

갑상선 역형성암종

원자력병원 이비인후-두경부외과

이원종·심윤상·오경균·이용식

= Abstract =

Anaplastic Carcinoma of Thyroid Gland

Won Jong Lee, M.D., Yoon Sang Shim, M.D.,
Kyung Kyoan Oh, M.D., Yong Sik Lee, M.D.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Korea Cancer Center Hospital

Anaplastic carcinoma of thyroid gland account for no more than 10% of thyroid cancer, but it shows extremely poor prognosis. The purpose of this study is to review the outcome of patients with anaplastic carcinoma over the span of 5 years and to determine the patterns of clinical presentation, age, sex and othre possible prognostic variables. We analyzed 30 cases of anaplastic carcinoma retrospectively from 1991 to 1995. There were 14 men and 16 women. There age ranged 33 to 75 years with a mean of 61.0 years. Sixteen patients presented with transformationqr of well differentiated carcinoma to anaplastic carcinoma, 1 with rapid increase in the size of long standing goiter, 8 with rapidly growing neck mass and 4 with metastatic disease. Twenty-eight patients(93.3%) showed cervical lymphnode metastasis at presentation and twenty three patients(76.6%) showed laryngotracheal invasion. Nine patients (30.3%) showed distant metastasis. Treatment modalities included surgical resection, external irradiation, radioactive iodine and systemic chemotherapy. At decision making of treatment plan, we considered completeness of initial surgery, uptake rate of whole body radioactive iodine scan, locoregional progression and distant metastasis. The median survival was 6.8 months and three cases survived beyond 12 months.

Key Words : Anaplastic carcinoma · Thyroid gland

서 론

갑상선 역형성 암종에 대한 보고는 국내에서는 전무한 정도로 이해가 덜 되있는 암종이며 이비인후과 의사들에게는 더욱 생소한 편이나, 이 질환이

인체에 발생하는 다른 어떤 암종보다도 불량한 예후와 전격적인 임상경과를 보이는 바^{2, 4-7, 9-26)}, 그 임상경과 및 치료방침에 대한 정확한 이해를 해야만 이런 환자를 대했을때 처음부터 아예 치료를 포기하거나 혹은 무모한 수술적 절제를 시도하는 등

의 오류를 범하지 않게 될 것이다. 이에 저자들은 지난 5년간 경험한 30례의 갑상선 역형성 암종에 대한 임상적 분석 및 문헌고찰을 함으로써 이에 대한 이해에 도움을 주고자 한다.

대상 및 방법

원자력병원 이비인후과에서 1991년부터 1995년까지 병리조직학적으로 진단된 30례의 갑상선 역형성 암종을 대상으로 병력지, 수술기록 및 병리기록 등을 후향적으로 검토하여 발현양상, 성별 및 연령별 분포, 주증상, 경부 림프절 전이, 후두 및 기관 침범 여부, 원격전이 등의 임상적 분석과 치료 및 임상 경과를 분석하였고 GraphPAD InStat version 1.10을 이용한 unpaired t-test로 통계처리 하였다.

결 과

1. 연령 및 성별분포

남자가 14명, 여자가 16명으로 남녀비는 1:1.14였으며, 연령범위는 33세에서 75세까지였고, 평균연령은 61.0세였다(Table 1).

2. 주증상

내원 당시 주증상으로는 전경부 종괴가 17례, 측경부 종괴가 11례, 호흡곤란이 5례, 연하곤란 및 연하통이 6례, 음성변화가 3례, 기타 기침 및 객담이 1례 있었다(Table 2).

3. 임상적 발현양상

갑상선 고분화 암종에서 역형성암으로 변화한 경우가 9례, 장기간 존재해왔던 갑상선결절이 최근 급속히 크기가 커진 경우가 4례, 급속히 커지는 경부종괴가 10례, 전이성 병소로 발견된 경우가 7례였다. 고분화 암종에서 역형성 암종으로 변화된 군에 분류되는 기준은 고분화 암종에 대한 치료를 시행한 후 3개월 이상 경과한 경우로 정하였다. 과거에 고분화 암종 진단하에 치료를 시행했던 예들을 살펴보면 9례 모두 초치료시 이미 국소 진행이 심했던 경우들이었다. 이중 2례에서 갑상선연골이나

윤상연골의 절제를 포함한 적극적인 수술이 시행되었었고 나머지 예에서는 기관, 후두 기타 주위 조직의 침윤이 있었으나 치료자의 수술수기의 한계, 방사성 동위원소 치료에 대한 과신등의 원인으로 보존적 수술이 시행되었던 예들이었다(Table 3, 4).

4. 경부 림프절 전이, 상부 호흡 소화관 및 주위 조직 침범, 원격전이

경부 림프절전이가 동반된 경우는 30례중 28례

Table 1. Sex and age distribution

| Age group | Male | Female | Total (%) |
|-----------|------|--------|-----------|
| 30-39 | 1 | | 1 (3.3) |
| 40-49 | 3 | 1 | 4 (13.3) |
| 50-59 | 2 | 2 | 4 (13.3) |
| 60-69 | 5 | 11 | 16 (53.3) |
| 70-79 | 3 | 2 | 5 (16.6) |
| Total | 14 | 16 | 30 (100) |

*Mean age : 61.0 ± 9.26 years

Table 2. Symptoms and signs

| Symptoms and signs | No. of patients |
|--------------------|-----------------|
| Anterior neck mass | 17 |
| Lateral neck mass | 11 |
| Dyspnea | 5 |
| Dysphagia | 6 |
| Voice change | 3 |
| Cough and sputum | 1 |

Table 3. Clinical presentation of patients

| Group | No. (%) |
|--|-----------|
| Transformed anaplastic from previous treated w/d carcinoma | 9 (30.0) |
| Rapidly growing anterior neck mass not noticed previously | 14 (46.7) |
| from long-standing nodule | 10 |
| Metastatic disease | 4 |
| | 7 (23.3) |

* w/d : well differentiated

Table 4. Previously treated thyroid disease in study patients

| Disease | Previous treatment | Transformed site | Months before anaplastic carcinoma |
|---------------|---|------------------|------------------------------------|
| Papillary ca. | STT+RI | primary neck | 6 |
| Papillary ca. | modified RND+RI | primary | 24 |
| Papillary ca. | TT+ND+RI | primary neck | 15 |
| Papillary ca. | Op*+RI | primary | 60 |
| Papillary ca. | TT+ND+RI | primary neck | 24 |
| Unknown | Op+RI | neck | 60 |
| Papillary ca. | NTT+ND+RI | primary | 3 |
| Papillary ca. | TT+thyroid cartilage-partial resection+RI | neck | 38 |
| Papillary ca. | TT+cricoid cartilage-partial resection+RI | primary | 10 |

Mean interval from treated w/d carcinoma to anaplastic carcinoma : 26.67 ± 21.7 months

*not identified name of surgery, TT : total thyroidectomy, NTT:neartotal thyroidectomy

STT:subtotal thyroidectomy, RI : radioactive iodine therapy, ND : neck dissection

Table 5. Regional metastasis(n=28)

| Topography | No.(%) |
|------------|----------|
| Level I | 1(3.3) |
| Level II | 8(26.7) |
| Level III | 17(56.7) |
| Level IV | 12(40.0) |
| Level V | 9(30.0) |
| Level VI | 14(46.7) |
| Total | 61 |

*Regional metastasis rate : 93.3% (28/30)

로 93.3%였고, 전이 림프절은 level 3, 4, 6번에 주로 위치하였다(Table 5).

5. 상부 호흡 소화관 및 주위조직 침범

상부 호흡 소화관 침범은 23례로 76.6%를 차지하였다. 위치별로는 기관 및 후두 침범이 가장 많았고 경부식도, 심경부 근막, 하인두 순이었다. 기타

Table 6. Upper aerodigestive tract and other surrounding structure invasion (n=23)

| Site | No.(%) |
|----------------------|----------|
| Trachea | 18(60.0) |
| Larynx | 12(40.0) |
| Cervical esophagus | 9(30.0) |
| Deep fascia | 7(23.3) |
| Hypopharynx | 5(16.7) |
| Superior mediastinum | 4(13.3) |
| Carotid artery | 2(6.7) |
| Total | 57 |

*Upper aerodigestive invasion rate : 76.6% (23/30)

상 종격동 침범이 4례에서 있었고 2례에서 경동맥 침범이 있었다(Table 6).

6. 원격전이

원격전이는 9례로 30.3%를 나타내었으며 부위별

로는 주로 폐, 복부장기였고 기타 골, 두피에도 각각 1례씩 있었다(Table 7).

7. 치료

치료는 술전 완전절제의 가능성이 전혀 없었던 소수의 예를 제외하곤 일차적인 수술적 절제와 술 후 추가 치료를 시행하였는데 이들의 선택에 대한 주요 변수로는 수술의 완전성, 전신 옥소 조영술에 대한 흡수율, 국소 및 전이 병소의 진행 경과 등을 고려하였다. 방사선 치료는 Cobalt-60을 이용한 평균 용량 6000cGy 정도의 고분할 가속조사를 시행하였고, 항암 화학 요법은 3례에서 병합, 1례에서 단독 시행하였는데 2례는 Doxorubicin 위주로, 2례는 Cis-platin 위주의 약제들을 사용하였다 (Table 8).

8. 추적관찰 및 예후인자

평균생존기간은 6.8개월 이었고 12개월 이상 생존한 예는 3례로 이중 1례는 12개월 유병생존상태이고 나머지 2례는 각각 12개월, 23개월째 사망하였다. 예후인자별 분석은 성별, 초기 임상 양상, 원격전이 유무, 수술의 완전성 및 방사선 치료 시행 여부 등에 따라 생존기간을 비교하였으며, 방사선 치료 실행 여부에 따른 생존 기간의 차이는 통계학적으로 의미있는 차이를 보였고($p < 0.05$), 이외에 통계학적으로 의미있는 차이를 보인 인자는 없었다(Table 9).

고 찰

갑상선 역형성 암종은 전체 갑상선 암종의 4-15%를 차지하며^{2,5,18,19} 지방유행병적 갑상선 선종에서 비교적 높은 발생율을 보인다²⁴. 국내에서는 추등³이 상부 호흡소화관을 침범한 갑상선 암종 33례중 6례에서 역형성암종 이었음을 보고한 바 있고 오등²⁵은 144례의 갑상선 암종중 16례의 역형성 암종을 보고하였다. 성별비는 예외적으로 남자에서 호발했다는 보고가 있긴하나¹¹ 대부분에서 여자에게 다소 호발하는 것으로 되어있고, 연령에 따른 발생빈도는 대개 60세 이상의 고령층이 대부분으로 이는 저자들의 결과와 큰 차이가 없었다^{4,5}.

Table 7. Distant metastasis

| Site | No.(%) |
|---------------------|---------|
| Lung | 9(64.2) |
| Liver | 2(14.2) |
| Abdominal lymphnode | 1(7.1) |
| Bone | 1(7.1) |
| Scalp | 1(7.1) |

*Metastasis rate : 30.3%(9/30)

Table 8. Treatment modalities

| Treatment modalities | No. |
|----------------------|-----|
| Surgery only | 11 |
| Surgery + RT* | 8 |
| Surgery + RI* | 4 |
| Surgery + RT + CTx* | 2 |
| Surgery + CTx | 1 |
| RT only | 1 |
| CTx only | 1 |
| No treatment | 2 |
| Total | 30 |

RT : radiation therapy, CTx : chemotherapy, RI : radioactive iodine therapy

^{10,11,12,17,18,26}. 육안적으로는 갑상선의 조직(기관, 연부조직, 혈관)등을 자유롭게 침윤한 거대한 종괴를 보이며, 출혈과 괴사된 부분을 부분적으로 가진 백색의 육질의 소견을 보인다. 어느 한 부위에서는 피막이 잘 형성된 결절이 관찰되는 수도 있으며 이는 기존에있던 양성 혹은 고분화 병변을 시사한다. 광학 현미경적 소견상 주로 방추세포와 다형세포가 혼합된 소견을 보인다. 드물게 소세포 형태를 보이는 경우도 있으며 이는 흔히 악성 림프종, 아밀로이드가 동반되지 않은 수질암종, 폐 등으로부터 전이된 소세포 암종 등과 혼동되는 경우가 많다²⁴. 종양이 방추세포가 우세할 경우 세포는 육종양 형태를 보이며 때로는 섬유육종을 닮은 속의 배열을 하거나 악성 섬유 조직구종과 유사한 딸기형의 배열을 보인다²⁴. 모든 역형성 암종에서 비정상적인 세포분열이 다수 관찰되며 괴사도 흔하며 갑상선 및

Table 9. Prognostic variables and their effect on survival

| Variables | No. of patients | Survival (months) | p |
|-------------------------|-----------------|-------------------|-------|
| Sex | 16 | 6.63 ± 3.03 | >0.05 |
| Female | 14 | 7.00 ± 6.16 | |
| Male | | | |
| Clinical presentation | 21 | 6.00 ± 3.67 | >0.05 |
| Initially anaplastic | 9 | 8.55 ± 6.11 | |
| Transformed anaplastic | | | |
| Extent of disease | 18 | 7.2 ± 5.06 | >0.05 |
| Neck area | 8 | 5.69 ± 3.48 | |
| Distant metastasis | | | |
| Completeness of surgery | 11 | 7.44 ± 5.03 | >0.05 |
| Complete | 19 | 6.0 ± 3.85 | |
| Incomplete* | | | |
| Radiotherapy | | 9.45 ± 5.41 | <0.05 |
| Yes | | 5.17 ± 3.22 | |
| No | | | |

*Visible tumor left behind at surgery

Mean survival : 6.8 ± 3.03 months

주위 연조직의 침윤이 쉽게 관찰된다. 편평세포로의 분화도 고분화 암종과 마찬가지로 보일수 있으며, 원발성 갑상선 편평세포암종이 역형성 암종과 비슷한 행태를 보이기도 한다. 특히 후두, 식도, 폐 등에서 기원한 전이성 편평세포암종과 감별하는 것이 필수적이다²⁴⁾. 전자현미경적으로는 크고 불규칙한 형태의 핵을 가지고 있으며 응집된 염색질과 현저한 핵인이 관찰된다. 세포질은 매우 풍부한 편이고 각각의 종양마다 구성성분의 비율이 다양하다. 일견 매우 원시적인 형태로, 산재한 사립체와 내원형질 망상체의 소포등을 동반한 리소좀이 세포질을 주로 차지하고 있다⁵⁾. 면역 화학적으로는 대개 절반 이상 Cytokeratin, Vimentin, alpha-chymotrypsin 등에 대한 양성 반응 보이며 이 종양의 표피양 성상을 확인하는 가장 효과적인 방법이다^{5,7)}. 임상양상을 보면 급속히 성장하는 갑상선 종괴가 가장 전형적인 소견이고 종양이 주위 상부 호흡소화관을 침범 하였을때의 호흡곤란, 연하곤란등의 동반증상이 나타날수 있다. Swamy등¹⁶⁾은 역형성암의 임상적 발현 형태를 네가지 부류로 나누어 기술

한바 있는데 고분화 암종으로부터의 변화한 경우, 장기간 존재했던 갑상선선종이 급속히 크기가 커진 경우, 급속히 커지는 전경부 종괴로 내원한 경우, 전이성 병소로 내원한 경우가 그것들로 이중 급속히 커지는 전경부종괴가 가장 많았다고 하였다. 특히 중요한 것은 고분화 암종으로 부터 변화된 예가 적지 않은 부분을 차지하고 있다는 사실이다. 저자들의 경우에도 30례중 26.2%에 해당하는 9례에서 고분화 암종으로 부터의 변화를 보였고 4례의 장기간 지속되었던 갑상선 결절도 병리조직학적으로 확인이 안되었을 뿐 이 부류에 포함될 가능성이 많다. 이런 경우 처음부터 역형성 암종이었던 것과의 차이가 없는 불량한 예후를 보이므로 고분화 암종에 대한 보다 철저한 치료자세가 필요하다. 특히 후향적으로 살펴보면 이들 모두에서 처음 수술시 비록 고분화 암종 이었지만 국소 침윤이 심했던 것을 생각하여 불태 방사성 동위원소 치료를 과신하여 소극적인 수술만을 시행하는 것은 매우 위험한 발상이다. 진단은 병리조직학적으로 확진해야하나 일단 세침흡인세포검사를 먼저 시행하는것이 여러

가지 장점이 있으며²⁾ 특히 Tallroth등²⁰⁾은 절개생검을 시행한 예에서 중앙세포의 파종을 일으킬 가능성이 많고 국소 치유율이 떨어진다고 주장하고 대신 세침 흡인 세포 검사의 유용성을 강조하였다. 저자들의 경우 수술전 고분화 암종으로 생각하고 수술하여 나중에 역형성 암으로 나온 예를 제외하곤 일차적으로 세침흡인 세포검사를 시행하였다. 특히 세포검사는 당일 그 결과를 확인하여 신속하게 치료를 시작할수있는 장점이 있다. 반복한 세포검사상 계속 음성이나 고분화 암종으로 나온 경우 최종적으로 절개생검을 할 수밖에 없었는데, 일차적으로 세침흡인 촉진과 전산화 단층촬영등의 소견을 종합하여 가장 가능성이 높은 부위에서 반복하여 세포검사를 시행하는 것이 중요하다. 방사성 동위원소 조영술은 iodine 123, iodine 131, sodium pertechnetated Tc 99m등이 흔히 사용되나 이들에 대한 흡수율로 악성과 양성 질환을 감별하는 것에 대해서는 논란의 여지가 많고 아직 비특이적인 검사로 받아들여지고 있다⁷⁾. 그러나 Sengal등⁵⁾은 Tl-201 chloride 와 Ga-67 citrate scintigraphy를 비교하여 역형성 암종에서는 전자가 음성이고 후자가 양성으로 나타났고, 고분화 암종에서는 반대의 결과로 나왔다고 보고 하였으며 이를 이용한 고분화 암종과의 감별진단, 원격전이 병소의 확인, 방사선조사 범위의 결정, 기타 치료효과의 평가등에 대한 유용한 방법임을 제안하였다. 갑상선 역형성 암종의 치료는 그동안 많은 치료방식이 시도되어 왔으나 뚜렷한 생존율의 향상은 아직 미흡한 실정이다. 최근의 보고들을 보면 대개 다른 암종의 치료와 마찬가지로 여러 치료를 병합한 방식이 표준화된 치료로 받아들여지고 있는 듯 하다^{14, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 25)}. 수술의 경우 Gluckman등⁹⁾은 완벽한 수술적 제거는 불가능 하므로 기관절개술과 조직생검정도 만이 유용할 것이라고 했고 실제로 다수의 역형성암에서 초치료로 수술은 부적절한 경우가 많다. 항암 화학 요법의 경우 단독 약제로는 doxorubicin이 가장 효과적인 약제로 알려져 있다. 1973년 Wallgren등²⁵⁾이 최초로 방사선 치료와 5-FU, Cyclophosphamide의 항암 화학요법을 병용하여 성공적인 국소 치유율을 보고한 이래 Roger 등¹⁰⁾은 Dactinomycin과 방사선 치료를 병용하였

고 Simpson등¹⁶⁾은 고분화 방사선 조사와 Doxorubicin을 병용하여 14명중 6명의 완전한 국소 치유를 보고하였다. 비슷한 시기에 Tennvall등¹⁹⁾은 Methotrexate와 방사선 치료를 병합하여 8명중 7명의 객관적인 반응을 보고 하였으나 이 방법의 심한 부작용으로 Methotrexate대신 부작용이 덜한 BCF(Bleomycin, Cyclophosphamide, 5-FU)로 교체되었다. Casterline등⁸⁾은 단독 요법으로는 불충분 하다고 주장하였고, 모든 육안적인 종양의 제거, 방사선 조사, Actinomycin-D 와 MER(the methanol extractable residue of BCG)의 항암 화학-면역요법등을 병합한 적극적인 치료를 하여 48개월 무병생존 시킨 예를 보고하였다. 이후 Tennvall등²³⁾은 33례 두 치료군으로 나누어 전향적 연구를 시행하였는데 수술 및 Doxorubicin과 수술 전,후 방사선치료 병합한 치료를 시행하여 48%의 국소 치유율을 보고 하였고 이중 6례의 12개월 이상의 장기 생존을 보고하였고 3명은 2년 이상 무병생존을 보였음을 제시하였다. 수술의 경우 저자들은 갑상선 전 적출술 및 경부 광창술을 기본 술식으로 하고 기타 후두, 기관,상 종격동의 침범이 있을시에 이들의 광범위 절제를 병행하였다. 국소 침윤이 매우 심했던 3례에서 전 후두인두 적출술, 흉골 절골술, 광범위한 기관관 절제술 및 여러가지 근피판 등으로 재건 하였으나 3례 모두 국소 재발하였고 방사선 치료는 시도하지도 못한채 1개월 이내에 사망하였다. 항암 화학 요법은 3례에서 병합, 1례에서 단독 시행하였는데 2례는 Doxorubicin 위주로, 2례는 Cis-platin위주의 약제들 이었고 수술후 Doxorubicin단독 제제로 치료 중인 1례는 3개월째 국소재발없이 계속 시행중이며 나머지는 모두 생존 연장에 도움을 주지 못하였다. 예후는 적극적으로 치료를 하여도 대개 2-6.2개월의 평균 생존 기간을 보이며 Aldinger등⁴⁾은 7.1%의 5년생존율을 보고하였다. 저자들의 경우 6.8개월의 평균생존기간을 보여 이들의 보고와 유사하였다. 12개월 이상 생존한 예는 3례로 이중 1례는 12개월 유병생존상태이고 나머지 2례는 각각 12개월, 23개월째 사망하였다. 결론적으로 이 암종의 치료 원칙에 대하여 저자들의 경험을 바탕으로 판단하여 볼때, 진단당시 추위 침윤이 심하지

않고 육안적 완전 절제가 가능하다면 수술적 절제를 시행후 슬루 방사선치료 및 항암 화학요법을 시행하는것이 좋겠고, 초기에 주위 침윤이 심하고 완전절제가 불가능할 경우는 방사선 조사를 먼저 한 후 그 반응을 보아 수술을 고려해야 하겠다. 물론 초치료나 치료 도중 기도 폐쇄가 우려될경우 주저없이 기관절개술을 시행해야 한다. 전이 병소의 치료는 전신 방사성 옥소 조영술을 시행하여 흡수가 있는 경우 역형성 암종으로 변화 하기 전의 고분화 암종의 전이로 간주하여 방사성옥소 치료를 하고, 흡수가 없다면 역형성 암종의 전이로 간주하고 전신적 항암화학요법을 시행하는 것이 바람직 하다. 그리고 설령 진단 당시 전이 병소가 발견 되었다고 적극적인 국소 치료는 그 의의가 있다(Table 10).

결 론

갑상선 역형성 암종은 다른 문헌들의 보고들과 마찬가지로 불량한 예후를 보였다. 그러나 적지않은 예의 역형성 암종이 고분화 갑상선 암종으로 부터 변화 되었으므로 고분화 갑상선 암종에 대한 보다 철저한 치료자세가 요구된다고 하겠다. 그리고 여러 시도에도 불구하고 현재까지 뚜렷한 치료성과를 기대하기 힘든만큼, 앞으로 기존의 방법들을 능가하는 획기적인 치료방법이 개발되어지기를 기대한다.

References

1. 김기환, 심윤상, 오경균 등 : 갑상선 결절에서 세포 흡인 세포검사의 진단적 의미. *한이인지* 36 : 1315-1320, 1993
2. 오경균, 장경만, 이국행 등 : 갑상선 암종. *한이인지* 37 : 575-580, 1994
3. 추진신, 박준식, 조은경 등 : 기도 및 식도에 침범된 갑상선암. *한이인지* 34 : 816-822, 1991
4. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez ML et al : *Anaplastic Carcinoma of the Thy-*

Table 10. Treatment plan

| |
|--|
| Initially resectable |
| Surgery + RT + Chemotherapy |
| Initially unresectable |
| Airway compromised : Tracheostomy + RT + Surgical salvage + Chemotherapy |
| No threatening airway problem : RT + Surgical salvage + Chemotherapy |
| Local disease control should be performed positively regardless of distant metastasis. |

roid : A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer 41 : 195-202, 1987

5. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G et al : *Anaplastic Thyroid Carcinoma. Am J Clin Pathol* 83 : 135-158, 1985
6. Casterline PF, Maj MC, Jaques DA et al : *Anaplastic Giant and Spindle Cell Carcinoma of the Thyroid : A Different Therapeutic Approach. Cancer* 45 : 1689-1692, 1980
7. DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg S : *Cancer ; Principle & Practice of Oncology 4th edi vol 2 pp 1337-1340, 1993*
8. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al : *Aggressive surgical approach for locally invasive papillary carcinoma of the thyroid in patients over forty-five years of age. Surgery* 100 : 1098-1106, 1986
9. Gluckman J, Gullane P, Johnson J : *Practical Approach to Head and Neck Tumors, New York, Raven Press, pp 13-14, 1994*
10. Nel CJ, Van Heerden JA, Goellner JR et al : *Anaplastic carcinoma of the thyroid : A clinicopathologic study of 82 cases. Mayo Cli Proc* 60 : 51-58, 1985

11. Nyshiyama RH, Dunn EL, Thomson NW : *Anaplastic spindle cell and giant cell tumors of the thyroid gland. Cancer 30 : 113–127, 1972*
12. Rafla S : *Anaplastic tumors of the thyroid. Cancer 23 : 668–677, 1969*
13. Rogers JD, Lindberg RD, Hiu CS et al : *Spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer 34 : 1328–1332, 1974*
14. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ et al : *Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. Cancer 67 : 564–566, 1991*
15. Senga O, Miyakawa M, Shirota H, et al : *Comparison of Tl–201 and Ga–67 citrate scintigraphy in the diagnosis of thyroid tumor ; Concise communication. J Nuc Med 23 : 225–228, 1982*
16. Simpson WJ : *Anaplastic thyroid carcinoma : A new approach. Can J Surg 23 : 25–27, 1980*
17. Shvero J, Gal R, Avidor I et al : *Anaplastic Thyroid Carcinoma. Cancer 62 : 319–325, 1988*
18. Swamy Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN et al : *Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. Cancer 66 : 321–330, 1990*
19. Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J et al : *CT Evaluation of Anaplastic Thyroid Carcinoma. AJNR 11 : 361–367, 1990*
20. Tallroth E, Lundell G, Tennvall J et al : *Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. Otolaryngol Clin North Am 23 : 523–527, 1990*
21. Tallroth E, Wallin G, Lundell G et al : *Multimodality Treatment in Anaplastic Giant Cell Thyroid Carcinoma. Cancer 60 : 1428–1431, 1987*
22. Tennvall J, Anderson T, Bioerklund A et al : *Undifferentiated giant and spindle cell carcinoma of the thyroid : Report on two combined treatment modalities. Acta Radiol Oncol 18 : 408–416, 1979*
23. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A et al : *Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Cancer 74 : 1348–1354, 1994*
24. Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG et al : *Comprehensive management of head and neck tumors, Philadelphia, W.B.Saunders Company vol 2, pp 1604–1605, 1987*
25. Wallgren A, Norin T : *Combined chemotherapy and radiation therapy in spindle and giant cell carcinoma of the thyroid gland : Report of a case. Acta Radiol Ther Phys Biol 12 : 17–20, 1973*
26. Woolner LB, Beahrs OH, Black BM et al : *Classification and prognosis of thyroid carcinoma : A study of 885 cases observed in a thirty year period. Am J Surg 102 : 354–387, 1961*