

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด poorly differentiated: การจำแนกโรคและความรู้ในปัจจุบัน

Poorly differentiated thyroid carcinoma: recognition of its entity and current knowledge

ผาณิต ฉายศิริ

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

2 ถนน วังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

อีเมล: pcanime44@gmail.com

Panid Chaysiri

Mahidol University Faculty of Medicine Siriraj Hospital:

Email: pcanime44@gmail.com

Submitted: Dec 05, 2019

Revised: Jan 16, 2020

Accepted: Jan 23, 2020

บทคัดย่อ

มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด poorly differentiated เป็นชนิดมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มีลักษณะจำเพาะทางพยาธิวิทยาและมีกลไกในการเกิดโรคจากการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่ซับซ้อนทำให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วยแร่รังสีไอโอดีนด้อยกว่ามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด well differentiated และส่งผลให้มีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าการวางแผนการรักษาจึงต้องอาศัยความเข้าใจในพยาธิกำเนิดและปัจจัยทางพันธุกรรมของโรคชนิดนี้เพื่อนำไปสู่การเลือกการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดอย่างเหมาะสมและการติดตามเฝ้าระวังโรคกำเริบภายหลังการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: มะเร็งไทรอยด์ชนิด poorly differentiated, มะเร็งไทรอยด์ความเสี่ยงสูง, ภาวะต้องการรักษาด้วยไอโอดีน, การฉายรังสี

Abstract

Poorly differentiated thyroid cancer is a unique entity within a wide-range of thyroid cancer classification with a specific pathological characteristic and criteria for diagnosis. Genetic alteration plays important roles in its development leading to either poorer response to iodine ablation or higher probability of iodine refractory, and resulting in worsened prognosis. Understanding its pathogenesis is a key to treatment planning which consists mainly of surgery, iodine ablation, and/or radiotherapy, and effective disease surveillance.

Keywords: Poorly differentiated thyroid cancer, high-risk differentiated thyroid cancer, iodine refractory, external beam radiotherapy

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(1): O1-O19

ลักษณะทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของต่อมไทรอยด์

ต่อมไทรอยด์มีลักษณะคล้ายผีเสื้อ (butterfly shape), H shape หรือ U shape อยู่บริเวณด้านหน้าต่อ tracheal ring ที่ 2-5 โดยมีความสูงประมาณ 12-15 มิลลิเมตร น้ำหนักโดยเฉลี่ยประมาณ 15-30 กรัม ประกอบไปด้วยเซลล์สำคัญ 2 ชนิด ได้แก่ follicular cell และ parafollicular cell (C-cell) โดยมีผนังเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน visceral fascia หุ้มรอบเป็นแคปซูล และมีเส้นเลือดเลี้ยงหลักจาก superior thyroid artery ซึ่งเป็นแขนงเส้นเลือดแดง external carotid artery และ inferior thyroid artery จาก thyrocervical trunk อันเป็นแขนงเส้นเลือดแดง subclavian และมีเส้นประสาท recurrent laryngeal nerve (RLN) ซึ่งเป็นแขนงของ vagus nerve แยกตัวออกจาก vagus nerve ทางด้านซ้าย (left RLN) บริเวณ inferior และ posteromedial ต่อ aortic arch และทางด้านขวา (right RLN) บริเวณ inferior และ posteromedial ต่อ right subclavian artery โดย RLN จะวางตัวอยู่ใน tracheoesophageal groove ทั้งสองข้างและเข้าสู่กล่องเสียงทางด้านล่างของ inferior cornu ของกระดูกอ่อนไทรอยด์^[1]

องค์ประกอบหลักในการสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ ไอโอดีน โดยประมาณร้อยละ 90 ของไอโอดีนในร่างกายจะถูกจัดเก็บในต่อมไทรอยด์เพื่อเตรียมใช้ในการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์^[2] โดยไอโอดีนถูกส่งผ่านจาก extracellular space ไปยังช่อง follicular cell ผ่านกลไก active transport ของ sodium-iodide symporter (NIS) และ efflux ผ่าน Pendrin transporter เข้าสู่

follicular lumen อันเป็นช่องว่างที่ถูกล้อมรอบไปด้วย follicular cells อีกทั้งใน follicular cell นั้นเอง มีการสร้างไกลโคโปรตีน thyroglobulin (Tg) ขึ้นเพื่อส่งผ่านเข้าไปยัง follicular lumen และทำการ coupling กับ free iodine (I-) กลายเป็น TG-IH complex และถูกดูดกลับเข้า follicular cell ผ่านกระบวนการ endocytosis เพื่อ hydrolyzed เป็น triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) และ reverse T3 (rT3) ซึ่งเป็น inactive form ของ T3 ที่พร้อม secrete ออกจาก cell ต่อไป^[3]

การแบ่งประเภทของเนื้องอกและมะเร็งต่อมไทรอยด์

เนื้องอกและมะเร็งต่อมไทรอยด์กว่าร้อยละ 95 มีต้นกำเนิดจาก follicular cell และส่วนน้อยกว่าร้อยละ 5 เกิดจาก parafollicular cells หรือ C-cell นอกเหนือจากนั้นยังมีมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่กำเนิดจากเซลล์ต้นกำเนิดอื่นที่อาจพบที่ต่อมไทรอยด์ได้ เช่น กลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) หรือมะเร็งต้นกำเนิดจากเซลล์ผนังหลอดเลือด (hemangioendothelioma) เป็นต้น ในส่วนของการพบมะเร็งกระจายจากบริเวณอื่นของร่างกาย (metastasis) พบได้ไม่มากนัก^[4] โดยสามารถแบ่งประเภทของเนื้องอกและมะเร็งต่อมไทรอยด์ได้ตามตารางที่ 1^[4-5]

ระบาดวิทยาและลักษณะที่พบทางคลินิกของมะเร็งต่อมไทรอยด์

มะเร็งต่อมไทรอยด์พบได้ในเพศหญิงมากกว่าเพศชายคิดเป็นสัดส่วนประมาณ 3:1 โดยประเภทที่พบ

ตารางที่ 1 ประเภทของเนื้องอกและมะเร็งต่อมไทรอยด์จำแนกตาม World Health Organization (WHO) classification 2017

Classification	
Primary epithelial tumor	
a. Follicular cells origin	
1. Benign	Follicular adenoma
	Hyalinizing trabecular tumor
2. Malignant	
2.1 Differentiated	Papillary thyroid carcinoma
	Follicular thyroid carcinoma
	Hürthle (oncocytic) cell tumor
	Poorly differentiated thyroid carcinoma
2.2 Undifferentiated	Anaplastic thyroid carcinoma
b. C cells origin	Medullary thyroid carcinoma
c. Combined follicular and c cells	Mixed medullary-follicular carcinoma
Primary nonepithelial tumors	
a. Hematolymphoid tumor	
b. Sarcomas	
c. Other mesenchymal/stromal tumors	
d. Germ cells tumor	
Secondary tumors	

มากที่สุดได้แก่ differentiated thyroid carcinoma (DTC) ซึ่งมีต้นกำเนิดจาก follicular cell โดยชนิดของ DTC ที่พบมากที่สุดสองชนิดได้แก่ papillary thyroid carcinoma (PTC) พบมากถึงร้อยละ 85-95 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ และ follicular thyroid carcinoma (FTC) histotypes พบได้ประมาณร้อยละ 10 รองลงมาได้แก่ มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Hürthle (HCTC) และ poorly

differentiated thyroid carcinoma (PDTTC) พบได้ประมาณร้อยละ 2-5 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์เท่านั้น^[6] ส่วน undifferentiated thyroid carcinoma หรือ anaplastic thyroid carcinoma (ATC) นั้นมีความชุกเพียงร้อยละ 2 เท่านั้น สามารถสรุปลักษณะทางคลินิกของมะเร็งต่อมไทรอยด์ได้ดังตารางที่ 2^[7-13]

ตารางที่ 2 ระบาดวิทยาและลักษณะที่พบทางคลินิกของมะเร็งต่อมไทรอยด์^[7-13]

Thyroid cancer subtypes	ความชุก	หญิง:ชาย	อายุ (ปี)	Extrathyroidal extension	LN metastasis	Distant metastasis	5-year DFS	5-year OS
Papillary thyroid CA	85-90%	2:1-4:1	20-50	33%	<50%	5-7%	>90%	>90%
Follicular thyroid CA	<10%	2:1-3:1	40-60			20%	>90%	>90%
Hürthle cell CA	2-5%	2:1-3:1	50-60	NA	7-22%	20-30%	NA	50-80%
Poorly differentiated thyroid CA	6-7%	0.4-1-2.1:1	50-60	31-73%	30-80%	30-80%	NA	50%
Anaplastic thyroid CA	1-2%	1.5:1	60-80	100%	100%	87%	0%	1-17%
Medullary thyroid CA	3-4%	1:1-1.2:1	30-60	NA	50%	15%	NA	80%

คำย่อ: CA=carcinoma; LN=lymph node; DFS=disease-free survival; OS=overall survival; NA=not applicable

คำนิยามและเกณฑ์การวินิจฉัย Poorly differentiated thyroid carcinoma

PDTC แม้จัดอยู่ในกลุ่ม DTC แต่เป็นกลุ่มมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มีการพยากรณ์โรคต่ำกว่ากลุ่ม moderate to well differentiated thyroid carcinoma (WDTC) และดีกว่ากลุ่ม ATC มีโอกาสที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วย radioactive iodine ได้ต่ำ การศึกษาที่แสดงถึงการพยากรณ์โรคและแนวทางการรักษา PDTC นั้นก็มีความแตกต่างกันอันมีสาเหตุมาจากเกณฑ์การวินิจฉัย PDTC ที่ยังไม่มี ความชัดเจน

Sakamoto และคณะ ปีคศ 1983^[14] อธิบายลักษณะของ PDTC ว่ามีลักษณะเซลล์แบบ solid, trabecular หรือ scirrhous หรือที่มีความหมายว่าแข็งเป็นพังผืด ต่อมา Carcangiu และคณะให้คำจำกัดความของ PDTC ว่ามีลักษณะ insular pattern of growth, necrosis, formation of peritheliomatous area, small round hyperchromatic nuclei, และ mitotic activity^[15] การวินิจฉัย PDTC ทางพยาธิวิทยาจึงมีความแตกต่างกันอันเนื่องมาจากเกณฑ์การวินิจฉัยที่ไม่มีความ

ชัดเจน ดังนั้นในปีคศ 2006 กลุ่มของพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางกลุ่มประเทศที่มีความชุกและปัจจัยการเกิดโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่หลากหลาย ประกอบไปด้วยประเทศอิตาลี ญี่ปุ่น และสหรัฐอเมริกา โดยเป็นการให้ความเห็นและการวินิจฉัยโดยใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยาในโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่พบลักษณะ solid, trabecular, และ/หรือ insular pattern ที่ไม่มีลักษณะ oncocytic features, anaplastic feature และ classic follicular หรือ papillary features โดยพยาธิแพทย์เหล่านั้นไม่ทราบถึงข้อมูลทางคลินิก จนได้เป็นข้อตกลงถึงเกณฑ์การวินิจฉัยร่วมกัน (consensus definition) เรียกว่า Turin proposal criteria^[16] ดังนี้

1. Architecture criteria
 - a. Solid/trabecular/insular growth pattern
 - b. Absence of conventional nuclear features of papillary carcinoma
2. Risk features (อย่างน้อย 1 ข้อ)
 - a. Convolutd nuclei (nuclear feature)

b. Mitotic activity ($\geq 3/10$ high-power microscopic fields (HPF)) (high grade feature)

c. Necrosis (high grade feature)

แม้ว่า Turin proposal จะเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยที่เป็นข้อตกลงร่วมกันของผู้เชี่ยวชาญทางพยาธิวิทยาแต่ใช้เพียงลักษณะ growth pattern เป็นเกณฑ์หลักในการวินิจฉัย ในการศึกษาต่อมาโดย Hiltzik และคณะ^[17] พบว่าลักษณะ growth pattern แบบ solid, trabecular หรือ insular ไม่มีความสัมพันธ์อันมีนัยสำคัญทางสถิติต่ออัตราการรอดชีวิตจากโรค (overall survival และ progression free survival) แต่ลักษณะ aggressiveness ทางพยาธิวิทยาได้แก่ high mitotic rate และ necrosis มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต แสดงถึง biological aggressiveness ของโรคได้ดีกว่าการวินิจฉัยจาก growth pattern เป็นพื้นฐาน โดยเกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าวถูกนำเสนอโดยทีมพยาธิแพทย์ของสถาบัน

Memorial Sloan Kettering Cancer Center เรียกว่า MSKCC criteria^[17] ใช้เกณฑ์ดังนี้ ลักษณะ follicular cell differentiation จาก routine microscopy หรือ immunohistochemistry เช่น Tg positivity ร่วมกับ

1. Presence of ≥ 5 mitosis per 10 HPF และ/หรือ

2. Fresh tumor necrosis

ทั้งนี้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม MSKCC criteria นั้นพบว่าสามารถบ่งถึง aggressiveness ของโรคได้ครอบคลุมกว่าการใช้การวินิจฉัยโดย growth pattern ตาม Turin proposal^[18] อย่างไรก็ตาม WHO classification for tumors of endocrine organs ได้ยอมรับ PDTC เป็นประเภทของโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มีการพยากรณ์โรคอยู่ในระหว่าง WDTC และ ATC โดยในปี 2017 ได้ปรับเกณฑ์การวินิจฉัยตามเกณฑ์ Turin proposal โดยสามารถสรุปเกณฑ์การวินิจฉัยได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัยมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด poorly differentiated carcinoma

Sakamoto et al. ^[14]	Turin 2006 ^[16]	MSKCC ^[17]	WHO 2017 ^[5]
Presence of solid, trabecular and/or scirrhous pattern	Presence of solid/ trabecular/ insular pattern	Presence of ≥ 5 mitosis per 10 HPF	Presence of solid/ trabecular/ insular pattern
	Absence of conventional nuclear feature of papillary carcinoma	Tumor necrosis ที่พบลักษณะ follicular cell differentiation	Absence of conventional nuclear feature of papillary carcinoma
	At least 1 of the features		At least 1 of the features
	a. convoluted nuclei (nuclear feature)		a. convoluted nuclei (nuclear feature)
	b. mitotic activity ($\geq 3/10$ HPF) (high grade features)		b. mitotic activity ($\geq 3/10$ HPF) (high grade features)
	c. Necrosis (high grade features)		c. Necrosis (high grade features)

การพบลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งถึง aggressiveness ของโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์บ่งถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี โอกาสการกระจายของโรคที่สูงขึ้น และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ต่ำลง แต่การพบลักษณะดังกล่าวในมะเร็งต่อมไทรอยด์ที่มีส่วนหลักของโรคเป็น WDTC จะยังส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตจากโรคหรือไม่ได้รับการยืนยันจากการศึกษาโดย Dettmer และคณะ Bichoo และคณะ^[19-20] ซึ่งพบว่าการพบลักษณะ poorly differentiation (Turin criteria) ใน WDTC เพียงปริมาณร้อยละ 10 นั้นให้การพยากรณ์โรคในแง่อัตราการรอดชีวิต อัตราการกำเริบของโรค และอัตราการตายจากโรคมะเร็งที่ไม่แตกต่างจากการพบ PDTC เพียงอย่างเดียว ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการมี PDTC ในชิ้นเนื้อมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด WDTC ส่งผลถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีซึ่งจะนำไปสู่การเรื่องการรักษาและติดตามต่อไป

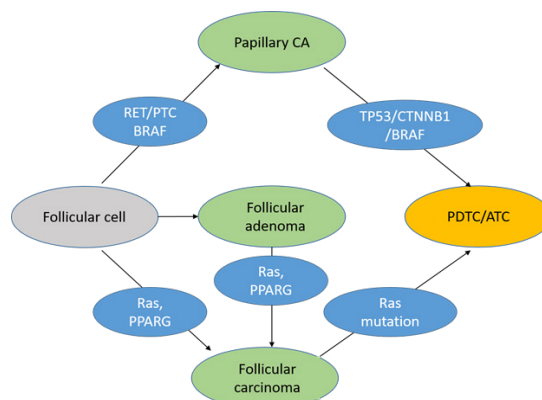
การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในกลุ่มโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ poorly differentiated thyroid carcinoma

การศึกษา genetic alteration หรือการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของมะเร็งต่อมไทรอยด์ PDTC

สืบเนื่องจากการพบ PDTC กับ coexisting WDTC สนับสนุนทฤษฎีการเกิด poorly differentiation จาก progressive dedifferentiation ของ WDTC

Pathway การเกิด neoplastic differentiation ของ follicular cells แบ่งได้เป็น 3 แนวทาง^[7] ได้แก่ (1) การเกิด hyperfunctioning follicular thyroid adenoma จาก GNAS1 และ TSHR mutation, (2) การเกิด follicular thyroid adenoma จาก Ras mutation ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิด follicular thyroid carcinoma จาก subsequent genetic rearrangement เช่น PPARG (peroxisome proliferation-activated receptor-gamma) และ (3) การเกิด papillary thyroid carcinoma จากกลไก RET rearrangement และ BRAF mutation โดยการพัฒนาไปสู่ poorly differentiated thyroid carcinoma และ/หรือ undifferentiated thyroid carcinoma นั้นเกิดจากการมี genetic alteration events เช่น β -catenin nuclear accumulation (encode ผ่าน CTNNB1 mutation) และ TP53 mutation โดยสามารถสรุป genetic alteration/defects ในมะเร็งต่อมไทรอยด์ได้ดังตารางที่ 4 และ ภาพที่ 1

ภาพที่ 1 แผนภาพแสดงขั้นตอนการเกิด dedifferentiation ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ (ดัดแปลง)^[28]



คำย่อ: CA= carcinoma; PDTC=poorly differentiated thyroid carcinoma; ATC=anaplastic thyroid carcinoma; RET/PTC=rearrangement of rearranged during transfection gene; TP53=tumor protein p53 gene; CTNNB1=catenin beta-1gene; BRAF=B-rapidly accelerated fibrosarcoma gene; Ras=rat sarcoma gene; PPARG=peroxisome proliferator activated receptor gamma gene

ตารางที่ 4 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่พบในมะเร็งต่อมไทรอยด์^[7, 18, 21-27]

Genetic alteration	WDTC		PDTC/ATC	
	PTC	FTC	PDTC	ATC
RET rearrangement	13-43%	0%	0-13%	0%
BRAF mutation	29-69%	0%	0-13%	10-35%
Ras mutation	0-21%	40-53%	18-27%	20-60%
CTNNB1 mutation	0%	0%	0-25%	66%
TP53	0-5%	0-9%	17-38%	67-88%
TERT mutation		5-17%	40%	70%
PIK3CA-AKT pathway				
PIK3CA		8%	2%	18-25%
AKT		-	19%	-
PTEN		4%	4%	15%
E1F1AX	1-2%		11%	9%
MED12		0%	15%	3%
RBM10		0.5%	12%	3%

คำย่อ: PTC=papillary thyroid carcinoma; FTC=follicular thyroid carcinoma; PDTC=poorly differentiated thyroid carcinoma; ATC=anaplastic thyroid carcinoma; RET=rearranged during transfection gene; BRAF=B-rapidly accelerated fibrosarcoma gene; Ras=rat sarcoma gene; CTNNB1=catenin beta-1 gene; TP53=tumor protein p53 gene; TERT=telomerase reverse transcriptase gene; PIK3CA=phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha gene; AKT=protein kinase B gene; PTEN=phosphatase and tensin homolog gene; E1F1AX=eukaryotic translation initiation factor 1A gene; MED12=mediator of RNA polymerase II subunit 12 homolog gene; RBM10=RNA-binding protein 10 gene

ปัจจัยที่ส่งผลกับการพยากรณ์โรคใน PDTC และการพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของ PDTC เกิดจาก locoregional aggressiveness และ distant metastasis rate ที่สูงกว่า WDTC การศึกษาโดย Wong และคณะ พบว่าปัจจัยที่ส่งผลกับการพยากรณ์โรคใน PDTC ได้แก่ ลักษณะ extensive vascular invasion และ widely invasive features^[29] และในกลุ่ม PDTC ที่มี distant metastasis ตั้งแต่ระยะวินิจฉัย สอดคล้องกับการศึกษาโดย Ito และคณะ^[30] และ Walczyk และคณะ^[31] ที่พบ

ว่า conventional factors ได้แก่ pT4, Tumor size >4cm, gross extrathyroidal extension (gross ETE), microscopic (R1)/macroscopic (R2) margin-positive, การกระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณด้านข้างของลำคอ (lateral neck lymph node; pN1b), ผู้ป่วยที่มี distant metastasis ตั้งแต่ระยะวินิจฉัย (M1) หรือ TNM stage III-IV, เพศชายและอายุที่มากกว่า 55 ปี เป็นปัจจัยทางลบต่อการพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิต การพยากรณ์โรคที่มีการรายงานในการศึกษาที่ผ่านมาแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การพยากรณ์โรคของ poorly differentiated thyroid carcinoma

ผู้พิมพ์	N (PDTC)	การรักษา	ระยะเวลา ติดตาม	อัตราการรอดชีวิต	p-value
Sakamoto et al. ^[14]	35	Lobectomy (Subtotal or total thyroidectomy)	15 years	5yr OS 65% 10yr OS 34% 15yr OS 0%	< 0.01 PDTC vs WDTC
Volante et al. ^[32]	183	Surgery ± ¹³¹ I	2-30 ปี	5yr OS 85% 10yr OS 67%	< 0.0001 PDTC vs WDTC, ATC
Wreesmann et al. ^[33]	12	NA	43 เดือน	5yr OS 70%	< 0.0001 PDTC vs WDTC, ATC
Luna-Ortiz et al. ^[34]	13	Surgery ± ¹³¹ I, External beam RT	2-144 เดือน	3yr OS 62%	< 0.05
Yu MG et al. ^[35]	18	Surgery ± ¹³¹ I	NR	5yr OS 83.3%	< 0.001 PDTC vs WDTC, ATC
Ibrahimasic et al. ^[36]	91	Surgery ± ¹³¹ I (70%), External beam RT (7%)	50 เดือน	5yr OS 62%	NR
Walczyk et al. ^[31]	100	Surgery ± ¹³¹ I (82.6%), External beam RT (43.5%)	55.5 เดือน	5yr DSS 91% (ATA-IR) 5yr DSS 38% (ATA- HR)	NR

คำย่อ: PDTC=poorly differentiated thyroid carcinoma; ¹³¹I=radioiodine I-131; RT=radiotherapy; WDTC=well-differentiated thyroid carcinoma; ATC=anaplastic thyroid carcinoma; NA=not applicable; NR=not reported; OS=overall survival; DSS=disease-specific survival; ATA-IR=intermediate risk; ATA-HR=high risk

แนวทางการรักษาและตรวจติดตาม poorly differentiated thyroid carcinoma การผ่าตัด

แนวทางการรักษาหลักในโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด PDTC ยังคงเป็นการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ (total thyroidectomy or complete thyroidectomy) และต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอ (central or lateral neck dissection) เช่นเดียวกันกับการรักษาหลักใน WDTC โดยบทบาทของ neck dissection เป็นอีกปัจจัยที่สำคัญและอาจส่งผลถึงการพยากรณ์โรคเนื่องจาก PDTC มีโอกาสการกระจายไปยังบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงได้สูงถึง 80%^[36] โดย metaanalysis^[37] ในปี 2018 พบว่า prophylactic central neck dissection ใน differentiated thyroid cancer ทำให้ locoregional recurrence ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ odds ratio [OR] 0.65; 95% confidence interval [CI] 0.48-0.88) และ margin status ของ thyroid resection กรณี incomplete resection (R1 และ R2 resection) ยังเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการกำเริบเฉพาะที่ (locoregional recurrence) ที่เพิ่มสูงขึ้น^[38]

การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด

ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด 3 ประเภทได้แก่

1. Radioiodine ablation
2. External beam radiotherapy
3. Chemotherapy or targeted therapy

Radioiodine remnant ablation (RRA)

ความสามารถในการจับกับแร่รังสีไอโอดีนเป็นที่ถกเถียงในวงกว้างเนื่องจาก dedifferentiation ของ PDTC ทำให้การสร้าง NIS ลดน้อยลง อย่างไรก็ตาม การศึกษาในอดีตบ่งชี้ว่าส่วนหนึ่งของ PDTC ยังมีความสามารถในการจับกับแร่รังสีไอโอดีนได้สูงถึง 80-85%^[13,39]

การศึกษาโดย Fouchardiere และคณะ^[40] ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PDTC จำนวน 104 ราย และ 99 ราย (95%) ได้รับ RRA พบว่า 52 ราย (50%) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น radioiodine refractory disease โดยมี median radioactive iodine treatment เท่ากับ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ complete remission หลังการรักษาด้วย RRA นั้นได้ประโยชน์ในด้านการลดอัตราการกำเริบของโรคอย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio (HR) 0.22; 95%CI 0.10-0.49) และช่วยลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่^[41] แต่ไม่สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่ออัตราการรอดชีวิต (overall survival) ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาได้รับรองประสิทธิผลในด้านการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของการให้การรักษาด้วย RRA ใน PDTC^[32, 42]

การวินิจฉัย iodine refractory status ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ในปัจจุบันสามารถวินิจฉัยได้จากเกณฑ์วินิจฉัย 1 ใน 4 ข้อตาม American Thyroid Association (ATA) guideline ปี 2015^[43] ดังนี้

1. ไม่พบการจับแร่รังสีไอโอดีนในภาพถ่าย whole body scan หลังการกลืนแร่ครั้งแรก
2. มะเร็งต่อมไทรอยด์ที่เคยจับแร่รังสีไอโอดีนสูญเสียการจับแร่รังสีไอโอดีนในระยะระยะถัดมา
3. มีการจับแร่รังสีไอโอดีนในมะเร็งต่อมไทรอยด์บางตำแหน่งและพบว่าไม่มีการจับแร่รังสีไอโอดีนในบางตำแหน่งโรค
4. มีการกระจายของโรคมะเร็งมากขึ้นแม้พบว่ามี การจับแร่รังสีไอโอดีนได้ดี

ดังนั้นการประเมินว่ารอยโรคที่จับแร่รังสีไอโอดีนมีความเพียงพอหรือไม่จึงต้องใช้ข้อมูลจากการประเมิน ATA risk group แบ่งเป็นกลุ่ม low, intermediate, หรือ high risk ซึ่งการพบลักษณะ aggressive histology ถือเป็นการบ่งชี้ความเสี่ยงที่เข้าได้กับ intermediate risk group เป็นอย่างน้อย นอกจากนี้การติดตามค่า surrogate markers ได้แก่ serum Tg, Thyroglobulin antibody (TgAb) รวมทั้งการพิจารณาการตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวิทยา เช่น cross sectional imaging หรือ

F18-FDG PET/CT scan จะสามารถให้ข้อมูลระยะโรค และ/หรือการกระจายของโรคเพื่อการประกอบการตัดสินใจการรักษาทางคลินิกได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น

การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiotherapy, EBRT)

บทบาทของรังสีรักษาหรือ EBRT นั้นมักพิจารณาในกรณีที่มี WDTC และ/หรือ PDTC มีโอกาสการกำเริบเฉพาะที่ได้สูง เนื่องจาก PDTC พบได้น้อยมาก หลักฐานสนับสนุนการใช้รังสีรักษาเพื่อลดการกำเริบเฉพาะที่ใน PDTC จึงอ้างอิงมาจากการพิจารณาใช้รังสีรักษาใน DTC ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง (high risk DTC) โดยข้อบ่งชี้โดยทั่วไปสามารถสรุปได้ดังนี้

1. T3-T4 หรือ gross ETE^[38, 40-41, 44-47, 50]

เนื่องจากการศึกษาพบว่า gross ETE ส่งผลต่อ disease persistence หลังจาก RRA และอัตราการกำเริบเฉพาะที่ของโรค (locoregional recurrence) ทั้งนี้พบว่า PDTC มีอัตราการพบ gross ETE ได้สูงถึง 31%-73%

2. R1/R2 resection^[38, 47-50]
3. Persistent or recurrence disease^[51-52]
4. Lymph node metastasis with extensive extracapsular extension^[38, 52]
5. Low radioiodine avidity^[52-54]

ข้อมูลการศึกษาโดย Tsang และคณะ^[55] พบว่าในผู้ป่วย high-risk DTC รวมถึง PDTC ที่มี residual microscopic disease ที่ได้รับการรักษาด้วย EBRT พบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 10 ปี ลดลงจาก 22% เป็น 7% อย่างมีนัยสำคัญ และในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีที่มีลักษณะโรคแบบ extrathyroidal extension (ETE) พบว่าอัตราการตายโรคสูงกว่ากลุ่มที่อายุน้อยและไม่มี ETE อย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการศึกษาของ Fussey และคณะ^[56] ทำการศึกษาแบบ systematic review รวบรวมผู้ป่วย DTC จำนวน 5,114 คน พบว่า EBRT ช่วยลดการกำเริบเฉพาะที่ (locoregional recurrence) เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ EBRT จาก 25% เหลือ 8% แต่เช่น

เดียวกันกับ radioiodine remnant ablation การใช้ external beam radiotherapy ได้ประโยชน์ในด้านการควบคุมการกำเริบของโรค แต่ไม่มีผลเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่ม high-risk DTC ที่ชัดเจน^[41, 57-59] ผลการศึกษาถึงการใช้ EBRT ใน high-risk DTC สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 6

ยาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้า

ในอดีตเชื่อว่ากลุ่มมะเร็งต่อมไทรอยด์มักมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้ไม่เต็มที่ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดใน advanced stage DTC และ refractory DTC มักเป็นไปเพื่อการประคับประคองอาการเท่านั้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน systematic review โดย Albergo และคณะ^[70] พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบ combination (adriamycin/cisplatin) มีแนวโน้มการได้ประโยชน์ในการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงชนิดเดียว และยังมีรายงานการใช้ยากกลุ่ม liposomal doxorubicin ร่วมกับ cisplatin ใน advanced stage PDTC (distant lung metastasis) ที่ได้ผลการตอบสนองต่อยาถึง complete remission^[71]

แม้ว่าการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดของโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ในปัจจุบันจะมีอัตราการตอบสนองที่ต่ำมากขึ้น^[70] แต่การรักษาด้วยยามุ่งเป้า (targeted therapy) ในกลุ่ม Tyrosine kinase inhibitors (TKI) หรือ multi-targeted kinase inhibitor (MKI)^[72] น่าจะเป็นแนวทางการรักษาที่เหมาะสมยิ่งกว่า เนื่องจากกระบวนการ dedifferentiation ของ WDTC ที่ทำให้เกิด iodine refractory นั้น ประกอบไปด้วยกลไกของ genetic alteration และการ upregulation ของ growth factor receptor (เช่น vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), rearranged during transfection receptor (RET)) การใช้ยากกลุ่ม TKIs ที่มุ่งเป้าการหยุดยั้งการกระตุ้น VEGF receptor จึงทำให้เกิดการหยุดยั้ง tumoral angiogenesis อีกทั้งยังมี

direct anti-cancer activity โดยยับยั้ง signaling molecules ใน rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)/mitogen-activated protein kinase (MEK)/ extracellular signal-regulated kinases (ERK) pathway ด้วย นอกจากนี้ในปัจจุบันยามุ่งเป้าในกลุ่ม MKIs พบว่ามีผลการตอบสนองทางคลินิกและได้ประโยชน์ ในด้านการเพิ่ม progression free survival โดยทั้งสอง การศึกษามีกลุ่ม PDTC ประมาณ 10% สามารถสรุปได้ ตามตารางที่ 7

Post-hoc biomarker analysis จาก SELECT trial พบว่า BRAF หรือ RAS mutation differentiated thyroid carcinoma ได้ประโยชน์ในด้านอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่ม BRAF หรือ RAS wild type (median overall survival 44.3 vs 39.6 เดือน) แม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ บ่งถึงแนวโน้มการตอบสนองต่อยา TKI/MKI ในกลุ่ม dedifferentiated thyroid carcinoma^[73]

นอกเหนือจากยา chemotherapy, และ TKI/ MKI ที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น ยังพบว่าการใช้ TKI ไปยับยั้ง

ตารางที่ 6 อัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 10 ปี (10-year local recurrence) หลังการรักษาด้วยรังสีรักษาชนิด external beam radiotherapy ใน DTC กลุ่มเสี่ยงสูง

	Treatment	
	Surgery + ¹³¹ I (%)	Surgery+ ¹³¹ I +EBRT (%)
Tubiana et al ^[60]	21	14
Simpson et al ^[61]	18	14
Philips et al ^[62]	21	3
Farahati et al (รวม distant failure) ^[63]	50	10
Tsang et al (PTC) (27% PDTC) ^[55]	22	7
Kim et al ^[64]	37.5 (5 yr)	4.8 (5 yr)
Keum et al ^[49]	89	38
Brierley et al (MTC) ^[65]	34.3	13.6
Chow et al (positive margin) ^[50]	20.4	9.9
Chow et al (T4a) ^[50]	27.6	11.6
Ford et al (29% PDTC/Hürthle cell) ^[66]	N/A	18
Meadows et al ^[67]	N/A	11
Schwartz et al ^[48] (8% PDTC)	N/A	21

คำย่อ: PDTC=poorly differentiated thyroid carcinoma; ¹³¹I=radioiodine I-131 ablation; EBRT=external beam radiotherapy

ตารางที่ 7 การศึกษาชนิด Phase III trials ใน advanced หรือ metastatic iodine-refractory differentiated thyroid cancers

Author (trial)	MKI	Phase	Cell type	Prior systemic therapy	N	PDTC (%)	Response rate	PFS (mo)/ (p value)	OS (HR) (p value)
Schlumberger et al. ^[73] (SELECT)	Lenvatinib vs Placebo	III	DTC	20%	261 131	28 (10.7) 19 (14.5)	64.8% 1.5%	18.3 3.6 / (<0.001)	0.73 (0.100)
Brose et al. ^[74] (DECISION)	Sorafenib vs Placebo	III	DTC	3%	207 210	24 (11.6) 16 (7.6)	12.2% 0.5%	10.8 5.8 / (<0.001)	0.80 (0.140)

คำย่อ: MKI=multitargeted kinase inhibitor; DTC=differentiated thyroid carcinoma; PDTC=poorly differentiated thyroid carcinoma; PFS=progression-free survival; OS=overall survival; HR=hazard ratio

vascular endothelial growth factor-A/vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-A/VEGFR) ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ regulatory T cell และเพิ่ม program cell death protein 1 (PD-1) expression^[72,76] ได้อีกด้วย จึงมี ongoing Anaplastic and poorly differentiated Thyroid carcinoma phase II clinical trial (ATLEP) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยามุ่งเป้า lenvatinib ร่วมกับ PD-1 inhibitor (pembrolizumab) ในกลุ่ม ATC และ PDTC โดยมุ่งประเมิน objective response rate ตาม immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (irRECIST), รวมถึง overall survival, progression free survival, clinical benefit rate, duration of response, คุณภาพชีวิต และข้อมูลด้าน mutation status เป็นต้น

การตรวจติดตามหลังการรักษาและการเฝ้าระวังการกำเริบของ PDTC

เนื่องจากมีรายงานว่า PDTC ส่วนน้อยอาจมีการผลิต Tg ในระดับต่ำ^[77] ดังนั้นการตรวจติดตามโรค (treat-

ment monitoring) ในกลุ่ม PDTC จึงไม่ควรใช้ Tg เป็น surrogate marker เพียงอย่างเดียว การตรวจติดตามหลังการรักษาประกอบไปด้วยการตรวจ anatomical imaging (ultrasound of neck, หรือ CT/MRI brain, neck, and chest) และการใช้ functional imaging ที่สำคัญ ได้แก่ F18-FDG PET/CT และ/หรือ Ga68-DOTATATE PET/CT เพื่อประกอบการตรวจติดตาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งหาก PDTC นั้นไม่จับกับ radioactive iodine หรือจับแร่รังสีไอโอดีนได้ลดลง เนื่องจากการตรวจ F18-FDG PET/CT จะพบว่ามี flip-flop phenomenon กล่าวคือ โรคมะเร็งไทรอยด์จะมีความสามารถในการจับกับ glucose analogue ได้สูงขึ้นสวนทางกับการจับแร่รังสีไอโอดีนที่ลดลง^[78] ข้อเสนอแนะโดย European society of medical oncology (ESMO)^[79] แนะนำให้มีการตรวจติดตาม serum Tg and TgAb ทุกๆ 6-12 เดือน หากการตอบสนองการรักษาอยู่ในระดับ excellent หรือ biochemical indeterminate/incomplete แต่หากยังพบมี detectable Tg level ต่อเนื่องแนะนำให้ตรวจ cross-sectional หรือ functional imaging อย่างไรก็ดีตามกรณีประเมินกลุ่มโรคเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงใน

การกำเริบ อาจพิจารณาตรวจติดตาม cross-sectional หรือ functional imaging ได้แม้ว่าค่า Tg จะไม่อยู่ใน detectable level ก็ตาม และกรณีพบว่ายังมีรอยโรคเหลือภายหลังการรักษา (incomplete structural response) แนะนำให้ทำการรักษาและตรวจติดตามด้วย cross-sectional imaging ทุก 3-6 เดือน

สรุป

การรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด poorly differentiated thyroid carcinoma มีลักษณะการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า well-differentiated thyroid carcinoma แต่ดีกว่า anaplastic thyroid carcinoma แม้ว่าจะมีปริมาณโรคเพียงเล็กน้อย การวางแผนการรักษาต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาที่ถี่ถ้วน การรักษาประกอบด้วยการรักษาหลักโดยการผ่าตัดที่

มุ่งหวังผ่าตัดได้หมด (R0 resection) และการรักษาเสริมเพื่อเพิ่มการควบคุมโรคด้วย radioiodine remnant ablation และ/หรือร่วมกับการให้ external beam radiotherapy โดยมีการพิจารณาความเสี่ยงในการกำเริบของโรคของผู้ป่วยแต่ละรายโดยทีมแพทย์สหสาขาวิชา (multidisciplinary team) รวมทั้งการวางแผนการตรวจติดตามโรคโดยใช้เครื่องมือที่เหมาะสมเพื่อเฝ้าติดตามการเกิดเป็นซ้ำเฉพาะที่ การกระจายของโรค และภาวะ iodine refractory โดยหากพบมีภาวะการกำเริบของโรคที่มีภาวะ iodine refractory การเลือกใช้ยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า และ/หรือการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด ยังเป็นการรักษาสำคัญที่น่าจะมีบทบาทชัดเจนมากขึ้นในอนาคตในแง่ประสิทธิภาพในการควบคุมโรคและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018;7:160.
2. Hanks B, Salomone G. Thyroid. *Sabiston textbook of surgery*. New York: WB Saunders Company; 2003.
3. Koibuchi N. Molecular Mechanisms of Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. *Principles of Endocrinology and Hormone Action*. 2016:1-9.
4. Schlumberger M-J, Filetti S, Alexander EK, Hay ID. Nontoxic diffuse goiter, nodular thyroid disorders, and thyroid malignancies. *Williams Textbook of Endocrinology*: Elsevier; 2016. p. 449-88.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, Bosman FT, Jaffe ES, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs: International Agency for Research on Cancer; 2017.
6. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Lebouilleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8:227-45.
7. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat. Rev. Cancer*. 2006;6:292.
8. Fagin JA, Wells Jr SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N. Engl. J. Med*. 2016;375:1054-67.
9. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level

- analysis of 3311 patients. *Cancer*. 2013;119:504-11.
10. Oluic B, Paunovic I, Loncar Z, Djukic V, Diklic A, Jovanovic M, et al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience. *BMC Cancer*. 2017;17:371.
 11. Maximo V, Lima J, Prazeres H, Soares P, Sobrinho-Simoes M. The biology and the genetics of Hurthle cell tumors of the thyroid. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19: R131-47.
 12. Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL. J Otorhinolaryngol Relat Spee* 2001;63:243-9.
 13. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control*. 2006;13:119-28.
 14. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high- risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer*. 1983;52:1849-55
 15. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (“insular”) thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:655–668.
 16. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1256-64.
 17. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinico-pathologic study of 58 patients. *Cancer* 2006;106:1286-95.
 18. Xu B, Ibrahimasic T, Wang L, Sabra MM, Migliacci JC, Tuttle RM, et al. Clinicopathologic Features of Fatal Non-Anaplastic Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinomas. *Thyroid* 2016;26:1588-97.
 19. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Haldemann A, Meili A, Moch H, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? *Am J Surg Pathol*. 2011;35: 1866-72.
 20. Bichoo RA, Mishra A, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Agarwal G, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma and poorly differentiated area in differentiated thyroid carcinoma: is there any difference? *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404: 45-53.
 21. Tirrò E, Martorana F, Romano C, Vitale SR, Motta G, Di Gregorio S, et al. Molecular Alterations in Thyroid Cancer: From Bench to Clinical Practice. *Genes*. 2019;10:709.
 22. Soares P, Lima J, Preto A, Castro P, Vinagre J, Celestino R, et al. Genetic alterations in poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas. *Curr Genomics*. 2011;12:609-17.
 23. Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, Nikiforov YE. Spectrum of TERT promoter

- mutations and mechanisms of activation in thyroid cancer. *Cancer Med.* 2019;8: 5831-9.
24. Valvo V, Nucera C. Coding Molecular Determinants of Thyroid Cancer Development and Progression. *Clin Endocrinol Metab.* 2019;48:37-59.
 25. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res.* 2009;69:4885-93.
 26. Liu Z, Hou P, Ji M, Guan H, Studeman K, Jensen K, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93: 3106-16.
 27. Ibrahimpasic T, Xu B, Landa I, Dogan S, Middha S, Seshan V, et al. Genomic alterations in fatal forms of non-anaplastic thyroid cancer: identification of MED12 and RBM10 as novel thyroid cancer genes associated with tumor virulence. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5970-80.
 28. Khatami F, Tavangar SM. A Review of Driver Genetic Alterations in Thyroid Cancers. *Iran J Pathol.* 2018;13:125.
 29. Wong KS, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, Cho NL, Nehs MA, et al. Prognostic significance of extent of invasion in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2019;29:1255-61.
 30. Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Inoue H, Yabuta T, Uruno T, et al. Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. *World J Surg.* 2008;32: 1535-43.
 31. Walczyk A, Kopczyński J, Gąsior-Perczak D, Pałyga I, Kowalik A, Chrapek M, et al. Poorly differentiated thyroid cancer in the context of the revised 2015 American Thyroid Association Guidelines and the Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91: 331-9.
 32. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer.* 2004;100:950-7.
 33. Wreesmann VB, Ghossein RA, Patel SG, Harris CP, Schnaser EA, Shaha AR, et al. Genome-wide appraisal of thyroid cancer progression. *Am J Pathol.* 2002;161: 1549-56.
 34. Luna-Ortiz K, Hurtado-López LM, Domínguez-Malagón H, Ramírez-Marin R, Zaldivar-Ramírez FR, Herrera-Gomez A, et al. Clinical course of insular thyroid carcinoma. *Med Sci Monit.* 2004;10: CR108-CR11.

35. Yu MG, Rivera J, Jimeno C. Poorly differentiated thyroid carcinoma: 10-year experience in a southeast asian population. *Endocrinol Metab.* 2017;32:288-95.
36. Ibrahimasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer FL, Shaha AR, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1245-52.
37. Chen L, Wu Y-H, Lee C-H, Chen H-A, Loh E-W, Tam K-W. Prophylactic Central Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma with Clinically Uninvolved Central Neck Lymph Nodes: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2018;42:2846-57.
38. Servagi Vernat S, Khalifa J, Sun X-S, Kammerer E, Blais E, Faivre J-C, et al. 10-Year Locoregional Control with Post-operative External Beam Radiotherapy in Patients with Locally Advanced High-Risk Non-Anaplastic Thyroid Carcinoma De Novo or at Relapse, a Propensity Score Analysis. *Cancers (Basel).* 2019;11:849.
39. Justin EP, Seabold JE, Robinson RA, Walker WP, Gurli NJ, Hawes DR. Insular Carcinoma: A Distinct Thyroid Carcinoma with Associated Iodine-131. *J Nucl Med.* 1991;32:1358-63.
40. De la Fouchardière C, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, Descotes F, Lopez J, Lifante J-C, et al. Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer.* 2018;92:40-7.
41. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:418-27.
42. Lai H-W, Lee C-H, Chen J-Y, Tseng L-M, Yang A-H. Insular thyroid carcinoma: collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy. *J Am Coll Surg.* 2006;203:715-22.
43. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.
44. Radowsky JS, Howard RS, Burch HB, Stojadinovic A. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. *Thyroid.* 2014;24:241-4.
45. Rivera M, Ricarte-Filho J, Tuttle RM, Ganly I, Shaha A, Knauf J, et al. Molecular, morphologic, and outcome analysis of thyroid carcinomas according to degree of extrathyroid extension. *Thyroid.* 2010;20:1085-93.

46. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2011;150:1242-9.
47. Kowalski LP, Filho JG. Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2002;24:340-4.
48. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, et al. Post-operative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1083-91.
49. Keum KC, Suh YG, Koom WS, Cho JH, Shim SJ, Lee CG, et al. The role of post-operative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:474-80.
50. Chow S-M, Yau S, Kwan C-K, Poon PC, Law SC. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:1159-72.
51. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:795-801.
52. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck*. 2016;38:493-8.
53. Burnett N, Dhanireddy B, Ain K, Valentino J, Gal T, Kudrimoti M. External Beam Radiation Therapy in Radioactive Iodine Refractory Thyroid Carcinoma: Long-Term Outcomes and Side Effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:E325.
54. Farina E, Monari F, Castellucci P, Romani F, Repaci A, Farina A, et al. 18F-FDG Pet-Guided External Beam Radiotherapy in Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Pilot Study. *J Thyroid Res*. 2017;2017.
55. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1998;82:375-88.
56. Fussey JM, Crunkhorn R, Tedla M, Weickert MO, Mehanna H. External beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review. *Head Neck*. 2016;38:E2297-E305.

57. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37:497-509.
58. Sanders Jr EM, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2007;31:934-45.
59. Walczyk A, Kowalska A, Sygut J. The clinical course of poorly differentiated thyroid carcinoma (insular carcinoma)-own observations. *Endokrynol Pol.* 2010; 61:467-73.
60. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer.* 1985;55:2062-71.
61. Simpson W, Panzarella T, Carruthers J, Gospodarowicz M, Sutcliffe S. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:1063-75.
62. Philips P, Hanzen C, Andry G, Van PH, Früuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1993;19: 399-404.
63. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Müller SP, Stüben G, Sauerwein W, et al. Differentiated thyroid cancer: impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer.* 1996;77:172-80.
64. Kim T-H, Yang D-S, Jung K-Y, Kim C-Y, Choi M-S. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55: 1006-12.
65. Brierley J, Tsang R, Simpson W, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid.* 1996;6:305-10.
66. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson J, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol.* 2003;15:337-41.
67. Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Mazzaferri EL, Mendenhall WM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol.* 2006;27:24-8.
68. Billan S, Charas T. External beam radiation in differentiated thyroid carcinoma. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7: e0008.
69. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, Lian M, Wong RJ, Sabra M, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non- anaplastic non- medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110:375-82.
70. Albero A, López JE, Torres A, de la Cruz L, Martin T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23:R71-R84.
71. Yang H, Chen Z, Wu M, Lei T, Yu H, Ge M. Remarkable response in 2 cases of

- Advanced Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma with liposomal doxorubicin plus cisplatin. *Cancer Biol Ther.* 2016;17: 693-7.
72. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel).* 2019;11:1382.
 73. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-30.
 74. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radio-active iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* 2014;384:319-28.
 75. Faugeras L, Pirson A-S, Donckier J, Michel L, Lemaire J, Vandervorst S, et al. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758834017752853.
 76. Lu L-C, Lee Y-H, Chang C-J, Shun C-T, Fang C-Y, Shao Y-Y, et al. Increased expression of programmed death-ligand 1 in infiltrating immune cells in hepatocellular carcinoma tissues after Sorafenib treatment. *Liver cancer.* 2019;8: 110-20.
 77. Kalshetty A, Basu S. Thyroglobulin “nonse-cretor” metastatic poorly differentiated thyroid carcinoma with noniodine concentrating disease and aggressive clinical course: A clinical case series. *Indian J Nucl Med.* 2018;33:218.
 78. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid.* 2001;11:1169-75.
 79. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati L, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:1856-83.