

미분화 갑상선암: 치료적 딜레마

연세대학교 의과대학 외과학교실

장항석 · 윤종호 · 정웅운 · 박정수

Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Therapeutic Dilemma

Hang-Seok Chang, M.D., Jong-Ho Yoon, M.D., Woung Youn Chung, M.D. and Cheong Soo Park, M.D.

Purpose: Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is one of the most malignant human neoplasm, with a grave prognosis. This study updates our experience with this unusual neoplasm with specific focus on the response to various treatment modalities.

Methods: Forty-seven patients with histologically proven ATC were enrolled (19 men, 28 women; mean age, 62.8 years). This group represented 1.5% of the 3,088 thyroid cancers treated between 1977 to 2002. The mean diameter of tumor was 8.8 cm (range, 2.0~20.0 cm), and 22 patients had distant metastasis (10 in the lung, 8 lung and bone, 1 brain, 1 mediastinum, and 2 lung and mediastinum). Extra-thyroidal extension was seen in 26 (89.7%) of the cases that underwent surgery. Treatment modalities adopted were classified into 5 groups. Group 1, biopsy only; group 2, biopsy and chemoradiotherapy; group 3, debulking only; group 4 debulking and chemoradiotherapy; and group 5, complete excision and chemoradiotherapy. Survival was calculated from the time of diagnosis, and comparisons of survival were done by log-rank analysis.

Results: The mean survival was 4.3 months (range, 1.0~21 months). The mean survival bases of treatment modalities were as follows: group 1 (n=10), 2.1 months (range 1.0~6.0); group 2 (n=8), 3.6 months (range, 2.0~7.0 months); group 3 (n=7), 3.0 months (range, 1.0~11.0 months); group 4 (n=14), 3.5 months (range, 2.0~9.0 months), group 5 (n=8), 9.4 months (range 5.0~21.0 months).

Conclusion: Even though a small improvement of survival in response was observed with complete excision and aggressive multimodality therapy, nearly all ATC remains ineffective to ongoing treatment modalities and continue to present a therapeutic dilemma. A more effective treatment regimen should be sought for improving the survival rate. (J Korean Surg Soc 2004;66:14-19)

Key Words: Anaplastic thyroid cancer, Treatment modalities, Treatment outcome

중심 단어: 미분화 갑상선암, 치료방법, 치료결과

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

미분화 갑상선암은 갑상선의 분화암들과는 달리 진행속도가 빠르고 매우 공격적인 암으로서 예후가 가장 나쁜 암종들 중 대표적인 것으로 알려져 있다.(1) 그러나 이 질환은 다행스럽게도 빈도가 매우 낮으며, 최근 수 십년 동안 발생률이 꾸준히 감소하는 추세를 보이고 있다. 1997년의 한 조사에서 약 1.6%의 발생률을 나타내는 것으로 보고되었으며, 이러한 감소추세에 대해서 여러 가지 원인들이 거론되고 있으나 분명한 이유는 잘 알려지지 않고 있다.(2)

미분화 갑상선암은 60대 이후에 호발하며 여성에서 빈도가 높으나 다른 갑상선암에 비해 여성의 호발 정도가 심하지 않은 것으로 보고되고 있으며, 대부분의 경우에서 특징적으로 갑자기 발생되고 급격히 자라는 갑상선 종괴를 보이고, 이러한 종괴의 성장은 80% 이상에서 이전부터 존재하고 있던 악성 혹은 양성 갑상선 질환으로부터 시작된 것으로 알려져 있다.(3) 발견 당시에 매우 큰 종괴를 형성하고 있으며 이미 원격전이를 동반한 경우가 흔하여 외과적인 치료가 적합하지 않은 경우가 대부분이며, 조기에 발견될 경우에는 적극적인 치료의 대상으로 고려될 수도 있지만 완치는 거의 불가능한 것으로 알려져 있다.(4) 비록 이 질환에 대한 다병합요법의 필요성은 인정되고 있지만, 수술과 방사선요법, 항암요법의 적절한 조합이나 그 효과적에 대

책임저자 : 박정수, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5546, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysurg@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2003년 7월 7일, 게재승인일 : 2003년 10월 21일
이 논문은 The 26th Annual Congress of The Japanese College of Surgeons에서 구연발표된 것임.

해서는 잘 알려져 있지 않다.(5) 더구나 본 질환의 발생 빈도가 낮기 때문에 정확한 진단과 임상 경과, 치료에 대한 반응 및 치료 결과에 대한 종합적인 연구는 다른 암종에 비해 많지 않은 실정이다.

본 저자들은 최근 26년간 경험한 미분화 갑상선암 47예의 치료결과와 문제점 등을 후향적으로 분석하여 수술적 치료방법과 다병합요법을 포함한 다양한 치료법이 이 질환을 치료하는 데 도움이 되는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1977년 1월부터 2002년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 외과에서 갑상선암으로 치료를 받은 전체 3,088예 중 미분화 갑상선암 47예(1.5%)를 대상으로 하여 임상양상, 종양의 크기, 병변의 진행정도, 원격전이 여부, 병리학적 소견, 치료방법, 사망원인에 대한 후향적 분석을 시행하였으며, 복합적인 치료방법에 따른 치료성공에 대한 분석을 실시하였다.

미분화 갑상선암에 대한 치료방법으로는 진단 당시 수술이 가능했던 경우는 완전 절제를 비롯하여 종양의 크기를 줄이는 목적의 불완전 절제를 시행하였고, 수술이 불가능했던 경우는 조직생검을 시행하였다. 방사선치료는 보조요법 혹은 치료목적으로 34예에서 시행되었고 고식적 요법은 하루당 2 Gy의 용량을 조사하여 총 50~60 Gy를 조사하였으며, 고분할 방사선치료(hyperfractionated radiation therapy)는 Kim과 Leeper(6)의 방법으로 저용량의 adriamycin (10 mg/m² week)을 방사선치료 1시간 30분 전에 정맥주사하고 4~5시간 간격으로 1.6 Gy씩 하루에 2회를 조사하여 총 57.6 Gy를 조사하였다.

항암화학요법은 22예에서 다병합 요법의 한 가지로서 방사선치료와 동반하여 adriamycin을 주축으로 한 치료가 시행되었다. Adriamycin만을 사용했던 경우는 15예였고 기타 약제들(4-FU, Cisplatinum, Cyclophosphamide, Bleomycin, Mitomycin, Taxol, Retinoic acid)과 병용하였던 예는 7예였다.

환자군을 채택된 치료방법에 따라 각기 5군으로 세분하여 각 군 간의 치료성적을 비교하였다. 각 군의 성격은 조직생검만 시행하였던 경우를 제1군으로 분류하였고, 제2군은 조직생검 후 항암화학요법과 방사선 치료를 시행하였던 경우, 제3군은 불완전절제술 만을 시행한 경우, 제4군에서는 불완전절제 후 항암화학요법과 방사선조사를 시행한 경우, 제5군에서는 완전절제 후 방사선, 항암치료를 병행한 경우로 하였다(Table 1). 제2군의 환자들 중 항암화학요법과 방사선치료를 먼저 시행한 후 절제를 시행한 경우가 4예 있었으며, 분석에서는 2군에서 제외한 후 제3, 4, 5군에 각각 포함하여 분석을 시행하였다.

Table 1. Patient group by treatment modalities

Group	Treatment modalities
Inoperable (n=18)	
Group 1 (n=10)	Biopsy only
Group 2 (n=8)	Biopsy+CRT*
Operable (n=29)	
Group 3 (n=7)	Debulking only
Group 4 (n=14)	Debulking+CRT*
Group 5 (n=8)	Excision+CRT*

*CRT = combined chemo-radiation therapy.

결 과

진단 시의 평균 연령은 62.8세(19~84세)였고, 성별분포는 남자가 19예, 여자가 28예로 남녀 성별비는 1 : 1.5였다. 내원 당시 대부분 예(46예, 97.9%)에서 급격히 성장하는 전경부 종괴를 호소하였다. 16예(34.0%)는 기왕의 갑상선 종괴가 존재하였던 환자로서 최근에 갑자기 종괴가 성장하기 시작하였으며, 이들 중 2예는 유두상 갑상선암으로 수술을 받은 과거력이 있었다. 그 외의 증상으로는 호흡곤란, 애성, 연하장애, 체중감소, 목의 운동장애 등이 있었다. 과거부터 갑상선 종괴를 가지고 있던 기간을 제외한 병력기간은 평균 2.6개월(최단 15일, 최장 12개월)이었다. 내원 당시 종괴의 크기는 평균 직경 8.8 cm (최소 2 cm, 최대 20 cm)이었다. 질환이 경부에 국한되어있던 경우가 25예였고 원격전이가 처음부터 나타났던 경우가 22예였다. 특히 경부병소는 전예에서 갑상선을 넘어 림프절 전이와 주변장기로의 침습소견을 보였다. 원격전이는 폐 10예, 폐와 뼈에 동시전이가 있었던 경우가 8예였고, 폐와 종격동전이가 있었던 경우가 2예였으며, 뇌, 종격동 전이를 보인 경우가 각각 1예씩이었다. 병리조직학적 소견으로는 거대세포(giant cell)형이 13예로 가장 많았고, 방추세포(spindle cell)형이 10예, 거대세포와 방추세포의 혼합형이 7예였고 유표피형(epidermoid)이 1예였다. 나머지 16예에서는 정확한 세포형태의 구별이 어려웠다. 14예에서 다른 형태의 갑상선암을 동반하고 있었는데 6예는 유두상 암이었고, 6예는 여포상 암이었다. 1예에서는 유두상암과 여포상암이 동시에 존재하고 있었고, 유두상암과 유표피암이 동반된 경우가 1예였다.

전체 47예 중 18예(38.3%)에서는 조직생검만 시행하였고 어떠한 형태로든 수술이 가능했던 경우는 29예(61.7%)였다. 이 중 근치수술을 시행했던 경우는 8예(17.0%)에 불과하였으며 나머지 21예(44.7%)에서는 호흡곤란, 연하곤란 등 증상을 완화하고 화학요법이나 방사선요법을 용이하게 하기 위하여 여러 가지 형태의 갑상선절제술과 경부곽청술이 시

행되었다. 경부곽칭술은 7예(14.9%)에서 시행하였고 기관절제술이 필요했던 경우는 8예(17.0%)였다.

치료결과는 조직생검만 시행했던 제1군의 경우 진단일로부터 평균 2.1개월만에 사망하였으며, 제2군에서는 3.6개월, 제3군은 3.0개월, 제4군은 3.5개월, 제5군은 9.4개월의 평균 생존기간을 보였으며, 제1군과 비교하여 완전절제와 병합치료가 이루어졌던 제5군의 평균 생존기간이 긴 것으로 관찰되었으나. 통계학적인 유의성은 없었다(Table 2).

근치적 수술과 고분할 방사선치료, 항암요법을 동반했던 제5군의 8예는 평균 생존기간이 9.4개월이었다. 그러나 이들 중에서 오직 1예만이 21개월 동안 생존하였는데 이 증례는 종양의 크기가 8 cm이었으며 63세였고 근치적절제 후 고분할 방사선치료와 항암요법을 병행했던 경우였다. 나머지 6예에서는 최단 1개월에서 최장 7개월 동안 생존하여 평균 4.8개월의 생존기간을 보였다. 또 다른 장기생존 예는 11개월간 생존했던 58세 환자로 종양의 크기가 6.5 cm이었고 고식적인 종양절제수술 후 고분할 방사선치료와 항암화학요법을 실시하였다.

진단 이후 여러 가지 형태의 치료에도 불구하고 질병의

진행은 계속되어 종국에는 대다수의 환자에서 원격전이를 보였다. 폐가 주 전이 장소였으며 폐전이와 동반되어 뼈, 종격동전이라도 흔하게 관찰되었다(Table 3). 처음 진단 당시의 원격전이율은 46.8%였으나 최종적으로는 66.0%의 전이율을 보였다.

전체 환자의 진단 후 평균생존기간은 4.3개월(최단 1개월, 최장 21개월)이었고 사망원인으로는 국소진행에 의한 기도폐쇄와 전신전이가 동반된 경우가 32예로 가장 많았고 폐전이 11예, 원격전이 3예순으로 나타났다.

고찰

미분화암은 거의 모든 치료에 잘 반응하지 않으며, 극히 예후가 불량하여 대부분의 보고에서 진단된 지 수개월 내에 사망하는 것으로 알려졌다. 우연히 발견된 작은 크기의 종양은 좀더 나은 예후를 보이고 또 질환이 경부에 국한되어 있을 때는 원격전이를 동반한 경우보다 예후가 좋은 것으로 알려졌지만,(7,8) AJCC staging system의 분류와 같이 미분화암은 진단됨과 동시에 제4기암으로 분류되고,(9) 치료과정 중에도 원격전이를 보이며 사망하게 되는 등 치료 성적이 극히 불량하여 현재까지 이렇다할 예후인자의 규명은 이루어지지 않은 상태이다.(10,11) 수술적 치료나 항암화학요법, 방사선 치료 중 어느 한 가지 치료방법으로는 거의 치료효과를 얻을 수 없으며 이들 치료의 병합이 치료성적을 조금이라도 향상시키는 데 도움이 된다는 것은 잘 알려진 사실이지만 실제로는 시행이 불가능한 경우가 많은데, 이는 치료 중에도 종양이 급속히 성장하고 대부분 고령의 환자이므로 과중한 치료의 부담을 견디기 힘든 경우가 많기 때문이다.(12)

미분화 갑상선암에서도 다른 암종과 마찬가지로 근치적인 절제술이 기본적으로 요구되지만 대부분의 경우에는 진단 당시 이미 심한 국소침윤과 원격전이를 동반하고 있어 근치적 절제술이 불가능한 것으로 알려져 있다.(8,9) Venkatesh 등(13)은 최소 갑상선엽 절제술 이상의 수술이 약 75%에서 가능하였다고 보고한 반면, Tan 등(14)은 약 33%에서만 근치적 수술이 가능하였다고 보고하였다. 본 연구에서도 근치적 수술은 불과 8예(17.0%)에서만 가능하였으며 이는 대부분의 경우 발견 당시 이미 암이 진행되어 절제가 불가능하였기 때문이다.

수술범위가 생존기간 연장에 미치는 영향에 대해서는 상반된 보고들이 존재한다. 종양의 크기가 작고 근치적 수술이 가능하였던 경우에는 불완전 절제보다 생존기간 연장에 유리한 것으로 보고한 저자들도 있지만,(15-17) 대부분의 보고는 어떠한 형태의 수술을 시행하더라도 생존기간 연장에 효과적이지 못하다는 의견이 주류를 이룬다.(18,19) 따라서, 종양의 국소침윤을 제거하기 위해 후두절제술이나 기관절제술과 같이 생명장기(vital organ)를 제거하는 수술

Table 2. Outcomes by treatment modality

Group	Survival (months)		
	Mean	Media	Range
1 (n=10)	2.1	2.0	1.0~5.0
2 (n=8)	3.6	3.0	2.0~7.0
3 (n=7)	3.0	3.0	1.0~5.0
4 (n=14)	3.5	3.0	2.0~9.0
5 (n=8)	9.4	6.0	5.0~21.0
	4.3	3.0	1.0~21.0

No difference between each groups, P>0.05.

Table 3. Distant metastasis

Site	No. at initial examination (%)	No. of overall mets
Lung	10 (21.3)	12 (25.5)
Mediastinum	1 (2.1)	2 (4.3)
Brain	1 (2.1)	1 (2.1)
Lung+bone	8 (17.0)	9 (19.2)
Lung+mediastinum	2 (4.3)	6 (12.8)
Bone+mediastinum	0 (0)	1 (2.1)
Total (%)	19 (46.8)	31 (66.0)

은 권장되지 않는데 그 이유는 국소침윤이 심한 경우 적극적인 수술을 시행한다 해도 재발률이 더 감소한다는 증거가 없고 수술합병증만 높이는 결과를 초래하기 때문이다.(8)

본 연구에서도 비교적 조기에 발견되었고 종양의 적출이 가능했던 예에서 적극적인 절제술과 경부곽청술을 시행하였으나 그 결과는 만족스럽지 못하여, 장기 생존한 1예를 제외하면 생존기간에 있어 다른 환자들과 큰 차이를 나타내지 않았다. 또한 장기 생존자의 경우를 고려해 볼 때, 고식적인 수술만 시행하였지만 11개월간 장기 생존한 환자가 관찰되었고 이는 수술 범위는 예후에 영향을 미치지 못한다는 것을 시사하는 소견이라 하겠다.

현재까지 그런대로 효과가 있는 것으로 알려진 항암화학제는 adriamycin이며 단일 사용보다는 타 항암제와의 병합요법이 효과적이고, 방사선치료와 병용했을 때 상승작용이 있는 것으로 알려져 있다.(10) 최근 인정되고 있는 치료방법으로는 adriamycin과 cisplatin을 고분할 방사선치료와 병행하는 것이 있다. 유럽이나 미국에서는 수술적 절제 후 adriamycin과 고분할 방사선치료의 병합으로 국소치료율과 생존기간을 증진시킬 수 있다는 몇몇 보고들이 있으며,(6) Farnesio 등(10)은 항암요법을 실시한 후 갑상선절제가 가능했다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 처음 진단 당시 절제 불가능했던 암종이 약물의 종류에 상관없이 어떠한 항암화학요법을 시행한 후에도 절제가 가능해진 경우는 관찰되지 않았고 생존기간의 연장 또한 관찰할 수 없었다. 이러한 결과는 Schlumberger 등,(20) Tennvall 등(21)의 보고와 같이 항암화학요법과 방사선요법의 병행에도 불구하고 생존기간 연장에는 효과가 없었던 점 등과 같은 결과로서 항암화학요법의 수술 전, 후 치료로서의 역할은 매우 회의적이며 재검토되어야 할 것으로 생각된다.

미분화 갑상선암에 대한 방사선치료 효과는 대부분에서 만족스럽지 못한 것으로 알려져 있으며, 특히 고식적인 방사선치료만으로는 거의 효과가 없는 것으로 지적되고 있다.(19) Junor 등(22)은 91예의 환자에서 수술 후 방사선 조사를 시행하여 50예의 국소재발, 20예의 원격전이를 관찰하여 방사선치료의 한계성을 지적하였고 단지 환자의 증상을 완화하는 데에만 의의가 있는 것으로 보고하였다. 본 연구에서도 수술 후 보존적 방사선치료만을 추가했던 예에서는 생존기간의 연장을 관찰할 수 없었다.

전통적인 방사선 조사요법의 한계를 개선하기 위한 방법으로 Kim과 Leeper(6)는 고분할 방사선치료와 항암화학요법을 포함한 다병합요법을 시행하여 19예의 환자에서 84%의 관해율, 68%의 국소치료율을 보고하였다. 또한 다병합요법으로 생존기간 연장에 효과가 있다는 보고들도 있으나,(15,16) 대체로 치료효과에 대해 회의적이다.(12,22,23) 본 연구에서도 근치적 수술이 불가능했던 예에서 고분할 방사선치료와 화학요법을 동반 시행한 경우에는서도 평균

3.5개월의 생존기간을 보여 매우 실망스러운 결과를 보였고, 근치적 수술이 시행된 경우에도 고분할 방사선치료와 항암화학요법을 통해 좀더 나은 결과를 보였지만 통계학적 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과를 볼 때 화학요법을 포함한 고분할 방사선치료만으로 획기적인 치료효과를 얻기는 힘든 것으로 생각되며, 다만 근치적 절제가 이루어진 경우 보조요법으로 사용하여 약간의 도움을 얻을 가능성은 있으리라 생각되나 통계학적으로 입증되지 않은 결과이므로 어떠한 결론을 내리는 것은 타당하지 않다고 생각된다.

여러 연구에서 생존율에 대한 연구와 예후인자에 대한 분석을 통해 45세 이하의 젊은 연령과 질환이 경부에 국한된 경우, 갑상선 전절제술 등의 적극적인 수술과 방사선치료, 항암화학요법을 동반한 경우 생존기간을 연장시킬 수 있는 것으로 보고하였으며, 24개월 이상의 장기생존자에 대한 분석에서도 통계학적 의미를 가지지는 않지만 젊은 연령, 경부에 국한된 경우와 적극적인 치료를 받은 경우에 좀더 나은 예후를 보이는 경향이 있는 것으로 보고되어 있다. 그러나 본 연구 결과에 나타났듯이 각 치료군 간의 생존기간에 큰 차이를 보이지 않았으며, 또한 이들의 임상병리학적 특성과 치료방법을 고려할 때 이전의 보고들과는 달리 어떠한 치료방법을 도입한다 해도 생존율을 개선하기는 힘들다는 것을 알 수 있었다. 본 연구에서는 2명의 환자만이 11개월, 21개월의 장기 생존기간을 나타내었는데, 단지 2예의 장기생존 환자의 결과로 어떠한 결론을 도출하는 것은 무리가 있을 것으로 생각된다.

최근 주로 분화도가 낮거나 미분화 갑상선암에서 p53 유전자의 돌연변이가 관찰되는 것에 근거하여 p53의 돌연변이가 역분화(dedifferentiation)나 미분화 전환(anaplastic transformation)에 관여하는 것으로 생각되고 있으며,(24) 이러한 결과들은 p53 유전자의 기능을 회복시키는 방법을 이용하여 치료효과를 얻을 수 있음을 시사하는 소견이다. 또한, Zeiger 등(25)은 갑상선 여포세포에 adenovirus가 감염됨을 보고하여 전신전이가 발생한 말기 저분화 갑상선암이나 미분화 갑상선암에서 p53 유전자와 adenoviral vector를 이용한 유전자치료의 가능성을 보여 주었으며, Kitazono 등(26)은 gancyclovir에 대한 감수성을 증진시키는 suicide herpes simplex virus thymidine kinas (HSV-TK) 유전자를 이용하여 미분화 갑상선암 세포주에서 감염된 세포에 대한 독성이 강화됨을 보고하였다. 또한 Barzon 등(27)은 HSV-TK 유전자의 발현이 분화 갑상선암보다 미분화 갑상선암에서 더욱 높게 나타나는 것을 관찰하였으며, 동물실험에서 interleukin-2와 함께 사용할 경우 미분화 갑상선 암종이 효과적으로 치료, 소멸되었고 분화 갑상선암종도 80% 이상 크기가 줄어드는 것을 관찰하였다. 이러한 결과들은 현재까지 난치 상태로 남아있는 미분화 갑상선암의 치료에 대한 희망을 갖게 한다. 그러나 인간을 대상으로 하기에는 치료의 안정성에 대한 확인이 되지 않은 상태이므로 좀더 연구가 진행되어야

할 것으로 생각된다.

최근 retinoids를 이용한 재분화 요법(re-differentiation therapy)이 거론되고 있는데, 실험을 통해 미분화 갑상선암 조직이 재분화되거나 적어도 역분화 과정이 억제됨을 보고한 연구들이 있다.(28) 그러나 Simon 등(29)과 같이 제한적인 경우에 임상적으로 활용하여 주목할 만한 치료효과를 얻은 경우도 있지만, 반대로 치료효과에 대해 회의적인 결과를 보고한 경우도 있다.(30) 이러한 결과들은 다른 종양에서와 같이 retinoids가 미분화 갑상선암에서도 치료목적으로 혹은 주 치료방법에 보조적 요법으로 사용할 수도 있음을 시사하는 것이나, 유전자치료와 마찬가지로 아직은 그 효과를 확신하기 힘든 상황이다.

이상의 결과와 여러 문헌에서 나타난 바와 같이 어떠한 치료방법의 적용에도 불구하고 미분화 갑상선암의 치료성적은 매우 불량하여 현재로는 치료방법의 선택에 있어 딜레마에 빠져 있으며, 향후 새로운 연구를 통한 개발과 개선이 절실히 요구되는 시점에 있다 하겠다.

REFERENCES

- 1) Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. *Semin Oncol* 1999;16:64-9.
- 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) Us-Krasovec M, Golouh R, Auerperg M, Besic N, Ruparcic-Oblak L. Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Acta Cytologica* 1996;40:953-8.
- 4) Demeter JG, De Jong SA, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991; 110:956-63.
- 5) Tubiana E, Wallin G, Lowhagen T, Einhorn J. Multimodal treatment in anaplastic giant thyroid carcinoma. *Cancer* 1987;60: 1428-31.
- 6) Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60:2372-5.
- 7) Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factor and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2001;25:617-22.
- 8) Pacheco-Ojeda L, Martinez A, Alvarez M. Anaplastic thyroid carcinoma in Ecuador: analysis of prognostic factors. *Int Surg* 2001;86:117-21.
- 9) Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003; 15:78-83.
- 10) Farnebo L, Tash O, Wallin G. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid In: vanHeerden JA (ed), *Common problems in endocrine surgery*. London: Yearbook; 1989. p.33-4.
- 11) Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K, Takeda T, Maruyama

- H, Matsuzuka F, et al. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1996;18:36-41.
- 12) Haigh PI. Anaplastic thyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1:353-7.
- 13) Venkatesh YSS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Geopfert H, Sanaan NA. Anaplastic carcinoma of thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990;66:321-30.
- 14) Tan RK, Finley RK, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL, Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A 24 year experience. *Head and Neck* 1995;17:41-7.
- 15) Haigh PI, Ituarte PHG, 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: 2335-42.
- 16) 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;22:725-30.
- 17) Kim HY, Chung KW, Kim HW, Youn YK, Oh SK. Clinical analysis of anaplastic thyroid carcinoma. *J Kor Surg Soc* 2001; 61:142-7.
- 18) 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;118:728-31.
- 19) Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: Current diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2000;11:1083-9.
- 20) Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, Couette JE, Droz JP, Sarrazin D. Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1991;67:564-6.
- 21) Tennvall J, Lundell G, Hallquist A. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer* 1994;74:1348-54.
- 22) Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Euro J Surg Oncol* 1992;18:83-8.
- 23) Lo CY, Lam KY, Wan KY. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1999;177:337-9.
- 24) Kaga H, Lee JK, Vickery AL, Thor A, Gaz RD, Jameson JL. Ras oncogene mutation in benign and malignant thyroid neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;63:1170-3.
- 25) Zeiger MA, Takiyama Y, Bishop JO, Ellison AR, Saji M, Levine MA. Adenoviral infection of thyroid cells: a rationale for gene therapy for metastatic thyroid carcinoma. *Surgery* 1996; 120:921-5.
- 26) Kitazono M, Chuman Y, Kikou T, Fojo T. Construction of gene therapy vectors targeting thyroid cells: Enhancement of activity and specificity with histone deacetylase inhibitors and agents modulating the cyclic adenosine 3', 5'-Monophosphate pathway and demonstration of activity in follicular and anaplastic thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:834-40.

- 27) Barzon L, Bonaguro R, Castagliuolo I, Chilosi M, Franchin E, Vecchio CD, et al. Gene therapy of thyroid cancer via retrovirally-driven combined expression of human interleukin-2 and herpes simplex virus thymidine kinase. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:73-80.
- 28) Schmutzler C, Brtko J, Winzer R, Jakobs TC, Meissner-Weigl J, Simon D, et al. Functional retinoid and thyroid hormone receptors in human thyroid carcinoma cell lines and tissues. *Int J Cancer* 1998;76:368-76.
- 29) Simon D, Koehrl J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: Therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998;22:569-74.
- 30) Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, Bredow J, Kropp J, Frank WG. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer-does it hold its promise? *Eur J Endocrinol* 2003;148:395-402.
-