

## 第7章 未分化癌

### 解説7-1 未分化癌について

#### 1) 頻度と予後

発生頻度は全甲状腺悪性腫瘍の1～2%程度と稀である。最も予後の悪い癌のひとつであり、診断後の平均生存期間は3～6ヶ月程度、1年生存率は5～20%である。orphan diseaseである未分化癌の診療方針には確立したものがなく、わが国においては2009年、本疾患の現状把握とエビデンスの構築を目的とした多施設共同研究機構として、甲状腺未分化癌研究コンソーシアム(anaplastic thyroid carcinoma research consortium of Japan: ATCCJ)が設立され、全国データベースに基づく後ろ向き研究や医師主導の前向き臨床試験が行われた[1]。

#### 2) 診断

穿刺吸引細胞診によっても可能であるが、確定診断のためには生検が望ましい。また、未分化癌の病理組織学的鑑別診断は難しい場合があり、専門家による評価が重要である[2]。

#### 3) 予後因子

年齢、腫瘍径、腺外浸潤、遠隔転移、白血球数、好中球/リンパ球比などが挙げられる。AJCC/UICCによるTNM分類第8版では未分化癌の病期(Stage)を原発腫瘍の甲状腺外浸潤、リンパ節転移、遠隔転移の有無で規定しており、予後を推測するとともに、病変の広がりを評価するのに有用である。わが国で開発されたprognostic index (PI)は1ヶ月以内の急性増悪症状、5cmを超える腫瘍径、 $10,000/m^3$ 以上の白血球増多、遠隔転移の存在の4つの予後不良因子のうち、その症例における該当する項目数で、治療開始前に評価が可能で、患者の生命予後をよく反映することが示されている[3, 4]。PIの低い症例には積極的治療を行って生存期間の延長を目指すのがよいが、PIが高い症例にはquality of survivalを重視したbest supportive care (BSC)が望まれる。このほか、分化癌のリンパ節転移や遠隔転移部位における未分化転化例や分化癌として手術された症例の病理組織検査で部分的に未分化癌成分を認

める症例(CQ7-1参照)がある。

#### 4) 治療

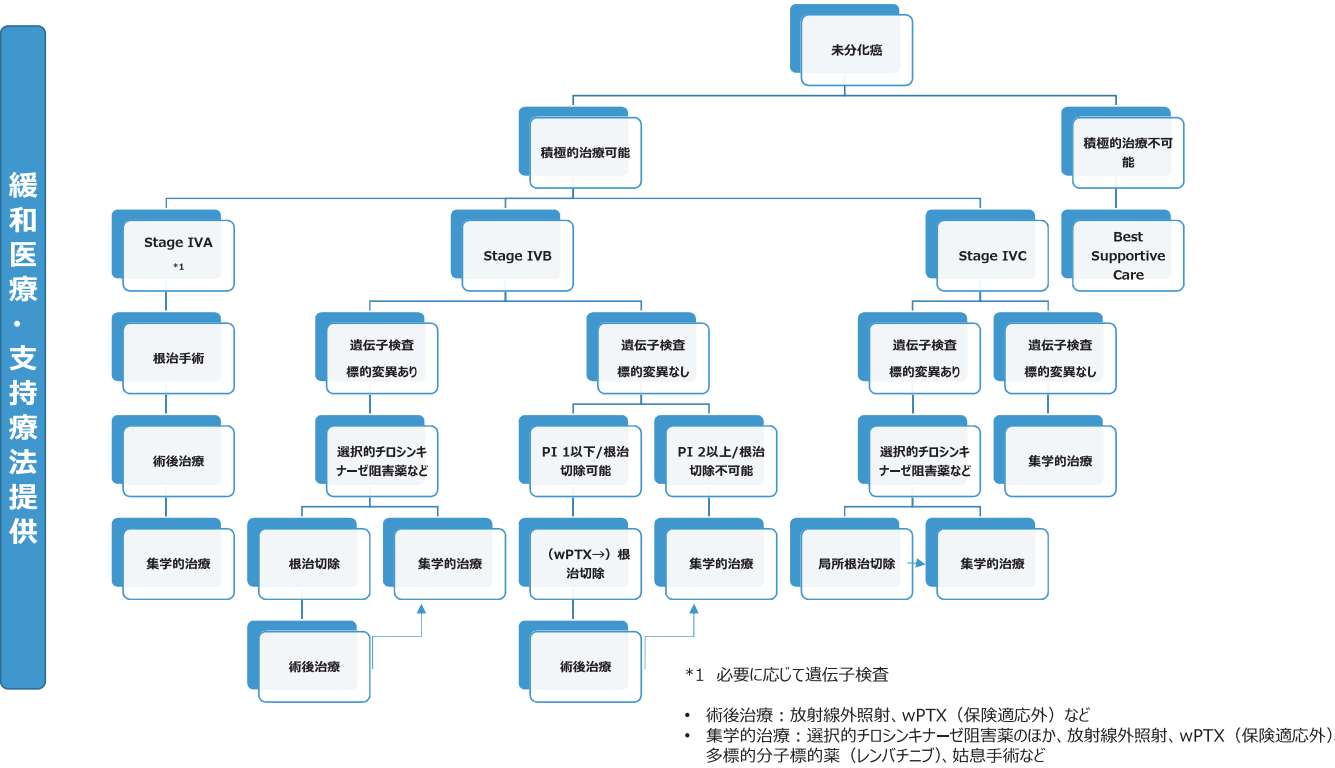
未分化癌に対する標準治療はいまだ確立されていない。未分化癌と診断された患者に対しては、積極的治療を行うか否かにかかわらず、当初からの緩和医療介入による支持療法の提供が重要である。従来、外科的根治切除に加え、十分量(40～60 Gy以上)の放射線外照射・ドキシソルピシンを中心とする多剤併用化学療法等の集学的治療を行い得た患者の中にわずかに長期生存例を認めてきた。しかしながら、未分化癌の多くはStage IVBまたはIVCであり、根治切除可能な症例は少ない。わが国においてはパクリタキセル週1回投与方法(wPTX)による導入化学療法の可能性が多施設共同前向き臨床試験(ATCCJ-PTX-P2試験)により検討され、Stage IVBの未分化癌患者に対するwPTXは、その後に根治切除が可能となった場合、患者の生存期間を延長させる可能性があることが示された(CQ7-2参照。ただし、保険収載外)[5]。2015年に保険収載された分子標的薬lenvatinibは主にVEGF-Rを標的とする血管新生阻害薬で、未分化癌も適応となる(根治切除不能な標的病変がある場合)。わが国における多施設共同前向き臨床試験(HOPE試験)では根治切除不能未分化癌に対する奏効率は11.9%で、推定1年全生存率は11.9%と十分なものではなかった[6]。

米国MD Anderson Cancer Centerからの報告[7]によれば、未分化癌の治療成績(全生存率)は近年、目立って改善しているという。2000～2013年に治療を受けた227例の1年全生存率は35%、2年生存率は18%であったが、2017～2019年に治療を受けた152例ではそれぞれ59%、42%であった(ハザード比0.50, 95%信頼区間0.38-0.67)。BRAF変異を標的としたBRAF/MEK阻害薬(+/-免疫チェックポイント阻害薬)の登場がgame changerとなっており、最近の同施設からの報告によれば、BRAF V600E変異陽性の未分化癌に対する術前BRAF/MEK阻害薬(±免疫チェックポイント阻害薬療法)治療後に根治切除手術を行いえた症例の1年全生存率は94%で、多くの症例で切除範囲が縮小できたという[8]。

BRAF/MEK阻害薬がわが国において保険収載されて間もないが、今後の未分化癌治療においては診断後早期に組織生検による遺伝子検査を行い、BRAF変異の有無を評価したうえで、治療方針を立てることが求められる。

アルゴリズム7-1 未分化癌の診療

- 現時点で未分化癌には標準的治療は存在しない。患者のperformance status、病変の広がり（stage）、予後予測因子（prognostic indexなど）を考慮し、shared decision-makingに基づき、治療のゴールを臨機応変に設定して、管理方針を決定する。
- 診断時から一貫した緩和ケアの介入が必須である。
- 根治切除可能な症例には、根治切除手術を行うことを原則とする。
- 治療待機期間中（遺伝子検査の結果待ちなど）にはパクリタキセル週1回投与方法（wPTX 保険適応外）などを行ってもよい。多標的分子標的薬（レンパチニブ）には創傷治癒遅延や出血のリスクがあるため、術前使用は推奨されない。



CQ7-1

根治切除後に偶発未分化癌と診断された症例に対して、術後治療は推奨されるか？

推奨文

術後の病理検査で偶発的に少量の未分化癌成分を認めた患者に対しては、術後治療を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象

✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 偶発未分化癌に注目した研究報告は少なく、すべて後ろ向きの症例集積研究である。
- 偶発未分化癌の予後は通常型に比較して良好であるが、半数程度は原病死する。
- 根治切除後の偶発未分化癌症例に対する補助療法の有無による治療成績を比較した研究報告は日本の未分化癌コンソーシアムによるもののみであり、根治切除単独に比べ、放射線療法追加群、化学放射線療法追加群の成績が良好であったが、統計学的有意差は認めていない。
- 患者視点の健康状態に関する研究報告はない。

文献の要約と解説

切除標本の病理検査で偶発的に少量の未分化癌成分を認めることが稀にある。女性に多く、合併する分化癌はほとんどが乳頭癌である。通常型の未分化癌に比較して、腫瘍径が小さく、腺外浸潤や遠隔転移は少なく、予後も有意に良好で[4, 9-12]、未分化癌コンソーシアムによる報告によれば、全生存率は1年71.8%、2年58.3%である[11]。

根治切除後の補助療法に関しては、未分化癌コンソーシアムによる報告では根治切除単独（6例、1年疾患特異的生存率50%）に比べ、放射線療法追加群（7例、87.5%）、化学放射線療法追加群（5例、100%）の成績が良好であったが、統計学的有意差は認めなかった[11]。

偶発未分化癌と診断された症例に対する根治切除後の追加治療の効果と安全性についてのエビデンスは乏しく、今後、前向きと比較試験が必要であるが、Stage IVA症例に対するR0/1切除後と同様、追加治療が予後を改善する可能性はあると考えられ、患者の全身状態や意向を考慮したうえでの施行を推奨する。なお、標的病変が存在しない状況での多標的分子標的薬（レンバチニブ）の予防的使用についてはエビデンスがない。

CQ7-2

根治切除を考慮する未分化癌に対して術前薬物療法は推奨されるか？

推奨文

根治切除を考慮する未分化癌に対しては、遺伝子検査結果に基づき術前薬物療法を行うことを推奨する。

1. BRAF変異陽性例にはBRAF/MEK阻害薬

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

2. BRAF変異陰性例にはパクリタキセル週1回投与方法（wPTX）（ただし、保険収載外）

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 未分化癌の術前薬物療法に関する報告は症例数が少なく、エビデンスとしては十分ではない。
- 米国のMD Anderson Cancer Centerからの後ろ向き報告によれば、BRAFV600E変異陽性の未分化癌に対する術前BRAF/MEK阻害薬（±免疫チェックポイント阻害薬療法）治療後の根治切除手術症例32例の1年全生存率は94%、1年非進行生存率は84%と良好で、多くの症例で切除範囲が縮小できた。
- Higashiyamaらの後ろ向き報告によれば、導入wPTXを施行したStage IVB未分化癌9例の全生存率は化学療法を行わなかった症例や他の化学療法を行った症例より有意に良好であった。うち4例にはwPTX後に根治切除手術が行われ、11～32ヶ月生存していた。
- wPTXの有用性について、未分化癌コンソーシアムによる前向き多施設検証（医師主導第2相試験）が行われ、wPTX後に根治切除手術が行われた8例の生存期間はそれ以外の症例に比べて有意に長かった。有害事象の発生率は98%であったが、Grade 3以上のものは29%で、有害事象のために治療を中止した例はなかった。
- lenvatinibを術前薬物療法として用いた結果に関するまとまった報告はない。
- 未分化癌の術前薬物療法に関する患者視点の健康状態に関する研究報告はない。

文献の要約と解説

根治切除を行えた未分化癌の予後は根治切除できなかった症例より良好である。Stage IVB以上でも根治切除を考慮する未分化癌患者に対しては、術前薬物療法の効果が期待される。以前は選択肢がwPTXに限られていた（ただし、保険適応外）が、最近、BRAF変異陽性例に対してBRAF/MEK阻害薬が本邦でも保険収載された。

1) wPTX

未分化癌に対するwPTXの導入化学療法としての意義については、隈病院のHigashiyamaらが最初に報告している[13]。Stage IVBの9例に対する奏効率は33%（CR1例、PR2例）であり、wPTX施行例の全生存率は化学療法を行わなかった50例や他の化学療法を施行した24例より有意に良好であったという（それぞれ $p=0.0213$ ,  $p=0.0467$ ）。9例中4例にwPTX後に根治切除手術が行われ、11～32ヶ月生存中であった。

これを受けて未分化癌コンソーシアムではwPTXの医師



主導多施設共同第2相試験を行った[5]。56例が登録され、1コース以上の完遂率は93%で、有害事象は55例（98%）で発生した（貧血77%、脱毛68%など）が、Grade 3以上のものは16例（28%）にとどまり（好中球減少11%など）、有害事象による治療中止例はなかった。全生存期間中央値は6.7ヶ月、6ヶ月生存率は54%であった。評価可能病変を有した42例における奏効率は21%、臨床的有用率は73%（PR 21%、SD 52%、PD19%）で、非進行生存率中央値は1.6ヶ月であった。治療後に根治切除できた8例の生存期間中央値は7.6ヶ月でそれ以外の例の5.4ヶ月より有意に長い（ $p=0.018$ ）結果であった。

以上よりStage IVBの未分化癌患者に対するwPTXは、その後に根治切除が可能となった場合、患者の生存期間を延長させる可能性がある。

## 2) BRAF/MEK阻害薬併用療法

米国MD Anderson Cancer Centerからの報告によれば、*BRAF*V600E変異陽性の根治切除不能未分化癌6例にダブラフェニブ+トラメチニブ治療（3例はペムブロリズマブ併用）が行われ、全例で治療後根治切除手術が可能となったという。全生存率は6ヶ月で100%、1年で83%（遠隔転移2例）であり、局所制御率は100%であった[14]。

さらに同施設からの最近の報告[15]によると、2017～2021年に*BRAF*V600E変異陽性の未分化癌57例（stage IVB 35%、stage IVC 65%）に対してBRAF/MEK阻害薬が少なくとも1か月間投与された（43例では免疫チェックポイント阻害薬も投与）。うち32例（術前療法群）では投与後に原発巣切除手術が行われ、12例（術後療法群）には原発巣切除手術後にBRAF/MEK阻害薬が投与され（9例は他施設で手術）、13例（非手術群）では手術が併施されなかった（9例は進行や不十分な効果のため、2例はPerformance Status不良、2例は手術拒否）。術前療法群（BRAF/MEK阻害薬治療期間中央値136日）の1年全生存率は93.6%、非進行生存率は84.4%で、術後療法群のそれは74.1%、50%、非手術群では38.5%、15.4%であった。術前療法群では、BRAF/MEK阻害薬治療前には切除不能と評価された9例が、治療後には切除可能となるなど、ほとんどの症例で切除範囲の縮小（手術のmorbidity and complexityスコアの改善）が認められたという。

以上、*BRAF*変異陽性未分化癌に対するBRAF/MEK阻害薬併用療法は根治切除不能例の切除を可能にし、生命予後を改善する可能性がある。ただし、根治切除を先行した場合との比較研究はない。

## CQ7-3

腺外浸潤を伴う未分化癌に対して他臓器合併切除手術は推奨されるか？

### 推奨文

腺外浸潤を伴う未分化癌に対しては、他臓器合併切除による根治切除を行うことを提案する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

### 考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

### エビデンス

- 局所浸潤をとまなう未分化癌に対する拡大根治切除手術についての研究報告は後ろ向きの症例集積研究に限られている。
- Machensらは気管・喉頭・食道部分切除を含む隣接臓器合併切除例で、R0/1切除例はR2切除例より生命予後良好であることを報告した。
- Brownらは総頸動脈浸潤のない症例における拡大根治手術16例について、平均4.8年の経過観察にて、7例は再発なく生存中であったと報告している。生存例は全例経口摂取可能となっていた。
- 未分化癌コンソーシアムによる報告によれば、Stage IVB未分化癌（AJCC/UICC第7版による）に対して拡大根治切除手術が行われた23例の生命予後は拡大切除なしで根治切除を施行しえた49例と同等で、姑息的切除を行った72例や非手術の80例より良好であった。拡大根治切除手術例の78%は永久気管孔を要した。
- 未分化癌の拡大根治切除手術に関する患者視点の健康状態に関する研究報告はない。

### 文献の要約と解説

従来、未分化癌に関しては局所根治切除を行いえた症例の生命予後がそれ以外の症例に比べて良好であることが報告されている[4, 16]。しかしながら、隣接他臓器浸潤のない未分化癌（Stage IVA）は少数で、多くは腺外浸潤をとまなうStage IVB症例である。一般的に未分化癌においては前頸筋群や片側反回神経、気管表層、食道筋層、内頸静

脈の合併切除は許容範囲と考えられる一方、総頸動脈や椎前筋群への明らかな浸潤は根治切除不能とされる。気管/喉頭、食道/下咽頭の全層切除や胸骨切開を要する縦隔手術による拡大根治切除手術の成績についての研究報告は少なく、いずれも後ろ向きの症例集積研究で、拡大根治切除手術が行われた症例数は少ない。

Machensらの報告[16]によると、気管・喉頭・食道部分切除を含む隣接臓器合併切除を施行した症例で、R0/1切除群の生命予後はR2切除群より良好であった。Brownらは、総頸動脈浸潤のない症例における拡大根治手術16例（喉頭切除12例、気管切除4例、頸部食道切除6例、胸骨切開を伴う縦隔手術2例）の治療成績について、全例局所再発はなく、平均4.8年の観察期間で7例が無再発生存中、6例で遠隔再発、1例が他病死、2例は不明であったことを報告している。生存例は全例経口摂取可能であったという[17]。

未分化癌コンソーシアムによる日本の多施設データベース解析によれば、Stage IVBの未分化癌233例に対し、気管/喉頭や食道/咽頭の全層切除あるいは胸骨切開をとまなう縦隔手術による拡大根治切除は23例に施行されており、その1年疾患特異的生存率は33%であった。これは拡大切除をとまなわない根治切除例49例の41%と同等(p=0.94)で、姑息的切除を行った72例の15%、非手術80例の10%を上回った。一方、拡大根治切除施行例において、prognostic index (PI) 1以下の症例の1年疾患特異的生存率が50%であったのに対し、PI 2以上の症例では11%であった。また、拡大根治切除群では78%で永久気管孔造設を要していた[18]。

以上より、気管/喉頭、食道/下咽頭の全層切除（±再建）手術は、姑息手術または非手術で集学的治療に移行する場合に比べて、腺外浸潤をとまなう未分化癌の局所制御率を向上させ、生命予後を改善する可能性もある。しかし、その適応の判断においては、患者の全身状態や意向、考えられる合併症などを十分考慮し、PIなどを用いた予後予測に基づいて行うべきである。

なお、CQ7-2において述べたように、近年、*BRAF* V600E変異陽性の未分化癌に対する*BRAF*/*MEK*阻害薬併用療法（±免疫チェックポイント阻害薬療法）後の根治切除手術について良好な成績が米国より報告されている[14, 15, 19, 20]。これらの治療により、根治切除不能例が切除可能となることがあり、より安全で確実な根治手術により、生命予後を改善する可能性がある。

CQ7-4

根治切除を行い得た未分化癌に術後放射線治療は推奨されるか？

推奨文

根治切除（R0切除）を行いえた未分化癌に対して（化学）放射線療法を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：9/9=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- R0切除を行った未分化癌の治療成績について、術後放射線治療を行った症例と行わなかった症例で比較した論文は少なく、すべて後ろ向き研究である。
- 未分化癌コンソーシアムによる報告では、Stage IVAでは（化学）放射性治療の追加は全生存率を有意には改善しなかったが、Stage IVBでは化学放射線治療の追加により全生存率が有意に改善した。
- その他の後ろ向き解析にて、R0切除後に（化学）放射線治療を施行した群の生存期間は放射線治療非施行群より長かったが、統計学的有意差は示されていない。
- 17の後ろ向き研究を用いたメタ解析でもR0切除後の放射線治療群の生存期間は非治療群より長かったが、統計学的有意差はなかった。
- 有害事象、患者視点の健康状態に関する研究報告はない。

文献の要約と解説

未分化癌コンソーシアムによるR0切除例80例の報告によれば、Stage IVAで根治切除が行われた症例のうち、術後化学放射線治療が行われた11例の1年全生存率は50%、術後放射線治療が行われた9例の1年全生存率は67%で、いずれも行われなかった9例の22%より良好であったが、統計学的有意差は認めなかった。一方、Stage IVBで根治切除が行われた症例で、術後化学放射線治療が行われた35例の1年全生存率は57%で、術後放射線治療のみが行われた12例の36%、いずれも行われなかった25例の22%を上回

り、術後化学放射線治療施行群と追加治療なし群の間には有意差を認めた (Stage分類はAJCC/UICC第7版による) [4]。

韓国の単施設後ろ向き解析では、R0切除が行われた症例で、放射線治療ありの31例の生存期間中央値は43.6ヶ月で、なしの12例では25.9ヶ月であったが、統計学的有意差はなかった ( $p=0.345$ ,  $HR=1.11$ , 95%  $CI=0.45-2.71$ ) [21]。米国のNational Cancer Databaseを用いた報告では、R0切除後の128例に放射線治療 (±化学療法) が行われ、生存期間中央値は17.5ヶ月であったが、R0切除後、放射線治療が行われなかった42例の11.0ヶ月と有意差はなかった ( $p=0.36$ ) [22]。

2016年に17の後ろ向き研究を用いて行われたメタ解析によれば、切除後の放射線治療施行は手術単独に比較して、未分化癌の死亡率を有意に低下させた ( $p<0.001$ ,  $HR=0.556$ , 95%  $CI=0.419-0.737$ ) が、R0切除が行われた102例に限ると有意差はなかった ( $p=0.086$ ,  $HR=0.286$ , 95%  $CI=0.068-1.196$ ) [23]。

以上より、R0切除後の放射線治療については、有意性を見出すための検出力が不足している研究報告のみであるが、未分化癌患者の生命予後を改善する可能性はあると考えられ、患者の全身状態や意向 (患者の治療目標や積極的治療を希望するか否か) を考慮したうえでの施行を推奨する。

## 【文 献】

1. Sugitani I, Onoda N, Ito K, et al.: Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from ATC Research Consortium of Japan. *J Nippon Med Sch* 85: 18-27, 2018
2. Hirokawa M, Sugitani I, Kakudo K, et al.: Histopathological analysis of anaplastic thyroid carcinoma cases with long-term survival: A report from the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan. *Endocr J* 63: 441-447, 2016
3. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al.: Prognostic Factors and Therapeutic Strategy for Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. *World J Surg* 25: 617-622, 2001
4. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, et al.: Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC research consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* 36: 1247-1254, 2012
5. Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, et al.: The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: A nationwide prospective study. *Thyroid* 26: 1293-1299, 2016
6. Higashiyama T, Sugino K, Hara H, et al.: Phase II study of the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE). *Eur J Cancer* 173: 210-218, 2022
7. Maniakas A, Dadu R, Busaidy N, et al.: Evaluation of Overall Survival in Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol* 6: 1397-1404, 2020
8. Zhao X, Wang JR, Dadu R, et al.: Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAFV600E Mutant Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Thyroid* 33: 484-491, 2023
9. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al.: Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 21: 1183-1189, 2011
10. Han JM, Kim WB, Kim TY, et al.: Time trend in tumour size and characteristics of anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 77: 459-464, 2012
11. Yoshida A, Sugino K, Sugitani I, et al.: Anaplastic thyroid carcinomas incidentally found on postoperative pathological examination. *World J Surg* 38: 2311-2316, 2014
12. Green berg JA, Moore MD, Thiesmeyer JW, et al.: Coexisting Papillary and Anaplastic Thyroid Cancer: Elucidating the Spectrum of Aggressive Behavior. *Ann Surg Oncol* 30: 137-45, 2023
13. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al.: Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 20: 7-14, 2010
14. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, et al.: Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 29: 1036-1043, 2019
15. Zhao X, Wang JR, Dadu R, et al.: Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAFV600E Mutant Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Thyroid* 33: 484-491, 2023
16. Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, et al.: Extended surgery and early postoperative radiotherapy for undifferentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 11: 373-380, 2001
17. Brown R, Ducic Y.: Aggressive surgical resection of anaplastic thyroid carcinoma may provide long-term survival in selected patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148: 564-571, 2013
18. Sugitani I, Hasegawa Y, Sugawara M, et al.: Super-radical surgery for anaplastic thyroid carcinoma: a large cohort study using the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan database. *Head Neck* 36: 328-333, 2014
19. McCrary HC, Aoki J, Huang Y, et al.: Mutation based approaches to the treatment of anaplastic thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 96: 734-742, 2022

20. Kent J, Erwin P, Haraf D, et al.: Laryngotracheal Resection After B-Raf Proto-oncogene Inhibition for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 115: e117-e120, 2023
21. Lee DY, Won JK, Lee SH, et al.: Changes of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 26: 404-413, 2016
22. Saeed NA, Kelly JR, Deshpande HA, et al.: Adjuvant external beam radiotherapy for surgically resected, nonmetastatic anaplastic thyroid cancer. *Head Neck* 42: 1031-1044, 2020
23. Kwon J, Kim DH, Jung HW, et al.: The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 59: 34-45, 2016