

## ARTICLE ORIGINAL

# CARCINOME ANAPLASIQUE DE LA THYROÏDE

A. LACHKHEM, A. CHORFA, T. BEN MAKHLOUF, K. KHAMMASSI, S. TOUATI, S. GRITLI

SERVICE DE CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE ORL ET CERVICO-FACIALE  
INSTITUT SALAH AZAÏEZ DE TUNIS.

## RESUME

**OBJECTIFS :** Le carcinome anaplasique de la thyroïde est une variété rare de cancers thyroïdiens et l'un des cancers les plus graves et le plus agressif. Il représente moins de 2 % des cancers thyroïdiens. Les résultats thérapeutiques sont décevants et l'évolution est souvent fatale en quelques mois.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective comprenant 12 cas de carcinome anaplasique de la glande thyroïde sur une période de 16 ans (1990-2005). Notre objectif est d'étudier les aspects cliniques et de discuter les modalités thérapeutiques de ce cancer.

**Résultats :** L'âge moyen de nos malades était de 68 ans avec des extrêmes allant de 51 à 79 ans, il s'agissait de 10 femmes et 2 hommes.

Les signes de compression locale étaient présents dans 10 cas et l'examen physique a objectivé un goitre multinodulaire chez 11 malades avec une taille moyenne de 7 cm. L'atteinte ganglionnaire était observée dans deux cas et les métastases à distance dans 7 cas. Deux malades ont eu une trachéotomie en urgence avec une biopsie thyroïdienne dans 5 cas, une thyroïdectomie totale dans 4 cas et une loboisthmectomie dans 3 cas. Le curage cervical bilatéral a été réalisé dans deux cas. La radiothérapie était indiquée dans un cas à visée palliative.

L'évolution était fatale chez tous les malades avec une survie inférieure à un an.

**Conclusion :** Le carcinome anaplasique est une tumeur très agressive, d'évolution rapide, de pronostic effroyable avec une survie ne dépassant qu'exceptionnellement un an. Malgré les multiples modalités thérapeutiques envisagées, ces gestes demeurent strictement palliatifs.

**Mots clés :** Cancer, thyroïde ; anaplasique ; chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie

## SUMMARY

**Objectives:** Thyroid anaplastic carcinoma is a rare variety of thyroid cancer and one of the most aggressive tumors known to affect humans. It accounts for less than 2% of thyroid cancers and it is often extremely malignant and rapidly fatal.

**Material and methods:** It is a retrospective study of 12 cases of thyroid anaplastic carcinoma hospitalized over one 16 years period (1990-2005)

Our aim is to study the clinical aspects and to discuss the therapeutic modalities of this cancer.

**Results:** The average age of our patients was of 68 years (51-79), there are 10 women and 2 men. The signs of local compression were present in 10 cases and the physical examination objectified a goiter among 11 patients with an average size of 7 cm. Lymph nodes were observed in two cases and metastases were noted among 7 patients. Two patients had a tracheotomy in urgency with thyroid biopsy in 5 cases, total thyroidectomy in 4 cases and partial thyroidectomy in 3 cases. Bilateral neck dissection was realized in two cases. The radiotherapy was palliative in one case. The survival was less than one year for all patients

**Conclusion:** Thyroid anaplastic carcinoma is a very aggressive tumor, the prognosis is very bad with a survival exceeding rarely a year. Despite multimodality approaches, it still carries a dismal prognosis.

**Keywords:** cancer, thyroid, anaplastic, chirurgie, radiotherapy, chemotherapy

## INTRODUCTION

Les cancers anaplasiques de la thyroïde sont des tumeurs malignes indifférenciées développées aux dépens du parenchyme thyroïdien. Ils sont rares, représentent moins de 2% des tumeurs malignes de la thyroïde. Dans 85% des cas, les patients ont plus de 60 ans au

moment du diagnostic, avec une prédominance féminine. Le taux de mortalité est de 90% et la médiane de survie est inférieure à 6 mois.

## PATIENTS ET METHODES

Notre étude est rétrospective s'étalant sur une période de



16 ans « 1990-2005 » rapportant douze observations de malades présentant un carcinome anaplasique de la thyroïde. Toutes les données ont été retirées du dossier médical.

L'objectif de notre étude est d'étudier les particularités cliniques et thérapeutiques du carcinome anaplasique de la thyroïde.

## RESULTATS

L'âge de nos malades variait de 51 à 79 ans, avec une moyenne de 68 ans.

Il s'agit de 2 hommes et 10 femmes.

Le délai moyen entre l'apparition des signes fonctionnels et la consultation était de 5 mois avec des extrêmes allant de 2 semaines à un an.

Le motif de consultation était l'apparition de signes de compression à type de dyspnée et de dysphagie dans 11 cas. Deux malades présentaient un goitre multinodulaire évoluant depuis plus de 15 ans. Il s'agissait d'une augmentation rapide de volume du goitre avec apparition d'un nodule de perméation dans un cas. Les 2 autres patients ont été adressés pour nodules thyroïdiens de découverte fortuite lors d'un examen systématique.

Tous nos patients étaient en euthyroïdie clinique. Une altération de l'état général était présente chez trois malades.

L'examen clinique cervical avait objectivé un goitre multinodulaire dans 11 cas. La taille de ce goitre était entre 5 cm et 14 cm avec une moyenne de 7 cm. La consistance était dure et fixe dans 5 cas avec une perméation cutanée cervicale antérieure dans un cas.

Dans les deux autres cas il s'agissait d'un nodule de 3 cm lobaire droit chez un patient et d'un petit goitre dont le plus gros nodule faisait 2,5 cm chez l'autre patient.

L'atteinte ganglionnaire était observée chez deux patients. Les ganglions intéressaient le secteur IIb de façon bilatérale dans un cas et unilatérale dans l'autre cas. Il s'agissait d'adénopathies dures, fixées de 8 cm pour la plus volumineuse

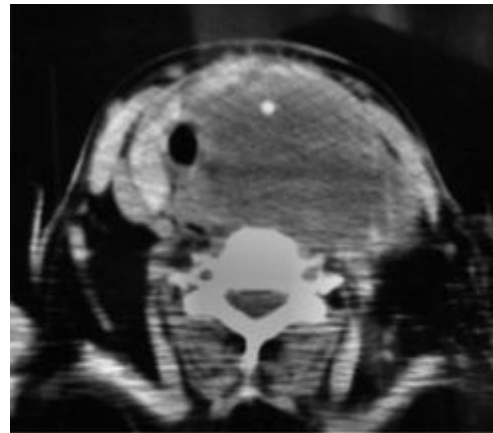
La laryngoscopie indirecte avait objectivé une paralysie récurrentielle unilatérale chez deux malades.

Le bilan hormonal thyroïdien comportant le dosage de la T4 et de la TSH pratiqué systématiquement était normal. L'échographie cervicale a été pratiquée chez tous les malades et avait montré un goitre multi nodulaire dans tous les cas. La présence de nodules calcifiés a été notée chez 2 malades, sans précision des signes de malignité dans les autres cas.

La scintigraphie thyroïdienne au technétium 99 pratiquée chez 3 patients a montré la présence de nodules hypofixants. La radiographie thoracique faite systématiquement chez tous nos patients a objectivé un aspect de lâcher de ballon métastatique dans 5 cas.

Une TDM cervico-thoracique a été réalisée dans un cas montrant le caractère plongeant avec un envahissement

du médiastin supérieur et une thrombose de la jugulaire interne.



**Fig.1 : TDM en coupe axiale : énorme masse tissulaire hétérogène compressive aux dépens de la loge thyroïdienne gauche.**

Le diagnostic a été retenu après l'examen anatomopathologique en extemporané dans 9 cas et dans 3 cas le résultat était attendre résultat après paraffine « ARAP » et confirmé après étude anatomopathologique définitif de la pièce opératoire. Nous avons réalisé une biopsie thyroïdienne dans 5 cas, une thyroïdectomie totale dans 4 cas avec curage médiastino-recurrentielle et cervical bilatéral dans 2cas, une loboisthmectomie dans 3cas. Le recours à la trachéotomie a été nécessaire dans deux cas.

Une radiothérapie externe a été indiquée chez une patiente, elle était à visée palliative.

L'évolution était fatale pour tous les patients dans un délai n'ayant pas dépassé un an.

## DISCUSSION

Les carcinomes anaplasiques représentent environ 2 % des cancers de la thyroïde et leur incidence annuelle est de l'ordre de deux par million d'habitants (1). Ils prédominent largement chez les sujets âgés, avec un pic d'incidence au cours de la septième décennie comme c'est le cas de notre série. La prédominance féminine est rapportée dans toutes les séries ainsi que dans notre étude (2). Les cancers anaplasiques ont une évolution brutale, rapide et un pouvoir métastatique important.

La majorité de ces cancers se révèle par la transformation rapide d'un goitre ancien : augmentation de volume, douleurs, compression trachéale, dysphonie, précédant souvent la dysphagie d'apparition progressive, l'envahissement cutané ou ganglionnaire, Un syndrome de Claude Bernard Horner et un syndrome cave supérieur sont également retrouvés (3).

Les signes généraux tels une altération de l'état général, un amaigrissement sont présents dans 40 à 50 % des cas



et signent d'emblée la gravité de la situation (5). Dans notre série, les signes de compression étaient notés chez 8 malades (dyspnée, dysphonie, dysphagie) avec altération de l'état général dans deux cas.

Le nodule thyroïdien isolé asymptomatique peut prendre l'aspect d'un vieux nodule quiescent ou d'apparition récente avec une éclosion anaplasique contemporaine du nodule thyroïdien.

Les métastases à distance sont observées dans 20 à 50% des cas. La localisation la plus fréquente est pulmonaire ensuite cérébrale puis osseuse (6). Dans notre série, nous avons trouvé une localisation métastatique pulmonaire dans 5 cas.

La présentation clinique correspond généralement à une masse cervicale indurée et douloureuse augmentant rapidement de volume, la fixité aux plans profonds et la présence d'adénopathies latéro-cervicales souvent confondues avec la tumeur. La taille est généralement supérieure à 6 cm, une moyenne de 7 cm a été trouvée dans notre étude.

En préopératoire, l'important volume tumoral et les troubles compressifs qu'il entraîne imposent avant tout examen, la pratique d'une trachéotomie de sauvetage avec biopsie thyroïdienne confirmant la nature anaplasique de la tumeur.

La radiographie cervicale de face et de profil permet d'évaluer l'importance du rétrécissement trachéal, sa déviation et la topographie d'un goitre plongeant.

L'échographie cervicale peut contribuer au diagnostic si la tumeur est hétérogène, mal limitée, d'échostructure mixte ou moins échogène que le parenchyme normal; elle détecte aussi les adénopathies (7). Dans notre série, l'échographie cervicale a été pratiquée chez tous les malades et a évoqué la malignité dans 2 cas en montrant des nodules hétérogènes comportant des calcifications.

La TDM, examen performant, identifie toute la sémiologie radiologique en faveur de la malignité, en particulier, l'extension ganglionnaire et aux structures tissulaires avoisinantes.

Dans les cancers anaplasiques, elle objective dans la plupart des cas, une lésion isodense ou légèrement hyperdense par rapport aux muscles du cou. L'injection de produit de contraste permet une bonne différenciation tumeur-nécrose, une meilleure détection de l'envahissement jugulo-carotidien et de l'extension médiastinale (7). Dans la majorité des cas, l'association de la scanographie et de la clinique suggère le diagnostic (7).

Dans notre série, la TDM a été pratiquée chez un malade où elle a identifié un envahissement du médiastin supérieur.

La scintigraphie au technétium 99 montre le plus souvent des nodules hypofixants.

Les dosages hormonaux et les marqueurs tumoraux n'ont d'intérêt que si l'on suspecte une dysthyroïdie en effet les cancers thyroïdiens étant euthyroïdiens à 97 % pour les

anaplasiques selon SPAY G. et coll. et SWANY VENKATESH et ORDONEZ N.G (3,4).

Les données de la cytologie sont rapides à obtenir, confirment souvent la malignité, ce qui constitue un argument diagnostique suffisant pour certaines équipes (8). La sensibilité de la cytologie atteint 90 % pour le diagnostic du cancer anaplasique (9). Même si elle est positive, elle ne dispense pas de la biopsie chirurgicale (10).

Macroscopiquement, la tumeur est infiltrante, invasive, remaniée par des zones hémorragiques et nécrotiques. Histologiquement, la tumeur est constituée par la prolifération de cellules fusiformes, polygonales ou géantes.

En immunohistochimie, la tumeur n'exprime plus guère la thyroglobuline ou les autres marqueurs de différenciation thyroïdienne (NIS, RTSH, TTF1). En revanche, la kératine est fréquemment présente, comme la protéine p53 ou les marqueurs de prolifération: Ki67, proliférative cell nuclear antigen (PCNA). La présence d'un contingent cellulaire différencié est habituelle dans les cancers anaplasiques, ce qui plaide en faveur de la transformation d'un cancer différencié. À l'inverse, le diagnostic de cancer anaplasique doit être retenu dès qu'un contingent de cellules indifférenciées est présent dans une tumeur papillaire ou vésiculaire (11).

L'approche thérapeutique consiste en une stratégie de multimodalité combinant chirurgie, radiothérapie externe cervicomédiastinale et chimiothérapie.

Le rôle de la chirurgie est controversé et dépend de l'évolution de la maladie. Il est bien connu que la chirurgie seule n'a pas le potentiel pour changer le cap de la maladie. Tout de même, quelques études suggèrent que dans un sous-groupe de patients dont la maladie est localisée, la résection complète sans sacrifier des structures vitales permet une survie plus prolongée. Dans leur série de 91 patients, Junor et Al (12) ont trouvé que les patients qui ont eu des thyroïdectomies totales ou partielles associées à une radiothérapie avaient une survie plus prolongée que les patients qui avaient bénéficié seulement d'une biopsie. Dans une autre série, Haigh et al (13) ont annoncé une durée médiane de survie améliorée de 43 mois chez des patients qui ont eu une résection potentiellement curative (suivie par chimiothérapie postopératoire et de radiothérapie), comparé à des patients avec une résection palliative qui ont eu une survie de 3 mois.

Selon les recommandations du réseau ONCOLOR 2002, le traitement du carcinome anaplasique de la thyroïde consiste en une résection chirurgicale complète chaque fois que possible avec un curage cervical bilatéral fonctionnel et médiastino-recurrentiel qui devrait être réalisé seulement dans le cadre de résection macroscopique complète.

La trachéotomie est faite chez des patients qui présentent une dyspnée et qui ne peuvent pas subir une résection locale.

La trachéotomie prophylactique est associée à une mor-



bidité immédiate significative, Hotling et al (14) ont trouvé que les patients qui ont eu une trachéotomie prophylactique avaient une durée de survie inférieure à 2 mois, comparé à des patients qui n'ont pas eu de trachéostomie et dont la survie était de 5 mois.

Nilsson et al (15) ont montré que le nombre de patients exigeant la trachéotomie a baissé radicalement pendant les quatre dernières décennies avec l'application appropriée de la radiothérapie. Dans leur dernière série de 26 patients, seulement une trachéotomie a été faite, suggérant ainsi que l'utilisation de la radiothérapie peut aider à éviter la trachéotomie.

La radiothérapie peut jouer un rôle complémentaire à la chirurgie.

Initialement elle a été principalement utilisée après la chirurgie pour réaliser le contrôle local.

Les protocoles Initiaux qui ont utilisé des doses < 30 Gy ont montré une période de survie plus courte que ceux avec des doses > 30 Gy. La plupart des données rétrospectives rapportent l'utilisation de la radiothérapie en postopératoire avec un schéma conventionnel utilisant entre 30 et 60 Gy [23]. Toutefois, une irradiation hyperfractionnée, accélérée administrant 1,25 à 1,6 Gy deux fois par jour pour un total de 40 à 46 Gy sur la région cervicale et le médiastin supérieur, avec éventuelle surimpression du volume tumoral, semble plus efficace.

Parce que plus de 50 % des patients présentent des métastases au moment du diagnostic, l'importance de la chimiothérapie dans le traitement du carcinome anaplasique de la thyroïde ne peut pas être minimisée. Cependant, les résultats avec la chimiothérapie ont été décevants. La chimiothérapie s'est développée de la monothérapie avec doxorubicine à la thérapie de combinaison (Cisplatine, Bléomycine, Melphalan, et Cetera) aux agents plus récents comme le Paclitaxel.

Dans une revue de la littérature, Ahuja et Ernst (24) ont trouvé un taux de réponse de la doxorubicine approximativement de 22.1 %. Des résultats semblables ont été obtenus avec la monothérapie faite de bléomycine, cisplatine et le méthotrexate (16,18).

La thérapie de Combinaison basée sur la doxorubicine a montré seulement une légère amélioration de la survie. Shimaoka et Al (17) ont annoncé 3 répondeurs partiels parmi les 19 patients traités avec la doxorubicine et cisplatine. L'addition de bléomycine à ce schéma a abouti seulement à une augmentation légère de la survie moyenne jusqu'à 16 mois. D'autres combinaisons avec la vincristine et melphalan n'ont pas produit d'amélioration du taux de répondeurs (18,19).

L'échec de toutes les modalités dans le traitement du carcinome anaplasique de la thyroïde a incité l'application de schémas de multimodalité thérapeutique. La RT combinée avec la chirurgie peut améliorer le contrôle local et la chimiothérapie combinée avec la RT peut augmenter la radiosensibilité du carcinome anaplasique de la

thyroïde. Dans une des plus grandes séries, Venkatesh et Al (1) en 1990 ont rapporté un taux de survie de 13 mois en combinant chimiothérapie, RT et chirurgie. Dans leur rapport de 81 patients avec les combinaisons diverses de chimiothérapie, RT et chirurgie chaque fois que possible, Nilsson et al (15) en 1998 ont rapporté que 8 patients (10%) avait une survie supérieure à 2 ans. Haigh et al (13) ont annoncé dans leur série de 33 patients en 2001 : 26 de ces 33 patients ont eu une résection potentiellement curative associée à une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante. Quatre parmi huit patients restants ont une survie supérieure à 2 ans, avec une survie à 5 ans de 50 %. Ces études ont conclu que la résection chirurgicale complète associée à une chimiothérapie et à une radiothérapie postopératoire a abouti à une période de survie plus longue même en présence de résidu microscopique.

Bien que l'on ait montré le bénéfice des traitements combinés, la controverse persiste toujours quant au choix du temps d'administrer la chimio-radiothérapie par rapport à la chirurgie.

Besic et Al (20) ont étudié 79 patients divisés en 2 groupes : groupe I (n = 26) traité par chirurgie seule et groupe II (n = 53) par chimio-radiothérapie dont 12 étaient opérés. Il n'y avait aucune différence dans la survie entre le groupe I (25 %) et le groupe II (21 %), mais les meilleurs résultats (la survie de 50 % à 1 an) a été obtenu dans les patients du groupe II qui ont eu la chimio-radiothérapie avec un acte opératoire. Cela a mené à la suggestion que le temps approprié de la chimio-radiothérapie est avant la chirurgie. Contrairement à d'autres auteurs qui ont conclu que la chirurgie devrait être le mode initial de traitement, suivi par une thérapie adjuvante (25).

L'échec dans le traitement du carcinome anaplasique de la thyroïde a conduit à la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Des études ont montré que la perte d'expression p53 peut pousser à la transformation des cancers différenciés en carcinome anaplasique de la thyroïde. Blagosklonny et Al (26) ont examiné la capacité de phénotype sauvage exogène p53 (wtp53) à toucher la chimiosensibilité dans trois lignées du carcinome anaplasique (BHT-101, SW-1736 et KAT-4).

Ces lignées ont été infectées par la p53-expression de l'adénovirus et toutes les trois lignées sont devenues plus sensibles aux effets de la doxorubicine après l'expression de wtp53. Ce travail a été plus étendu par Yuji et Al (21) qui a étudié les mêmes effets dans quatre lignées ATC et il a trouvé les mêmes résultats.

L'injection directe de wtp53 a aussi complètement inhibé la croissance de tumeurs sous-cutanées des souris et cet effet a été augmenté avec la doxorubicine.

Ces résultats encouragent la possibilité de combinaison de chimiothérapie avec le wtp53 pour traiter le carcino-



me anaplasique de la thyroïde.

Les cellules de l'ATC sont chimiorésistantes et cela pourrait être due à leur capacité de produire la glycoprotéine P et MDR. Ces protéines peuvent expulser des molécules de chimiothérapie des cellules. Paclitaxel pourrait être résistant à cette action et cela peut expliquer sa meilleure réponse comparé avec d'autres agents thérapeutiques. Ain et al (22) ont étudié 20 patients qui ont été traités avec une perfusion continue de 96 heures de paclitaxel toutes les 3 semaines pour 1 à 6 cycles. Des 19 patients, 53 % avaient une réponse complète, sans toxicité importante. Bien que l'évolution de la maladie n'a pas été changée, ces résultats montrent que paclitaxel est peut être le seul agent qui a une action sur le carcinome anaplasique de la thyroïde.

## CONCLUSION

Le carcinome anaplasique est une maladie agressive avec une durée médiane de survie de quelques mois. Le traitement s'est développé significativement au cours des

dernières décennies. L'approche chirurgicale a changé du simple traitement palliatif à la résection curative chaque fois que possible. Cela devrait être essayé seulement quand la maladie est localisée sans sacrifier des structures majeures et augmenter la morbidité. Le curage ganglionnaire devrait être fait seulement dans le cadre de résection curative complète. La radiothérapie s'est développée du traitement postopératoire au traitement préopératoire. La chimiothérapie a changé de la monothérapie avec la doxorubicine à la polythérapie associant des agents plus récents comme le paclitaxel. Malgré cela, le carcinome anaplasique de la thyroïde reste de mauvais pronostic.

## REFERENCES

- 1- 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;79:564–73.
- 2 - Proye C. Cancers thyroïdiens anaplasiques. *Chirurgie*, 1985, 111, 627-63.
- 3 - Spay G. et coll. Cancer anaplasique du corps thyroïde. *Chirurgie "Mémoire de l'académie"*, 1985; 111 (8) : 807-11.
- 4 - Venkatesh S., Ordonez N.G. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Cancer*, 1990; 15 (66) : 321-30.
- 5- Hadar T. et coll. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Européen Journal Surg. Oncol.* 1993; 19 : 511-6.
- 6- Levendag P.C. et coll. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *International Journal. Radiation Oncology Biolo., Phys.* 1993; 26: 125-8.
- 7- Bitmann O. et coll. Imagerie des cancers anaplasiques de la thyroïde. *Journal de radiologie*, 1992; 73: 35-8.
- 8- 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.
- 9-Krasovec M, Golouh R, Auersperg M, Besic N, Ruparcic-Oblak L. Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1996;40:953–8.
- 10-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;66:321–30.
- 11- Sarlis NJ. Expression patterns of cellular growth-controlling genes in non-medullary thyroid cancer: basic aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:183–96.
- 12-Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:83-8.
- 13- Haigh PI, Ituarte P, Wu H-S, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001; 91:2235-42.
- 14- Hotling T, Meybier H, Buhr H. Status of tracheotomy in treatment of the respiratory emergency in anaplastic thyroid cancer (in German). *Wien Klin Wochenschr* 1990; 102:264
- 15- Nilsson O, Lindberg J, Zedenius J. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25 year period. *World J Surg* 1998; 22:725-30.
- 16-Poster DS, Bruno S, Penta J, Pina K, Catane R. Current status of chemotherapy in the treatment of advanced carcinoma of the thyroid gland. *Cancer Clin Trials* 1981;4:301-7.
- 17-Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56:2155-60.
- 18- Sokal M, Harmer CL. Chemotherapy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *Clin Oncol* 1978; 4:3-10.
- 19- Bukowski RM, Brown L, Weick JK, Groppe CW, Purvis J. Combination chemotherapy of metastatic thyroid cancer: phase II study. *Am J Clin Oncol* 1983; 6:579-81.
- 20-Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, Golouh R, Frkovic-Grazio S, Vodnik A. Effects of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:260-4.
- 21-Yuji N, Haruhiko Y, Katuso TL. Adenovirus mediated tumour suppressor p53 gene therapy for anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4081-6.
- 22-Ain KB, Merrill JE, Philip AD. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase II trial using ninety six hour infusion. *Thyroid* 2000; 7:587-94. 86:1848-53.
- 23-Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K, et al. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1996; 18:36-41.
- 24-Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987; 10:303-10.
- 25-Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131:245-8.
- 26-Blagosklonny MV, Paraskevi G, Malgorzata W, et al. Effects of p53 expressing adenovirus on the chemosensitivity and differentiation of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 83:2516-22.