

Le carcinome anaplasique de la thyroïde : à propos de 4 cas

Anaplastic carcinoma of thyroid gland: about 4 cases

T. Bouziane¹, L. Bouabdellaoui¹, H. Salhi^{1,2}, H. El Ouahabi^{*1,2}

¹ Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition de CHU Hassan II de Fès.

² Faculté de Médecine et de Pharmacie Moulay Abdellah de Fès. Maroc

* hanan.elouahabi@gmail.com

Résumé

Le cancer anaplasique de la thyroïde est défini comme une tumeur épithéliale maligne peu différenciée. Il s'agit d'une variété rare de carcinome thyroïdien de pronostic très réservé. L'objectif de notre étude est d'illustrer la particularité de cette tumeur à travers 4 observations. Il s'agit d'une étude rétrospective de 4 cas de carcinome anaplasique de la thyroïde, hospitalisés et pris en charge dans notre service d'Endocrinologie du CHU Hassan II de Fès colligés entre 2016 et 2018. Il s'agit de 4 femmes avec un âge moyen de 67 ans. Le motif de consultation était la modification d'un goitre multi-nodulaire ancien dans 3 cas. Des signes fonctionnels de compression ont été rapportés dans 3 cas. A l'examen physique : un volumineux goitre dans les 4 cas. L'atteinte ganglionnaire a été notée chez 3 patientes. A l'échographie cervicale : un goitre multi-nodulaire dans tous les cas. Une TDM cervico-thoracique a été réalisée chez les 4 patientes confirmant le caractère envahissant du goitre dans 3 cas. Le bilan d'extension à distance avait objectivé des métastases dans trois cas, 2 malades ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale associée à un curage cervical bilatéral avec un complément par chimio-radiothérapie ; une trachéotomie de sauvetage associée à une chirurgie de réduction tumorale dans un cas ; une simple biopsie sans thyroïdectomie dans 1 cas vu l'importance de l'extension locorégionale. L'évolution était fatale pour les 4 patientes dans un délai de trois à huit mois. Le cancer anaplasique de la thyroïde a un pronostic habituellement catastrophique. La prévention de cette maladie mortelle consiste en la prise en charge adaptée des goitres surtout chez des patients âgés.

Mots clés : Cancer de la thyroïde ; anaplasique ; thyroïdectomie ; radio-chimiothérapie

Abstract

Anaplastic thyroid cancer is a poorly differentiated malignant epithelial tumor. It is a rare variety of thyroid carcinoma with a very reserved prognosis. The aim of our study is to illustrate the features of this tumor through 4 observations. It is a retrospective study of 4 cases of thyroid anaplastic carcinoma treated in the department of Endocrinology, Diabétology and Nutrition of the CHU Hassan II of Fez collected in the period from 2016 to 2018. 4 Patients with an average age of 67 years. The reason for the consultation was the modification of an old multi-nodular goiter in 3 cases. The signs of local compression have been reported in 3 cases. On physical examination a voluminous goitre in 4 cases. Lymph nodes involvement were observed in 3 cases and metastases were noted among 3 patients., 2 patients underwent total thyroidectomy associated with bilateral lymph nodes dissection with a complement of chemo-radiotherapy; tracheotomy in urgency combined with tumor reduction surgery in one case; a simple biopsy without thyroidectomy in 1 case given the importance of local extension. The survival was from three months to eight months. Anaplastic thyroid cancer usually has a catastrophic prognosis. The prevention of this fatal disease consists in the adapted management of goiters especially in elderly patients.

Keywords : Thyroid carcinoma; anaplastic; thyroidectomy; chemo-radiotherapy

Introduction

Le carcinome anaplasique de la thyroïde (CAT) est une variété rare de carcinome thyroïdien ; c'est l'une des tumeurs solides les plus agressives chez l'Homme.

Exceptionnel avant l'âge de 40 ans, il prédomine largement chez des sujets âgés avec une nette prédominance féminine rapportée par la plupart des auteurs [1].

Contrairement aux cancers différenciés de la thyroïde, le CAT est caractérisé par une maladie locale agressive avec des taux élevés de métastases [1].

Classé d'emblée stade IV selon la classification de l'union internationale de la lutte contre le cancer (UICC) [2], il est presque toujours fatal dans les 3 à 9 mois suivant le diagnostic [1].

À l'heure actuelle, aucun traitement n'est disponible pour guérir ou prolonger la survie des patients atteints de CAT. Cependant, plusieurs nouveaux médicaments, principalement des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI), ont été testés et ont donné des résultats encourageants [3].

Dans ce travail, nous rapportons les aspects cliniques et nous discutons les difficultés diagnostiques et les modalités thérapeutiques des CAT à la lumière de 4 observations de patients pris en charge au service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition de CHU Hassan II Fès.

Présentation des cas

Notre travail est une étude rétrospective portant sur quatre observations de malades présentant un CAT diagnostiqué et traité au sein du service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition du CHU Hassan II Fès durant la période allant de 2016 à 2018.

Les données de nos patients ont été recueillies à partir des dossiers des malades en se basant sur une fiche d'exploitation qui regroupe les paramètres épidémiologiques (âge, sexe, ...), cliniques (antécédents, durée d'évolution, signes fonctionnels, données de l'examen physique, ...), para-cliniques (biologiques, radiologiques, isotopiques, ...) ; thérapeutiques et évolutifs (suivi, modalités, rythme).

Le diagnostic confirmé par l'étude anatomo-pathologique, basée sur la classification histologique des tumeurs thyroïdiennes proposées par l'OMS en 2004, était toujours vérifié par une relecture des lames histologiques. Dans les cas douteux, une étude immuno-histochimique a été réalisée.

Tous nos patients ont bénéficié d'une prise en charge multidisciplinaire en concertation avec les chirurgiens, les oncologues et les radiothérapeutes.

Première observation

Mme K., âgée de 73 ans a consulté pour une augmentation

extrêmement rapide de volume d'un goitre connu depuis plus de 20 ans qui n'a jamais incité de consultation. Elle décrivait des signes de compression à type de dysphonie sans signes de dysthyroïdie. L'examen a noté la présence d'une importante masse cervicale très indurée à la palpation et fixe par rapport aux 2 plans avec plusieurs adénopathies cervicales et sus-claviculaires. L'examen à la laryngoscopie indirecte a objectivé une paralysie laryngée unilatérale gauche. L'échographie cervicale a montré un volumineux goitre multi-hétéronodulaire plus important à gauche avec la présence d'adénopathies jugulo carotidiennes gauches. Un complément par une TDM cervico-médiastinale a été fait montrant un volumineux processus lésionnel thyroïdien contenant des zones de nécrose, plongeant, déviant à droite les voies aéro-digestives supérieures et comprimant l'œsophage en regard de C6- à D2 avec la présence de quelques ganglions latéro-cervicaux bilatéraux (Figure 1).

La patiente a été opérée d'une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire cervical et sus-claviculaire bilatéral étendu aux éléments graisseux et lymphatiques du médiastin supérieur. L'examen anatomopathologique était en faveur d'un CAT largement nécrosé avec effraction capsulaire, associé à une infiltration ganglionnaire médiastino-récurrentielle sur tous les ganglions prélevés.

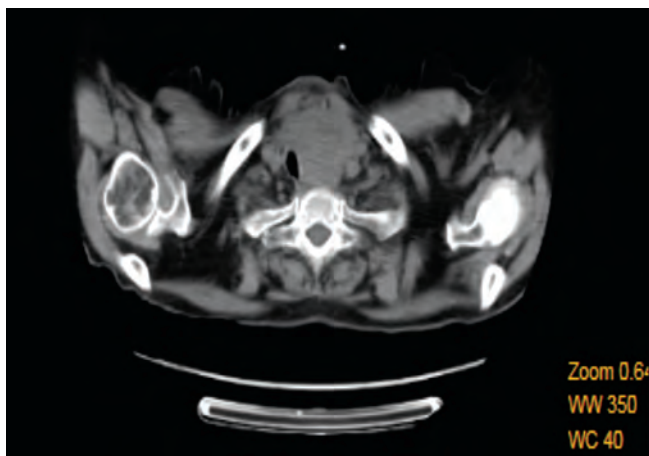


Figure 1 : Coupe axiale d'un scanner cervico-thoracique du cas 1

La coupe objective un volumineux processus lésionnel thyroïdien contenant des zones de nécrose plongeant, Déviant à droite les voies aéro-digestives supérieurs

La recherche de métastases a objectivé la présence de micronodules pulmonaires éparses dans les 2 hémichamps pulmonaires sans extension osseuse, hépatique ou cérébrale.

Une chimiothérapie palliative a été indiquée à base de Paclitaxel. L'évolution était fatale dans un délai de 3 mois en rapport avec une récurrence locorégionale de la tumeur.

Deuxième observation

Mme F..., âgée de 62 ans, prise en charge en Mars 2017 pour une tuméfaction cervicale antérieure d'apparition récente augmentant rapidement de volume. Lors du diagnostic, il n'existait pas d'envahissement ou de compression des voies aérodigestives supérieures (pas de dyspnée, ni de dysphagie), ni signes de dysthyroïdie. Aucune adénopathie cervicale ou sus-claviculaire n'était palpable. L'échographie cervicale (Figure 2) a montré un nodule du lobe thyroïdien droit de 57 mm de grand axe, de forme irrégulière, hypoéchogène, solido-kystique, avec des microcalcifications à l'intérieur, faiblement vascularisé au Doppler classé score V de TIRADS (2017) .

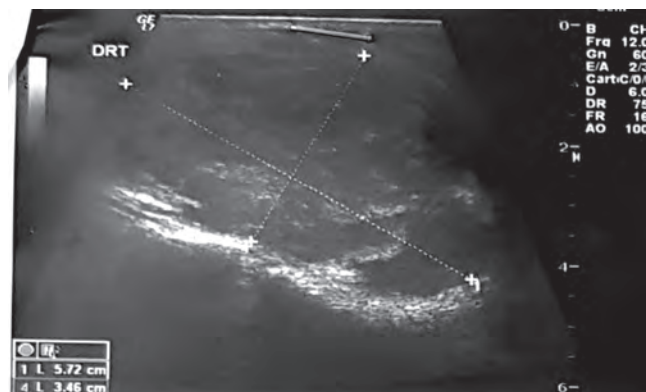


Figure 2 : Image échographique de nodule thyroïdien suspect du cas 2

L'indication chirurgicale était posée. Le premier temps chirurgical a consisté en une isthmo-lobectomie gauche avec un examen anatomopathologique en faveur d'un carcinome anaplasique de la thyroïde. Une totalisation et un curage ganglionnaire cervical bilatéral a été alors réalisé. L'examen anatomopathologique définitif + immunohistochimie (Figure 3) a montré un processus tumoral malin indifférencié faisant évoquer en premier un carcinome anaplasique avec absence d'embolies

vasculaires et d'engainement périnerveux exprimant de façon intense et diffuse la CK et la CK7 et de façon focale la CK20.

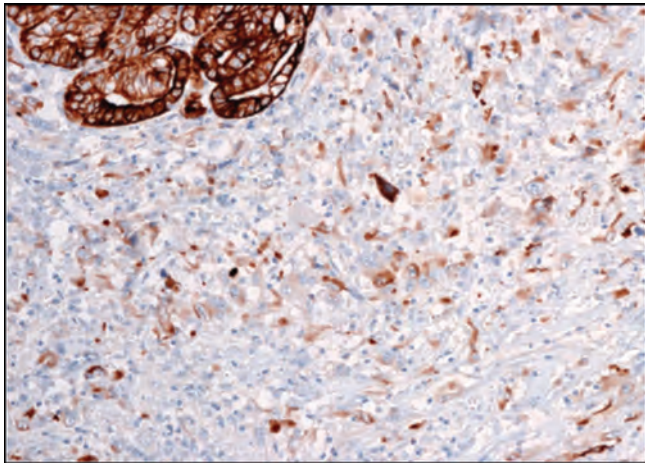


Figure 3 : Immunomarquage positif par l'anticorps anti-cytokératine (cas 3)

L'immunomarquage montre un carcinome anaplasique

La recherche de métastases, en particulier pulmonaire, osseuse, hépatique ou cérébrale était négative. Une radiothérapie externe a été entamée 1 mois après l'intervention. La dose délivrée était de 60 Gy avec un total de 34 séances.

L'évolution était fatale au cours de la radiothérapie avec une survie moyenne de 8 mois.

Troisième observation

Il s'agit de Mme O..., âgée de 70 ans qui a consulté pour un volumineux goitre compressif augmentant rapidement de volume ces 3 derniers mois. A l'examen clinique, elle avait une importante masse cervicale, très indurée à la palpation avec des signes inflammatoires locaux, associée à des adénopathies cervicales jugulo-carotidiennes bilatérales, sensibles et mobiles par rapport aux deux plans. La tomodensitométrie cervico-thoracique (Figure 4) a objectivé un important goitre lobaire gauche peu plongeant refoulant et laminant la trachée vers la droite avec des adénopathies cervicales bilatérales, des nodules pulmonaires bilatéraux vraisemblablement secondaires.

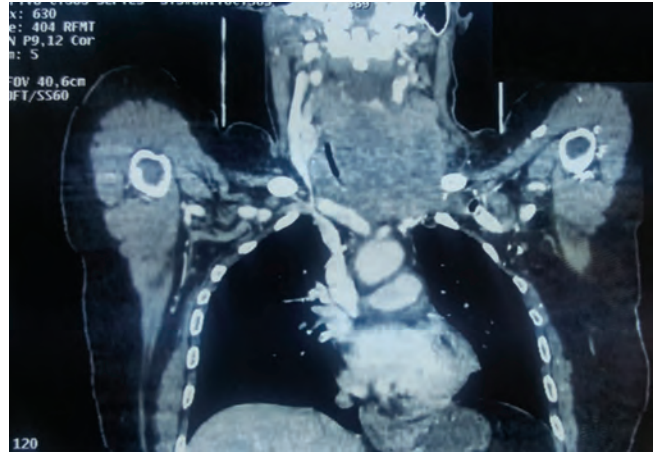


Figure 4 : Tomodensitométrie cervico-thoracique du cas 4

L'image montre une coupe sagittale de volumineux processus thyroïdien impliquant les muscles du cou déviant et laminant la trachée

L'indication d'une chirurgie de décompression avec trachéotomie de sauvetage a été posée dont le résultat anatomopathologique est en faveur d'un CAT.

Le geste chirurgical était laborieux : extension et adhérence aux structures de voisinage (nerf vague, artère jugulaire, trachée). Une radiothérapie palliative décompressive a été indiquée à base de 2Gy/ semaine.

À j 15 de post-opératoire, la patiente était admise aux urgences dans un tableau de détresse respiratoire en rapport avec un hématome surinfecté latéro-trachéal étendu depuis la mandibule à l'orifice de thorax (Figure 5). L'hématome a été drainé et la patiente a été mise sous antibiothérapie.

L'évolution était fatale dans un contexte de choc septique avec une survie totale de 4 mois.

Quatrième observation

Il s'agit de Mme M..., âgée de 57 ans qui s'est présentée aux urgences pour une augmentation rapidement progressive d'un goitre connu depuis 15 ans associé à des signes de compression à type de dysphonie, dysphagie et dyspnée nécessitant une trachéotomie en urgence étant donné l'état hémodynamique instable de la patiente (Figure 5). La biopsie thyroïdienne est revenue en faveur d'un CAT.

La patiente a gardé un état hémodynamique instable avec

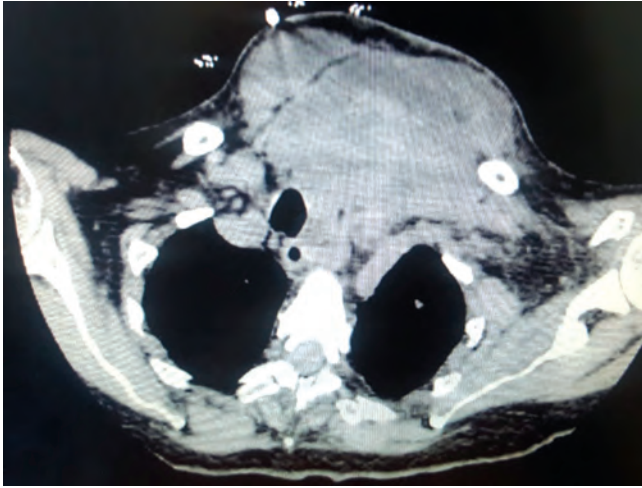


Figure 5 : Coupe axiale d'un scanner cervico-thoracique objectivant un volumineux hématome latéro laryngo-trachéal étendu depuis l'angle mandibulaire à l'orifice supérieur de thorax avec un effet de masse

une issue fatale à j12 de son admission en réanimation.

Discussion

Les CAT sont des tumeurs malignes de la thyroïde. Ils représentent entre 14 et 39 % des décès attribués aux cancers thyroïdiens [4].

Ils touchent en général les sujets âgés entre la sixième et la huitième décennie avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans et une nette prédominance féminine. Dans notre série, l'âge moyen de nos quatre patientes était de 66,7 ans.

À l'heure actuelle, on ignore si l'incidence du CAT augmente ou diminue. Des études antérieures ont examiné l'incidence de différents cancers de la thyroïde au fil du temps. Dijkstra et al. [5] ont noté que l'incidence du CAT n'avait pas augmenté avec le temps lors de l'analyse des données de patients provenant d'une population Irlandaise. Pathak et al. [6] ont noté que l'incidence du CAT était faible chaque décennie et avait diminué de plus de 40 % entre 1991 et 2000 et entre 2001 et 2010. Cependant, ces études sont de petites études régionales. Janz et al. [7] ont montré, plus récemment dans une étude étalée de 1973 à 2014, que l'incidence du CAT est en augmentation aux Etats-Unis. Cependant, l'incidence globale du CAT reste faible.

De nombreux facteurs de risque ont été proposés pour expliquer sa pathogénie : la carence iodée [8], le goitre endémique, la stimulation prolongée par la TSH, la radiothérapie ou un traitement par l'iode 131 qui a parfois été évoqué [9].

Dans moins de 10 % des cas, il s'agit d'une transformation d'un carcinome différencié de la thyroïde [9]. Cette hypothèse est corroborée par la preuve que les mutations BRAF, NRAS et HRAS (qui surviennent dans environ 60, 8,5 et 3,5 % des carcinomes papillaires de la thyroïde respectivement) peuvent être retrouvées à une fréquence plus élevée dans les CAT contenant des zones différenciées que dans celles qui ne contiennent pas de zones de carcinomes différenciées de la thyroïde [10, 11]. Il est actuellement admis que le processus de dédifférenciation est probablement dû à l'accumulation progressive de mutations somatiques dans des gènes liés au cancer, notamment TP53 et des gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) [12].

La majorité des cancers anaplasiques se révèle par la transformation rapide ou explosive d'un goitre ancien comme c'était le cas chez 3 de nos patientes. La taille de la tumeur excède en moyenne 8 cm [1] causant une dysphonie, des douleurs, une compression trachéale, précédant souvent la dysphagie d'apparition progressive. L'envahissement cutané ou ganglionnaire est présent dans 90 % des cas [13, 14]. Le retentissement sur l'état général signe d'emblée la gravité de la situation.

Dans notre série, 3 patientes avaient des signes d'envahissement locorégional (dysphonie, dysphagie, ...), un envahissement ganglionnaire dans 3 cas associé dans 2 cas à des signes généraux (amaigrissement et altération de l'état général).

Des métastases à distance sont retrouvées chez 50 % des patients au moment du diagnostic et environ 25 % des patients développeront des métastases au cours de l'évolution de leur maladie. Celles-ci se développent rapidement, au niveau du poumon (80 %), comme c'était le cas chez 3 de nos patientes, parfois des os (6–16 %) et du cerveau (5–13 %) [15].

Le diagnostic du CAT peut être posé par l'examen cytologique de la thyroïde, argument diagnostique suffisant pour certaines équipes [16, 17]. L'histopathologie des CAT varie d'un patient à l'autre et souvent au sein d'une même tumeur. Ces tumeurs contiennent

généralement un mélange hétérogène de cellules géantes fusionnées, épithélioïdes et pléomorphes, ce qui complique le diagnostic de carcinome anaplasique pour les pathologistes. La fiabilité du diagnostic cytologique dépend largement de la qualité du prélèvement et de l'expérience du cytopathologiste. Au moindre doute, la certitude diagnostique portée par une biopsie chirurgicale est un préalable indispensable à la lourde prise en charge oncologique. L'étude histologique du reste du parenchyme est nécessaire à la recherche d'un autre carcinome coexistant avec le carcinome anaplasique. Dans notre série, l'examen histologique n'a pas révélé de carcinome différencié associé au CAT.

En ce qui concerne la prise en charge de ce type de tumeurs, il n'a pas été établi de protocole de prise en charge standard. L'approche thérapeutique consiste en une stratégie multi-modalité combinant chirurgie, radiothérapie externe cervico-médiastinale au mieux hyper fractionnée accélérée et une chimiothérapie essentiellement à base de doxorubicine, selon plusieurs séquences possibles [18].

Lorsque cela est possible, une intervention chirurgicale doit être réalisée. La résection complète a été identifiée comme un bon facteur pronostique dans plusieurs rapports de cas cliniques. Haigh et al. [19]. ont démontré que, chez les patients traités avec une résection potentiellement curative, la survie médiane était de 43 mois, contre 3 mois chez les patients traités avec une résection palliative (P = 0,002). En cas de tumeurs trop avancées pour pouvoir être complètement retirées par

la chirurgie, la réduction chirurgicale semble améliorer la durée médiane de survie, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres traitements [20].

Dans notre étude, 2 malades ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale associée à un curage cervical bilatéral, une trachéotomie de sauvetage associée à une chirurgie de réduction tumorale dans un cas, une simple biopsie sans thyroïdectomie dans 1 cas vu l'importance de l'extension locorégionale.

La radiothérapie externe (standard ou hyper-fractionnée) à une dose moyenne de 45 à 50 Gy réduit la morbidité et la mortalité dues aux complications locorégionales et est utile pour retarder les récurrences locales comme c'était le cas pour notre 2^{ème} patiente, Cependant, il n'a pas été prouvé qu'elle diminue le risque de décès chez la plupart des patients [21].

En ce qui concerne la chimiothérapie, la classe d'agents les plus efficaces dans le carcinome anaplasique métastatique sont les taxanes (paclitaxel ou docétaxel), les anthracyclines (doxorubicine) et les platines (cisplatine ou carboplatine). La doxorubicine a été un médicament clé dans le traitement du CAT, toutefois, ce médicament ne permet pas d'atteindre un taux de réponse supérieur à 20 % chez les patients présentant un stade avancé de la maladie [22].

Le tableau I résume les résultats thérapeutiques de certaines grandes séries de carcinomes anaplasiques retrouvées dans la littérature et ne montrent pas la supériorité d'un protocole par rapport à l'autre en terme d'amélioration de la survie moyenne.

Tableau I : Prise en charge thérapeutique du carcinome anaplasique de la thyroïde

Auteurs	Janz et al. [7]	Mclver et al. [13]	Pradhan et al. [18]	Besic et al. [23]	Notre série
Nombre de cas	1527	134	100	79	4
Age moyen au moment de diagnostic (ans)	70.5	67	58	65	66.7
Traitement en %					
Chirurgie %	52.5	71	46	32.9	75
Thyroïdectomie totale	19.6	30.2	21	61	50
Thyroïdectomie sub-totale	6,2	69	Non faite	26.9	Non faite
Chirurgie de réduction tumorale	Non faite	Non faite	7	42.3	25
Autres thérapies en %					
Radiothérapie	Non précisé	80.5	Non précisé	93.6	25
Chimiothérapie	Non précisé	11.9	Non précisé	73.4	25
Survie moyenne en mois	4	4	3	6	3



Les thérapies ciblées ont également fait leur entrée en cancérologie thyroïdienne. Plusieurs études thérapeutiques précliniques incluant des associations d'inhibiteurs de la tyrosine kinase ont donné des résultats prometteurs [25]. D'autres sont en cours pour déterminer l'innocuité et l'efficacité de ces nouveaux médicaments, mais la faible accumulation de patients et la survie à long terme limitée de ce type de cancer limitent leur capacité de translation.

Conclusion

Il est clair qu'au fil des ans, nous n'avons pas progressé de manière significative dans l'amélioration de la survie des patients assez malchanceux pour développer le CAT. Des questions importantes restent en suspens : Y a-t-il des caractéristiques ou des marqueurs chez les patients atteints de goitre qui méritent un suivi plus étroit ? Existe-t-il des marqueurs nous permettant de décider lequel de carcinomes différenciés de la thyroïde se transformera en CAT ?

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Wemeau JL, Do Cao C. Anaplastic thyroid carcinoma. *Annales d'Endocrinologie*. 2008;69:174-80.
2. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al. American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:1104-39.
3. Molinaro E, Romei C, Biagini A et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):644-60.
4. Perri F, Lorenzo GD, Scarpati GD et al. Anaplastic thyroid carcinoma: A comprehensive review of current and future therapeutic options. *World J Clin Oncol*. 2011;2:150-7.
5. Dijkstra B, Prichard RS, Lee A et al. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci*. 2007;176:87e90.
6. Pathak KA, Leslie WD, Klonisch TC et al. The changing face of thyroid cancer in a population-based cohort. *Cancer Med*. 2013;2:537e544.
7. Janz TA, Neskey DM, Nguyen SA et al. Is the incidence of anaplastic thyroid cancer increasing: A population based epidemiology study. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019;5:34-40.
8. Harach HR, Galíndez M, Campero M et al. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma and iodine intake in Salta, Argentina. *Endocr Pathol*. 2013;24(3):125-31.

9. Schlumberger MP. Thyroid tumors. In: *Anaplastic thyroid carcinoma*. Paris: Nucleon; 2003.
10. Namba H, Nakashima M, Hayashi T et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4393-7.
11. Xing, M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:245-62.
12. Charles RP, Silva J, Iezza G et al. Activating BRAF and PIK3CA mutations cooperate to promote anaplastic thyroid carcinogenesis. *Mol Cancer Res*. 2014;12:979-86.
13. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery*. 2001;130:1028-34.
14. Pasiaka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2003;15:78-83.
15. Glaser SM, Mandish SF, Gill BS et al. Anaplastic thyroid cancer: prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2083-90.
16. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer*. 2002;86:1848-53.
17. Besic N, Hocevar M, Zgajnar J et al. Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid—a multivariate survival analysis of 188 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2005;390:203-8.
18. Seshadri KG. Anaplastic cancer of the thyroid: The viper in the pit. *Indian J Endocr Metab*. 2019;23:1-2.
19. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer*. 2001;91(12):2335-42.
20. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-39.
21. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:57-64.
22. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;56:2155-60.
23. Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec et al. Effect of primary treatment on survival anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27:260-4.
24. Saini S, Tulla K, Maker AV et al. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective *Molecular. Cancer*. 2018;17(1):154.