

미분화갑상선암의 치료

연세대학교 의과대학 외과학교실 강남세브란스병원 갑상선암센터

장항석

Anaplastic Thyroid Carcinoma - a Therapeutic Dilemma

Hang-Seok Chang

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Thyroid Cancer Center, Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is a rare type of malignancy of thyroid follicular cell origin. It is one of the most aggressive human cancers, and typically associated with a fatal prognosis. Most patients are presenting as locally advanced and systemically disseminated disease. A single mode of therapy, whether it is surgery, chemotherapy, or radiotherapy, fails to afford significantly favorable outcomes. While multimodality approaches may enhance the treatment response to a small degree, such implementations of these modalities are often impractical as many patients are of old age and are unable to tolerate the intensity of treatments. As in many other types of carcinomas, radical resection may be the mainstay of therapy for ATC, but surgery itself is seldom possible for this condition. Even with aggressive surgical therapy for those invasive ATCs, there is no evidence of decreased recurrence rates, while only the post-surgical morbidity rates increase. One chemotherapeutic agent that seems to demonstrate some effect against ATC is adriamycin, which is more effective when administered in combination, and is also known to act synergistically with radiotherapy. A commonly employed treatment modality is the combination therapy of adriamycin and cisplatin administration with hyperfractionated radiation therapy. Other chemotherapeutic agents proven to be effective are taxanes such as paclitaxel and docetaxel. Despite of disappointing result of conventional radiotherapy, however, hyperfractionated radiation therapy and combined chemotherapy has been suggested to improve survival rates by some institutions, while others disagree. The dismal results of conventional treatments for ATCs have stimulated the investigation for new therapeutic methods with improved outcome. There have been a number of trials of new materials or therapeutic methods. In recent studies, some trials were partially successful or promising *in vitro* or *in vivo*. The examples of these trials are; redifferentiation therapies, molecular targeted therapies, and some other miscellaneous methods. Although the observations may suggest that some of the methods may have a therapeutic effect on ATCs, or may act as an adjunct to other primary treatment modality, the efficacy and safety have not been ascertained yet in human trials, and further confirmation through in-depth studies are required.

Key Words: Anaplastic thyroid cancer, Multidisciplinary approach, Molecular targeted therapy

서론

미분화갑상선암은 가장 위험한 암종 하나로 비록 발병률이 낮지만 치명적인 암으로 알려졌다.^{1,2)} 발생 빈

도는 매우 낮으며, 전체 갑상선암의 약 2% 내외의 빈도를 보인다.^{2,3)} 임상적으로는 갑자기 자라는 목의 종괴를 주소로 하는 경우가 대부분이며, 주변의 조직으로 침습이 흔하기 때문에 애성, 호흡곤란, 연하곤란의 증상이 동반되는 경우가 많다.³⁻⁵⁾

Received October 4, 2012 / Accepted October 20, 2012

Correspondence: Hang-Seok Chang, MD, PhD, FACS, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Thyroid Cancer Center, Gangnam Severance Hospital, 211, Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: 82-2-2019-3376, Fax: 82-2-3462-5994, E-mail: surgchsc@yuhs.ac

Copyright © 2012, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

미분화갑상선암은 기존의 분화갑상선암이 있었던 경우에 발견되는 경우가 많고, 20-30%의 경우에는 분화갑상선암이 함께 공존하며, 이와 연관이 없이 발생하는 경우도 있다.^{4,6)}

진단 단계에서 이미 원격전이가 동반된 경우가 많고, 치료 과정 중에도 급격한 병의 진행을 보이기 때문에 대부분의 치료는 불가능하며, 특히 수술적인 치료는 증상 완화의 목적 외에는 적절하지 않다는 의견이 주를 이룬다.^{2,7-9)}

본 논문에서는 미분화암의 치료와 최신 지견에 대해 문헌고찰과 함께 논해보고자 한다.

임상양상과 진단

미분화암은 기존의 갑상선 종괴나 암을 가지고 있거나 연령층에서 발견될 가능성이 많으며, 짧은 기간 동안 폭발적인 증가를 하는 혹을 주소로 진단되는 경우가 많다.^{2-4,8)} 진단 단계에서부터 주변조직으로 침범이 확인되고, 주변의 연부조직뿐만 아니라 기도, 식도, 신경 등 광범위한 침범을 일으키므로 목의 불편감, 애성, 연하곤란, 호흡장애 등 증상을 나타낸다.⁸⁻¹⁰⁾ 대부분 종양의 크기는 3-20 cm 정도로 크게 자란 상태로 발견되며, 평균 8 cm 가량의 직경을 보인다.^{11,12)}

미분화암의 위험인자에 대해서는 여러 가지 보고가 있었으나, 일반적으로는 진단 당시 연령이 낮거나, 주변조직으로 침범이 없는 경우, 원격전이가 없고, 림프절전이가 없으며, 갑상선 외부로 침범해 나오지 않은 경우에 좋은 예후를 기대할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{3,4,7-11)} 그러나 이와는 반대로 어떠한 경우에도 좋은 예후를 기대하기 어렵다는 보고도 있다.^{1,2)}

진단은 특징적인 임상양상을 보이고 주변으로 침범하는 소견이 영상 진단으로 확인될 경우 세침흡입검사를 통해 확인할 수 있다.^{3,5,6)} 특징적인 세포병리학적 소견을 보일 경우 비교적 진단은 쉽게 얻을 수 있으나, 다른 분화도가 나쁜 림프종, 육종 등 high grade 암종과 감별이 중요하다.²⁾ 미분화암은 특징적인 세 가지 세포형을 나타내는데, 방추세포형(spindle cell type), 거대세포형(giant cell type), 평편세포양 형태(squamoid type)를 보인다.^{2,8,12)}

병기를 위한 진단으로는 경부초음파, 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상 등을 통해 국소적인 침범이나 주변 림프절 침범을 파악할 수 있으며, 원격전이를 알기 위해서는 폐 촬영, 컴퓨터단층촬영, 전신골주사(whole body bone scan), 양자방출단층촬영(positron emission

tomography, PET) 등이 도움이 된다.^{3,7)}

미분화암은 TNM staging system에 의하면 발견 당시부터 4기(stage IV)로 분류되고, 갑상선 피막 외부로 침범이 일어나지 않은 경우 림프절전이 여부에 상관없이 원격전이가 동반되지 않았다면 stage IVA로 분류된다. 피막 침범이 일어난 경우 원격전이가 없다면 stage IVB, 원격전이가 있다면 종양이나 림프절 병기와 상관없이 stage IVC로 분류된다.¹³⁾

분자생물학적 고찰

미분화갑상선암은 분자생물학적 변이와 염색체 변이 등을 포함하여 유전적으로 다양한 형태의 돌연변이 소견을 나타낸다.^{14,15)} 여러 연구에서 밝혀진 바와 같이 미분화암에서 빈번하게 발견되는 분자생물학적 변이와 신호전달체계(signaling pathway)의 변화는 미래 치료적인 효과를 얻기 위한 연구의 토대가 될 것으로 기대된다.

중요한 분자생물학적 변화로는, BRAF^{V600E} 돌연변이가 약 25% 내외에서 발견되고, RAS 돌연변이도 6-50%에서 발견되는 것은 미분화암이 BRAF 변이 갑상선 세포(유두상암) 혹은 RAS 변이 갑상선 세포(여포성암)로부터 발생한다는 가설을 뒷받침할 수 있는 결과라 하겠다.^{10,14,15)} 이 결과는 미분화암이 분화갑상선암과 동반되어 발견되며, 이 변화는 기존의 분화갑상선암에서 탈분화 과정(dedifferentiation)을 거쳐 발생한다는 가설의 증거가 될 수 있다.¹⁶⁾ 이때 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려진 것이 종양 억제인자인 p53의 돌연변이다. 미분화암의 40-70% 가량에서 p53의 돌연변이가 관찰되며, 분화갑상선암, 저분화갑상선암(poorly differentiated thyroid cancer), 미분화암에 이르면 발현이 높아지는 것을 보아 종양의 발생보다는 분화도에 영향을 미치는 것으로 받아들여지고 있다. RET/PTC 재배치(rearrangement)가 있는 경우 유두암이 발생하지만 p53의 기능이 결여된 경우(knock-out) 미분화도(anaplastic change)의 증가와 침습성향(invasiveness)이 증가하는 것으로 보아 이들 두 유전자 간의 상호 작용을 미분화암이 발생할 수 있다는 연구와,¹⁷⁾ 저분화암에서 RET/PTC 재배치의 발현이 높지 않은 결과를 바탕으로 이 가설에 상반되는 의견이 있다.¹⁸⁾

PI3K/Akt pathway는 갑상선 종양과 암의 발생에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있으며, 미분화암의 경우 높은 빈도의 이상 발현을 보인다.¹⁹⁾ 또한 PI3KCA의 돌연변이는 미분화암에서 12-23% 가량에서

관찰되고 copy gain은 38-61%에서 나타나는 등 Akt 활성화를 통해 미분화암의 발생에 기여하는 것으로 생각된다.¹⁹⁻²¹⁾

그 외 분자생물학적 관찰로는 PTEN 변이가 12% 정도에서 나타나고, 이로 인해 Akt pathway의 적절한 조절이 되지 않는 문제가 발생한다.²¹⁾ 또한 Wnt signaling pathway를 조절하는 종양 억제인자인 axin의 돌연변이 역시 미분화암의 발생에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며,²²⁾ Wnt signaling과 세포 간 유착(cell-cell adhesion), 기저막(basement membrane) 침범에 영향을 미치는 β -catenin의 변이는 미분화암의 공격적인 침범과 관련이 있다.²³⁾

이러한 분자생물학적 연구의 결과 미분화암의 발생과 연관된 정보를 확보할 수 있으며, 진단과 예후 및 이를 표적으로 한 새로운 분자생물학적 표적치료(molecular targeted therapy)가 가능하다.

예후인자

미분화암은 초기에 발견되어 병기가 낮은 경우, 예를 들어 종양의 크기 작고 갑상선 외부로 침범이 일어나지 않고 원격전이 없는 경우(stage IVA), 45세 미만의 젊은 연령층, 완벽한 수술적 절제가 가능한 경우 좋은 예후를 보이는 것으로 보고한 연구들이 있는가 하면, 어떠한 경우에도 좋은 예후를 보이지 않는다는 실망스러운 연구가 대부분으로 아주 초기를 제외하고는 거의 예후가 불량한 것으로 잘 알려져 있다.^{2,3,7,12)}

미분화암의 치료

미분화암은 매우 드문 질환이며 치료 도중에도 병이 진행되고 사망에 이르는 등 예후가 좋지 않기 때문에 대규모의 연구 결과도 없고 예후를 알 수 있을 만한 근거도 희박한 편이다. 현재까지 확실한 증거중심의 치료지침(evidence-based treatment guideline)은 확립된 바가 없고 단편적인 연구결과에 의존하는 수밖에 없다.^{2,10)}

단일요법(single mode therapy)의 경우에는 수술이나 항암화학요법, 혹은 방사선요법 모두 치료효과를 내기에는 부적합한 것으로 밝혀졌고, 다병합요법(multi-mode therapy)은 어느 정도 생존율 향상과 생존기간 연장의 효과가 있는 것으로 알려졌다. 그러나 이러한 다병합요법은 실제로 적용하기 어려움이 많은데, 환자들의 연령이 대부분 고연령층이고, 치료 중에도 전이가

일어나는 등 질환이 급속히 악화되기 때문에 치료의 강도를 이겨내기 힘든 이유 때문이다.²⁾

다른 암과 마찬가지로 미분화갑상선암의 치료에서도 완벽한 수술적 절제가 가장 중요하며, 가능한 경우 치료의 효과도 높일 수 있고, 생존율 향상도 기대할 수 있다. 그러나 수술이 대부분의 경우에 적합하지 않은데, 미분화암의 경우 발견 당시부터 경부나 흉부의 중요기관과 혈관 등으로 침범이 일어난 경우가 대부분이며, 원격전이도 많은 수에서 동반되어 수술 자체가 불가능한 경우가 많기 때문이다.^{1-3,11,24)} 아주 작은 미분화암에서 완벽한 수술적 절제가 가능한 경우 향상된 생존율을 보였다는 보고들이 있는가 하면,²⁵⁻²⁷⁾ 어떠한 수술적 치료를 해도 생존율은 차이가 없다는 의견도 있다.^{2,28,29)} 특히 기도나 식도, 인후 등으로 침범이 일어난 경우에는 적극적인 수술적 치료로 이들 기관을 절제하는 수술은 부작용의 발생만 높이고 삶의 질을 저하시킬 뿐 생존기간 연장에는 도움이 되지 않으므로 반대하는 의견이 주를 이룬다.^{1-3,25-29)}

항암화학요법제 치료는 거의 대부분 효과가 없는 것으로 알려져 있으며 특정 약물 한 가지로 치료효과를 높일 수 있는 가능성은 매우 희박하다. 이는 미분화갑상선암 세포주에서 multidrug resistance-associated protein과 multiple drug resistance (MDR) mRNA, P-glycoprotein이 과발현하는 것을 관찰함으로써 증명되었다.³⁰⁻³²⁾ Doxorubicin은 가장 많이 사용되는 약제로서 특히 방사선치료와 함께 사용할 때 방사선치료의 효과를 상승시키는(radiosensitizer) 역할을 하는 것으로 알려져 있으나 이와는 반대로 그 효능에 의문을 제기하는 보고들도 많은 실정이다.^{2,25,33,34)} Taxane 계통의 약제들(paclitaxel, docetaxel) 역시 미분화암에서 가능성 있는 약제로 인정되고 있으며, 실제로도 생존기간 향상에 도움이 되는 것으로 보고되었다. 특히 방사선치료와 병합하였을 때 효과적이라고 알려졌지만, 아직 생존율을 획기적으로 연장시켰다는 보고는 없다.^{30,35,36)}

방사선치료는 수술이 불가능한 경우나 국소적으로 통증이 심한 경우 완화치료(palliative treatment)의 목적으로 사용된다. 그러나 방사선치료 단독으로는 거의 효과를 기대할 수 없고 항암화학요법과 병합이 더욱 효과적이며, 완벽한 수술적 절제가 가능할 경우 다병합요법의 효과는 더욱 증가될 수 있다.²⁾ 그러나 이러한 경우에도 생존율 향상에는 도움이 되지 못하고, 원격전이에 대한 치료효과는 없는 것으로 알려졌다.³⁷⁾ Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)는 주변조직의 손상을 최소화하고 종양에 높은 에너지를 전달할

수 있는 방법으로 병합요법으로 사용했을 때 더욱 효과적일 것으로 알려져 있으며, 전통적인 과분할요법(hyperfractionated radiational therapy)의 방법에 도입을 해도 적은 손상으로 치료를 할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{37,38)}

이러한 단일요법은 거의 효과를 기대하기 힘들지만, 다병합요법은 좀 더 효과적이며, 잘 선택된 증례에서는 생존을 연장까지도 기대할 수 있는 것으로 알려졌다.^{2,27)} 특히 초기에 발견되어 완벽한 수술적 절제가 가능할 경우 치료 효과가 높은 것으로 알려져 있는데, 최근의 여러 연구에서는 stage IVA의 경우는 적극적인 수술과 다병합치료를 통해 좋은 결과를 얻었으나 stage IVB와 IVC는 거의 차이가 없는 것으로 보고되었다.^{33,39,40)}

현재까지는 수술, 항암화학요법과 방사선치료를 포함한 다병합요법을 시행하여도 미분화암의 치료성적은 개선이 되지 않고 있으며, 이로 인하여 새로운 치료법의 필요성이 강조되고 있다.^{2,10)} 최근에는 미분화암에 대한 분자생물학적 연구가 활발히 진행되고 있으며, 이를 바탕으로 새로운 표적치료가 개발되고 있다. 현재 주목 받고 있는 분자생물학적 표적은 세포 내 신호 전달 체계 이상을 초래하는 물질들인데, 대표적인 것으로는 BRAF 돌연변이, RAS-RAF-MAPK pathway의 활성화, p53 돌연변이, tyrosine kinase 수용체 발현 증가(EGF, VEGF, PGF receptors) 등이 있다.^{10,41)} 현재까지 효과가 기대되는 약제로는 EGFR과 VEGF의 단일클론 항체(monoclonal antibody)인 cetuximab과 bevacizumab가 있는데 이들은 종양의 성장과 혈관생성(angiogenesis)을 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있으며, 기존의 항암제인 doxorubicin, irinotecan 등과 병용하였을 때 더욱 효과가 증가하는 것으로 보고되었다.^{42,43)} 또한 EGFR과 VEGF를 동시에 통제할 수 있는 dual kinase inhibitor인 AEE788 역시 기대가 되는 약물로 미분화암 세포주에서 6-8배 강력한 억제 효과를 보였으며, 단독 사용 혹은 paclitaxel, cetuximab 등과 병용할 경우 더욱 효과적인 것으로 보고되었다.⁴⁴⁻⁴⁶⁾ 또한 BRAF와 VEGFR-2, PDGF-beta kinase의 multikinase inhibitor인 sorafenib은 종양의 혈관 형성을 억제하고 혈관내막세포(endothelial cell)의 apoptosis를 조장하여 실험동물에서 종양 성장을 억제하고 생존기간을 연장하는 효과를 보였다.⁴⁷⁾

그 외 NIS (sodium-iodide symporter)의 기능을 복원하여 방사성요오드 치료의 효과를 높이기 위한 여러 연구가 진행되고 있지만 아직 임상에서 활용할 수 있

는 단계에는 이르지 못하였다. 또한 과거 탈분화 과정에서 소실되거나 저하된 미분화암 세포의 요오드섭취능을 복원하기 위한 여러 가지 약물에 대한 연구가 이루어졌는데, 이들 중 valproic acid, retinoids 등의 약물에 의한 성과가 보고된 바 있으나 현재는 회의적인 의견이 대부분이다.^{2,10)}

결론

미분화갑상선암은 드물지만 치명적인 암으로서 현재까지 어떠한 치료방법을 동원하더라도 예후는 불량하다. 아주 초기에 발견된 경우 적극적인 수술과 추가 치료를 포함한 다병합요법이 도움이 되는 경우도 있지만 아직 뚜렷한 치료방침이 정해지기는 어려운 상황이다. 향후 분자생물학적 연구를 통해 미분화암의 생성과 진행의 지식을 축적한다면 새로운 치료법을 발견할 가능성이 있으며, 이를 위해서는 대규모의 임상적 결과와 증거를 확보하는 것이 중요하다.

중심 단어: 미분화갑상선암, 다병합요법, 분자생물학적 표적치료.

References

- 1) Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. *Semin Surg Oncol* 1999;16(1):64-9.
- 2) Chang HS, Nam KH, Chung WY, Park CS. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic dilemma. *Yonsei Med J* 2005; 46(6):759-64.
- 3) Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):453-64.
- 4) 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 End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79(3):564-73.
- 5) Us-Krasovec M, Golouh R, Auersperg M, Besic N, Ruparcic-Oblak L. Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1996;40(5):953-8.
- 6) Rivera M, Sang C, Gerhard R, Ghossein R, Lin O. Anaplastic thyroid carcinoma: morphologic findings and PAX-8 expression in cytology specimens. *Acta Cytol* 2010;54(5):668-72.
- 7) Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103(7):1330-5.
- 8) Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83(2):135-58.
- 9) Lang BH, Lo CY. Surgical options in undifferentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31(5):969-77.

- 10) Abate EG, Smallridge RC. *Managing anaplastic thyroid carcinoma. Expert Rev Endocrinol Metabol* 2011;6(6):793-809.
- 11) Tan RK, Finley RK 3rd, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL Jr, Shedd DP. *Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. Head Neck* 1995;17(1):41-7; discussion 7-8.
- 12) Ain KB. *Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. Thyroid* 1998;8(8):715-26.
- 13) American Joint Cancer Committee. *AJCC Cancer Staging Manual. Chicago, IL, USA: AJCC; 2010.*
- 14) Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. *Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. Endocr Relat Cancer* 2009;16(1):17-44.
- 15) Catalano MG, Poli R, Pugliese M, Fortunati N, Boccuzzi G. *Emerging molecular therapies of advanced thyroid cancer. Mol Aspects Med* 2010;31(2):215-26.
- 16) Wiseman SM, Loree TR, Rigual NR, Hicks WL Jr, Douglas WG, Anderson GR, 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(8):662-70.
- 17) La Perle KM, Jhiang SM, Capen CC. *Loss of p53 promotes anaplasia and local invasion in ret/PTC1-induced thyroid carcinomas. Am J Pathol* 2000;157(2):671-7.
- 18) Santoro M, Papotti M, Chiappetta G, Garcia-Rostan G, Volante M, Johnson C, et al. *RET activation and clinicopathologic features in poorly differentiated thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):370-9.
- 19) O'Neill JP, Power D, Condrón C, Bouchier-Hayes D, Walsh M. *Anaplastic thyroid cancer, tumorigenesis and therapy. Ir J Med Sci* 2010;179(1):9-15.
- 20) Santarpia L, El-Naggar AK, Cote GJ, Myers JN, Sherman SI. *Phosphatidylinositol 3-kinase/akt and ras/raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):278-84.
- 21) Xing M. *Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. Thyroid* 2010;20(7):697-706.
- 22) Kurihara T, Ikeda S, Ishizaki Y, Fujimori M, Tokumoto N, Hirata Y, et al. *Immunohistochemical and sequencing analyses of the Wnt signaling components in Japanese anaplastic thyroid cancers. Thyroid* 2004;14(12):1020-9.
- 23) Garcia-Rostan G, Tallini G, Herrero A, D'Aquila TG, Carcangiu ML, Rimm DL. *Frequent mutation and nuclear localization of beta-catenin in anaplastic thyroid carcinoma. Cancer Res* 1999;59(8):1811-5.
- 24) Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. *Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. Cancer* 1990;66(2):321-30.
- 25) 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(12):2335-42.
- 26) Nilsson 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(7):725-30.
- 27) Wein RO, Weber RS. *Anaplastic thyroid carcinoma: palliation or treatment? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19(2):113-8.
- 28) Lu WT, Lin JD, Huang HS, Chao TC. *Does surgery improve the survival of patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma? Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(5):728-31.
- 29) Giuffrida D, Gharib H. *Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. Ann Oncol* 2000;11(9):1083-9.
- 30) Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Tronko MD, Yamashita S. *Effects of Paclitaxel and combination of the drug with radiation therapy in an in vivo model of anaplastic thyroid carcinoma. Exp Oncol* 2011;33(1):24-7.
- 31) Satake S, Sugawara I, Watanabe M, Takami H. *Lack of a point mutation of human DNA topoisomerase II in multidrug-resistant anaplastic thyroid carcinoma cell lines. Cancer Lett* 1997;116(1):33-9.
- 32) Sekiguchi M, Shiroko Y, Arai T, Kishino T, Sugawara I, Kusakabe T, et al. *Biological characteristics and chemosensitivity profile of four human anaplastic thyroid carcinoma cell lines. Biomed Pharmacother* 2001;55(8):466-74.
- 33) Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, Bontenbal M, Levendag PC. *Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma--treatment outcome in 75 patients. Radiother Oncol* 2009;92(1):100-4.
- 34) Pudney D, Lau H, Ruether JD, Falck V. *Clinical experience of the multimodality management of anaplastic thyroid cancer and literature review. Thyroid* 2007;17(12):1243-50.
- 35) 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(7):587-94.
- 36) Kawada K, Kitagawa K, Kamei S, Inada M, Mitsuma A, Sawaki M, et al. *The feasibility study of docetaxel in patients with anaplastic thyroid cancer. Jpn J Clin Oncol* 2010;40(6):596-9.
- 37) Tennvall J, Tallroth E, el Hassan A, Lundell G, Akerman M, Biorklund A, et al. *Anaplastic thyroid carcinoma. Doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. Acta Oncol* 1990;29(8):1025-8.
- 38) Wang Y, Tsang R, Asa S, Dickson B, Arenovich T, Brierley J. *Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. Cancer* 2006;107(8):1786-92.
- 39) Ito Y, Higashiyama T, Hirokawa M, Fukushima M, Inoue H, Yabuta T, et al. *Investigation of the validity of UICC stage grouping of anaplastic carcinoma of the thyroid. Asian J Surg* 2009;32(1):47-50.
- 40) Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, et al. *Optimal surgical procedure for locally curative surgery in patients with anaplastic thyroid carcinoma: importance of preoperative ultrasonography. Endocr J* 2010;57(9):763-9.
- 41) Kojic SL, Strugnell SS, Wiseman SM. *Anaplastic thyroid cancer: a comprehensive review of novel therapy. Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(3):387-402.
- 42) Prichard CN, Kim S, Yazici YD, Doan DD, Jasser SA, Mandal M, et al. *Concurrent cetuximab and bevacizumab*

- therapy in a murine orthotopic model of anaplastic thyroid carcinoma. Laryngoscope* 2007;117(4):674-9.
- 43) Kim S, Prichard CN, Younes MN, Yazici YD, Jasser SA, Bekele BN, *et al.* *Cetuximab and irinotecan interact synergistically to inhibit the growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice. Clin Cancer Res* 2006;12(2):600-7.
 - 44) Kim S, Schiff BA, Yigitbasi OG, Doan D, Jasser SA, Bekele BN, *et al.* *Targeted molecular therapy of anaplastic thyroid carcinoma with AEE788. Mol Cancer Ther* 2005;4(4):632-40.
 - 45) Hoffman SF, Guthrie TH Jr. *Cerebral cysticercosis. South Med J* 1975;68(1):105-8.
 - 46) Yokoi K, Thaker PH, Yazici S, Rebhun RR, Nam DH, He J, *et al.* *Dual inhibition of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation by AEE788 reduces growth and metastasis of human colon carcinoma in an orthotopic nude mouse model. Cancer Res* 2005;65(9):3716-25.
 - 47) Kim S, Yazici YD, Calzada G, Wang ZY, Younes MN, Jasser SA, *et al.* *Sorafenib inhibits the angiogenesis and growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice. Mol Cancer Ther* 2007;6(6):1785-92.