

# Medüller Tiroid Kanseri

## MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Semih AYDINTUĞ\*, Savaş KOÇAK\*\*

\* Prof.Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD Öğretim Üyesi,

\*\* Uz.Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD Uzmanı, ANKARA

### ÖZET

Medüller tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %10'unu oluşturur. Tiroidin nöra krest kökenli ve değişik peptidler salgılayabilen "C" hücrelerinden köken alırlar. Klinik ve biyolojik farklılıkları nedeniyle, tanı tedavi ve izlemede diferansiye tiroid kanserlerinden ayrılırlar.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:55-59**

### SUMMARY

Medullary thyroid carcinomas account for 10% of thyroid cancers. They are derived from "C" cells of the thyroid which are of neural crest origin. Because of their clinical and biological unlikeness, their diagnosis, treatment and follow-up are different from the differentiated thyroid carcinomas.

**Key Words:** Thyroid carcinoma, medullary carcinoma

Tiroid kanserleri çok sık rastlanan maligniteler arasında sayılmazlar. Ayrıca global olarak değerlendirildiklerinde çok öldürücü de değildirler. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 12700 yeni tiroid kanseri bildirilmekte ve bu rakam tüm kanserlerin %1'ini teşkil etmektedir. Yılda toplam 1000 kişi tiroid kanseri nedeniyle ölmektedir (1,2). Ancak primer tedavilerinin cerrahi olması ve yeterli tedavi edildikleri takdirde loko-regional nüks ile hayat beklentisinin kısılanması ve morbiditelerinin yüksek olması nedeniyle ciddi bir tıbbi problem olarak karşımıza çıkarlar. Öte yandan tiroid nodülü, çok sık rastlanılan bir patolojidir (ABD'de erişkin popülasyonun %4-7'si) (3). Ülkemizde de tiroid nodülü saptanan çok sayıda hastanın varlığı, durumu hassas hale getirmektedir. Bu nodüllerin çoğu benign olmakla beraber biz hekimler bunu çeşitli yöntemlerle ispatlamak durumundayız. Böylece asıl korkumuz olan tiroid kanserini ayırd etmiş oluruz. Bu nedenlerle tiroid kanserlerini iyi bilmek zorunluluğu vardır. Biz bu yazımızda tiroid kanserleri arasında üçüncü sıklıkta görülen medüller tiroid kanseri (MTC)'ni tartışmak istiyoruz.

Medüller tiroid kanseri (MTC) papiller ve folliküler tiroid kanserlerinin aksine tiroid epitel hücrelerinden köken almayan bir kanserdir (4). MTC, calcitonin salgılayan "C" hücrelerinden köken alır. C hücreleri nöral cristadan gelişirler ve "APUD" serisi hücreler grubundadırlar. C hücreleri embriyolojik gelişim sırasında tiroid glandının üst-orta bölümlerinin arka kapsülüne yakın kısmına adeta gömülürler (4). Bu anatomik yerleşim cerrahi tedavinin uygulaması açısından önemlidir.

MTC, 1959 yılında Hazard ve ark. tarafından tanımlanmıştır (5,6). Daha önceleri bu tümörler anaplastik karsinomlar içinde incelenmişlerdir. Bugünkü bilgilerimize göre bu tümörler, diferansiye tiroid kanserleri grubunu oluşturan papiller ve folliküler kansere göre daha kötü bir prognoza sahiptirler. Buna karşılık anaplastik karsinomaya göre daha iyi seyretmektedirler. Hastalığın tek küratif tedavisi cerrahidir (7). Ayrıca birçok tümörün tedavisinde olduğu gibi erken evrede tedavi kür şansını artırmaktadır. Anılan iki neden, ERKEN TANI ve YETERLİ CERRAHİ tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

MTC, tüm tiroid kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Bazı serilerde bu oran %4'e kadar düşmektedir (8,9). Ancak değişmeyen, bu tümörün papiller tiroid kanseri ve folliküler tiroid kanserinden sonra üçüncü sırada gelmesidir (4,5,8). Kadınlarda biraz daha sık görülen MTC daha çok ellili, altmışlı yaşların hastalığıdır

**Geliş Tarihi:** 11.12.1994

**Yazışma Adresi:** Dr.Semih AYDINTUĞ  
A.Ü.T.F. Genel Cerrahisi  
ABD, ANKARA

**Tablo 1.** Medüller tiroid kanseri (MTC)'nin görünüş şekilleri.

Sporadik MTC: Tüm Olguların %75-90'ı
Ailevi MTC: Tüm Olguların %10-25'i
- Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2A
- Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2B
- Non Men Ailevi MTC
- Men 2+ Liken Amilodozis

**Tablo 2.** Herediter medüller tiroid kanseri (MTC)'nde eşlik eden patolojiler.

MEN 2 A	:	MTC, Feokromasitoma*, hiperparatiroidizm**
MEN 2 B	:	MTC, Feokromasitoma, Mukoza Nöromları, Barsak Ganglionöromları, Marfan Habitusu*
Non MEN MTC	:	Sadece MTC
* Feokromasitoma %40-50 oranında görülür,		
** Hiperparatiroidizm %35 oranında görülür.		

**Tablo 3.** Medüller tiroid kanserinde evrelere göre hayatta kalma şansı.

	Rekürrens	5 Yıl Yaşam	10 Yıl Yaşam
Evre 1:	%35	%90	%80
Evre 2:	%44	%90	%80
Evre 3:	%61	%60	%25
Evre 4:	-	%40	%20

**Tablo 4.** Kötü prognoza işaret eden risk faktörler.

*Erkek Cins	*Yaşlı Hasta (40 Yaş)
*Tiroid Dışında Tümör	*Lenf Nodu Metastazi
*3 cm'den Büyük Tümör	*Diyare'nin Varlığı
*Somatostatin Reseptörünün Negatif Olması	*Artmış mitotik Aktivite
	*Artmış DNA Miktarı
*Calcitonin ile Zayıf CEA İle Kuvvetli Boyama	*Histaminaz Pozitifliği
*Dopa Dekarboksilaza Karşı Artmış İmmüneraktivite	

(10). Multipl endokrin neoplazilerde çok daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir (11).

## KLİNİK ÖZELLİKLER- PREZANTASYON

MTC sporadik veya ailevi (herediter) formlar halinde karşımıza çıkar. Sporadik form tüm olguların %75-90'ını kapsar (5,10). Ailevi formlar çok daha nadir görüldükleri

halde komplike yapıları nedeniyle iyi bilinmemişlerdir. Bazı serilerde herediter form tüm olguların %20'sini hatta %50'sini oluşturmaktadır (11). Tablo 1'de genetik olarak otozomal dominant geçiş gösteren çeşitli formları görmekteyiz. Tablo 2'de ise ailevi formlarda birlikte görülmesi muhtemel diğer patolojiler gösterilmiştir. Sporadik ve ailevi formların hekim karşısına çıkış biçimleri birbirinden farklıdır. Bu nedenle bu grupları ayrı ayrı incelemekte fayda vardır.

**Sporadik Form:** Cins farkı gözetmeksizin, 60 yaş civarında boyunda tiroide ait kitle ile gelen hastanın hikayesinde bazen bu kitlenin 2-3 yıldır mevcut olduğu veya daha sıklıkla bir yıldır mevcut olduğu öğrenilir. Dikkatli bir muayene ile kitlenin bir lobda yerleşmiş ve sertçe olduğu farkedilir. Boyunda metastaza bağlı olarak lenfadenopati palpe edilme ihtimali %20 kadardır (4). Gerçekte bu sırada mikroskopik olarak %50-80 oranında metastaz vardır (12). Radyoaktif iyot veya teknisyum ile sintigrafi yapılacak olursa bu kitlenin hipoaktif olduğu görünür. Ultrasonografi yapılacak olursa kitle solid olarak görünür. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde sonuç büyük olasılıkla malign veya şüpheli olarak gelir, fakat spesifik olarak MTC tanısı konma ihtimali %60-80 arasında değişir (5). Bu arada şüphe üzerine kanda kalsitonin düzeyi normal insanlarda 200 pg/ml'nin altındadır (5). MTC'li hastalarda kalsitonin düzeyi 1000'li rakamların çok üstündedir (5). Sporadik formda feokromasitoma ve hiperparatiroidizmde görülen klinik ve laboratuvar belirtiler negatiftir.

**Ailevi Form:** Bu gruptaki hastalar klinisyenin karşısına iki şekilde çıkabilirler: Birinci şekilde kitle ile gelirler, bu takdirde sporadik forma benzerler ancak yaşları daha gençtir (Genellikle 20-30 yaş civarı). Hatta MEN 2A'ya göre çok daha seyrek olarak görülen MEN 2B'de hastalar çocukluk yaşlarında gelirler. Sporadik formdan farklı olarak bu kitle çoğu zaman her iki lobda ve birden fazladır. Mikroskopik olarak multisentrisite kuraldır. İkinci şekilde hastalar indeks olgunun ailesi taranırken ortaya çıkarılırlar. Bu hastalarda çoğunlukla tiroide ait kitle palpe edilemez ancak laboratuvar olarak kalsitonin yüksekliği görülür. Bazal kalsitonin düzeyinin yüksek olması şüpheyi gidermeye yeterli değildir. Mutlaka pentagastrin + kalsiyum ile provoke edilmiş kalsitonin düzeyi araştırılmalıdır. Araştırma tüm çocuk ve kardeşlerde yapılmalıdır. Tarama yaşı 5-40 yaşları arasında olmalıdır. Bu şekilde C hücre hiperplazisi döneminde veya minimal invaziv kanser döneminde hastayı fark etmek ve ameliyat etmek mümkün olmaktadır. Tahmin edilebileceği gibi erken dönemde yapılan yeterli bir cerrahi girişim ile hayatta kalma süresini anlamlı derecede uzatmak mümkün olacaktır. MEN TİP 2 otozomal dominant geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Bu bağlamda MEN 2'li bir bireyin çocukları %50 olasılıkla bu geni taşıyır (7).

## PREOPERATİF HAZIRLIK

Ne yazık ki olguların çoğunda preoperatif dönemde MTC tanısı olmadan ameliyat yapılmaktadır. Hastanın MTC olduğu en iyi olasılıkla ameliyat sırasında yapılan dondurma kesisi ile veya ameliyat sonrasında parafin blok ile tespit edilmektedir. Bu nedenle gerekli çalışmalar ameliyattan sonra yapılabilmekte hatta ilk operasyonun yetersiz olması nedeniyle tekrar ameliyat gerekmektedir.

MTC olduğu preoperatif dönemde bilinen ve boyunda 5 cm'den daha büyük kitlesi olan hastalarda kompüterize tomografi ile boyun ve özellikle mediastinumda tümör olup olmadığı araştırılmalıdır. Diyare şikayeti ve mediastinumda tümör saptanması uzak organ metastazını kuvvetle düşündürür. Bu durumda başka karaciğer, kemik, akciğer olmak üzere uzak organ metastazları araştırılmalıdır. Son zamanlarda immünosintigrafi teknikleri ile diğer görüntüleme yöntemleriyle görülemeyen primer tümörler, rekürrensler ve uzak metastazlar görüntülenebilmektedir (13). Örnek olarak CEA'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorlarla beraber Indium radyoizotoplarının kullanılması gösterilebilir (14). Uzak organ metastazının varlığı operasyon için kesin kontrendikasyon olmamakla beraber prognozun kötü olduğunu gösterir.

Sporadik olduğu düşünülse bile tüm hastalarda idrarda vanilil mandelikasit, metanefrin, total katekolamin (Feokromasitoma açısından), serumda kalsiyum ve parathormon (Hiperparatiroidizm) tayini gereklidir.

Eğer preoperatif olarak MTC tanısı konmuşsa kalsitonin yanında karsinoembriyonik antijen (CEA) tayini de önemlidir, çünkü MTC kalsitonin yanında CEA da salgılar ve CEA, hasta takibinde önemlidir. MTC ayrıca klinik olarak fazla önem taşımayan histaminaz, gastrin bombesin, ACTH (nadiren Cushing sendromuna yol açar), L dopa dekarboksilaz, serotonin, somatostatin de salgılamaktadır (15,16).

## PATOLOJİ

MTC solid bir tümör olup rengi gri-beyaz veya esmerdir. Tümörde hemoraji, nekroz, kalsifikasyon ve fibrozis göze çarpabilir. Tümör embriyolojik gelişime uygun olarak daha çok tiroid lob veya loblarının üst/orta bölümlerine yerleşmiştir. Tümörün bilateral ve multisentrik olması hastalığın ailevi olduğunu akla getirir (4,5).

**Mikroskopik Görünüm:** Yuvarlak-oval hücrelerden oluşan monoton hücre grupları amiloid içeren stroma içine yerleşmiştir. Amiloid tespiti için kongo kırmızısı gibi özel boyalar gerekmektedir (17). İmmünohistokimyasal yöntemler kullanıldığında MTC tiroglobulin açısından negatiftir. Kalsitonin, CEA, nöron spesifik enolaz ve chromogranin A ile boyanma ise müsbettir (5,17,18).

## MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE TEDAVİ

Ailevi formlarda ameliyat öncesinde feokromasitoma tespit edilmiş ise önce adrenalektomi yapılmalıdır. Böylece MTC için yapılan ameliyatın morbiditesi azalır. Hatırda tutulması gereken noktalar şunlardır: MTC olan ailevi formların yalnızca yarısında feokromasitoma vardır. Ancak bulunduğu zaman bu %70 ihtimalle bilateraldir (4,6). Bu nedenle çoğu kere bilateral adrenalektomi gerekir. Feokromasitoma bazen MTC tedavisi yapıldıktan yıllar sonra klinik olarak belirgin hale geçer. Gene hiperparatiroidizm'in herediter formlarda görülme sıklığı %35 civarındadır (6).

MTC'nin bilinen tek küratif tedavisi cerrahidir (4,5,7). Eksternal radyoterapi, kemoterapi, somatostatin analogları, alfa interferon, DTIC kullanımı, immünoterapi gibi yaklaşımlar uzak organ metastazı olan veya primer cerrahiden sonra boyun bölgesinde rekürrens gelişen ve sekonder cerrahiye giden hastalarda denenmektedir. Literatürde bu yöntemlerin bildirilmiş farklı sonuçları olmakla beraber hastalığın doğal seyri çok fazla değiştirmedikleri görülmektedir (2,4,5,7,12,19,21). Bu konuda CEA'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorlarla metastazların tanısı ve tedavisi için çalışmalar yapılmaktadır. Aynı amaçla <sup>131</sup>I-MİBG'de kullanılmaktadır (7). Follikül epitelinin köken alan differansiye tiroid kanserlerinde radyoaktif iyod ve L-tiroksin tedavisinin çok önemli bir yeri olduğu halde bu tedavi yöntemlerinin MTC tedavisinde hiçbir yeri yoktur.

MTC tanısı alan hastalarda total tiroidektomi yapılmalıdır (4,6,7,12). Bunun çeşitli nedenleri vardır. Birincisi tümör gelişimi tiroid lob veya loblarının arka kapsülüne yakın bölgesinde üst-orta kısmında olmaktadır. Tümörü tamamen çıkarabilmek için arka kapsülün çıkarılması gerekir. Bu da total tiroidektomi demektir. Ayrıca ailevi olgularda tümör hemen daima bilateral ve multisentrik, bu nedenle total tiroidektomi gerekir (4,5). Ayrıca tümörün intratiroidal metastaz yapma ihtimali de vardır (7). Sporadik olgular çoğunlukla olmakla beraber indeks olgunun ailevi olmadığına karar vermek kolay değildir (11). Sayılan tüm bu nedenlerde MTC tedavisinde total tiroidektomi yeterli olmamaktadır. Boyun arka üçgeninde lenf nodu palpe edilen hastalarda aynı seansta radikal veya modifiye radikal boyun disseksiyonu da yapılmalıdır. Tartışmalı olan lenf nodu palpe edilemeyen olgularda ne yapılacağıdır. Bazı yazarlar özellikle sık görünen sporadik formda histopatolojik olarak lenf nodu metastazının %50-80 olduğunu bildiklerinden tüm hastalara ilk seansta santral lenf disseksiyonu da önermektedirler. Santral kompartmandan kastedilen her iki jugularis interna arasında kalan üstte hyoid kemiğe kadar, altta innominat ven'e kadar uzanan alandır. Aynı yazarlar bu

disseksiyonun tedavi kadar evreleme açısından da önemli olduğunu belirtmektedirler (12,22). Gene aynı yazarlar postoperatif erken dönemde kalsitonin ameliyat öncesine göre anlamlı derecede düşmemişse hasta tekrar ameliyatta alınarak total tiroidektomi + santral boyun disseksiyonuna bir de arka boyun üçgeni disseksiyonu eklenmektedir (12,22). Bu konuda daha konservatif bir politikayı benimseyenler postoperatif erken dönemde calcitonin düzeyinin çoğu zaman yeterli bir cerrahi girişime rağmen her zaman azalmadığını gözlemişler ve eğer klinik-radyolojik olarak metastaz gösterilememişse hastalarını tekrar opere etmemişlerdir (9).

## MTC'DE HASTA TAKİBİ

MTC'li hastalarda sürekli ve düzenli takip hastalığın rekürrense eğiliminin fazla olması nedeniyle önemlidir. Üç-altı aylık dönemlerde hastalarda provoke edilmiş kalsitonin ölçülmelidir. Bir düşünceye göre postoperatif dönemde kalsitonin'in yükselmesi özellikle CEA yükselmesi ile birlikte ise rekürrens gelişmiştir ve çeşitli görüntüleme yöntemleri ile (CT, MRI, Ultrasonografi) lokalizasyon saptanmaya çalışılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri yeterince yardımcı olamıyorsa selektif ven kateterizasyonu yapılarak (Her iki jugularis internaya, sol innominat vene, bir hepatic vene ve bir periferik vene ayrı ayrı kateter yerleştirilerek) provoke edilmiş calcitonin tayini ile lokalizasyon yapılmaya çalışılır. Selektif ven kateterizasyonu yapıldıktan sonra kalsitonin ölçümü ile rekürrens lokalizasyonu yapıldıktan sonra calcitonin ölçümü ile rekürrens lokalizasyonu yapmak zahmetli ve pahalı bir yöntemdir. Alternatif olarak teknesyum 99m ile DMSA (Dimerkaptosüksinik asit) yardımıyla yapılan sintigrafilerde artık veya nüks MTC kitlelerinin saptanabildiği bildirilmiştir (1). Eğer herhangi bir yöntemle lokoregional rekürrens saptanırsa (buna mediastinum da dahil) operasyon endikasyonu vardır.

## PROGNOZ

MTC'de prognoz hastalığın fark edildiği evre ile çok yakından ilgilidir. Bu bağlamda aile taramaları sırasında C hücre hiperpalizisi döneminde farkedilen hastalarla, boyunda kitle ve palpabl lenfadenopati ile gelen hastaları ayırtmak gerekir. Beş yıllık global hayatta kalma oranı %50-90 arasında değişmektedir (4,5). On yıllık hayatta kalma en çok %80 civarındadır. Bu rakamlar yetersiz cerrahi tedavi ile ciddi şekilde küçülebilirler (23). Tablo 3'te evrelere göre hayatta kalma süreleri görülmektedir. Ölüm genellikle regional hastalık ve/veya uzak organ metastazlarından olmaktadır. Uzak organ metastazlarının varlığında bile hastalığın seyri relatif olarak yavaş olduğundan semptomları azaltmak amacıyla cerrahi olarak tümör kitlesinin azaltılması yoluna gidilebilir. Tablo 4'te prognozun kötü olacağını işaret eden risk faktörlerini görülmektedir. Bu tabloda yer alan parametreler arasında en önemlilerinin, tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazının varlığı ve uzak metastaz (diyarenin mevcut olması) olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Udelsman R, Ball D, Baylin SB, Wong CY, Osterman FA, Sostre S. Preoperative localisation of occult medullary carcinoma of the thyroid gland with single-photon emission tomography dimercaplosuccinic acid. *Surgery* 1993;114:1083-9.
2. Jensen MH, Davis RK, Derrick L. Thyroid cancer: A computer-assisted review of 5287 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:51-65.
3. Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of the thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* 1993;114:728-34.
4. Kaplan EL. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. *Principles of Surgery*. 6<sup>th</sup> ed. New York. McGraw Hill Inc 1994:1611-80.
5. Soybel DI, Wells SA. Medullary thyroid carcinoma. In: Cady B, Rossi RL, eds. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991. p.152-78.
6. Howe JR, Norton JA, Wells SA. Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: results of long-term follow-up. *Surgery* 1993;114:1070-7.
7. Gagel RF, Robinson MF, Donovan DT, Alford BR. Medullary thyroid carcinoma: recent progress. *Surgery* 1993;76:809-14.
8. Robins J (Moderatör). NIH Conference: Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med* 1991;115:133-47.
9. Ellenhorn JDI, Shah JP, Brennan MF. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1993;114:1078-82.
10. Bergholm U, Adami HO, Telenius-Berg M, Johansson H, Wilander E. Incidence of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma in Sweden 1959 through 1981. A nationwide study in 126 patients. *Acta Oncol* 1990;29:9-15.
11. Raue F, Spath-Röger M, Winter J, Benker G, Buhr P, Dorn R, et al. Register für das medulläre schilddrüsenkarzinom in der Bundesrepublik Deutschland. *Medizinische Klinik* 1990;83:113-6.
12. Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE. Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1993;114:1090-6.
13. Lamberts SW, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin in receptor imaging in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:185-8.
14. Peltier P, Curtet C, Chatal JF, Le Doussal JM, Daniel G, Aillet G, Gruaz-Guyon A, Barbet J, Delaage M. Radioimmunodetection of medullary thyroid cancer using a bispecific anti-CEA/anti-indium-DTPA antibody and an indium-111-labeled DTPA dimer. *J Nuc Med* 1993;34:1267-73.
15. Pacini F, Elisei R, Anelli S, Basolo F, Cola A, Pinchera A. Somatostatin in medullary thyroid cancer: in vitro and in vivo studies. *Cancer* 1989;63:1189-95.
16. Riddel DA, Lampe HB, Cramer H, Troster M. Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors. *J Otolaryngol* 1993;22:180-3.
17. Harah CH, Wilander E, Grimelius L, Bergholm U, Westermarck P, Falkmer S. Chromogranin A immunoreactivity compared with argyrophilia, calcitonin immunoreactivity,

- and amyloid as tumor markers in the histopathological diagnosis of medullary (C-cell) thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract* 1992;188:123-30.
18. Dizbay Sak S. Tiroid kanserlerinin immünohistokimyasal ve histokimyasal özellikleri üstüne bir çalışma: 128 olgunun değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı. Ankara 1991.
  19. Scherubi H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:21.
  20. Hoefnagel CA, Delpat CC, Valdes Olmos RA. Role of (131I) metaiodobenzylguanidin therapy in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Biol Med* 1991;35:334-6.
  21. Yang KP, Liang YF, Samaan NA. Intrinsic drug resistance in a human medullary thyroid carcinoma cell line: association with overexpression of mdrl gene and low proliferation fraction. *Anticancer Res* 1991;11:1065-8.
  22. Kallinowski F, Buhr HJ, Meybier H, Eberhard M, Herfath C. Medullary carcinoma of the thyroid-therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. *Surgery* 1993; 114:491-6.
  23. Gharib H, Mc Cohaney WM, Tiega RD, Bergstralh EH, Goellner JR, Grant CS, van Heerden JA, Sizemore GW. Medullary Thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992;67:934-40.