

甲状腺未分化癌的治疗进展

陈静 何霞云

复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 甲状腺未分化癌是恶性程度最高的甲状腺肿瘤, 其发病率低、病死率高。根治性手术有利于提高局部控制率和生存率。适形放疗优于常规放疗, 可改善患者的生存质量。有效的化疗药物较少, 单用疗效有限, 放化疗同步应用于一部分患者可延长生存。而靶向治疗为难治性患者带来新的希望。多个肿瘤中心在探索手术、放疗、化疗、靶向及其他生物治疗的综合应用, 以期提高疗效。现就甲状腺未分化癌的治疗方法作一综述。

[关键词] 甲状腺未分化癌; 手术; 放疗; 化疗; 靶向治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.0X.012

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)04-0310-06

Advance in current management of patients with anaplastic thyroid carcinoma CHEN Jing, HE Xia-yun (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HE Xia-yun E-mail: donganlu270hao@gmail.com

[Abstract] Anaplastic thyroid cancer (ATC) is the most aggressive thyroid tumor, with lower morbidity and higher mortality rates. Radical surgery could improve local control and survival rates. Conformal radiotherapy is superior to conventional radiotherapy, which could improve the patients' quality of life. There are a few chemotherapeutic drugs against ATC, and the outcome of chemotherapy alone is modest. Concurrent chemoradiotherapy can prolong the survival. Targeted therapy brings new hope for refractory patients. Many cancer centers are exploring surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and other biological treatment of comprehensive application, in order to enhance the curative effect. This article reviewed the foregoing treatments for ATC.

[Key words] Anaplastic thyroid cancer; Surgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Targeted therapy

甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)的发病率低, 为0.1/10万~0.2/10万^[1], 占甲状腺肿瘤的1.3%~9.8%^[2], 但病情发展迅猛, 确诊时多已侵犯周围组织或器官, 如气管、食管、血管、肌肉等^[3], 且15%~50%的患者已伴肺、骨、脑、肝等远处转移^[4-6]。所有ATC患者确诊时皆为IV期^[7], 其中IV_A期: 肿瘤局限于甲状腺包膜内, 可予手术切除; IV_B期: 侵犯包膜外, 不可手术切除; IV_C期: 伴有远处转移。ATC患者预后极差, 病死率近100%^[4], 中位生存期仅为5~6个月^[7-11], 1年生存率约为20%^[2, 7-8, 12], 病死率占甲状腺癌的14%~39%^[13]。

ATC因失去摄碘能力, 其生长也不受促甲状

通信作者: 何霞云 E-mail: donganlu270hao@gmail.com

腺激素的影响, 导致放射性碘治疗以及抑制促甲状腺激素的内分泌治疗均无效。由于ATC侵袭性强、恶性程度高, 单纯手术、放疗、化疗通常不能控制疾病进展, ATC患者的主要死亡原因为局部肿瘤的生长和远处转移^[3]。目前各肿瘤治疗中心均在探索以局部治疗(手术、放疗)联合药物治疗(化疗、靶向治疗等其他生物治疗)的综合治疗策略。

1 局部治疗

1.1 手术治疗

ATC的手术治疗包括根治性切除术、甲状腺全切/次全切除术、减瘤手术、活检术和气管切开术。一般来说, 当肿瘤局限于腺体内未侵及包膜, 应行根治性甲状腺切除术, 仅约10%的ATC患者病变局限于腺体内^[10],

大部分患者不能完全切除, 为避免气管狭窄引起窒息可行减瘤连同全部或部分甲状腺切除手术。Pierie等^[14]报道44例手术治疗的ATC患者, 根治性手术者1、3年生存率分别为92%和83%, 减瘤手术者为35%和0, 非手术者为4%和0, 差异有统计学意义。Urciuoli等^[15]分析了21例ATC患者的术式, 发现7例甲状腺全切患者的生存时间明显长于14例甲状腺部分切除的患者。Lang等^[16]和Kihara等^[17]建议即使不能实施根治性手术, 尽可能切除肿物也是必要的, 因为手术一方面可以从一定程度上延缓或避免日后气管受压狭窄导致的窒息, 另一方面也减轻了体内肿瘤负荷。多个研究显示对于可行手术的ATC患者, 包括肿瘤局限于腺体内的IV_A期患者和外侵不明显的IV_B期患者, 术后辅以放疗和化疗较不行手术者有更长的生存^[17-21]。

临床上ATC确诊时, 原发肿瘤常伴气管、食管等周围组织器官侵犯, 甚至出现颈部淋巴结、远处转移, 对于无法切除的IV_B、IV_C期患者, 通常先行放化疗, 一部分患者可达部分或完全缓解, 重新获得手术机会。已有越来越多的研究表明, 手术联合放化疗的综合治疗模式可以从一定程度上提高疗效, 延长生存。Ito等^[22]研究显示综合治疗优于单纯治疗, 6例ATC患者术后辅以放化疗后中位生存时间13.7个月, 11例患者行放化综合治疗后中位生存时间7.8个月, 而8例患者行单纯放疗者中位生存时间仅为3.1个月, 单纯放疗患者的生存时间均较前两种综合治疗短($P < 0.01$)。

2013年最新的NCCN指南指出, ATC一旦确诊, 应评估手术可切除性, 肿瘤局限于甲状腺或易切除的组织内, 可考虑肿瘤连同甲状腺切除, 选择性清扫所有或区域淋巴结和器官, 对于肿瘤不能完全切除的患者, 应积极保证呼吸道通畅, 必要时行气管切开术。当肿瘤侵犯气管或双侧喉返神经麻痹时, 患者会出现呼吸困难, 约50%的ATC患者死于上呼吸道梗阻和窒息。因此, 在ATC治疗中保持气道通畅非常重要, 可行手术解除压迫或作气管切开。

1.2 放疗

ATC患者死亡的主要原因包括局部浸润而窒息, 即便对于肿瘤局限于甲状腺内的IV_A期患者, 单纯手术治疗的局控效果仍不理想, 且多数患者确诊时已无法手术, 因此, 放疗对肿瘤的局部控制具有重要作用, 而对于无法根治性切除的IV_B、IV_C患者, 也可行姑息性的放疗。

Yau等^[23]和Chen等^[10]的研究显示手术联合放疗可以提高局控率, 而Troch等^[24]的研究也证实放疗联合化疗有较理想的局控效果, 他们报道了6例ATC患者行同步放化疗, 放疗总剂量TD 60 Gy/30 f, 于放疗第一周内开始行紫杉醇同步化疗, 100 mg, 每3周1次, 4例达完全缓解, 2例部分缓解, 中位生存时间为15.6个月。在Swaak-Kragten等^[25]的研究中, IV_A期ATC患者仅占9%, 10例R0/R1切除联合同步放化疗患者的完全缓解率高达89%, 而9例单纯R0/R1切除患者为34%, 20例同步放化疗患者为30%。日本的一项研究^[26]表明同步放化疗联合手术治疗优于单纯手术治疗, 同步放化疗联合手术患者半年、1年生存率为70%和50%, 而单纯手术者为28%和11%。放疗联合化疗和/或手术不但可以改善局控, 放化疗同步应用还可以延长生存时间并提高生存率。

放疗剂量的高低影响肿瘤局控, 在二维放疗时代, 为了保护甲状腺周围正常组织而采用较低的治疗剂量, 多篇报道采用 ≤ 40 Gy照射治疗结果不理想^[25, 27]。Wang等^[28]回顾性分析了47例ATC患者资料, 其中高剂量组TD > 40 Gy、低剂量组TD ≤ 40 Gy, 统计结果表明: 6个月局部控制率在高剂量组和低剂量组分别为94.1%和64.6%($P = 0.02$), 中位生存时间分别为11.1个月和3.2个月($P < 0.0001$)。适形放疗技术可同时满足肿瘤区高剂量和邻近危及器官、组织低剂量, 避免了严重的放疗不良反应, 包括咽部、食管、气管黏膜炎和颈部皮肤、脊髓放射性损伤等。大多数ATC患者的生存期短, 严重的急性放射性损伤不利于患者的生活质量。Swaak-Kragten等^[25]的报道中, 有30例ATC患者行传统放疗联合同步和辅助化疗, 近一半患者出

现咽部、食管黏膜反应需要饲管支持。Bhatia等^[29]报道了53例ATC患者行适形放疗(13例调强放疗, 40例三维适形放疗), 治疗中5例患者需要饲管支持, 全组无治疗相关性死亡; 治疗后2例出现严重的食管狭窄, 1例依赖胃管。因此, 采用包括调强放疗在内的适形放疗技术, 患者的不良反应减轻, 对治疗的耐受性提高, 颈部肿块得到控制, 从而避免了因气管压迫而造成的呼吸困难, 并明显改善了患者的生活质量。

2 药物治疗

2.1 化疗

远处转移是导致ATC患者死亡的另一主要原因, 因此, 除手术、放疗等局部治疗手段外, 化疗等全身治疗也很关键。但ATC对化疗的敏感性较低, 可供选择的化疗药物也较少。传统的抗ATC化疗药物主要有多柔比星、顺铂、博莱霉素、依托泊甙和米托蒽醌等, 其中以多柔比星最为常用并被认为单药有效^[30], 单独应用约30%的患者可获得部分缓解。而一项来自ECOG的随机临床试验^[31]显示, 多柔比星与顺铂联合应用较多柔比星单药效果更佳, 共有39例ATC患者接受治疗, 其中单药组21例, 仅1例获得部分缓解, 联合组18例, 各有3例获得完全缓解和部分缓解, 两组总缓解率5%vs33%($P < 0.03$)。而Tennvall等^[32]采用放疗或手术辅以多柔比星单药化疗也取得了较好疗效, 多柔比星(每周静脉滴注20 mg)联合超分割放疗(TD 46 Gy)或手术(手术者40例)治疗55例患者, 无一例因毒性中断治疗, 9%患者生存时间超过2年, 60%患者无局部复发。

近年来一些新的化疗药物开始被应用于ATC的治疗中, 如紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨等。Ain等^[33]报道了一项二期临床试验应用紫杉醇($120 \sim 140 \text{ mg/m}^2$)96 h持续静脉滴注, 治疗19例顽固性或伴有远处转移的ATC患者, 有效率达53%, 其中1例获得完全缓解, 由于该研究为非随机对照研究, 无法准确评判其对生存的影响。一项来自日本的前瞻性研究^[34], 应用多西他赛3周方案单药 60 mg/m^2 化

疗7例ATC患者, 2例疾病稳定, 4例疾病进展, 1例完全缓解持续50周, 但中位进展时间仅6周。另一项来自日本的研究^[35], 13例患者(IV_B期9例, IV_C期4例)行包含紫杉醇每周诱导化疗的综合治疗为实验组, 63例患者(IV_B期50例, IV_C期13例)不行诱导化疗为对照组, 结果治疗组有4例IV_B期患者随访32个月后无病生存, 而4例IV_C期患者随访8个月内死亡。IV_B期患者, 治疗组总生存明显优于对照组($P=0.0213$); 而IV_C期患者, 两组总生存差异无统计学意义($P=0.2002$)。

总之, 化疗对部分患者有效, 但整体而言对改善本病的预后作用不是太大。单用化疗效果不佳, 与放疗、手术等综合应用可望延长患者的生存时间。

2.2 靶向治疗

大部分ATC难于彻底切除, 且多对放化疗敏感性不高, 分子靶向治疗有望成为治疗的发展方向之一^[36]。目前ATC分子靶向治疗主要以抑制肿瘤新生血管和抑制肿瘤细胞增殖为主, 如考布他汀A4磷酸酯(CA4P)、伊马替尼、索拉非尼、阿西替尼、吉非替尼和帕唑帕尼等。

CA4P(combretastatin A4 phosphate或fosbretabulin)是抗肿瘤血管靶向药物的代表之一, 可结合微管蛋白, 阻断下游信号转导通路, 增强内皮细胞通透性并抑制内皮细胞迁移和毛细血管形成, 从而导致快速血管阻断和肿瘤组织坏死。一项80例ATC患者入组的CA4P+卡铂+紫杉醇治疗的II/III期随机临床试验(FACT Trial)报告^[37]显示, 联合CA4P中位生存期达5.2个月, 1年生存率是单纯化疗组的3倍(联合组27%vs单纯化疗组9%), 病死率较单纯化疗组降低35%, 且患者耐受性好。伊马替尼能在细胞水平上抑制Bcr-Abl、血小板衍化生长因子(PDGF)受体酪氨酸激酶, 从而抑制细胞的增殖和诱导其凋亡。Ha等^[38]开展的一项II期临床试验筛选了11例PDGFR或c-Abl过表达的ATC患者, 行伊马替尼单药口服治疗, 2例部分缓解, 4例疾病进展, 疾病控制率75%, 半年生存率46%。

近年来对ATC特异性基因和分子病理的研究较多,通常认为一部分ATC是由分化型甲状腺癌发展而来,而*P53*、*N-Ras*、钙粘蛋白(*b-catenin*)、*PIK3CA*等的突变可能在ATC的进展中起着重要的作用^[39-41]。约55%的ATC中会发生*P53*基因突变,而其他突变的概率分别为*RAS*(22%)、*BRAF*(26%)、*b-catenin*(38%)、*PIK3CA*(17%)^[42-43]。索拉非尼(*sorafenib*)是一种酪氨酸激酶抑制剂,具有双重的抗肿瘤作用,一方面通过与*BRAF*激酶区域的结合,关闭该激酶使之进入非活性状态,阻断*RAF*激酶信号转导途径,抑制靶细胞DNA合成和细胞增殖;另一方面通过抑制*VEGFR*和*PDGFR*等而阻断肿瘤新生血管的生成。*Savvides*等^[44]报道了一项多中心II期临床试验,20例ATC患者行索拉非尼口服治疗,400 mg每天2次,2例部分缓解,5例疾病稳定,中位生存时间3.9个月,1年生存率20%。

ATC分子靶向治疗的进一步发展有赖于从分子和细胞水平弄清楚各个靶点的具体结构功能和它们在疾病发生、发展过程中的作用,并针对这些靶点尤其是关键靶点开发新药,做到针对若干关键基因的多靶点治疗^[45]。由于恶性肿瘤在遗传上是不稳定的,即存在遗传的异质性,随着肿瘤生长,可能带来新的基因突变,导致各患者基因谱存在差异,需要针对各患者特异性的基因谱设计有效的治疗方案,做到真正的个体化治疗。

2.3 其他治疗

近年,随着对肿瘤认识的深入以及分子生物学的发展,还有许多其他的生物治疗不断出现,如基因治疗、诱导分化治疗、相关蛋白抑制治疗等。

通过恢复抑癌基因的功能来抑制肿瘤的发展或恢复其正常细胞表型称抑癌基因的基因治疗。*Kim*等^[46]通过反转录病毒载体将*P53*基因导入未分化癌细胞系,发现肿瘤细胞生长减慢,对多柔比星敏感性增强。维甲酸(RA)通过促进甲状腺癌细胞分化、增加甲状腺球蛋白mRNA表达、使失分化标志CD97的表达降低,

使甲状腺摄碘增加。*Simon*等^[47]研究亦证实RA能诱导失分化及未分化甲状腺癌细胞的NIS(钠/碘转运蛋白)表达增加,从而恢复肿瘤细胞摄碘能力,恢复常规¹³¹I治疗效果。组蛋白去乙酰酶抑制剂亦能在肿瘤细胞中显著增加NIS mRNA的表达,增强甲状腺癌细胞的摄碘能力^[48];还能促进癌细胞的再分化以及肿瘤细胞周期的阻滞。通过抑制金属蛋白酶(MMPs)的活性从而抑制肿瘤侵袭和转移已经成为临床肿瘤治疗的新手段。人工合成的MMPs抑制物已初步显示出疗效,但口服存在利用率低,特异性不高,不良反应重等不足。

部分上述生物治疗在临床前实验显示出抗ATC良好的效果,由于体外实验不能完全反映其在ATC患者体内的自然发展过程,仍需不断探索,但生物治疗与常规治疗的结合在临床的应用将给ATC的治疗带来新的希望。

3 姑息治疗

由于ATC多发生于中老年,几乎无治愈可能,生存期短,激进的治疗不利于生存质量,姑息治疗可以缓解痛苦,最大程度地延长无症状生存时间,提高生活质量,因此,在ATC治疗中占有越来越重要的地位。2012年最新的美国甲状腺协会抗ATC指南^[7]指出,在ATC确诊之初应在患者及家属共同参与下决定治疗的目标,若考虑姑息治疗,应贯穿癌症治疗全过程,包括姑息性的减瘤手术,解除肿瘤压迫所致的呼吸困难,或者是姑息性放疗、化疗,营养支持,以及社会心理支持等。

综上所述,ATC的治疗仍是世界各肿瘤中心所面临的挑战,目前仍未找到标准、有效的治疗方法。根治性手术能明显改善预后,适形放疗优于常规放疗,而手术、放疗、化疗及其他生物治疗的综合运用可以提高疗效。对局限于腺体内或一部分腺体外浸润较局限的患者,可先行手术治疗,术后辅以放疗和化疗;对于腺体外浸润显著无法手术者,可先行放化疗,再评价手术可行性,从而决定进一步系统性治疗方案;对于局部浸润广泛且常规治疗无效或伴远处转移的患者,建议结合患者及家属的意

愿予系统性的药物治疗或姑息治疗; 当病变压迫气管造成呼吸困难时, 应先手术解除压迫或作气管切开后再行系统性的治疗。靶向治疗可联合常规治疗或作为复发与难治性患者的补充治疗。其他生物治疗尚处于探索阶段, 希望可以成为本病理想的治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] DAVIES L, WELCH H G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002 [J] . JAMA, 2006, 295(18): 2164–2167.
- [2] SMALLRIDGE R C, COPLAND J A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies [J] . Clin Oncol, 2010, 22(6): 486–497.
- [3] 张宗敏, 徐震纲, 唐平章, 等. 重新认识甲状腺未分化癌 [J] . 中国医学科学院学报, 2006, 28(3): 323–324.
- [4] ARE C, SHAHA A R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches [J] . Ann Surg Oncol, 2006, 13(4): 453–464.
- [5] THOMPSON L D, WIENEKE J A, PAAL E, et al. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature [J] . Cancer, 2001, 91(3): 505–524.
- [6] WATKINSON J. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management [J] . Ann Roy Coll Surg, 2008, 90(4): 356–360.
- [7] SMALLRIDGE R C, AIN K B, ASA S L, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer [J] . Thyroid, 2012, 22(11): 1104–1139.
- [8] UNTCH B R, OLSON JR J A. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid [J] . Surg Oncol Clin N Am, 2006, 15(3): 661–679.
- [9] LIM S M, SHIN S, CHUNG W Y, et al. Treatment outcome of patients with anaplastic thyroid cancer: a single center experience [J] . Yonsei Med J, 2012, 53(2): 352–357.
- [10] CHEN J, TWARD J D, SHRIVE D C, et al. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983–2002 [J] . Am J Clin Oncol, 2008, 31(5): 460–464.
- [11] SEGERHAMMAR I, LARSSON C, NILSSON I L, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland: Treatment and outcome over 13 years at one institution [J] . J Surg Oncol, 2012, 106(8): 981–986.
- [12] NEFF R L, FARRAR W B, KLOOS R T, et al. Anaplastic thyroid cancer [J] . Endocrinol Metab Clin North Am, 2008, 37(2): 525–538.
- [13] SHAHA A R. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer [J] . Laryngoscope, 2004, 114(3): 393–402.
- [14] PIERIE J E, MUZIKANSKY A, GAZ R D, et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma [J] . Ann Surg Oncol, 2002, 9(1): 57–64.
- [15] URCIUOLI P, GHINASSI S, IAVARONE C, et al. Thyroid anaplastic tumor: our experience. [J] . Chir Ital, 2002, 55(6): 835–840.
- [16] LANG B H, LO C Y. Surgical options in undifferentiated thyroid carcinoma [J] . World J Surg, 2007, 31(5): 969–977.
- [17] KIHARA M, MIYAUCHI A, YAMAUCHI A, et al. Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma [J] . Surg Today, 2004, 34(5): 394–398.
- [18] KEBEBEW E, GREENSPAN F S, CLARK O H, et al. Anaplastic thyroid carcinoma [J] . Cancer, 2005, 103(7): 1330–1335.
- [19] De CREVOISIER R, BAUDIN E, BACHELOT A, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(4): 1137–1143.
- [20] HAIGH P I, ITUARTE P H, WU H S, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival [J] . Cancer, 2001, 91(12): 2335–2342.
- [21] SUGINO K, ITO K, MIMURA T, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma [J] . Surgery, 2002, 131(3): 245–248.
- [22] ITO K I, HANAMURA T, MURAYAMA K, et al. Multimodality therapeutic outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: improved survival in subgroups of patients with localized primary tumors [J] . Head Neck, 2012, 34(2): 230–237.
- [23] YAU T, LANG B H. Treatment outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: survival improvement in young patients with localized disease treated by combination of surgery and radiotherapy [J] . Ann Surg Oncol, 2008, 15(9): 2500–2505.
- [24] TROCH M, KOPEREK O, SCHEUBA C, et al. High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 54–57.
- [25] SWAAK-KRAGTEN A T, de WILT J H, SCHMITZ P I, et al. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma—Treatment outcome in 75 patients [J] . Radiother Oncol, 2009, 92(1): 100–104.
- [26] TANAKA K, SUGITANI I, FUJIMOTO Y. A novel chemoradiotherapy with low-dose daily cisplatin, 5-fluorouracil and doxorubicin for anaplastic thyroid carcinoma: a preliminary report [J] . Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(9): 1074–1078.
- [27] AKAISHI J, SUGINO K, KITAGAWA W, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma [J] . Thyroid, 2011, 21(11): 1183–1189.
- [28] WANG Y, TSANG R, ASA S, et al. Clinical outcome of

- anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once-and twice-daily fractionation regimens [J] . *Cancer*, 2006, 107(8): 1786-1792.
- [29] BHATIA A, RAO A, ANG K K, et al. Anaplastic thyroid cancer: clinical outcomes with conformal radiotherapy [J] . *Head Neck*, 2010, 32(7): 829-836.
- [30] MICCOLI P, MATERAZZI G, ANTONELLI A, et al. New trends in the treatment of undifferentiated carcinomas of the thyroid [J] . *Langenbecks Arch Surg*, 2007, 392(4): 397-404.
- [31] SHIMAOKA K, SCHOENFELD D A, DEWYS W D, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma [J] . *Cancer*, 1985, 56(9): 2155-2160.
- [32] TENNVALL J, LUNDELL G, WAHLBERG P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery [J] . *Br J Cancer*, 2002, 86(12): 1848-1853.
- [33] AIN K B, EGORIN M J, DESIMONE P A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion [J] . *Thyroid*, 2000, 10(7): 587-594.
- [34] KAWADA K, KITAGAWA K, KAMEI S, et al. The feasibility study of docetaxel in patients with anaplastic thyroid cancer [J] . *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(6): 596-599.
- [35] HIGASHIYAMA T, ITO Y, HIROKAWA M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma [J] . *Thyroid*, 2010, 20(1): 7-14.
- [36] KOJIC S L, STRUGNELL S S, WISEMAN S M. Anaplastic thyroid cancer: a comprehensive review of novel therapy [J] . *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(3): 387-402.
- [37] SOSA J A, ELISEI R, JARZAB B, et al. A randomized phase II/III trial of a tumor vascular disrupting agent fosbretabulin tromethamine (CA4P) with carboplatin (C) and paclitaxel (P) in anaplastic thyroid cancer (ATC): final survival analysis for the FACT trial [J] . *J Clin Oncol*, 2011, 29: 5502.
- [38] HA H T, LEE J S, URBA S, et al. Phase II trial evaluating imatinib (I) in patients (pts) with anaplastic thyroid carcinoma (ATC) [C] . *J Clin Oncol*, 2009: 6057.
- [39] TANAKA K, OTSUKI T, SONOO H, et al. Semi-quantitative comparison of the differentiation markers and sodium iodide symporter messenger ribonucleic acids in papillary thyroid carcinomas using RT-PCR [J] . *Eur J Endocrinol*, 2000, 142(4): 340-346.
- [40] SMALLRIDGE R C, MARLOW L A, COPLAND J A. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies [J] . *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(1): 17-44.
- [41] NUCERA C, NEHS M A, NAGARKATTI S S, et al. Targeting BRAFV600E with PLX4720 displays potent antimigratory and anti-invasive activity in preclinical models of human thyroid cancer [J] . *Oncologist*, 2011, 16(3): 296-309.
- [42] NAGAIAH G, HOSSAIN A, MOONEY C J, et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment [J] . *J Oncol*, 2011, 2011: 5423-5458.
- [43] SMALLRIDGE R C, COPLAND J A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies [J] . *Clin Oncol*, 2010, 22(6): 486-497.
- [44] SAVVIDES P, NAGAIAH G, LAVERTU P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid [J] . *Thyroid*, 2013, 23(5): 600-604.
- [45] 刘新垣. 癌症靶向治疗的最新进展 [J] . *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(18): 1361-1364.
- [46] KIM S B, AHN I M, PARK H J, et al. Growth inhibition and chemosensitivity of poorly differentiated human thyroid cancer cell line (NPA) transfected with P53 gene [J] . *Head Neck*, 2001, 23(3): 223-229.
- [47] SIMON D, KOEHRLE J, REINERS C, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma [J] . *World J Surg*, 1998, 22(6): 569-574.
- [48] HAUGEN B R. Redifferentiation therapy in advanced thyroid cancer [J] . *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2004, 4(3): 175-180.

(收稿日期: 2013-11-12 修回日期: 2014-02-27)