

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Barbora Šmídová

Nádory štítné žlázy a jejich molekulárně genetické příčiny

Thyroid carcinomas and its molecular genetic causes

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: RNDr. Šárka Dvořáková, Ph.D.

Praha 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně a uvedla všechny prameny a použitou literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 12. 5. 2015

Barbora Šmídová

Poděkování:

Ráda bych poděkovala RNDr. Šárce Dvořákové, Ph.D. za trpělivé vedení bakalářské práce, vstřícnost a cenné rady. Poděkování patří i mé rodině za podporu při studiu.

Abstrakt

Cílem této práce je vypracovat aktuální literární rešerši a zpracovat nejnovější poznatky o genetických příčinách vzniku karcinomů štítné žlázy. Karcinomy štítné žlázy představují nejčastější endokrinní malignitu a jejich incidence neustále stoupá. Práce se zabývá jednotlivými typy karcinomů štítné žlázy, které se od sebe liší v původu buněk a stupněm diferenciaci. V práci jsou popsány hlavní genetické změny v nádorové tkáni medulárního, papilárního, folikulárního a anaplastického karcinomu štítné žlázy. Karcinomy štítné žlázy se vyskytují většinou sporadicky, vzácně jako familiární onemocnění. Jsou zde shrnuty také příčiny familiárních forem karcinomů štítné žlázy a popsány hlavní mutace v zárodečné DNA.

Klíčová slova: genetika, karcinomy, mutace, štítná žláza

Abstract

The aim of this work is to summarize actual literature overview and to collect the up-to-date knowledge on genetic causes of the development of thyroid carcinomas. Thyroid carcinomas represent the most often endocrine malignancy and its incidence is still growing. This work describes all types of thyroid carcinomas derived from different cell types and are distinguished also according to the degree of differentiation. The main genetic changes in the tumor tissues of the medullary, papillary, follicular and anaplastic thyroid carcinoma are described. Thyroid carcinomas occur mostly in sporadic form, rarely as a familial disease. The causes of familial forms of thyroid carcinomas are also summarized and the main mutations in the germ-line DNA are identified.

Key words: carcinoma, genetics, mutation, thyroid

Seznam použitých zkratek

AD	autozomálně dominantní
APC	adenomatózní polypózní coli
AR	autozomálně recesivní
ATC	anaplastický karcinom štítné žlázy
BRAF	B-Raf proto-onkogen, serin/threoninová kináza
CCH	C-buněčná hyperplázie
CNS	Carneyho komplex
CS	Cowdenův syndrom
FAP	familiární adenomatózní polypóza
FMTC	familiární medulární karcinom štítné žlázy
FNMTTC	familiární nemedulární karcinom štítné žlázy
fPTC	familiární papilární karcinom štítné žlázy
FTA	folikulární adenom
FTC	folikulární karcinom štítné žlázy
GS	Gardnerův syndrom
IDH1	izocitrátdehydrogenáza 1
MAPK	mitogenem aktivovaná proteinkináza
MEN2A	mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2A
MEN2B	mnohočetná endokrinní neoplázie typu 2B
MTC	medulární karcinom štítné žlázy

PAX8	paired box gene 8
PPAR γ	peroxizomální proliferace-aktivovaný receptor γ
PRKAR1- α	regulační podjednotka proteinkinázy A typu 1 α
PTC	papilární karcinom štítné žlázy
PTEN	fosfátový a tenzinový homolog
RAS (H-, K-, N-)	„rat sarcoma viral“ GTP vazebný protein
RET	rearranged during transfection
T3	trijodthyronin
T4	tyroxin
TSH	tyreoidální stimulační hormon
TKI	inhibitor tyrozinkináz
WS	Wernerův syndrom

Obsah

Úvod.....	1
1 ANATOMIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	2
2 FYZIOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	5
3 KARCINOMY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	7
3.1 Papilární karcinom štítné žlázy (PTC).....	8
3.2 Folikulární karcinom štítné žlázy (FTC).....	8
3.3 Anaplastický karcinom štítné žlázy (ATC).....	9
3.4 Medulární karcinom štítné žlázy (MTC)	9
3.5 Familiární formy karcinomů štítné žlázy.....	9
3.5.1 Gardnerův syndrom.....	10
3.5.2 Cowdenův syndrom	11
3.5.3 Wernerův syndrom.....	11
3.5.4 Carneyho komplex	11
3.5.5 Familiární nemedulární karcinom štítné žlázy (FNMTC)	12
3.5.6 Familiární medulární karcinom štítné žlázy (FMTC)	12
4 GENETICKÁ PODSTATA KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	14
4.1 Proto-onkogeny.....	14
4.2 Tumor-supresorové geny	14
4.3 Nejdůležitější genetické faktory podílející se na vzniku různých typů karcinomů štítné žlázy.....	15

4.3.1 <i>RET</i> proto-onkogen	16
4.3.2 <i>RAS</i> geny	18
4.3.3 <i>BRAF</i> gen	19
4.3.4 <i>PPARγ</i> přeskupení	19
4.3.5 <i>TP53</i> gen	20
4.3.6 <i>IDH1</i> gen	20
4.4 Genetické příčiny familiárních forem karcinomů štítné žlázy	21
4.5 Využití molekulární diagnostiky do klinické praxe	22
Závěr	23
Seznam použitých zdrojů	24

Úvod

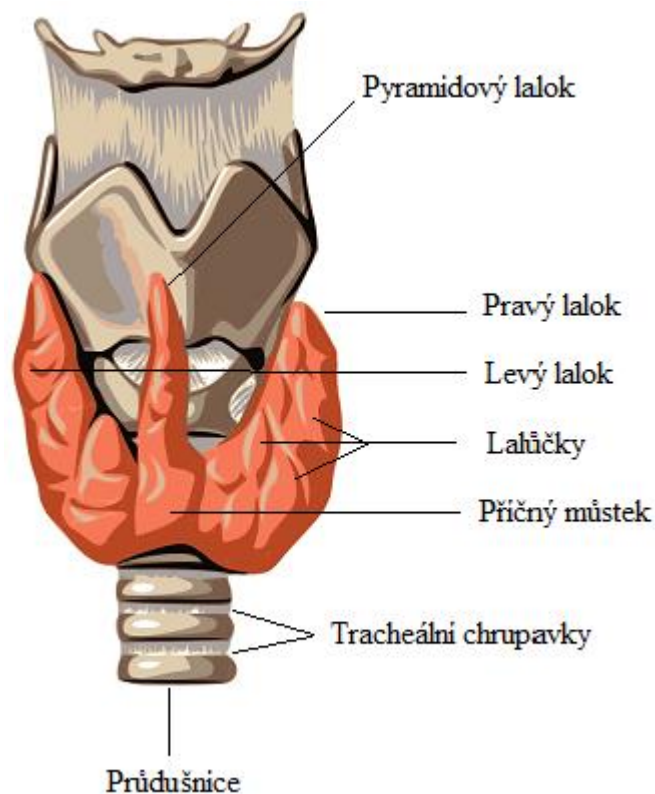
Při rozhodování, které téma si vyberu pro svou bakalářskou práci, mne inspiroval příběh mého tatínka, kterému před pěti lety diagnostikovali rakovinu štítné žlázy. Protože nejen mého blízkého postihlo toto onemocnění, ale i já a má sestra trpíme hypofunkcí štítné žlázy, rozhodla jsem se směřovat téma mé bakalářské práce právě k problémům týkajících se štítné žlázy. Měla jsem štěstí, že jsem dostala možnost pracovat na své bakalářské práci na Oddělení molekulární endokrinologie v Endokrinologickém ústavu v Praze. Zde mi byla poskytnuta možnost seznámit se blíže s tématem, které se týká karcinomů štítné žlázy a vším, co je s tímto onemocněním spjato.

V první části práce je popsána anatomie štítné žlázy. Druhá část zjednodušeně popisuje fyziologii štítné žlázy. Třetí, stěžejní část práce, je zaměřena na jednotlivé typy karcinomů štítné žlázy, které se liší nejen v původu buněk, ale i stupněm diferenciací. Dále jsou v této části popsány syndromy, které jsou doprovázeny karcinomy štítné žlázy. Čtvrtá část bakalářské práce se zabývá genetickou podstatou karcinomů štítné žlázy a genetickými faktory, které se podílejí na vzniku různých typů karcinomů štítné žlázy.

1 ANATOMIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Štítná žláza a příštítná tělíska patří do žláz s vnitřní sekrecí. Tyto endokrinní žlázy vysílají svůj sekret do cévního systému. Látky, které endokrinní žlázy produkují, se nazývají hormony (Čihák a Grim, 2002).

Štítná žláza *glandula thyroidea* připomíná tvar písmene H, neboť je tvořena dvěma laloky, pravým lalokem *lobus dexter* a levým lalokem *lobus sinister*. Tvar laloků štítné žlázy připomíná trojbokou pyramidu s kaudálně zaoblenou bází a s hrotem, který směřuje nahoru. Zdravý jedinec má laloky dlouhé 5 – 8 cm, široké 2 – 4 cm a silné 1,5 – 2,5 cm. Vnitřní plocha laloku je přiložena k boku hrtanu a trachey a dozadu dosahuje až k boku jícnu. Laloky štítné žlázy spojuje *isthmus glandulae thyroideae* tzv. příčný můstek. Isthmus štítné žlázy, který může chybět anebo vybíhat kraniálně v pruh zvaný *lobus pyramidalis* neboli třetí lalok, se nachází na 2. – 4. prstenci průdušnice. Anatomii štítné žlázy popisuje obrázek č. 1.

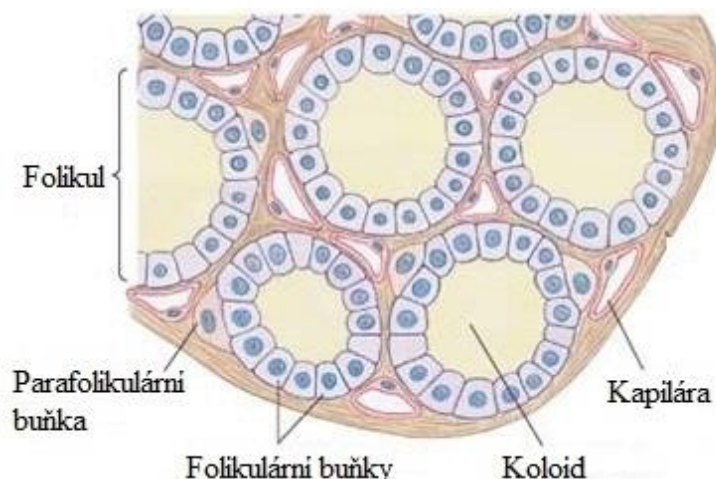


Obrázek č. 1: Anatomie štítné žlázy

(<http://med-site.narod.ru/h267.htm>)

Barvu štítné žlázy ovlivňuje množstvím krve, které obsahují její cévy, a proto může být žláza červenohnědá až červenofialová. Štítná žláza je uložena ve vazivovém pouzdře *capsula fibrosa*, které se dělí na dva listy. První list, zvaný *capsula propria*, je spojen s povrchem žlázy, protože vysílá do žlázy vazivová septa. Druhý list, který je tenký a průsvitný, se nazývá *capsula externa (capsula perithyroidea)*, je uložen více vně. Mezi oběma listy pouzdra se nachází cévní pleteně štítné žlázy (Čihák a Grim, 2002).

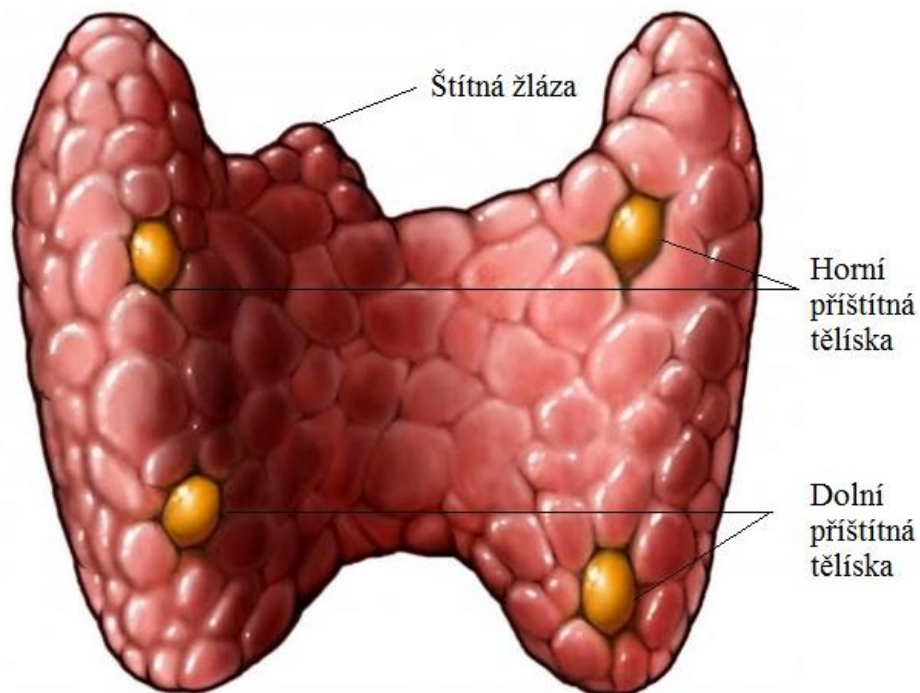
Z *capsula propria* odstupují vazivová septa a tvoří stroma štítné žlázy. Žláza je tvořena lalůčky *lobuli*, které se dělí na váčky *folliculi*. Septa přecházejí postupně až v jemné vazivo, které odděluje jednotlivé folikuly. Folikuly jsou uzavřené váčky, nepravidelně kulovité, jejichž stěna je tvořena jednou vrstvou epitelových buněk (Čihák a Grim, 2002). Dutina folikulů obsahuje hustou a vazkou tekutinu koloid, která je produktem folikulárních buněk a obsahuje bílkovinu tyreoglobulin, na kterou se váží účinné hormony štítné žlázy tyroxin (Dylevský, 2009) a trijodthyronin (Jiskra, 2011). Kromě vlastních buněk folikulů se ve stěnách folikulů, ale i těsně při nich vyskytují světlé, parafolikulární buňky tzv. C-buňky. Tyto buňky jsou oválné nebo zaobleně polygonální a na rozdíl od folikulů k nim nepronikají nervová vlákna (Čihák a Grim, 2002). Stavbu štítné žlázy popisuje obrázek č. 2. Parafolikulární buňky tvoří polypeptidový hormon kalcitonin, který vyvolává nízký pokles vápníku v krvi (Dylevský, 2009), podporuje ukládání vápníku do kostní dřeně a zabraňuje jeho uvolňování z kostí. Kalcitonin částečně působí proti hormonu parathormon, který je tvořen příštítnými tělísky (Čihák a Grim, 2002).



Obrázek č. 2: Stavba štítné žlázy

(<https://quizlet.com/12905211/endocrinology-1-flash-cards/>)

Žlázy příštítné neboli příštítná tělíska *glandulae parathyroideae* jsou čtyři malé, párové, oválné útvary žlutorůžové barvy, které se dělí na horní a dolní (viz obrázek č. 3). Příštítná tělíska bývají přiložena k zadní ploše laloků štítné žlázy nebo často zanořena přímo do nich (Čihák a Grim, 2002). Příštítné žlázy chrání tenký vazivový obal, od kterého odstupují jemné překážky, které dělí žlázovou tkáň. Příštítná tělíska jsou tvořena dvěma typy buněk. Hlavní buňky produkují hormon parathormon, který reguluje hladinu vápníku a fosforu v krvi, a oxyfilní buňky jsou známé vysokou úrovní své látkové výměny (Dylevský, 2009).

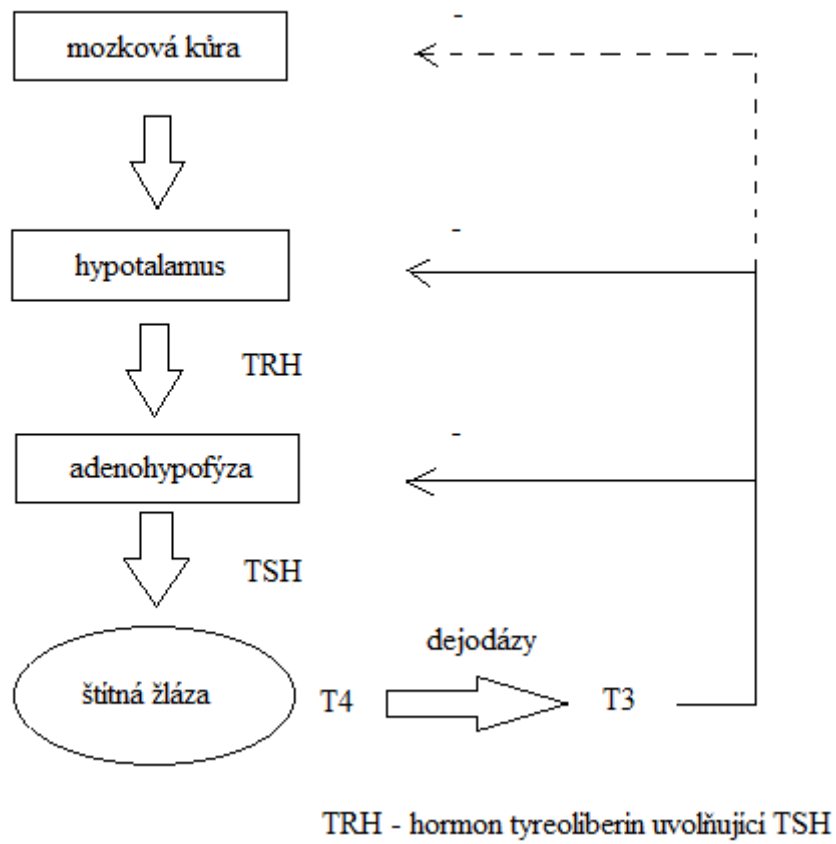


Obrázek č. 3: Příštítná tělíska štítné žlázy – pohled zezadu

(http://www.pauerhome.com/ryan/endocrine_system/parathyroid_gland.html)

2 FYZIOLOGIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Štítná žláza je velmi důležitým orgánem v našem těle, neboť se podílí na tvorbě hormonů, pro které je nezbytným prvkem jod. Jod je aktivně vychytáván štítnou žlázou z krve a dále zabudováván do hormonů štítné žlázy. Hormon tyroxin (T4) obsahuje čtyři atomy jodu a hormon trijodthyronin (T3) obsahuje atomy tři. T3 se stane účinným hormonem díky odštěpení jednoho atomu jodu z T4 pomocí enzymů, které se jmenují dejodázy. Dejodázy mohou fungovat při dostatečném příjmu selenu potravou. Funkce štítné žlázy a tvorba T4 a T3 je řízena tyreoidálním stimulačním hormonem (TSH), který vzniká v adenohipofýze a je řízen hypotalamem a dalšími oblastmi mozku. Základem této regulace je tzv. negativní zpětná vazba viz obrázek č. 4, která má za úkol kontrolovat hladinu hormonů štítné žlázy v krvi, kdy při jejich poklesu začne vzrůstat produkce TSH v adenohipofýze a tím nastane větší produkce T4 a T3, a opačně (Jiskra, 2011). Hormony štítné žlázy jsou pro lidské tělo nezbytné, neboť mají vliv na rychlost látkové přeměny, dále na růst a vývoj. Jsou součástí metabolismu lipidů, zvyšují štěpení kyslíku z hemoglobinu a zrychlují vstřebávání sacharidů ze střeva. Zároveň i funkce příštítných tělísek je životně nezbytná, protože pokud dojde k patologickému poklesu hladiny vápníku v krvi, dochází ke špatnému přenosu podnětů z nervu do svalů, k dráždivosti svalů spojenými s křečemi až k smrti. Na druhou stranu je pro organismus nebezpečná i zvýšená hladina vápníku v krvi, neboť může dojít k tzv. chemické smrti (Čihák a Grim, 2002).



Obrázek č. 4: Regulace štítné žlázy - zpětná vazba

(Jiskra, 2011)

3 KARCINOMY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Rakovina štítné žlázy patří do skupiny vzácných zhoubných nádorů, protože představuje jen 1,5 % všech malignit, avšak je nejčastější malignitou endokrinního systému, protože tvoří až 95 % endokrinních malignit (Curado et al., 2007). Dlouholeté studie dokázaly, že ženy jsou 2 – 4 krát náchylnější k tomuto typu rakoviny než muži (Kravdal et al., 1991). Vliv na vznik rakoviny štítné žlázy mají genetické faktory, velikost těla (Maso et al., 2000), rasa (Spitz et al., 1988), geografické rozložení (Laurberg et al., 2000), množství spotřebovaného jódu (Williams et al., 1977) a velmi významné je i ionizující záření v průběhu dětství (Ron et al., 1995). Přestože je rakovina štítné žlázy zaznamenána ve všech věkových kategoriích, riziko malignity se zvyšuje po dovršení třiceti let (Davies, 2006).

U většiny pacientů se rakovina projevuje jako asymptomatické uzly štítné žlázy. V některých případech si pacienti stěžují na bolest v krku (Castro and Gharib, 2000). Uzly se ve štítné žláze vyskytují přibližně u 10 % lidí v populaci, přičemž pouze 4 – 5 % tzv. sonograficky "studených" uzlů je maligních (Lin et al., 2005).

Maligní karcinomy štítné žlázy jsou děleny podle svého původu a stupně diferenciacce. Mezi karcinomy vznikající z folikulárního epitelu patří dobře diferencované karcinomy papilární a folikulární, dále málo diferencované karcinomy a velmi agresivní nediferencované karcinomy anaplastické. Z parafolikulárních buněk tzv. C-buněk je odvozen medulární karcinom štítné žlázy (Hedinger et al., 1988). Přehled typů karcinomů je uveden v tabulce č. 1.

Mezi základní diagnostické prostředky patří sonografie štítné žlázy, cytologické hodnocení z biopsie tenkou jehlou a histopatologické hodnocení tkáně štítné žlázy po jejím chirurgickém odstranění (Lira et al., 2014). Pro určení prognózy a ke klasifikaci karcinomů slouží TNM (tumor-node-metastasis) systém, který dělí karcinomy podle velikosti primárního nádoru, extratyroidálního šíření a přítomnosti lymfatických či distálních metastáz (Patel and Shah, 2005).

Typ karcinomu	Papilární Karcinom	Folikulární Karcinom	Anaplastický karcinom	Medulární karcinom
Zastoupení	87 – 90 %	15 %	2 – 5 %	5 - 9 %
Původ	folikulární buňky	folikulární buňky	folikulární buňky	parafolikulární C-buňky
Růst	Pomalý	Pomalý	Rychlý	pomalý
Léčba	úspěšná léčba po včasném odhalení	úspěšná léčba po včasném odhalení	velmi těžké kontrolovat	jedinou léčbou je operace, slibné jsou inhibitory tyrozinkináz

Tabulka č. 1: Přehled typů karcinomů štítné žlázy

3.1 Papilární karcinom štítné žlázy (PTC)

Papilární karcinom je nejčastějším typem rakoviny štítné žlázy, protože se vyskytuje u 87 až 90 % pacientů (Davies, 2006). Polovina pacientů je ve věku do čtyřiceti let, druhá polovina je diagnostikována zejména v šesté a sedmé dekádě života. Tento typ rakoviny je 2 až 3 krát častější u žen (Chen et al., 2009). Velmi rizikovou skupinou jsou lidé, kteří byli vystaveni vysoké dávce rentgenového záření v dětství (McNicol, 1992). PTC metastazuje nejčastěji lokálně do krčních lymfatických uzlin a vzdáleně do plic (Shaha et al., 2001). Tyto karcinomy rostou velmi pomalu v porovnání s jinými typy rakoviny štítné žlázy. Z výzkumů vyplývá, že 90 % nemocných pacientů žije více než deset let a 80 % více než dvacet let po odhalení rakoviny (Gilliland et al., 1997).

3.2 Folikulární karcinom štítné žlázy (FTC)

Folikulární karcinomy patří k méně častým typům rakoviny štítné žlázy, ale jsou agresivnějším typem než PTC (Hundahl et al., 1998). FTC představuje pouze 15 % z celkového počtu karcinomů štítné žlázy (Samaan et al., 1983). Většina folikulárních karcinomů se projevuje v páté dekádě života a i u tohoto typu rakoviny jsou ženy rizikovější skupinou (Lin et al., 2010). U pacientů postižených tímto typem rakoviny hrozí nejčastěji vzdálené metastázy do plic a kostí (Wartofsky and Nostrand, 2006). Folikulární karcinom má

bohužel horší prognózu než karcinom papilární, neboť pouze 30 % postižených pacientů žije deset let po primární léčbě (Eichhorn et al., 2003).

3.3 Anaplastický karcinom štítné žlázy (ATC)

Tento typ rakoviny štítné žlázy tvoří 2 – 5 % z celkového množství karcinomů štítné žlázy (Gilliland et al., 1997). Tato rakovina je velice agresivním a smrtícím typem karcinomu štítné žlázy, která se může vyskytnout v každém věku, ale častěji u osob ve věku 60 – 70 let (Ito et al., 2008). I u tohoto typu jsou ženy 5 krát náchylnější ke vzniku rakoviny (Kebebew et al., 2005). V 50 % případech se může anaplastický karcinom vyvinout ze strumy, adenomu štítné žlázy nebo dediferenciací z papilárního či folikulárního karcinomu (Williams, 1979). ATC je téměř neléčitelný a má nejhorší prognózu z karcinomů štítné žlázy, neboť pacienti umírají mezi šestým až osmým měsícem po diagnóze (Demeter et al., 1991).

3.4 Medulární karcinom štítné žlázy (MTC)

Medulární karcinom byl histologicky definován v roce 1959 (Hazard et al., 1959) a představuje 5 - 9 % z celkového počtu rakoviny štítné žlázy (Misso et al., 2008). Z výzkumu vyplývá, že 56 % nemocných může přežít 10 let po odhalení nádoru (Hyer et al., 2000). Jediným řešením při léčbě této rakoviny je operace, protože tento typ nádoru nereaguje na léčbu radiojodem ani chemoterapií (Zhang et al., 2008). MTC se nejčastěji objevuje v páté a šesté dekádě života, kdy se objeví pouze jako samotný uzel. Medulární karcinomy na rozdíl od papilárních, folikulárních a anaplastických vznikají z parafolikulárních buněk tzv. C-buněk (Williams, 1966). U 50 % pacientů jsou v době diagnózy již postiženy i krční lymfatické uzliny. Rakovina metastazuje hlavně do plic, jater a kostí (Shaha et al., 2001).

3.5 Familiární formy karcinomů štítné žlázy

Familiární formy karcinomů představují 10 – 15 % z karcinomů štítné žlázy (DeLellis et al, 2004). Familiární formy karcinomů odvozené od folikulárních buněk se dělí do dvou skupin. První skupinu tvoří familiární nemedulární karcinomy štítné žlázy (FNMTTC), které jsou součástí familiárních tumorových syndromů typické převahou netyreoidálních nádorů. Do této skupiny patří Gardnerův syndrom a s ním spojená familiární adenomatózní polypóza, Cowdenův syndrom, Wernerův syndrom, Carneyho komplex. Jednotlivé syndromy a jejich charakteristiky shrnuje tabulka č. 2. Druhá skupina je tvořena čistým familiárním nesyndromickým fPTC s nebo bez oxyfilie (Hürthleho buňky) (McKay et al., 2001), fPTC

s papilárním renálním karcinomem (Malchoff et al., 2000) a fPTC s polynodózní strumou (Bakhsh et al., 2006).

Syndromický FNMTC	Histologický typ	Výskyt rakoviny štítné žlázy	Dědičnost
Gardnerův syndrom a FAP	PTC	2-12 %	AD
Cowdenův syndrom	FTC, PTC, CCH	> 10 %	AD
Wernerův syndrom	FTC, PTC, ATC	18 %	AR
Carneyho komplex	FTC	60 %	AD
	PTC	4 %	

Tabulka č. 2: Familiární formy karcinomu štítné žlázy

3.5.1 Gardnerův syndrom (GS)

Gardnerův syndrom je vzácné hereditární nádorové onemocnění, které bylo prvně popsáno v roce 1951 (Gardner, 1951). Podobný typ onemocnění, který je spojován s GS, se nazývá familiární adenomatózní polypóza (FAP). FAP se dědí jako autozomálně dominantní onemocnění. Pacienti mívají mnoho adenomů, které se nacházejí především v tlustém střevě a konečníku (Bussey, 1975). U většiny pacientů se také projeví žaludeční polypy (Spigelman et al., 1989). Pacienti mohou mít i mimostřevní projevy, které zahrnují osteomata, zubní abnormality, epidermální cysty, hepatoblastom, meduloblastom a rakovinu štítné žlázy (Gardner and Richards, 1953). Pacienti jsou v riziku vzniku PTC, který je obvykle bilaterálním a multifokálním, s histologickými rysy odlišnými od sporadických nádorů (Soravia et al., 1999).

3.5.2 Cowdenův syndrom (CS)

Cowdenův syndrom je autozomálně dominantní onemocnění, která bylo prvně popsáno v roce 1963 (Lloyd and Dennis, 1963). Tento syndrom je typický mnohočetnými hamartomy a karcinomy štítné žlázy, prsu a dělohy (Weary et al., 1972). Dvou třetinám pacientů se rozvine polynodózní struma, adenomatózní uzliny, folikulární adenomy nebo karcinomy štítné žlázy (Zambrano et al., 2004). CS se u 90 % jedinců manifestuje do 20 let věku, během třetí dekády života se u většiny pacientů rozvíjejí kožní léze (Morrison and Atkinson, 2009). Syndrom je v západních zemích u 60 % nemocných doprovázen gastrointestinální polypózou (Starink et al., 1986).

3.5.3 Wernerův syndrom (WS)

Wernerův syndrom je autozomálně recesivní onemocnění pojivové tkáně, které způsobuje předčasné stárnutí tzv. adultní progerii (Epstein et al., 1965). Tento syndrom prvně popsal Otto Werner ve své disertační práci v roce 1904 (Werner, 1904). I když bývají první projevy patrné v pubertě, typicky se syndrom projeví ve třetí dekádě života a pacienti umírají ve věku 46 let (Goto, 1997). Klinický obraz zahrnuje starší vzhled s tenkou kůží, vráskami, alopecií, svalovou atrofií v poměru k věku pacienta (Epstein et al., 1965). Dále je WS doprovázen poruchami souvisejícími s vyšším věkem jako diabetes, osteoporóza, šedý zákal, onemocnění periferních cév (Huang et al., 2006) nebo typy zhoubných nádorů (Goto et al., 1996). U 18 % pacientů se rozvine PTC a FTC, přičemž jsou pacienti 3 krát rizikovější pro vznik FTC a až 6 krát pro ATC (Ishikawa et al., 1999). Nejnovější studie dokazují, že WS postihuje nejčastěji Japonce (Takemoto et al., 2013).

3.5.4 Carneyho komplex (CNS)

Carneyho komplex je autozomálně dominantní dědičný syndrom (Carney and Stratakis, 1996), klinicky charakteristický kožní a slizniční pigmentací, endokrinní hyperaktivitou, srdečními myxomy, myxomy kůže, měkkých tkáních, zevního zvukovodu, prsu a jako schwannomy a nádory varlat (Stratakis et al., 1997, 1998). CNS byl poprvé popsán v roce 1985 J. Aidanem Carney (Carney et al., 1985). Z endokrinních abnormalit jsou nejčastěji diagnostikovány primární Cushingův syndrom (hyperkorticismus) (Stratakis et al., 1999) a akromegalie (adenom hypofýzy secernující růstový hormon). U 25 % pacientů hrozí riziko vzniku adenomatózních uzlů, folikulárních adenomů, PTC a FTC (Bertherat et al., 2009).

3.5.5 Familiární nemedulární karcinom štítné žlázy (FNMTTC)

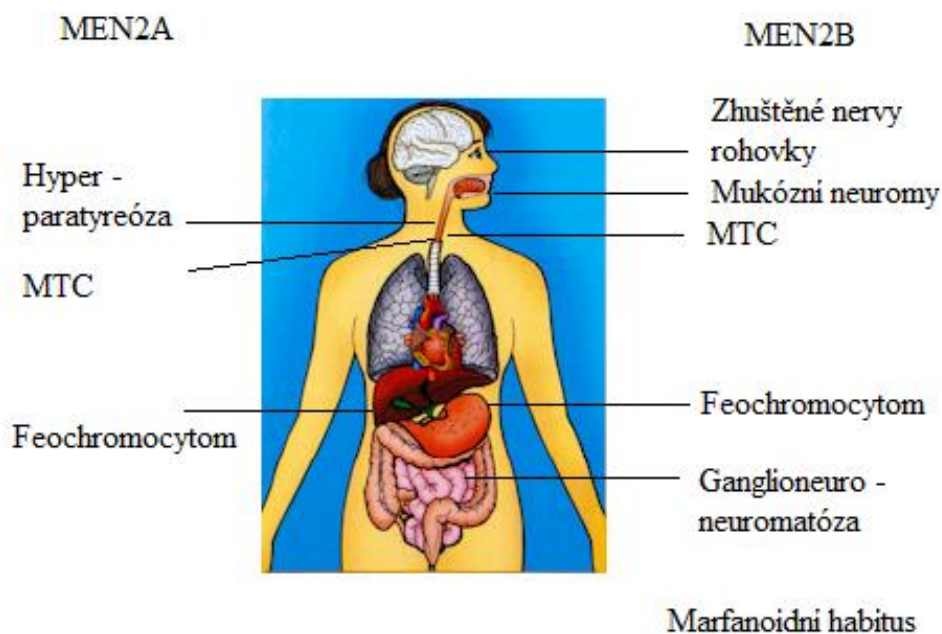
Familiární nemedulární karcinom štítné žlázy je nyní brán jako samostatná klinická jednotka a zahrnuje všechny familiární karcinomy štítné žlázy pocházející z folikulárních buněk bez dalších symptomů. FNMTTC je diagnostikován, pokud tři nebo více rodinných příslušníků trpí nemedulárním karcinomem štítné žlázy (Triponez et al., 2006) v nepřítomnosti jiných přidružených syndromů (Moses et al., 2011). Tyto familiární formy tvoří až 10 % všech karcinomů štítné žlázy. Pacienti mají nižší věk při stanovení diagnózy (Moses et al., 2011) a onemocnění je spojeno s přítomností více benigních uzlů, agresivním klinickým chováním a horší prognózou než sporadické nemedulární karcinomy (Grossman et al., 1995). Jedinci s FNMTTC mají zvýšené riziko multifokálních onemocnění, lokální invaze a lokální recidivy (Uchino et al., 2002). Onemocnění se pravděpodobně dědí autozomálně dominantně s nekompletní penetrancí a variabilní expresivitou (Burgess et al., 1997).

Dále se také vyskytují familiární formy nádorů štítné žlázy s Hürthleho buňkami. Hürthleho buňky, neboli onkocyty či oxyfilní buňky, jsou charakterizovány cytoplasmatickou akumulací nadbytečných mitochondrií s abnormální morfologií (Askanazy, 1898). Benigní a maligní tumory jsou nalézány v rámci jedné rodiny (Parikh et al., 2013), kdy téměř všechny histologické typy benigních i maligních nádorů štítné žlázy mají i varianty s Hürthleho buňkami (Chen, 1991; Masood et al., 1993). Tato varianta není popsána pouze u ATC, což může být kvůli rychlému dělení buněk, které neumožňuje akumulaci mitochondrií (Zavitsanos et al., 2015).

3.5.6 Familiární medulární karcinom štítné žlázy (FMTC)

Familiární medulární karcinom je autozomálně dominantní onemocnění, kdy se tato dědičná forma vyskytuje u 20 – 25 % MTC pacientů. Dědičná forma se dělí na mnohočetné endokrinní neoplázie 2A (MEN2A), mnohočetné endokrinní neoplázie 2B (MEN2B) a familiární medulární karcinom štítné žlázy (FMTC) (Mulligan et al., 1994). Pro tyto nádorové syndromy je typický výskyt MTC, syndrom MEN2A neboli Sippleův syndrom je charakteristický výskytem feochromocytomu a také hyperparatyreózou (Sipple, 1961). Pacienti se syndromem MEN2B mají typický marfanoidní habitus (Bard, 1979), u více než poloviny pacientů je přítomen feochromocytom (Morrison et al., 1991), častá je ganglioneuromatóza gastrointestinálního traktu (Gorlin et al., 1968), mukózní neuromy

na rtech a jazyku (Williams and Pollock, 1966), případně další léze (Cohen et al., 2002). Projev syndromů MEN2A a MEN2B ukazuje obrázek č. 4. V rodinách s FMTC se vyskytuje pouze familiární MTC bez dalších lézí (Farndon et al., 1986). U pacientů s MEN2B se MTC manifestuje již v raném dětství (Kaufman et al., 1982), u pacientů s MEN2A obvykle v rané dospělosti a u FMTC ve středním věku.



Obrázek č. 4: Projev syndromů MEN2A a MEN2B
<http://www.ucebnipomucky.eu/produkt/prvouka-3/36>

4 GENETICKÁ PODSTATA KARCINOMŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Karcinogeneze neboli vznik a rozvoj nádorového onemocnění je velmi složitý proces, který je efektem vzájemného vlivu genetických a epigenetických změn kmenových a prekursorových buněk. Rakovinné buňky, které se podílejí na vzniku nádorového onemocnění, mají dvě charakteristické vlastnosti. Tyto buňky a jejich dceřiné buňky se rozmnožují i bez podnětů k dělení nebo vnikají a osidlují oblasti, které jsou vyhrazeny pro jiné buňky. Činnost obou vlastností způsobuje pro organismus nebezpečí. Buňky, které mají první vlastnost, nadměrně proliferují a mohou tvořit nádor *tumor*, který je benigní. Pokud se ale buňky dokáží indukovat do okolní tkáně, vzniká pak nádor maligní. Některé maligní nádory mohou vstoupit do krevního nebo lymfatického systému a začít metastázovat, tvořit sekundární nádory neboli metastázy (Alberts et al, 1998).

Hlavní podíl na vzniku rakoviny mají dvě třídy genů, proto-onkogeny, které podporují buněčný růst, a tumor-supresorové geny, které růst inhibují (Weinberg, 1996).

4.1 Proto-onkogeny

Proto-onkogen neboli normální buněčný gen, který je součástí buněčné proliferace, diferenciace a apoptózy, může být aktivován a modifikován v onkogen, který začne přispívat k vývoji malignity. Proto-onkogeny regulují replikaci DNA a přenosy signálů přes své různé proteinové produkty. Onkogenní aktivace je způsobena bodovou mutací, chromozomální přestavbou nebo genovou amplifikací, kdy dojde k trvalé aktivaci růstově stimulační dráhy a růst buňky je deregulovaný. Dělení proto-onkogenů může být podle lokalizace nebo funkce jejich produktů. Jedná se o růstové faktory, receptory růstových faktorů, proteinkinázy, G-proteiny a transkripční faktory (Alberts et al., 2002).

4.2 Tumor-supresorové geny

Buněčné dělení je stimulováno řadou signálů, ale ovlivnit ho lze také negativní regulací. Nádorově supresorové geny jsou geny, které působí proti funkci onkogenů a jsou součástí zástavy buněčné proliferace. Předpokladem pro vznik rakoviny v některých případech je ztráta funkce těchto genů. Na útlumu buněčného růstu se účastní antiproliferačně působící molekuly, které hrají důležitou roli v protinádorovém výzkumu (Alberts et al., 2002).

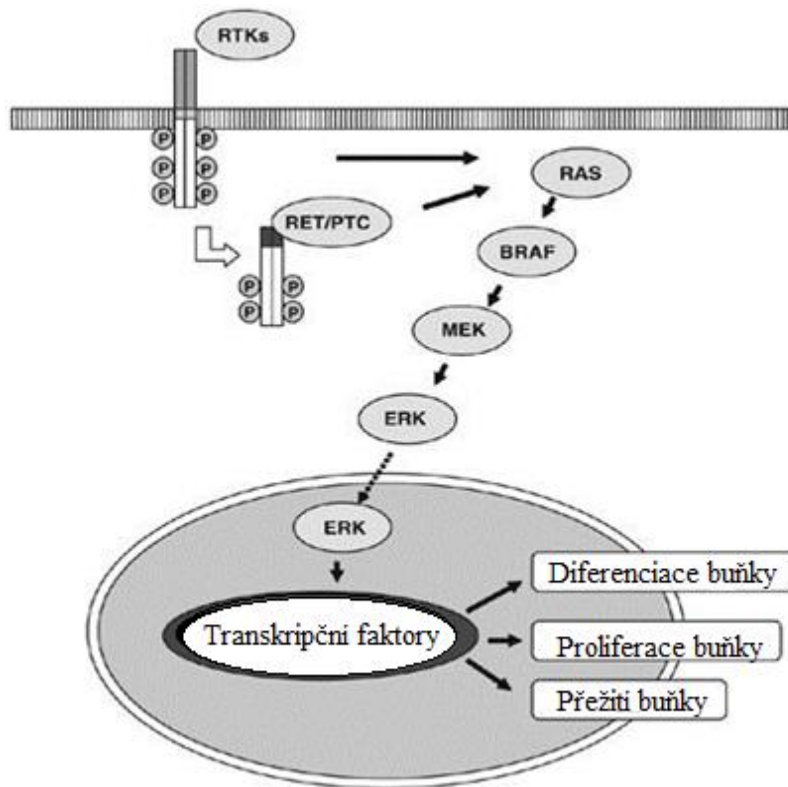
4.3 Nejdůležitější genetické faktory podílející se na vzniku různých typů karcinomů štítné žlázy

Molekulární mechanismy, které se podílejí na vývoji karcinomů štítné žlázy, se intenzivně studují. Rakovina štítné žlázy může být tedy způsobena aktivací proto-onkogenů nebo potlačením tumor-supresorových genů anebo obojím. Hlavní geny podílející se na vzniku karcinomů štítné žlázy shrnuje tabulka č. 3.

Typ karcinomu	Hlavní geny
PTC	<i>BRAF, RET/PTC, RAS, IDH1</i>
FTC	<i>PAX8-PPARγ, RAS, IDH1</i>
MTC	<i>RET (zárodečné, somatické mutace), RAS</i>
ATC	<i>BRAF, RAS, TP53</i>

Tabulka č. 3: Přehled hlavních příčinných genů

Většina těchto genů kóduje signální proteiny účastníci se MAPK signální dráhy, která je znázorněna na obrázku č. 5. Změny této dráhy u karcinomů štítné žlázy se mohou objevit v různých úrovních v důsledku bodových mutací nebo přeskupení, které zahrnují především RET, RAS a BRAF (Nikiforov, 2008).



Obrázek č. 5: MAPK signální dráha

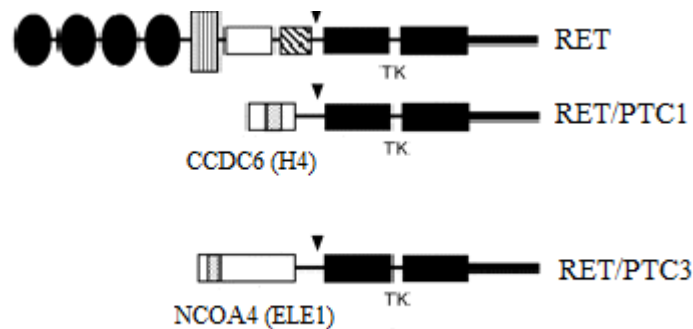
(http://www.nature.com/modpathol/journal/v21/n2s/fig_tab/modpathol200810f1.html)

4.3.1 *RET* proto-onkogen

RET (REarranged during Transfection) proto-onkogen leží na chromozomu 10q11 a je tvořen 21 exony. Kóduje transmembránový tyrozinkinázový receptor. *RET* gen byl poprvé objeven Fuscem et al (Fusco et al., 1987). Transkript je dlouhý 5659 párů bazí a je překládán do 1114 aminokyselinového proteinu. *RET* receptor má v extracelulární části čtyři kadherinu podobné domény a doménu bohatou na cystein. Dále má transmembránovou doménu a v intracelulární části tyrozinkinázovou doménu (Ceccherini et al., 1993).

Aktivace *RET*u je zaznamenána v 25 % případech u pacientů s PTC, kdy dochází ke chromozomální inverzi či translokaci, které způsobují rekombinaci intracelulární kinázové domény *RET* proto-onkogenu (Jhiang, 2000). Dochází k expresi chimérického *RET/PTC* přeskupení, kterých je známo několik druhů. Promotor a trvale exprimující gen (např. *NCOA4* (*ELE1*) nebo *CCDC6* (*H4*)) je fúzován s koncovou sekvencí *RET* genu. *RET/PTC* fúzní gen

tak kóduje trvale aktivující receptor (Hansford and Mulligan, 2000). Nejčastější příčinou vzniku *RET/PTC* přeskupení je radioaktivní záření (Williams, 2002). Majoritní formou je *RET/PTC1*, jehož fúzním partnerem je *H4/DIOS170* a druhou nejčastější formou je *RET/PTC3*, který má *RFG/Elle1* jako fúzního partnera (Santoro et al., 1994; Klugbauer et al., 2000). Dva nejčastější typy *RET/PTC* přeskupení jsou zobrazeny na obrázku č. 6.

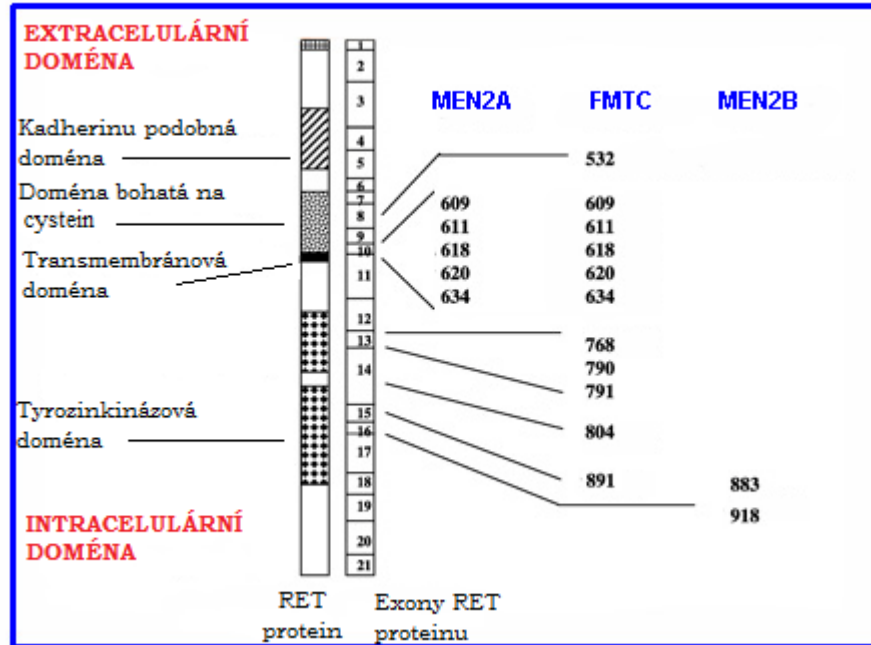


Obrázek č. 6: Nejčastější typy *RET/PTC* přeskupení

(<http://www.eje-online.org/content/155/5/645/F1.large.jpg>)

V roce 1993 byly prokázány aktivační zárodečné mutace v *RET* proto-onkogenu zapříčiňující MEN2A, MEN2B a FMTC (Donis-Keller et al., 1993, Mulligan et al., 1993). MEN2A je spojována s mutací zahrnující extracelulární cysteinové kodony 609, 611, 618, 620 (10. exon), 630 nebo 634 (11. exon). Mutace spojené s FMTC zahrnují široké množství kodonů, včetně těch, které jsou v některých případech spojovány s MEN2A. Jedná se zejména o 609, 618, 620, dále pak 768, 790, 791 (13. exon), 804, a 844 (14. exon) nebo 891 (15. exon). Bodová mutace v kodonu 918 (16. exon, Met918Thr) je zaznamenávána v 95 % u pacientů s MEN2B (Carlson et al., 1994). Někteří pacienti s MEN2B mají mutaci v kodonu 883 (15. exon) (Gimm et al., 1997). U MEN2A a FMTC vede *RET* mutace k ligandem nezávislé homodimerizaci a konstitutivní kinázové aktivaci, zatímco u MEN2B *RET* mutace aktivují *RET* receptor v monomerním stavu a dojde ke změně substrátové specifity (Liu et al., 1996). U pacientů s MEN2A, MEN2B a FMTC existuje korelace mezi genotypem a fenotypem, v obou případech v klinickém projevu spektra onemocnění a klinické agresivitě

MTC (Yip et al., 2003), což popisuje obrázek č. 7. Somatické mutace *RET* proto-onkogenu byly objeveny také u 30 – 60 % nádorů MTC – hlavně v 16. exonu v kodonu 918 (Figlioli et al, 2013).



Obrázek č. 7: *RET* proto-onkogen s vyznačenými kodony pro vznik MTC (<http://www.endocrinesurgery.net.au/men-syndrome-genetics/>)

4.3.2 *RAS* geny

RAS geny leží: *N-RAS* na 1. chromozomu, *H-RAS* na 11. chromozomu, *K-RAS* na 12. chromozomu. Tyto geny kódují skupinu 21 kDa malých proteinů, které mají důležitou úlohu v růstu buněk a jejich diferenciaci (Bos, 1988). Bodová mutace v jednom z těchto genů může vést k transformaci proto-onkogenů na onkogeny a v důsledku toho k rozvoji rakoviny (Barbacid, 1987). Mutace těchto genů je dostačující pro aktivaci proto-onkogenu a tato aktivace *RAS* onkogenů je zaznamenána v mnoha benigních a maligních nádorech štítné žlázy (Suarez, 1998). Předpokládá se, že *RAS* pozitivní folikulární adenomy (FTA) mohou být prekurzorem vzniku FTC nebo folikulární varianty PTC a mohly by se transformovat na ATC (Nikiforov, 2011). Mutace v *RAS* genech lokalizované hlavně ve 12., 13. a 61. kodonu jsou uváděny v 20 – 60 % nádorů štítné žlázy a to hlavně u FTC (Lemoine et al., 1989). Tyto mutace se vyskytují častěji v oblastech s nižším množstvím jodu ve stravě (Shi et al., 1991).

Nejnovější studie poukazují i na nově objevený 59. kodon *K-RAS* genu (Schulten et al., 2013). Mutace v GTP vazebné doméně (12. a 13. kodon) vyvolávají zvětšení afinity ke GTP, kdežto mutace v GTPázové doméně (61. kodon) brání hydrolýze GTP. Tyto typy mutací vyvolají stabilizaci aktivní formy proteinu, čímž dojde k neustálé stimulaci signálních drah, které vedou k tumorigenezi. U PTC jsou *RAS* mutace nalézány v opouzďených folikulárních variantách PTC, což jsou tumory s poměrně příznivou prognózou. Ale existují také studie, které spojují tyto mutace u PTC s výskytem metastáz především do kostí (Hara et al., 1994). Mutace *RAS* genů jsou po mutaci *BRAF* nejčastějšími mutacemi v biopsiích štítné žlázy hlavně u FTC (Nikiforov, 2011). Poslední studie ukazují, že mutace *RAS* byly přítomny i u *RET*-negativních MTC, z čehož plyne, že aktivace proto-onkogenů *RAS* a *RET* představuje alternativní genetické události u sporadických MTC (Moura et al., 2011).

4.3.3 *BRAF* gen

V savčích buňkách nalezneme tři izoformy serin/threoninové kinázy *RAF*, které zahrnují *ARAF*, *BRAF* a *CRAF* (*RAF1*), a které mají různé rychlosti exprese ve tkáni (Daum et al., 1994). *BRAF*, který se nachází na 7. chromozomu (7q34), je zodpovědný za regulaci buněčné proliferace, diferenciaci a programované buněčné smrti prostřednictvím MAPK dráhy (Lang et al., 2003). Právě *BRAF* mutace jsou nejčastější genetickou abnormalitou u PTC, i když jsou až v 50 % zaznamenávány i u ATC (Takano et al., 2007). V 15. exonu *BRAF* genu se objevuje nejčastější mutace, kterou je substituce valinu za glutamát v kodonu 600 (V600E). Mutace je spojována s vyšší agresivitou nádoru, metastázemi v lymfatických uzlinách či distálními metastázemi, horší prognózou, častějšími recidivami a úmrtím, které je způsobeno nádorem (Xing et al., 2013). Tato mutace je spojena s nižší expresí genů pro natriový-jodidový symporter, tyroidální peroxidázu a tyreoglobulin, kdy při terapii radiojodem dochází ke zhoršenému příjmu radiojodu (Xing, 2007). Tím, že vysoký podíl PTC případů skrývá právě *BRAF* V600E mutaci, může být tato mutace brána jako nezávislý faktor pro predikci recidivy a metastázy u PTC (Gong et al., 2013).

4.3.4 *PPAR* γ přeskupení

Poprvé v roce 2000 bylo zaznamenáno přeskupení *PAX8/PPAR* γ u pacientů s FTC (Kroll et al., 2000). *PPAR* γ (Peroxisomální Proliferátorem Aktivovaný Receptor γ) je transkripčním faktorem, který se podílí na metabolismu lipidů a diferenciaci buněk (Wu and Guo, 2009). Transkripční faktor *PAX8* (Paired Box Gene 8) řídí expresi některých

proteinů, jako například receptor pro TSH a natriový – jodidový transportér (Ros et al., 1999). Toto přeskupení je časté u 25 – 63 % pacientů s FTC (Kondo et al., 2006) v menší míře i u FTA 2 - 10 % (Mitsiades and Fagin, 2010). *PAX8/PPAR γ* je spojováno s nižším věkem pacientů, menší velikostí nádoru a rozsáhlejší invazí. FTA s *PAX8/PPAR γ* mívají silné pouzdro a ukazují imunohistochemický profil typický pro karcinomy (Nikiforov, 2011).

4.3.5 *TP53* gen

TP53 je tumor-supresorový gen, který reguluje růst buněk po indukci G1 – fáze buněčného cyklu (Levine, 1992). Bodová mutace tohoto genu je považována za nejrozšířenější změnu spojenou s nádory štítné žlázy, hlavně s ATC (Freeman et al., 2002). Právě přítomnost těchto mutací determinuje invazi nádoru, kdy změny v expresi a měření rychlosti exprese *TP53* jsou brány jako určující marker v identifikaci invazivních a nediferencovaných nádorů. Tato mutace je zaznamenána v 11,1 % u pacientů s PTC, 14,3 % u pacientů s FTC a 63 % s ATC. Tím, že je mutace či exprese *TP53* běžnější v ATC oproti diferencovaným karcinomům, mohou být tyto mutace znakem dediferenciace a přeměny PTC či FTC v anaplastické (Zou et al., 1993).

4.3.6 *IDH1* gen

IDH1 kóduje metabolický enzym izocitrátdehydrogenázu, který je součástí Krebsova cyklu. Tento gen nebyl s karcinogenezí dlouho spojován. Byla popsána mutace genu *IDH1* v kodonu 132, který je lokalizován ve 4. exonu, u nádoru mozku. Avšak v maligních nádorech štítné žlázy byla prevalence *IDH1* mutací 16 %, ale ani v jednom z případů nebyla nalezena v kodonu 132 (Hemerly et al., 2010). Celková prevalence *IDH1* mutací dosáhla 5 % u FTC a 11,11 % u ATC (Murugan et al., 2010). Z toho vyplývá, že gen *IDH1* je zapojen do karcinogeneze štítné žlázy jiným způsobem než u nádorů mozku a je proto důležité pokračovat v jeho studiu.

4.4 Genetické příčiny familiárních forem karcinomů štítné žlázy

Vazba familiárních forem MTC s lokusem na 10. chromozom byla popsána již v roce 1990. Později se ukázalo, že genetickou příčinou dědičných forem MTC jsou zárodečné mutace v *RET* proto-onkogenu, který je lokalizován právě na 10. chromozomu (viz kap. 4.3.1). V dnešní době se *RET* bodové mutace používají jako markery pro identifikaci dědičných MTC. Mutace *RET* genu spojené s MTC jsou aktivující, což znamená, že aktivují přenos signálu bez přítomnosti ligandu či jakékoliv další regulace, čímž spustí nádorové bujení. Typ mutace *RET* genu silně koreluje s klinickými projevy a s agresivitou onemocnění. Familiární formy MTC se dědí autozomálně dominantně s vysokou penetrancí, ale s různou expresivitou. V současné době je známo více než 140 variant *RET* genu, polovina z nich je patogenních, ostatní jsou buď benigní (polymorfismy) nebo není známa jejich funkce (Raue and Frank-Raue, 2012).

Genetické příčiny FNMTc syndromů nejsou tak dobře definovány jako u FMTC. Mnoho pacientů s těmito syndromy má susceptibilní geny, které právě zvyšují riziko vzniku karcinomu štítné žlázy. Kromě klíčových genů u jednotlivých syndromů ukazujících v tabulce č. 4, bylo nalezeno několik predisponujících lokusů s vysokým stupněm genetické heterogenity. Screening FNMTc může dovést k včasné detekci, správnou léčbu a zlepšit další péči o pacienty a jejich rodiny. Na druhou stranu jsou familiární predispozice pro FNMTc a jejich molekulárně genetická charakteristika teprve na začátku zkoumání (Nosé, 2011).

Syndromický FNMTc	Mutace genu
Gardnerův syndrom a FAP	<i>APC</i> tumor supresorový gen
Cowdenův syndrom	<i>PTEN</i> tumor supresorový gen
Wernerův syndrom	<i>WRN</i>
Carneyho komplex	<i>PRKAR1-α</i>

Tabulka č. 4: Geny účastníci se vzniku syndromů s familiárním nemedulárním karcinomem štítné žlázy

4.5 Využití molekulární diagnostiky do klinické praxe

Velmi slibnými terapeutickými cíli jsou tyrozinkinázy (Cote and Gagel, 2003). Nyní se testují inhibitory tyrozinkináz (TKI), což jsou malé, syntetické molekuly, které imitují ATP (adenosintrifosfát) a soutěží s ním o vazebná místa tyrozinkinázy, a tím inhibují přenos signálu dále do buňky (Carlomagno and Santoro, 2004). Působí buď selektivně jen proti určitým tyrozinkinázám nebo jako multikinázové inhibitory. TKI mohou indukovat časté zlepšení nebo stabilizaci růstu nádoru (Ferreira et al., 2013).

Nejznámějšími TKI jsou vandetanib, motesanib, cabozantinib, sorafenib, sunitinib, axitinib, imatinib (Raue and Frank-Raue, 2012; Schlumberger et al., 2012). Nejslibnějším kandidátem pro dědičný i sporadický MTC je Vandetanib. Studie in vivo ukázaly, že Vandetanib efektivně blokuje fosforylaci a signalizaci RET proteinu, inhibuje nádorový růst a angiogenezi, a zároveň je málo toxický pro okolní tkáň (Ciardiello et al., 2003). V in vitro studiích je inhibitorem VEGFR-2 (receptor pro růstový faktor cévního endotelu), který účelně blokuje fosforylaci a signalizaci z fúzních proteinů RET/PTC1 a RET/PTC3, dále také RET proteinu, který nese nejčastější mutace typické pro MEN2A a MEN2B. Výhodou je, že se perorálně pacientovi podává malá dávka léku, který má jen mírné vedlejší účinky (Morabito et al., 2009).

Závěr

Cílem práce bylo zpracovat a shrnout nejnovější poznatky o genetických příčinách vzniku karcinomů štítné žlázy. Nádory štítné žlázy jsou nejčastější malignitou endokrinního systému a jejich incidence bohužel stále rok od roku vzrůstá. Proto se toto téma ukázalo velmi rozsáhlým a zcela jistě zasluhujícím pozornost. Tato bakalářská práce nabízí nahlédnutí do této problematiky.

Nejčastěji vyskytujícím se typem nádorů štítné žlázy je papilární karcinom, který se vyskytuje v zastoupení 87 - 90 % a jsou u něj nalézány bodové mutace *BRAF* a *RAS* a *RET/PTC* přeskupení. Mezi nejčastější molekulárně-genetické změny patří u folikulárního karcinomu mutace *RAS* a *PAX8-PPAR γ* přeskupení. U anaplastického nádoru, který je nejagresivnějším, jsou odhaleny mutace *BRAF* a *RAS* a také mutace v genu *TP53*. Bodové mutace v *RET* proto-onkogenu jsou určující pro vznik medulárního karcinomu štítné žlázy. U familiární formy medulárního karcinomu se objevují zárodečné mutace. U formy sporadické se vyskytují mutace somatické. Tento typ karcinomu vzniká jako jediný s parafolikulárních C-buněk.

Problematika karcinomů štítné žlázy se stále studuje, neboť objevením genetických příčin vzniku nádorů štítné žlázy mohou být identifikovány nové léčebné postupy. Znalost genetických změn u pacientů může sloužit v genové léčbě a pomoci v osobitém přístupu k jednotlivým pacientům.

Zpracováním tohoto tématu jsem se seznámila hlouběji s problematikou onemocnění a nádorů štítné žlázy. Toto onemocnění je velice závažné a je proto nutné věnovat dle mého názoru prostor vědeckému zkoumání a osvětě, aby se o této problematice dozvěděla i širší veřejnost.

Seznam použitých zdrojů

- Askanazy, M. (1898). Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntniss des morbus basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. *Deutsches Archiv für klinische Medizin, Leipzig*, 61, 118-186.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (1998). *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*. 2. vyd. Překlad z anglického originálu *Essential Cell Biology*. Ústí nad Labem: Espero Publishing, 2004, 630 s., ISBN 80-902906-2-0.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2002). *Molecular Biology of the Cell*. 4. vyd. New York: Garland Science, 1462 pp, ISBN 0-8153-3218-1.
- Bakhsh, A., Kirov, G., Gregory, J.W., Williams, E.D., Ludgate, M. (2006). A new form of familial multi-nodular goitre with progression to differentiated thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 13, 475–483.
- Barbacid, M. (1987). Ras genes. *Annual Review Biochemistry*, 56, 779–827.
- Bard, L.A. (1979). Genetic Counseling of Families with Marfan Syndrome and Other Disorders Showing a Marfanoid Body Habitus. *Ophthalmology*, 86, 1764–1790.
- Bertherat, J., Horvath, A., Groussin, L., Grabar, S., Boikos, S., Cazabat, L., Libe, R., René-Corail, F., Stergiopoulos, S., Bourdeau, I. (2009). Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 2085–2091.
- Bos, J.L. (1988). The ras gene family and human carcinogenesis. *Mutation Research*, 195, 255–271.
- Burgess, J.R., Duffield, A., Wilkinson, S.J., Ware, R., Greenaway, T.M., Percival, J., Hoffman, L. (1997). Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of the thyroid. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 345-8.
- Bussey, H.J.R. (1975). *Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

- Carlson, K.M., Dou, S., Chi, D., Scavarda, N., Toshima, K., Jackson, C.E., Wells, S.A., Goodfellow, P.J., Donis-Keller, H. (1994). Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*, 1579–1583.
- Carney, J.A., Gordon, H., Carpenter, P.C., Shenoy, B. V, Go, V.L. (1985). The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. *64*, 270–283.
- Carney, J.A. and Stratakis, C.A. (1996). Ductal adenoma of the breast and the Carney complex. *The American Journal of Surgical Pathology*, *20*, 1154–1155.
- Carlomagno, F. and Santoro, M. (2004). Identification of RET kinase inhibitors as potential new treatment for sporadic and inherited thyroid cancer. *Journal of Chemotherapy*, *16 Suppl 4*, 49–51.
- Castro, M.R. and Gharib, H. (2000). Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. *Postgraduate Medicine*, *107*, 113–116, 119–120, 123–124.
- Ceccherini, I., Bocciardi, R., Luo, Y., Pasini, B., Hofstra, R., Takahashi, M., Romeo, G. (1993). Exon structure and flanking intronic sequences of the human RET proto-oncogene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *196*, 1288–1295.
- Cetta, F., Montalto, G., Gori, M., Curia, M.C., Cama, A., Olschwang, S. (2000). Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *85*, 286-292.
- Ciardiello, F., Caputo, R., Damiano, V., Caputo, R., Troiani, T., Vitagliano, D., Carlomagno, F., Veneziani, B.M., Fontanini, G., Bianco, A.R., Tortora, G. (2003). Antitumor Effects of ZD6474, a Small Molecule Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, with Additional Activity against Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. *Clinical Cancer Research*, *9*, 1546–1556.
- Cohen, M.S., Phay, J.E., Albinson, C., DeBenedetti, M.K., Skinner, M.A., Lairmore, T.C., Doherty, G.M., Balfe, D.M., Wells, S.A., Moley, J.F. (2002). Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Annals of Surgery*, *235*, 648–655.

- Cote, G. J. and Gagel, R. F. (2003). Lessons learned from the management of rare genetic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1566 - 1568.
- Curado M.P., Edwards B., Shin H.R., Storm H., Ferlay J., Heanue M., Boyle, P. (2007). Cancer Incidence in Five Continents. *IARC Scientific Publications NO 160*, Lyon.
- Čihák, R. a Grim, M. (2002). Anatomie 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 470 s., ISBN 80-247-0143-X.
- Daum, G., Eisenmann-Tappe, I., Fries, H.W., Troppmair, J., Rapp, U.R. (1994). The ins and outs of Raf kinases. *Trends in Biochemical Sciences*, 19, 474–480.
- Davies, L. (2006). Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 295, 2164–2167.
- DeLellis, R.A., Lloyd, R.V., Heitz, P.U., Eng, C. (2004). World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon.
- Demeter, J.G., De Jong, S.A., Lawrence, A.M., Paloyan, E. (1991). Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery*, 110, 956–961, 961–963.
- Donis-Keller, H., Dou, S., Chi, D., Carlson, K.M., Toshima, K., Lairmore, T.C., Howe, J.R., Moley, J.F., Goodfellow, P., Wells, S.A. (1993). Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Human Molecular Genetics*, 2, 851–856.
- Dylevský, I. (2009). Funkční anatomie. 1. vyd. Praha: Grada, 532 s., ISBN 978-80-247-3240-4.
- Eichhorn, W., Tabler, H., Lippold, R., Lochmann, M., Schreckenberger, M., Bartenstein, P. (2003). Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid*, 13, 949–958.
- Epstein, C.J., Martin, G.M., Motulsky, A.G. (1965). Werner's syndrome; caricature of aging. A genetic model for the study of degenerative diseases. *Transactions of the Association of American Physicians*, 78, 73–81.
- Farndon, J.R., Leight, G.S., Dilley, W.G., Baylin, S.B., Smallridge, R.C., Harrison, T.S., Wells, S.A. (1986). Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *The British Journal of Surgery*, 73, 278–281.

Ferreira, C.V., Siqueira, D.R., Ceolin, L., Maia, A.L. (2013). Advanced medullary thyroid cancer: pathophysiology and management. *Cancer Management and Research*, 5, 57–66.

Figlioli, G., Landi, S., Romei, C., Elisei, R., Gemignani, F. (2013). Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. *Mutation Research*, 752, 36–44.

Freeman, J., Carroll, C., Asa, S., Ezzat, S. (2002). Genetic events in the evolution of thyroid cancer. *The Journal of Otolaryngology*, 31, 202–206.

Fusco, A., Grieco, M., Santoro, M., Berlingieri, M.T., Pilotti, S., Pierotti, M.A., Della Porta, G., Vecchio, G. (1987). A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature*, 328, 170–172.

Gardner, E.J. (1951). A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *The American Journal of Human Genetics*, 3, 167–176.

Gardner, E.J. and Richards, R.C. (1953). Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *The American Journal of Human Genetics*, 5, 139–147.

Gilliland, F.D., Hunt, W.C., Morris, D.M., Key, C.R. (1997). Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*, 79, 564–573.

Gimm, O., Marsh, D.J., Andrew, S.D., Frilling, A., Dahia, P.L., Mulligan, L.M., Zajac, J.D., Robinson, B.G., Eng, C. (1997). Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 3902–3904.

Gong, R.X., Gong, Y.P., Yang, J., Wei, T., Li-Ling, J., Zhu, J.Q. (2013). Efficient detection of the V600E mutation of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma using multiplex allele-specific polymerase chain reaction combined with denaturing high-performance liquid chromatography. *Genetics and Molecular Research*, 12, 4990–4997.

Gorlin, R.J., Sedano, H.O., Vickers, R.A., Cervenka, J. (1968). Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid--a syndrome. *Cancer*, 22, 293–299.

- Goto, M., Miller, R.W., Ishikawa, Y., Sugano, H. (1996). Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 5, 239–246.
- Goto, M. (1997). Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: Implications for normal ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 98, 239–254.
- Grossman, R.F., Tu, S.H., Duh, Q.Y., Siperstein, A.E., Novosolov, F., and Clark, O.H. (1995). Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Archives of Surgery*, 130, 892-899.
- Hansford, J.R. and Mulligan, L.M. (2000). Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. *Journal of Medical Genetics*, 37, 817–827.
- Hara, H., Fulton, N., Yashiro, T., Ito, K., DeGroot, L.J., Kaplan, E.L. (1994). N-ras mutation: an independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*, 116, 1010–1016.
- Hazard, J.B., Hawk, W.A., Crile, G. (1959). Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 19, 152-161.
- Hedinger, C, Williams, E., Sobin, L. (1988). Histological typing of thyroid tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 66 s. International histological classification of tumours, no. 11. ISBN 3540192441.
- Hemerly, J.P., Bastos, A.U., Cerutti, J.M. (2010). Identification of several novel non-p.R132 IDH1 variants in thyroid carcinomas. *European Journal of Endocrinology*, 163, 747–755.
- Huang, S., Lee, L., Hanson, N.B., Lenaerts, C., Hoehn, H., Poot, M., Rubin, C.D., Chen, D.F., Yang, C.C., Juch, H., Dorn, T., Spiegel, R., Oral, E.A., Abid, M., Battisti, C., Lucci-Cordisco, E., Neri, G., Steed, E.H., Kidd, A., Isley, W., Showalter, D., Vittone, J.L., Konstantinow, A., Ring, J., Meyer, P., Wenger, S.L., von Herbay, A., Wollina, U., Schuelke, M., Huizenga, C.R., Leistriz, D.F., Martin, G.M., Mian, I.S., Oshima, J. (2006). The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Human Mutation*, 27, 558–567.
- Hundahl, S.A., Fleming, I.D., Fremgen, A.M., Menck, H.R. (1998). A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*, 83, 2638–2648.

- Hyer, S.L., Vini, L., A'Hern, R., Harmer, C. (2000). Medullary thyroid cancer: Multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *European Journal of Surgical Oncology*, 26, 686–690.
- Chen, K.T. (1991). Fine-needle aspiration cytology of papillary Hürthle-cell tumors of thyroid: a report of three cases. *Diagnostic Cytopathology*, 7, 53-6.
- Chen, A.Y., Jemal, A., Ward, E.M. (2009). Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*, 115, 3801–3807.
- Ishikawa, Y., Sugano, H., Matsumoto, T., Furuichi, Y., Miller, R.W., Goto, M. (1999). Unusual features of thyroid carcinomas in Japanese patients with Werner syndrome and possible genotype-phenotype relations to cell type and race. *Cancer*, 85, 1345–1352.
- Ito, Y., Higashiyama, T., Hirokawa, M., Fukushima, M., Inoue, H., Yabuta, T., Tomoda, C., Uruno, T., Kihara, M., Takamura, Y. (2008). Prognosis of patients with papillary carcinoma showing anaplastic transformation in regional lymph nodes that were curatively resected. *Endocrine Journal*, 55, 985–989.
- Jhiang, S.M. (2000). The RET proto-oncogene in human cancers. *Oncogene*, 19, 5590–5597.
- Jiskra, J. (2011). Poruchy štítné žlázy: praktický přehled nejen pro laickou veřejnost. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 46 s., ISBN 978-80-204-2456-3.
- Kaufman, F.R., Roe, T.F., Isaacs, H., Weitzman, J.J. (1982). Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. *Pediatrics*, 70, 263–267.
- Kebebew, E., Greenspan, F.S., Clark, O.H., Woeber, K.A., McMillan, A. (2005). Anaplastic thyroid carcinoma: Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*, 103, 1330–1335.
- Klugbauer, S., Jauch, A., Lengfelder, E., Demidchik, E., and Rabes, H.M. (2000). A novel type of RET rearrangement (PTC8) in childhood papillary thyroid carcinomas and characterization of the involved gene (RFG8). *Cancer Research*, 60, 7028–7032.
- Kondo, T., Ezzat, S., Asa, S.L. (2006). Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nature Reviews Cancer*, 6, 292–306.
- Kravdal, O., Glatte, E., Haldorsen, T. (1991). Positive correlation between parity and incidence of thyroid cancer: New evidence based on complete Norwegian birth cohorts. *International Journal of Cancer*, 49, 831–836.

- Kroll, T.G., Sarraf, P., Pecciarini, L., Chen, C.J., Mueller, E., Spiegelman, B.M., Fletcher, J.A. (2000). PAX8-PPAR γ fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science Signal*, 289, 1357–1360.
- Lang, J., Boxer, M., MacKie, R. (2003). Absence of exon 15 BRAF germline mutations in familial melanoma. *Human Mutation*, 21, 327–330.
- Laurberg, P., Nøhr, S.B., Pedersen, K.M., Hreidarsson, A.B., Andersen, S., Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Perrild, H., Jørgensen, T., Ovesen, L. (2000). Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 10, 951–963.
- Lemoine, N., Mayall, E., Wyllie, F., Williams, E., Goyns, M., Stringer, B., Wynford-Thomas, D. (1989). High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene*, 4, 159.
- Levine, A. J. (1992). The p53 tumor-suppressor gene. *The New England Journal of Medicine*, 326, 1350-1352.
- Lin, J.-D., Chao, T.-C., Huang, B.-Y., Chen, S.-T., Chang, H.-Y., Hsueh, C. (2005). Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid*, 15, 708–717.
- Lin, X., Zhu, B., Liu, Y., Silverman, J.F. (2010). Follicular thyroid carcinoma invades venous rather than lymphatic vessels. *Diagnostic Pathology*, 5, 8.
- Lira, R.B., Carvalho, G.B. de, Gonçalves Filho, J., Kowalski, L.P. (2014). Evolution in the profile of thyroid cancer cases treated in an oncology reference service: what changed in the last 20 years. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 41, 320–324.
- Liu, X., Vega, Q.C., Decker, R.A., Pandey, A., Worby, C.A., Dixon, J.E. (1996). Oncogenic RET receptors display different autophosphorylation sites and substrate binding specificities. *The Journal of Biological Chemistry*, 271, 5309–5312.
- Lloyd, K.M. and Dennis, M. (1963). Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Annals of Internal Medicine*, 58, 136–142.
- Malchoff, C.D., Sarfarazi, M., Tendler, B., Forouhar, F., Whalen, G., Joshi, V., Arnold, A., Malchoff, D.M. (2000). Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 1758–1764.

- Maso, L.D., Vecchia, C. La, Franceschi, S., Preston-Martin, S., Elaine, R., Levi, F., Mack, W., Mark, S.D., McTiernan, A., Kolonel, L., Negri, E. (2000). A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer Causes and Control*, 11, 137–144.
- Masood, S., Auguste, L.J., Westerband, A., Belluco, C., Valderama, E., Attie, J. (1993). Differential oncogenic expression in thyroid follicular and Hürthle cell carcinomas. *The American Journal of Surgery*, 166, 366–368.
- McKay, J.D., Lesueur, F., Jonard, L., Pastore, A., Williamson, J., Hoffman, L., Burgess, J., Duffield, A., Papotti, M., Stark, M. (2001). Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. *The American Journal of Human Genetics*, 69, 440–446.
- McNicol, A.M. (1992). Functional Endocrine Pathology. *Histopathology*, 20, 92–92.
- Misso, C., Calzolari, F., Puxeddu, E., Lucchini, R., Monacelli, M., D’Ajello, F., Giammartino, C., D’Ajello, M., Ragusa, M., Avenia, N. (2008). Surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma: strategy and outcome. *Giornale Di Chirurgia*, 29, 475–478.
- Mitsiades, N. and Fagin, J. A. (2010). Molecular genetics of thyroid cancer: pathogenetic significance and clinical applications. *Genetic diagnosis of endocrine disorders*, 323, 117-138.
- Morabito, A., Piccirillo, M.C., Falasconi, F., De Feo, G., Del Giudice, A., Bryce, J., Di Maio, M., De Maio, E., Normanno, N., Perrone, F. (2009). Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *The Oncologist*, 14, 378–390.
- Morrison, P.J., Nevin, N.C., Hughes, A.E., Hadden, D.R., Russell, C.F. (1991). Presymptomatic screening for MEN-2A. *Lancet*, 337, 299.
- Morrison, P.J. and Atkinson, A.B. (2009). Genetic aspects of familial thyroid cancer. *The Oncologist*, 14, 571–577.
- Moses, W., Weng, J., Kebebew, E. (2011). Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*, 21, 367–371.

- Moura, M.M., Cavaco, B.M., Pinto, A.E., Leite, V. (2011). High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96, 863–868.
- Mulligan, L.M., Kwok, J.B., Healey, C.S., Elsdon, M.J., Eng, C., Gardner, E., Love, D.R., Mole, S.E., Moore, J.K., Papi, L. (1993). Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*, 363, 458–460.
- Mulligan, L.M., Eng, C., Healey, C.S., Clayton, D., Kwok, J.B., Gardner, E., Ponder, M.A., Frilling, A., Jackson, C.E., Lehnert, H. (1994). Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nature Genetics*, 6, 70–74.
- Murugan, A.K., Bojdani, E., Xing, M. (2010). Identification and functional characterization of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutations in thyroid cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393, 555–559.
- Nikiforov, Y. E. (2008). Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Modern Pathology*, 21, S37-S43.
- Nikiforov, Y.E. (2011). Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 135, 569–577.
- Nosé, V. (2011). Familial thyroid cancer: a review. *Modern Pathology*, 24, S19–S33.
- Parikh, P.P., Allan, B.J., Lew, J.I. (2013). Surgeon-performed ultrasound predictors of malignancy in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Journal of Surgical Research*, 184, 247–252.
- Patel, S.G. and Shah, J.P. (2005). TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA: Cancer Journal for Clinicians*, 55, 242–58.
- Raue, F. and Frank-Raue, K. (2012). Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics*, 67, 69–75.
- Ron, E., Lubin, J.H., Shore, R.E., Mabuchi, K., Modan, B., Pottern, L.M., Schneider, A.B., Tucker, M.A., Boice, J.D. (1995). Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Research*, 141, 259–277.
- Ros, P., Rossi, D.L., Acebrón, A., Santisteban, P. (1999). Thyroid-specific gene expression in the multi-step process of thyroid carcinogenesis. *Biochimie*, 81, 389–396.

Samaan, N.A., Maheshwari, Y.K., Nader, S., Hill, C.S., Schultz, P.N., Haynie, T.P., Hickey, R.C., Clark, R.L., Goepfert, H., Ibanez, M.L. (1983). Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *56*, 1131–1138.

Santoro, M., Dathan, N.A., Berlingieri, M.T., Bongarzone, I., Paulin, C., Grieco, M., Pierotti, M.A., Vecchio, G., and Fusco, A. (1994). Molecular characterization of RET/PTC3; a novel rearranged version of the RET proto-oncogene in a human thyroid papillary carcinoma. *Oncogene*, *9*, 509–516.

Shaha, A.R., Ferlito, A., Rinaldo, A. (2001). Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL; Journal for Oto-rhino-laryngology and its Related Specialties*, *63*, 243–249.

Shi, Y.F., Zou, M.J., Schmidt, H., Juhasz, F., Stensky, V., Robb, D., Farid, N.R. (1991). High rates of ras codon 61 mutation in thyroid tumors in an iodide-deficient area. *Cancer Research*, *51*, 2690–2693.

Schlumberger, M., Massicotte, M. H., Nascimento, C. L., Chougnet, C., Baudin, E., Leboulleux, S. (2012). Kinase inhibitors for advanced medullary thyroid carcinoma. *Clinics*, *67*, 125 - 129.

Schulten, H.-J., Salama, S., Al-Ahmadi, A., Al-Mansouri, Z., Mirza, Z., Al-Ghamdi, K., Al-Hamour, O.A., Huwait, E., Gari, M., Al-Qahtani, M.H., Al-Maghrabi, J. (2013). Comprehensive survey of HRAS, KRAS, and NRAS mutations in proliferative thyroid lesions from an ethnically diverse population. *Anticancer Research*, *33*, 4779–4784.

Sipple, J.H. (1961). The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *The American Journal of Medicine*, *31*, 163–6.

Soravia, C., Sugg, S.L., Berk, T., Mitri, A., Cheng, H., Gallinger, S., Cohen, Z., Asa, S.L., and Bapat, B. V (1999). Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *The American Journal of Pathology*, *154*, 127-135.

Spigelman, A.D., Williams, C.B., Talbot, I.C., Domizio, P., Phillips, R.K. (1989). Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*, *2*, 783–785.

Spitz, M.R., Sider, J.G., Katz, R.L., Pollack, E.S., Newell, G.R. (1988). Ethnic patterns of thyroid cancer incidence in the United States, 1973-1981. *International Journal of Cancer*, *42*, 549–553.

- Starink, T.M., van der Veen, J.P., Arwert, F., de Waal, L.P., de Lange, G.G., Gille, J.J., Eriksson, A.W. (1986). The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clinical Genetics*, 29, 222–233.
- Stratakis C. A., Courcoutsakis N. A., Abati A., Filie A., Doppman J. L., Carney J. A., Shawker T. (1997). Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 2037–2043.
- Stratakis C. A., Kirschner L. S., Carney J. A. (1998). Carney complex: diagnosis and management of the complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas. *American Journal of Medical Genetics*, 80, 183–185.
- Stratakis, C.A., Sarlis, N., Kirschner, L.S., Carney, J.A., Doppman, J.L., Nieman, L.K., Chrousos, G.P., Papanicolaou, D.A. (1999). Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Annals of Internal Medicine*, 131, 585–591.
- Suarez, H.G. (1998). Genetic alterations in human epithelial thyroid tumours. *Clinical Endocrinology*, 48, 531–546.
- Takano, T., Ito, Y., Hirokawa, M., Yoshida, H., Miyauchi, A. (2007). BRAF V600E mutation in anaplastic thyroid carcinomas and their accompanying differentiated carcinomas. *British Journal Cancer*, 96, 1549–1553.
- Takemoto, M., Mori, S., Kuzuya, M., Yoshimoto, S., Shimamoto, A., Igarashi, M., Tanaka, Y., Miki, T., Yokote, K. (2013). Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatrics and Gerontology International*, 13, 475–481.
- Triponez, F., Wong, M., Sturgeon, C., Caron, N., Ginzinger, D.G., Segal, M.R., Kebebew, E., Duh, Q.Y., Clark, O.H. (2006). Does familial non-medullary thyroid cancer adversely affect survival? *World Journal of Surgery*, 30, 787–793.
- Uchino, S., Noguchi, S., Kawamoto, H., Yamashita, H., Watanabe, S., Yamashita, H., Shuto, S. (2002). Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World Journal of Surgery*, 26, 897–902.
- Wartofsky, L., Van Nostrand, D. (2006). Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management. *New Jersey: Humana Press*, pp 459-484.

Weary, P.E., Gorlin, R.J., Gentry, W.C., Comer, J.E., Greer, K.E. (1972). Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Archives of Dermatology*, 106, 682–690.

Weinberg, R. A. (1996). How cancer arises. *Scientific American*, 275, 62–70.

Werner, O. (1904). On cataract in conjunction with scleroderma. Doctoral dissertation. Royal Ophthalmology Clinic, Royal Christian Albrecht University of Kiel. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 190, 1985, 1–14.

Williams, E.D. and Pollock, D.J. (1966). Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 91, 71–80.

Williams, E.D. (1966). Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Clinical Pathology*, 19, 114–118.

Williams, E.D., Doniach, I., Bjarnason, O., Michie, W. (1977). Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer*, 39, 215–222.

Williams, E.D. (1979). The aetiology of thyroid tumours. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 8, 193–207.

Williams, D. (2002). Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nature Reviews. Cancer*, 2, 543–549.

Wu, Y. and Guo, S.W. (2009). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor agonists synergistically suppress proliferation of immortalized endometrial stromal cells. *Fertility and Sterility*, 91, 2142–2147.

Xing, M. (2007). BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocrine Reviews*, 28, 742–762.

Xing, M. (2013). BRAF V600E mutation and papillary thyroid cancer. *The Journal of the American Medical Association*, 310, 535.

Yip, L., Cote, G.J., Shapiro, S.E., Ayers, G.D., Herzog, C.E., Sellin, R. V, Sherman, S.I., Gagel, R.F., Lee, J.E., Evans, D.B. (2003). Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Archives of Surgery*, 138, 409–16.

Zambrano, E., Holm, I., Glickman, J., Huang, S., Perez-Atayde, A., Kozakewich, H.P.W., Shamberger, R.C., Nosé, V. (2004). Abnormal distribution and hyperplasia of thyroid C-cells in PTEN-associated tumor syndromes. *Endocrine Pathology*, 15, 55-64.

Zavitsanos, P., Amdur, R.J., Drew, P.A., Cusi, K., Werning, J.W., Morris, C.G. (2015). Favorable Outcome of Hurthle Cell Carcinoma of the Thyroid Treated With Total Thyroidectomy, Radioiodine, and Selective Use of External-Beam Radiotherapy. *American Journal of Clinical Oncology*.

Zhang, Q., Yang, C., Guo, Z., Zeng, Z., Yang, A., Lai, F. (2008). Prognostic factors of medullary thyroid carcinoma. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 43, 939–943.

Zou, M., Shi, Y., Farid, N.R. (1993). p53 mutations in all stages of thyroid carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77, 1054–1058.

Internetové zdroje

http://en.wikipedia.org/wiki/Thyroid#/media/File:Thyroid_vector.svg

<https://quizlet.com/12905211/endocrinology-1-flash-cards/>

<https://sites.google.com/a/doctorzamudio.com/www/ipp.ogl.paratiroides>

<http://www.ucebnipomucky.eu/produkt/prvouka-3/36>

http://www.nature.com/modpathol/journal/v21/n2s/fig_tab/modpathol200810f1.html

<http://www.eje-online.org/content/155/5/645/F1.large.jpg>

<http://www.endocrinesurgery.net.au/men-syndrome-genetics/>