

## 미분화 갑상선암에서의 다병합 치료적 접근

경북대학교 의과대학 외과학교실

서종덕 · 황규하 · 정진향 · 박호용 · 이영하

### Multimodal Therapeutic Approach in Anaplastic Thyroid Cancer

Jong Duk Suh, M.D., Gyu Ha Hwang, M.D., Jin Hyang Jung, M.D., Ho Yong Park, M.D. and Young Ha Lee, M.D.

**Purpose:** Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a rare but highly aggressive neoplasm with a dismal prognosis. However, a few patients survive for a long time after treatment. We tried to identify prognostic factors of this disease and analyzed treatment outcomes in patients with ATC.

**Methods:** We reviewed the medical records of 15 patients diagnosed with ATC in our institution between 1988 and 2003. The survival was compared by the Kaplan-Meier log-rank test using SPSS program.

**Results:** The female-to-male ratio was 1.5 : 1 (9 women and 6 men), and the mean age at diagnosis was 63.9 years (range, 44~91). The mean tumor size was 6.3 cm (range, 4~10 cm). Extrathyroidal invasion was present in 12 cases and distant metastasis at diagnosis was present in 6 cases. Surgery was performed in 8 cases. Radiotherapy was used for 10 cases and chemotherapy for 5 cases. The mean overall survival time of the 15 patients was 237 days (range, 28~717 days). The 6~, 12~, 18~ and 24~ month survival rates were 33%, 26%, 13% and 0%. No association was found between survival and presenting symptoms, age, gender, tumor size, previous goiter history, extrathyroidal invasion, distant metastasis, surgery, radiotherapy or chemotherapy. A significantly better outcome was observed in patients received triple modality treatment (surgery, radiotherapy and chemotherapy) than in those received single or dual modality treatment ( $P=0.05$ ).

**Conclusion:** Although most patients with ATC had a poor prognosis, a multimodal approach including surgery, radiotherapy and chemotherapy, might improve survival. (Korean J Endocrine Surg 2005;5:75-80)

**Key Words:** Anaplastic thyroid carcinoma, Prognostic factors, Treatment modalities, Survival rate

**중심 단어:** 미분화 갑상선암, 예후인자, 치료방법, 생존율

Department of Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

### 서 론

미분화 갑상선암은 빈도는 낮지만 예후가 아주 좋지 않은 매우 공격적인 암으로 알려져 있다. 미분화 갑상선암의 유병율은 보고자나 지역에 따라 차이가 있으나 최근 연구 보고에 의하면 미국의 경우 전체 갑상선암의 2% 정도를 차지하며, (1,2) 국내에서는 1~3%에 해당하는 것으로 알려져 있다. 그러나 모든 갑상선암의 사망 원인 중 미분화 갑상선암이 차지하는 비율은 14~39%로 빈도에 비해 매우 높다. (1) 대부분 단시간에 빠르게 자라나는 경부 종괴를 주 증상으로 내원하는 경우가 많으며, 종종 통증이나 호흡곤란 혹은 연하곤란 등이 동반되기도 한다. (3,4) 미분화 갑상선암은 아주 빠른 진행경과를 보여, 발견 당시에 이미 주위 조직 침범이나 원격전이를 동반한 경우가 많아 외과적 치료가 힘든 경우가 대부분이며, 항암화학요법이나 방사선치료 등 다른 치료방법에도 잘 반응하지 않아 평균 생존율이 약 3~7개월 정도에 불과한 것으로 알려져 있다. (5,6) 비록 일부에서 수술적 치료, 방사선 치료, 항암화학요법 등의 다병합요법에 의한 생존율 향상을 보고하고 있지만, 아직까지 확실히 정립된 치료법은 없는 실정이다. (7-9)

이에 본 저자들은 최근 16년간 경험한 미분화 갑상선암 15예의 임상적 특징과 치료결과 등을 토대로 미분화 갑상선암의 예후 인자나 수술적 치료와 다병합요법을 포함한 다양한 치료방법이 생존율에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

### 방 법

1988년 9월부터 2003년 12월까지 경북대학교병원 외과에서 갑상선암으로 치료받은 1,986예 중 세침흡인검사 혹은

책임저자 : 정진향, 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50번지  
☎ 700-721, 경북대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510  
E-mail: mong0101@dreamwiz.com  
게제승인일 : 2005년 11월 30일

수술적 조직생검을 통해 미분화 갑상선암으로 진단 받은 18예(0.91%)의 환자를 대상으로 하여 임상양상, 종양의 크기, 이전 갑상선 질환 동반 유무, 진단 당시 병변의 진행 정도, 원격전이 유무, 치료방법에 대한 후향적 분석을 시행하였다. 술 후 조직검사에서 부분적인 미분화 갑상선암의 소견을 보이는 1예와, 후향적 분석에서 자료가 불충분한 2예는 분석에서 제외하였다.

치료방법에 있어서는 수술적 치료를 받은 경우 수술의 범위(완전절제 또는 불완전절제)와 방사선 치료의 경우 조사량 및 기간, 항암화학요법을 받은 경우 약제의 종류 및 기간에 대해서 조사하였으며, 이를 통해 치료방법 및 다병합요법 등이 생존율에 미치는 영향에 대해 분석하였다. 추적관찰은 모든 예에서 내원 당일부터 사망한 시기까지 이루어졌으며 생존 기간 분석은 Kaplan-Meier test와 Log-Rank test를 이용하였다. 통계분석은 SPSS 12.0 프로그램을 사용하였고, P-value가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

진단 시의 평균 연령은 63.9세(44~91세)였고, 남자가 6예, 여자가 9예로 성별비는 1 : 1.5였다. 미분화 갑상선암의 전형적인 임상 증상인 전경부 종괴는 모든 환자에서 나타났으며, 그 외의 증상으로 애성이 6예, 경부통증 4예, 연하곤란

3예, 호흡곤란이 2예에서 관찰되었다. 이러한 증상들의 발현유무는 생존기간에 영향을 미치지는 않았다(Table 1).

미분화 갑상선암 진단 이전에 다른 갑상선 질환의 병력이 있었던 경우는 모두 5예로, 갑상선 결절 3예(20%), 갑상선기능항진증 1예, 분화 갑상선암으로 수술한 경우가 1예 있었다. 내원 당시까지의 평균 병력기간은 1.83개월(3일~4개월)이었으며, 종양의 평균크기는 6.3 cm (4~10 cm)이었다. 주변 림프절 전이는 8예에서, 주변 장기로의 침습소견은 12예에서 확인되었다. 진단 당시 원격전이가 있었던 경우는 6예로 폐전이 3예, 종격동 전이 2예, 폐와 종격동 전이가 동반된 경우가 1예였다(Table 2). 병리조직학적 형태는 거대세포(giant cell)형이 6예로 가장 많았으며, 방추세포(spindle cell)형이 2예, 소세포(small cell)형이 1예, 유편평상피세포(squamoid cell)형이 1예였고, 나머지 5예는 정확한 세포형태의 구분이 어려웠다.

전체 15예 중 수술은 8예(53%)에서 시행되었으며, 이 중 근치적 수술이 가능했던 경우는 3명(20%)에 불과하였고, 나머지 5예에서는 증상 완화나 종괴 축소의 목적으로 수술이 이루어졌다. 수술만 시행 받은 1예를 제외하고는 모두 수술 후 다른 치료를 병행하였다. 수술 후 방사선치료를 시행한 경우는 4예였고 수술 후 방사선치료와 항암화학치료

Table 1. Presenting symptoms and mean survival

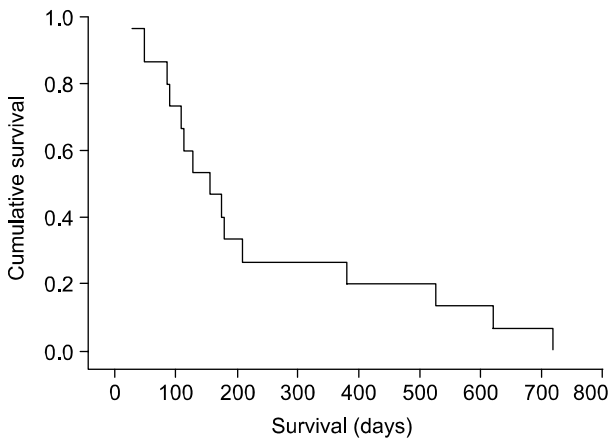
Presenting symptoms	No. of patients	Mean survival (days)	P value (Log-rank test)
Mass			NA
Yes	15	237	
No	0		
Pain			0.425
Yes	4	284	
No	11	220	
Dyspnea			0.300
Yes	2	273	
No	13	216	
Dysphagia			0.654
Yes	3	199	
No	12	247	
Hoarseness			0.163
Yes	6	158	
No	9	290	
Symptoms duration			0.211
≤ 1 month	7	190	
> 1 month	8	278	

Table 2. Clinical characteristics and possible prognostic factors for survival patients

Presenting symptoms	No. of patients	Mean survival (days)	P value (Log-rank test)
Age			0.283
< 60	6	306	
≥ 60	9	191	
Gender			0.923
Male	6	226	
Female	9	245	
Previous goiter			0.928
Present	3	171	
Absent	12	254	
Tumor size			0.679
≤ 5 cm	3	226	
> 5 cm	12	245	
Lymph node enlargement			0.785
Present	8	216	
Absent	6	276	
Extrathyroidal invasion			0.182
Present	13	185	
Absent	2	574	
Distant metastasis			0.383
Present	6	183	
Absent	9	273	

**Table 3.** Treatment of anaplastic thyroid cancer and outcome

Treatment	No. of patients	Mean survival (days)	P value (Log-rank test)
Operation			0.712
Complete resection	3	305	
Incomplete resection	5	238	
No resection	7	208	
Radiotherapy			0.520
Yes	9	249	
No	6	219	
Chemotherapy			0.282
Yes	5	327	
No	10	192	

**Fig. 1.** Overall cumulative survival of 15 patients with anaplastic thyroid carcinoma.

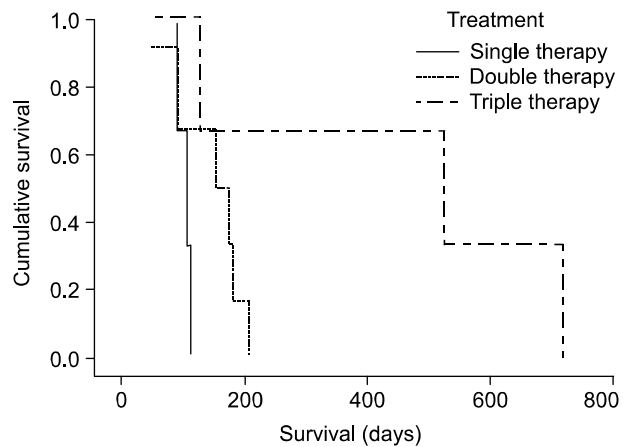
를 시행한 경우는 3예였다. 수술을 받지 않은 7예의 환자 중 방사선치료만 시행한 경우가 1예, 항암화학치료만 시행한 경우가 1예, 방사선치료와 항암화학요법을 병행한 경우가 2예였으며, 나머지 3예에서는 보존적 치료만 시행하였다. 방사선치료는 모두 10예에서 시행되었으며, 평균 총 5375 cGy를 조사하였다. 항암화학치료는 5예의 환자에게 시행되었으며, 약제는 Doxorubicin (1예), Epirubicin (2예), Epirubicin과 Paclitaxel 병용(1예), Epirubicin과 Cisplatin 병용(1예)을 사용하였다.

분석에 포함된 미분화 갑상선암 15예는 모두 사망하였으나, 부분적인 미분화 갑상선암의 소견을 보여 분석에서 제외되었던 1예는 현재까지 생존해 있다. 이 환자는 갑상선유두암 진단 하에 2001년 6월 갑상선 전절제술(완전절제)을 받았으며, 수술 후 병리조직검사 결과 부분적인 미분화 암의 소견을 보여 보조요법으로 Epirubicin을 사용한 항암화학치료와 총 선량 50 Gy의 방사선치료를 받았던 예로 현재

**Table 4.** Treatment modality of patients with anaplastic thyroid cancer and outcome

Treatment	No. of patients	Mean survival (days)	P value (Log-rank test)
Treatment modality			0.05
Single therapy*	3	103	
Double therapy <sup>†</sup>	6	142	
Triple therapy <sup>‡</sup>	3	456	

\*operation only (n=1), chemotherapy only (n=1), radiotherapy only (n=1); <sup>†</sup> operation & radiotherapy (n=4), radiotherapy & chemotherapy (n=2); <sup>‡</sup> operation, radiotherapy & chemotherapy (n=3).

**Fig. 2.** Cumulative survival rates of patients with anaplastic thyroid carcinoma according to the treatment modalities. Survival is improved after three types of treatment (operation, radiotherapy and chemotherapy)(P=.05).

까지 재발 없이 생존해 있다.

미분화 갑상선암 환자의 평균 생존기간은 237일(최소 28일, 최대 717일)이었으며, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 누적 생존율은 각각 33%, 26%, 13%, 0%였다(Fig. 1). 예후 인자인 환자의 나이, 성별, 종양의 크기, 초기 증상, 이전 갑상선 질환의 병력, 림프절 전이, 갑상선 주위 조직으로의 침습, 원격전이 유무 등의 임상적 특성에 따른 생존기간의 차이는 없었다. 갑상선 주변조직 침습 유무에 따른 평균 생존기간은 185일과 574일로 많은 차이를 보였지만 통계적인 유의성은 없었다(P=0.182)(Table 2).

완전절제를 시행했던 경우, 불완전절제를 시행했던 경우, 수술이 시행되지 않았던 경우의 평균 생존기간이 305일, 238일, 208일로 완전절제가 이루어졌던 경우에서 생존기간이 증가함을 알 수 있었지만 통계적인 의미를 보이지는 않

았다( $P=0.712$ ). 항암화학치료 시행 유무나 방사선치료 시행 유무에 따른 평균 생존기간에 있어서도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

수술, 항암화학치료, 방사선치료 중 두 가지 이상의 다병합요법을 시행한 경우는 모두 9예였다. 수술과 방사선 치료를 동반하여 받았을 경우의 평균 생존기간은 288일로 그렇지 않은 경우의 198일에 비해 연장되는 경향이 있었지만, 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다. 치료를 받은 종류에 따라 한 가지 치료만 받은 경우, 두 가지 치료를 받은 경우, 세 가지 치료를 받은 경우로 나누어서 비교하였을 때, 각각의 평균 생존기간은 103일, 142일, 456일로 세 가지 치료를 모두 받은 경우에만 의미 있는 생존기간의 연장을 보였다( $P=0.05$ )(Table 4, Fig. 2).

하지만 치료 도중에도 질병의 진행이 계속되어 대다수의 환자에서 원격전이를 보였고, 국소재발률도 높은 것으로 나타났다. 초기 진단 당시의 원격전이율은 40%였지만, 최종적인 원격전이율은 73%였고 국소재발률도 33%였다. 사망원인은 기도폐쇄에 따른 호흡부전이 5예, 호흡부전과 동반된 폐렴이 1예였고, 나머지 9예는 원인을 확인할 수 없었다.

## 고 찰

미분화 갑상선암은 그 빈도가 백만 명당 1~2명 정도로 아주 낮지만, 진행 속도가 빠르고 매우 공격적인 암으로, 고 연령대에서 호발하며 여성에서 빈도가 조금 더 높은 것으로 알려져 있다. 미분화 갑상선암의 예후는 아주 좋지 않아, 생존기간이 1년을 넘지 못하는 경우가 대부분이다. 본 연구에서도 평균 생존기간이 237일로 8개월을 넘지 못하는 것으로 나타났다.

병인에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만, 유력한 주장 중의 하나는 기존의 갑상선 질환으로부터 역분화나 미분화 전환에 의한 발생 가능성이다.(10,11) 한 연구 보고에 의하면 미분화 갑상선암 환자들 중 20%에서 과거에 갑상선 결절을 가지고 있었고, 분화된 갑상선암의 병력이 있거나 발견 당시 동시에 가지고 있는 경우가 23% 정도를 차지한다고 하였다.(6) 분화된 갑상선암과 동시에 존재하는 경우, 즉 일부의 병변에서만 미분화 갑상선암이 나타나는 경우가 미분화 갑상선암이 전체 병변을 차지하는 경우보다 예후가 좋다는 보고도 있다.(12) 본 연구에서도 5예 중 3예에서 과거의 갑상선 결절의 병력이 있었으며, 1예에서는 갑상선 유두암으로 치료받은 병력이 있었다.

병리조직학적으로 미분화 갑상선암은 크게 세 가지로 나눌 수 있는데, 거대세포(giant cell)형, 방추세포(spindle cell)형과 소세포(small cell)형이 그것이다. 하지만 이 세 가지 형태는 거의 동일한 임상양상을 보여, 예후적인 차이는 없다고 알려져 있다.(2,13)

미분화 갑상선암의 경우 환자군의 수가 적고 장기생존율도 낮아 정확한 예후인자를 밝히는 것이 매우 어렵다. Kebebew 등(14)은 516명의 미분화 갑상선암 환자들을 대상으로 시행한 연구에서 진단 당시 60세 미만의 나이, 병변이 갑상선내에 국한된 경우, 수술적 절제와 방사선치료를 병합했을 경우 생존율이 향상됨을 보고하였다. 이 외에도 병변의 크기, 완전한 수술적 절제, 항암화학치료 등에 대해서도 많은 연구 결과들이 보고되고 있지만 서로 상반되는 결과들이 많아 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.(3,5-7,12) 본 연구에서는 나이, 성별, 초기 증상의 기간 및 종류, 이전 갑상선 질환의 병력, 병변의 범위, 치료방법 등에 따른 생존기간의 차이는 없었다.

미분화 갑상선암의 정확한 진단은 매우 중요하다. 특히 림프종(lymphoma)이나 여포세포암의 악성변화형(insular variants of follicular carcinoma) 등과의 감별이 반드시 필요한데, 이들의 경우에는 치유의 가능성이 상당히 높아 예후에 중대한 영향을 미치기 때문이다.(15) 미분화 갑상선암은 대부분 세침흡인검사로 진단이 가능하지만, 불확실한 경우에는 절개 생검 등이 필요할 수도 있다. 미분화 갑상선암 환자들은 대개가 진단 당시에 주변 조직으로의 침습소견을 보이고,(16) 이에 따른 기도폐쇄나 국소 혹은 원격전이에 의한 합병증에 의해 사망하므로, 치료를 계획함에 있어 병의 정확한 진행 정도를 파악하는 것이 무엇보다 중요하다고 할 수 있다. 이를 위해 경부와 흉부에 대한 초음파나 컴퓨터단층촬영이 필요하며 골 전이를 확인하기 위한 전신 골 스캔 등도 시행해야 한다.

미분화 갑상선암은 거의 모든 치료에 잘 반응하지 않으며 아직까지 확실히 정립된 치료 방법은 없는 실정이다. 다른 갑상선암과 마찬가지로 근치적인 절제술이 기본적인 치료 방법이지만 대부분의 경우 진단 당시 이미 주변 조직으로의 광범위한 침습이나 원격전이로 인해 근치적 절제가 어려운 경우가 많다. 본 연구에서도 완전절제가 가능했던 경우는 15예 중 3예(20%)에 불과했다. 완전절제가 불가능한 경우에는 기도 압박에 의한 호흡곤란 등의 증상을 호전시키기 위한 고식적인 수단으로 수술적 절제가 이루어지지만, 병의 진행이 심한 경우에는 이마저도 힘든 경우가 많다. 근치적 수술 여부가 생존 기간에 미치는 영향에 대해서는 아직도 많은 논란이 있다.(6,9,17) Haigh 등(5)은 33명의 미분화 갑상선암 환자들 중 8명의 환자에서 근치적 수술이 가능하였으며, 이들은 그렇지 않은 18명의 환자들에 비해 유의하게 생존기간이 향상(43개월 vs 3개월,  $P=0.0002$ )됨을 보고하였다. 하지만 Mayo clinic에서 발표한 50년간의 미분화 갑상선암 환자들에 대한 연구에서는,(6) 근치적 수술에도 불구하고 유의한 생존 기간의 연장을 확인할 수 없었다. 본 연구에서도 완전 절제에 따른 생존기간의 유의한 차이는 없었으나 완전 절제가 불가능했던 환자에 비해 생존 기간이 다소 연장되는 경향을 보였다(305일 vs 220일).

미분화 갑상선암에 있어 방사선치료의 효과에 대해서도 서로 상반되는 많은 연구들이 보고되고 있다.(6,8,9) Pierie 등(3)은 67명의 미분화 갑상선암 환자들을 대상으로 하여 45 Gy 이상의 방사선 조사를 받은 환자들에서 45 Gy 이하의 조사를 받은 환자들에 비해 유의한 생존기간의 연장을 보고하였고, Levendag 등(18)의 연구에서도 이와 같은 결과를 확인할 수 있었다. 하지만 Junor 등(19)의 연구에서는 80%의 방사선치료의 반응률에도 불구하고 생존기간의 연장을 관찰할 수 없었다. Simpson 등(20)은 이러한 전통적인 방사선치료 대신 방사선 감수성 증강 물질로 Doxorubicin을 사용한 고분할 방사선치료를 사용하기도 하였다. 이 후 다른 연구에서도 고분할 방사선 치료를 포함한 다병합요법을 시행해 생존기간의 연장을 보고하고 있다.(8) Kim과 Leeper 등(21)은 Simpson의 방법을 변형하여 84%의 초기 완전 반응률과 68%의 2년 국소 재발 억제율 등을 보고하기도 하였다. 하지만 초기 반응률과 국소재발억제율의 증가에도 불구하고 평균 생존기간이 12개월에 불과해, 방사선치료의 한계를 보여주기도 하였다.

미분화 갑상선암의 경우 대부분의 환자들에서 원격전이가 발생하기 때문에 장기 생존을 위한 전신적인 항암화학치료가 필요하다. 하지만 아직까지 치명적인 병의 경과를 바꿀 수 있는 효과적인 항암화학약제가 없는 실정이다. 현재까지 가장 많이 사용되고 있는 약제는 Doxorubicin이며, 단독 사용보다는 Cisplatin 등의 약제와 병합하여 사용하거나 고분할 방사선치료와 병합하여 사용하고 있다.(9) 최근 Ain 등(22)은 2상 임상연구에서 미분화 갑상선암의 항암화학치료제로 Paclitaxel을 사용하여 반응을 보였을 경우 32주의 평균 생존기간을 보여, 그렇지 않은 경우의 7주에 비해 생존기간의 연장 효과를 보고하였다. Yeung 등(23)도 미분화 갑상선암의 혈관신생을 억제하는 mabumycin을 Paclitaxel과 병합 사용하면 세포자살의 빈도를 증가시킨다고 보고하였다. 이 외에도 gemcitabine이나 combrestatin A4 phosphate 등에 대한 연구들도 보고되어 있다.(24,25)

본 연구에서는 15예 중 9예의 환자에서 수술적 절제, 방사선치료, 항암화학치료 중 두 가지 이상의 치료 방법을 병합하여 시행하였다. 치료 방법 중 방사선치료나 항암화학치료를 의한 생존 기간의 연장은 통계학적 유의성을 보이지는 않았으나, 수술적 절제, 방사선치료, 항암화학치료 세 가지 모두를 시행한 경우에서 한 가지 혹은 두 가지의 치료를 받은 경우와 비교하여 유의한 생존기간의 연장을 볼 수 있었다. 미분화 갑상선암의 치료를 위한 다병합요법은 아직 그 효과에 대한 논란이 많은 실정이지만,(14,26) 지금처럼 확실한 치료법이 없는 상태에서는 적극적인 다병합요법을 시행하는 것이 유일한 방법이라 할 수 있겠다.

## 결 론

미분화 갑상선암은 매우 공격적이고 예후가 불량한 것으로 알려져 있어, 그 치료에 있어 어려움이 많은 실정이다. 현재까지 장기 생존에 영향을 미치는 인자에 대한 여러 보고들이 있으나 진단 초기에 가능한 한 최대한 암종을 제거하고 수술 후 방사선치료와 항암화학치료를 병합하여 치료한다면 생존 기간의 연장을 기대할 수 있다.

## REFERENCES

- 1) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
- 2) Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79:564-73.
- 3) Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, Faquin WC, Ott MJ. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:57-64.
- 4) Nillson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, Blomgren H, et al. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World J Surg* 1998;22:725-30.
- 5) Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001;91:2235-42.
- 6) McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130:1028-34.
- 7) 장향식, 윤종호, 정웅윤, 박정수. 미분화 갑상선암: 치료적 딜레마. *대한외과학회지* 2004;66:14-9.
- 8) Heron DE, Karimpour S, Grigsby PW. Anaplastic thyroid carcinoma: comparison of conventional radiotherapy and hyperfractionation chemotherapy in two groups. *Am J Clin Oncol* 2002;25:442-6.
- 9) Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Akerman M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002;86:1848-53.
- 10) Wiseman S, Loree T, Riguel N, Hicks W, Douglas W, Anderson G, et al. Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical, pathologic, and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. *Head Neck* 2003;25:662-70.
- 11) Hunt JL, Tometsko M, LiVolsi VA, Swalsky P, Finkelstein SD, Barnes EL. Molecular evidence of anaplastic transfor-

- mation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1559-64.
- 12) Pacheco-Ojeda LA, Martinez AL, Alvarez M. Anaplastic thyroid carcinoma in Ecuador: analysis of prognostic factors. *Int Surg* 2001;86:117-21.
  - 13) Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83:135-58.
  - 14) Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103:1330-5.
  - 15) Vini L, Harmer C. Management of thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:407-14.
  - 16) Buzzoni R, Catena L, Cortinovis D, Dognini G, Bajetta E. Integrated therapeutic strategies for anaplastic thyroid carcinoma. *Tumori* 2003;89:544-6.
  - 17) Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M, Fukunari N, Kubo A, et al. The important role of operation in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:245-8.
  - 18) Levendag PC, De Porre PM, Van Putten WL. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:125-8.
  - 19) Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:83-8.
  - 20) Simpson WJ. Anaplastic thyroid carcinoma: a new approach. *Can J Surg* 1980;23:25-7.
  - 21) Kim J, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60:2372-5.
  - 22) Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: Phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10:587-94.
  - 23) Yeung SC, Xu G, Pan J, Christgen M, Bamiagis A. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. *Cancer Res* 2000;60:65-6.
  - 24) Voigt W, Bulankin A, Muller T, Schoeber C, Grothy A, Hoang-Vu C, et al. Schedule-dependent antagonism of gemcitabine and cisplatin in human anaplastic thyroid cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2000;6:2087-93.
  - 25) Dziba JM, Marcinek R, Venkataraman G, Robinson JA, Ain KB. Combretastatin A4 phosphate has primary antineoplastic activity against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines and xenograft tumors. *Thyroid* 2002;12:1063-70.
  - 26) De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1137-43.