismételt FNAB-t követő hisztológiai és genetikai vizsgálat negativitást mutatott. Az Amerikai Egyesült Államokban a jódehlátottság kifejezetten jó [22], szemben a hazai jódehlátottság állapottal [23]. A jódehlátottság, illetve a megfelelő jódehlátottság befolyásolja a differenciált pajzsmirigy-daganatok előfordulási gyakoriságát: az alacsony jódehlátottságú területeken inkább a follicularis, míg jódehlátottságú területeken a papillaris carcinomák megjelenése a jellemzőbb [23].

Húsz évvel ezelőtti kanadai-magyarországi kutatás eredménye alapján – amely szerint Debrecen környéki mintákból 13 follicularis adenomából 11 esetben, és 6 follicularis carcinomából 3 esetben mutattak ki RAS-mutációt – elmondható, hogy szignifikánsan magasabb az onkogén mutációk (NRAS, HRAS, KRAS) aránya a jódehlátottság területeken [24]. Az általunk elvégzett modernebb és több gént, valamint génátrendeződéseket is érintő vizsgálat alapján is igazoltnak tekinthető, hogy a pajzsmirigy-daganatok kialakulásában fontosnak gondolt génmutációk a hazai mintákban megtalálhatóak.

A fenti génmutációk jelenlétének nagyobb mintaszámon való igazolása után a genetikai vizsgálat hasznos kiegészítője lehet a citológiai vizsgálatnak, növelve annak szenzitivitását és specificitását, lehetőséget adva agresszívvabb kezelésre a rosszabb prognózist jelentő mutációk jelenléte esetén. Emellett a mutációk jelenléte benignus laesiókban előrevetítheti a malignus átalakulás lehetőségét, hozzájárulva annak eldöntéséhez, hogy melyik „hideg” göb műtéti eltávolítására van feltétlenül szükség.

Köszönetnyilvánítás

Kutatásunk az ETT10-151/2009 keretei között zajlott.

Irodalom

- [1] Carpi, A., Mechanick, J. I., Saussez, S. és mtsai: Thyroid tumor marker genomics and proteomics: diagnostic and clinical implications. *J. Cell. Physiol.*, 2010, 224, 612–619.
- [2] Nikiforov, Y. E., Steward, D. L., Robinson-Smith, T. M. és mtsai: Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 2092–2098.
- [3] Konrády A.: Aktualitások a differenciált pajzsmirigy-rák felismerésében és kezelésében. *Magyar Orvos*, 2008, 9, 40–42.
- [4] Benvenega, S.: Update on thyroid cancer. *Horm. Metab. Res.*, 2008, 40, 323–328.
- [5] Cheng, S. P., Liu, C. L., Tzen, C. Y. és mtsai: Characteristics of well-differentiated thyroid cancer associated with multinodular goiter. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2008, 393, 729–732.
- [6] Schlumberger, M.: Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2007, 68, 120–128.
- [7] Kitamura, Y., Shimizu, K., Nagahama, M. és mtsai: Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 4043–4049.
- [8] Frates, M. C., Benson, C. B., Doubilet, P. M. és mtsai: Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 3411–3417.
- [9] Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R. és mtsai: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, 19, 1167–1214.
- [10] Malumbres, M., Barbacid, M.: RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3, 459–465.
- [11] Nikiforova, M. N., Lynch, R. A., Biddinger, P. W. és mtsai: RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 2318–2326.
- [12] Sithanandam, G., Druck, T., Cannizzaro, L. A. és mtsai: B-raf and a B-raf pseudogene are located on 7q in man. *Oncogene*, 1992, 7, 795–799.
- [13] Basolo, F., Torregrossa, L., Giannini, R. és mtsai: Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, 95, 4197–4205.
- [14] Rabes, H. M., Klugbauer, S.: Radiation-induced thyroid carcinoma in children: high prevalence of RET rearrangement. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*, 1997, 81, 139–144.
- [15] Igaz, P., Rácz, K., Tóth, M. és mtsai: Molekuláris genetikai módszerekkel igazolt ret-protoonkogén mutáció magyar MEN2A család életében. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 355–357.

- [16] *Patocs, A., Klein, I., Szilvási, A. és mtsai:* Genotype-phenotype correlations in Hungarian patients with hereditary medullary thyroid cancer. *Wien Klin. Wochenschr.*, 2006, *118*, 417–421.
- [17] *Szántó Z., Zoltán, K. I.:* A pajzsmirigy cancerogenesisében szereplő oncogének, antioncogének és egyéb tumormarkerek diagnosztikai és prognosztikai jelentősége. *Orvostudományi Értesítő*, 2008, *81*, 9–12.
- [18] *Santoro, M., Melillo, R. M., Carlomagno, F. és mtsai:* Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2002, *963*, 116–121.
- [19] *Schlumberger, M., Lacroix, L., Russo, D. és mtsai:* Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2007, *3*, 260–269.
- [20] *Mansouri, A., St-Onge, L., Gruss, P.:* Role of genes in endoderm-derived organs. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1999, *10*, 164–167.
- [21] *Koenig, R. J.:* Detection of the PAX8-PPARgamma fusion protein in thyroid tumors. *Clin. Chem.*, 2010, *56*, 331–333.
- [22] *Zimmermann, M. B.:* Iodine deficiency. *Endocr. Rev.*, 2009, *30*, 376–408.
- [23] *Lakatos P., Takács I. (szerk.):* Pajzsmirigybetegségek a gyakorlat oldaláról. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007.
- [24] *Sbi, Y. F., Zou, M. J., Schmidt, H. és mtsai:* High rates of ras codon 61 mutation in thyroid tumors in an iodide-deficient area. *Cancer Res.*, 1991, *51*, 2690–2693.

(Tóbiás Bálint dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: tobiasb@bell.sote.hu)

18. Primer Prevenció Fórum

2011. május 19. (csütörtök), 9 óra

Téma: „Tényeken alapuló megelőzés a mentális egészségben”

Helyszín: Országos Tisztiorvosi Hivatal – Fodor Terem
1089 Budapest, Nagyvárad tér 2.

Részvételi díj: 3500 Ft

A jelentkezési lap letölthető a www.okbi.hu és a www.nepegeszsegtan.sote.hu címen.

A kongresszus szervezője: Prof. Dr. Tompa Anna

További információ a 210-2954-es telefonszámon kérhető.

A rendezvényen mindazok jelenlétére számítunk, akik munkájuk során tudnak és akarnak tenni azért, hogy a hazai népesség egészségi állapota javulhasson.