

· 共识 ·

甲状腺未分化癌诊疗专家共识 2023

陈隽 王卓颖 陈立波

中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会

通信作者:王卓颖, Email: zhuoyingwang@hotmail.com; 陈立波, Email: lbchen@sjtu.edu.cn

【摘要】 甲状腺未分化癌侵袭性强,预后差,临床诊疗困难和困惑不少,且国内迄今尚无专门诊疗共识和指南。为帮助临床医师合理、有效、安全地诊断和治疗甲状腺未分化癌,编委会组织了相关领域的多学科专家团队进行研讨,基于循证医学证据,归纳出实验室、影像学、病理、分子诊断、手术、放疗、系统治疗以及缓和医疗等方面的临床应用推荐,旨在为本领域专业人员提供临床实践证据,提升甲状腺未分化癌患者的预后和生活质量。

【关键词】 甲状腺未分化癌; 实验室诊断; 影像学诊断; 病理诊断; 手术; 预后; 放疗; 系统治疗; 缓和医疗

Expert consensus on the diagnosis and treatment of anaplastic thyroid cancer 2023

Chen Jun, Wang Zhuoying, Chen Libo

Thyroid Cancer Expert Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology

Corresponding authors: Wang Zhuoying, Email: zhuoyingwang@hotmail.com; Chen Libo Email: lbchen@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Anaplastic thyroid cancer (ATC) is highly invasive and has a poor prognosis. The clinical diagnosis and treatment of ATC are challenging and confusing, and its specific consensus and guideline are lacking to date in China. To assist clinicians in diagnosing and treating ATC reasonably, effectively, and safely, the Editorial Board organized a multidisciplinary team of experts in related fields to discuss and summarise the clinical recommendations in the areas of laboratory, imaging, pathology, molecular diagnosis, surgery, radiotherapy, systemic therapy, and palliative care, based on evidence-based medicine. The aim is to provide clinical evidence for professionals in this field and to improve the prognosis and quality of life in patients with ATC.

【Key words】 Anaplastic thyroid cancer; Laboratory diagnosis; Radiographic diagnosis; Pathological diagnosis; Surgery; Prognosis; Radiotherapy; Systemic therapy; Palliative care

甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)又称甲状腺间变癌,是甲状腺癌中少见但恶性程度最高、预后最差的病理类型。由于侵袭性强,常常发现时即为晚期,反映甲状腺癌死亡风险的TNM分期直接将ATC纳入IV期。研究显示,ATC患者的中位总生存(overall survival, OS)时间仅5个月,1年OS率为20%,是构成甲状腺癌死亡

风险威胁的主要占比人群。ATC的诊疗理念完全不同于占甲状腺癌90%以上的分化型甲状腺癌,其强调准确的早期诊断、评估、分期和契合患者需求的综合诊疗。由于手术难度较大,放疗、同步化疗的意义值得强调。同时,由于多数患者在确诊时已失去局部治疗机会,ATC患者的姑息及缓和医疗以及对照护者的教育亦不容忽视。近年来,随着对甲

DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20230712-00116

收稿日期 2023-07-12 本文编辑 江深清

引用本文:陈隽,王卓颖,陈立波. 甲状腺未分化癌诊疗专家共识2023[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2023, 6(3): 197-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20230712-00116.

中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



状腺癌分子生物学研究的深入,人们在 ATC 中发现更多的基因变异事件及更高的肿瘤突变负荷,并开始针对这些靶点进行治疗探索。令人欣慰的是,靶向 *BRAF*、*NTRK* 等基因变异及 PD-1/PD-L1 等免疫及联合治疗已在 ATC 术前辅助及挽救治疗中取得了突破性进展,并正在悄悄改变着 ATC 这一致命性甲状腺癌的诊疗格局。针对 ATC 的规范化诊疗管理,美国甲状腺学会于 2012 年率先出台了其首版 ATC 诊治指南。随着新证据的涌现,2021 年进行了更新。针对近年来 ATC 分子诊断和靶向治疗等方法的快速进展,我国甲状腺癌高发,患者生存情况与美国等发达国家尚存明显差距等现状,撰写我国首部 ATC 诊治共识的必要性越发突出。中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家组通过对国内外文献的回顾和评估,总结形成本共识,旨在为 ATC 的规范化诊疗提供指导意见,改善晚期甲状腺癌患者的生存和生活质量。

一、方法学

本共识采用 CSCO 诊疗指南证据类别和推荐等级分为 5 个证据等级(1A、1B、2A、2B、3)和 3 个推荐强度(I 级、II 级、III 级)。同时针对目前缺乏临床研究证据,但临床实践中经常遇到和亟待解决的问题采用共识会议法,基本流程包括:①会议主席和成员遴选;②会议主要议程和讲者确定;③会前所有参会专家熟悉共识初稿;④会议以投票、排序或谈论等非结构化的互动方法,评估共识初步内容,最终整合出指导建议。

二、ATC 的诊断

(一)实验室诊断

目前没有诊断 ATC 的血清学标志物,但是 ATC 的术前评估中需要某些血清学检查的辅助。

1. 全血细胞计数和白细胞分类:评估患者有无贫血及贫血程度、血小板数量,同时辨别任何潜在提示活动性感染的白细胞增多,或提示免疫缺陷的白细胞分类异常。有研究显示约 16.7% 的 ATC 患者伴有白细胞增多($>10 \times 10^9/L$),并且中位 OS 率低于白细胞正常的 ATC 患者^[1]。白细胞增多也是 ATC 患者预后差的因素之一^[2]。另外,有研究显示血小板数量增多($\geq 300 \times 10^9/L$)是 ATC 患者预后不良的因素之一^[3]。血小板增多与 ATC 患者发生远处转移相以及肿瘤高侵袭性相关。

2. 常规生化检测:ATC 患者术前血清生化项目检测包括钾、钠、氯、钙、磷、血糖、尿素氮、肌酐和肝功能。肿瘤侵袭可能损害甲状旁腺功能,另外有些

罕见的 ATC 患者会出现恶性肿瘤体液性高钙血症^[4],因此需要评估钙、磷水平。凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间也应在术前评估^[5]。

3. 甲状腺功能:ATC 细胞不表达促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)受体,其生长不具有 TSH 依赖性。但是,较大的肿瘤负荷会损害甲状腺功能,因此术前需要评估 TSH 和游离甲状腺素水平。罕见的 ATC 患者会以甲状腺炎引起的甲状腺毒症为首要表现^[6]。

4. β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -hCG):研究发现,少数 ATC 患者存在 β -hCG 异位分泌,肿瘤免疫组化呈现不同程度的 β -hCG 阳性免疫反应^[7]。 β -hCG 阳性的 ATC 患者的中位 OS 与 β -hCG 阴性患者相当^[7]。

(二)解剖影像诊断

详见表 1。

表 1 甲状腺未分化癌解剖影像诊断方法

部位	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
颈部病灶	超声 ^a (2A 类)US-FNA/CNB ^b 、CT(2A 类)、MRI ^c		
远处转移灶	CT(2A 类)、MRI		超声

注:a:甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)的超声表现为甲状腺内不均匀的低回声巨大肿块,径线多 >5.0 cm,常伴有囊性成分,形态多不规则,多数边界不清,纵横比 <1 ,内可伴钙化且以粗大钙化常见^[8-10]。彩色多普勒超声多表现为丰富、杂乱的血流信号^[8-10]。由于其生长速度较快,超声可以在短期内监测到其径线迅速增大。部分患者就诊时即表现为肿块与周围组织分界不清,血管受侵,出现癌栓及颈部多发淋巴结肿大;40%~87.5% 的 ATC 早期即可出现淋巴结转移,其中颈部淋巴结转移多位于 III-IV 区^[9]。b:临床怀疑的 ATC 应对腺体内病灶、可疑浸润侵犯病灶及转移病灶进行超声引导下细针穿刺活检(ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, US-FNA)或粗针穿刺活检(core needle biopsy, CNB)^[10-11]。细胞学诊断准确率达 78.7%~90%,由于 ATC 常与分化型甲状腺癌共存,因此对 ATC 进行 US-FNA 时必须于多部位进行抽吸,当影像学检查高度怀疑但 US-FNA 结果不充分或为良性结果时应进行重复 US-FNA 或行超声引导下的 CNB 进行诊断^[10]。CNB 相较于 US-FNA 具有更高的诊断效能,其灵敏度可达 80%~100%,可有效避免 ATC 患者非必要的诊断手术^[11]。此外 US-FNA 及 CNB 结果均可进行基因检测,为靶向药物选择提供依据。c:增强 CT 和/或 MRI 在确定 ATC 瘤体的范围及其与周围组织结构关系方面具有不可替代的优势,另外可用于评估远处脏器转移及侵犯情况^[10, 12]。

(三)功能影像诊断

影像分期对 ATC 的合理处置至关重要。作为一种全身检查手段,PET-CT 在 ATC 的诊断、分期、处置决策、疗效监测、疾病随访和预后上具有重要



价值,如有可能,应积极开展。详见表2。

表2 甲状腺未分化癌功能影像诊断方法

项目	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
ATC 术前评估、疗效监测、预后评价	¹⁸ F-FDG PET-CT(2B类)		

注:a:甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)具有高侵袭性特征和旺盛的葡萄糖代谢水平,¹⁸F-FDG PET-CT在诊断上具有明显优势,通过寻找全身转移灶可为疾病期提供必要参考。标准化摄取值、代谢肿瘤体积和全病灶糖酵解等¹⁸F-FDG PET-CT相关参数对ATC具有良好的疗效评价、随访监测和预后价值^[13],通常建议在初始治疗后3~6个月进行¹⁸F-FDG PET-CT检查以监测疾病。此外,^{99m}Tc-MDP骨扫描可协助寻找骨转移灶。由于ATC新生血管旺盛,其内皮细胞可高度表达前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA),⁶⁸Ga-PSMA PET-CT显像时肿瘤呈现出高摄取的特点,为靶向PSMA的诊治一体化提供了可能^[14]。

(四)病理学检查

病理检查包括对甲状腺肿瘤及可疑转移灶进行US-FNA细胞学检查、粗针穿刺活检、术中快速冰冻诊断、手术切除标本常规病理,以及分子病理检查^[15]。详见表3。

(五)基因检测

详见表4。

(六)内镜诊断

ATC早期即可出现广泛的局部侵犯,导致声带麻痹,声音嘶哑^[38]。喉镜是评价声带功能的首选内镜检查方法,对于确诊的ATC患者,应早期开展喉镜检查。此外,喉镜检查还可直观了解咽喉部及声

门下情况^[5, 39]。

对于影像学提示气管侵犯或压迫的患者,推荐行支气管镜检查^[39-40],并结合CT、MRI等影像学综合评估。ATC恶性程度高,进展迅速,早期即可出现气道恶性梗阻,支气管镜检查时可对气管受累的部位、性质及程度进行准确的镜下评估,获取病理组织活检,并可进一步评估内镜介入治疗指征^[41]。

对于吞咽困难或临床提示食管侵犯的患者,推荐行上消化道内镜检查^[5, 40]。

三、ATC的治疗

(一)多学科治疗决策

ATC是一种高度去分化恶性肿瘤^[42],ⅣA期、ⅣB期和ⅣC期ATC患者的1年OS率分别为72.7%、24.8%和8.2%^[5],伴远处转移时平均生存时间为3个月^[43]。大样本多变量模型研究表明,与ATC患者预后较好相关的因素为年龄较小(≤65岁)、并发疾病较少、无淋巴结转移、无远处转移、原发肿瘤局限于甲状腺内、肿瘤直径较小(≤6cm)^[44]。在明确诊断后应尽早协调多学科参与治疗,讨论过程中建议与患者及家属沟通,权衡风险和利益,确定治疗目标。ATC治疗方法包括手术治疗、外照射治疗、化学治疗、靶向治疗、免疫治疗等(图1)。可切除的ⅣA和ⅣB期患者建议手术治疗,术后尽早辅助放疗;不可手术或R2切除患者建议行放疗联合化疗,根据分子检测结果选择合适的靶向药物,并且适时再次评估手术时机^[45]。ⅣC期患者可以根据肿瘤特征和患者意愿选择姑息性

表3 甲状腺未分化癌病理学检查方法

阶段	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
术前	US-FNA ^a (1A类) CNB ^{c, d} (1B类)	免疫组化检查 ^e (2A类)	细胞块免疫化学检查 ^b (2B类)
术中	快速冰冻病理检查 ^f (1A类)		手术标本细胞学印片检查
术后	常规病理检查 ^e (1A类)	免疫组化检查(2A类)	

注:a:超声引导下细针穿刺术(ultrasound-fine needle aspiration, US-FNA)适用于可疑恶性甲状腺结节的首诊以及可疑复发、转移灶的确诊^[16]。FNA可获得的有诊断价值的肿瘤细胞量多寡不等,且甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)的肿瘤细胞学形态多样,与多种恶性肿瘤形态重叠,导致FNA首诊ATC具有很大挑战性^[17]。b:若FNA标本肿瘤细胞量丰富,可制作细胞蜡块,用于免疫化学检测,进行鉴别诊断^[18],主要包括甲状腺滤泡上皮标记物TTF-1、PAX-8、TG、神经内分泌标记物降钙素、突触素、嗜铬素等^[5, 15, 18]。c:对于FNA细胞学可疑ATC,或不能获得足够细胞学诊断标本的病例,推荐进行CNB以明确病理诊断,并为后续免疫组化及分子检测提供样本^[11]。d: ATC的组织学亚型:肉瘤样、巨细胞和上皮细胞可单独存在,也可以任意比例组合存在^[15]。e: ATC鉴别诊断:甲状腺低分化癌、甲状腺髓样癌、淋巴瘤、肉瘤、甲状腺内胸腺瘤、肺中线癌及转移性肿瘤等^[5, 15, 19-20]。f:术中冰冻病理检查主要明确肿瘤的切缘情况及进行甲状旁腺的判定。冰冻诊断对于明确是否为ATC的诊断帮助有限。g:手术切除标本常规病理包括大体检查及组织学诊断,除进一步明确肿瘤的组织学类型外,需要报告肿瘤的大小、侵及范围、脉管癌栓、神经侵犯、手术切缘、淋巴结转移数和总数、pTNM分期等^[21]。部分ATC病例合并分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)或低分化甲状腺癌(poorly DTC, PDTC)成分,考虑ATC由DTC或PDTC去分化发展而来^[22]。需要分别报告ATC及其他成分所占的比例。ATC成分的比例和大小与预后具有一定相关性,但并非独立预后因素^[23]。第5版WHO甲状腺肿瘤分类中甲状腺鳞状细胞癌被列入ATC的一种亚型,诊断时需除外转移性鳞状细胞癌和甲状腺内胸腺瘤^[15, 19, 24]。



表 4 甲状腺未分化癌基因检测方法

检测方法	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
免疫组化	<i>BRAF</i> ^a	<i>p53</i> ^b	错配修复蛋白 (MLH1、PMS2、MSH2、MSH6) ^c 、 <i>PTEN</i> ^d 、 <i>PD-L1</i> ^e
Sanger 测序	<i>TERT</i> ^f 、 <i>BRAF</i> ^{V600Ea}	<i>RAS</i> ^g	
ARMS-PCR	<i>BRAF</i> ^{V600Ea}		
PCR-毛细管电泳			微卫星不稳定 ^e
荧光原位杂交		<i>RET</i> 、 <i>ALK</i> 、 <i>NTRK</i> ^h	
二代测序		<i>BRAF</i> ^a 、 <i>RAS</i> ^g 、 <i>TERT</i> ^f 、 <i>PIK3CA</i> ^d 、 <i>EIF1AX</i> ^e 、 <i>AKT1/2</i> ^d ；微卫星不稳定 ^e ； <i>TMB</i> ⁱ <i>PTEN</i> ^d 、 <i>ALK</i> 、 <i>RET</i> 、 <i>NTRK</i> ^h 、 <i>TP53</i> ^b	

注：a：半数甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)具有 *BRAF*^{V600E} 的突变^[23, 25]，在伴发的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)中可以检测到相同突变^[26]，*BRAF*/MEK 抑制剂组合达拉非尼加曲美替尼的治疗方案显示出了良好的应用前景^[27]。b：*TP53* 为 ATC 中最常见的基因突变(50%~70%)^[23, 25, 28-29]，但并不常出现于伴发的 DTC 中^[30-31]，提示 *TP53* 突变为 ATC 发生中的后期事件，在肿瘤去分化中发挥促进作用。c：微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)在 ATC 中的发生率较低(<10%)，其中最常见变异是 *MSH2* 突变^[32]；但目前对于 MSI 的预后意义并不明确。d：30%~40% 的 ATC 会发生 *PI3K/AKT* 信号通路分子的突变^[25]，其中 *PIK3CA* 突变发生率为 10%~18%，*PTEN* 突变发生率为 10%~15%，*AKT1/2* 突变发生率<5%；在 ATC 中也可能发现增加的 *PIK3CA* 位点拷贝数^[31]。e：少部分 ATC 还在炎症背景或肿瘤细胞本身中表达 *PD-L1* (11%~28%)^[33-34]，使该肿瘤成为免疫疗法的潜在候选者。f：半数以上的 ATC 中存在 *TERT* 启动子高频突变^[28-29, 35]，为 ATC 发展中的晚期事件。g：*RAS* 基因点突变是来源于滤泡型甲状腺肿瘤 ATC 的特征；*RAS* 突变存在于 15%~40% 的甲状腺癌^[25, 28-29, 35]；*EIF1AX* 突变常与 *RAS* 突变共存。h：*RET*、*ALK*、*NTRK*、*ROS1* 等融合变异在 ATC 中罕见，几乎总与其他驱动基因的突变互斥^[36-37]；对于无其他候选致癌驱动因素的患者，应进行融合检测。i：ATC 的肿瘤突变负荷(tumor mutation burthen, TMB)比分化良好的 PTC 高大约 6 倍，但大多数 ATC 不符合高 TMB(>10 个突变/Mb)的标准^[35]。

放化疗、靶向治疗、免疫治疗或者缓和医疗等^[46]。

(二)手术治疗原则(原发灶、区域淋巴结)

ATC 可通过肿瘤直接侵入或淋巴侵入颈部及纵隔结构，需要评估以确定个体化的可切除性。因此，所有患者术前均应进行常规影像学检查，以评估局部病变程度，排除上述远处转移的存在^[5]。(详见诊断部分)

原发灶和颈淋巴结治疗原则详见表 5。

(三)介入治疗及气管切开

多数 ATC 原发肿瘤生长快速，极易导致气管、声带麻痹，但又无法进行原发肿瘤根治性切除，可考虑预防性气管切开。术前根据 CT 和喉镜对气管切开部位进行预定位，保证切开部位的远端气道通畅。有时切除峡部或气管前的肿瘤可以更好地暴露气管切开部位。部分患者可以考虑放置气管内支架替代^[49]。气管狭窄超过正常管腔直径的 70% 时可进行气管支架置入，气道支架可在支气管镜直视下直接置入^[50]。

对于食管恶性狭窄，内镜下置入支架可以解除因狭窄所致的进食困难，改善患者营养状况^[51]。

ATC 患者可能出现急性气道阻塞，应进行紧急气管切开或支架植入。此时，气管很可能受肿瘤侵犯、压迫而移位和变形，气管插管或切开都可能很难，需告知患方，权衡利弊选择恰当的方案。

(四)外照射治疗

1. 治疗适应证：详见表 6。

2. 靶区范围及剂量：由于 ATC 局部区域复发风险较高，外照射靶区范围通常较大，需包括甲状腺肿瘤/瘤床、整个甲状腺区域、双侧颈部 II-VI 区及上纵隔淋巴引流区。对于颈部 II 区阳性淋巴结较大的患者，靶区范围需包括同侧 I B 区。推荐对 R1 切除的 ATC，瘤床区(术前原发肿瘤、阳性淋巴结累及区域)给予 63~66 Gy；对 R2 或不可切除的 ATC，予以 66~70 Gy 以上的放疗剂量^[56]。对于临床高危区域(整个甲状腺区域及颈部阳性淋巴结所在的淋巴结引流区)，推荐给予 60 Gy 以上的照射，低危区域(可能出现淋巴结转移的双侧颈部 II-VI 区、上纵隔淋巴引流区)应给予 50 Gy 的预防性照射。

3. 技术与不良反应：ATC 放疗相关不良反应报道较少，其发生情况与其他头颈部恶性肿瘤大致相同，与放疗技术、范围、剂量和同步化疗等因素相关^[57]。常见急性不良反应为皮肤红斑、湿性皮肤反应，食管、气管、喉部黏膜炎，口干等；常见不良反应为长期口干，皮肤肌肉纤维化，食管、气管狭窄等。

鉴于调强放疗(indensity-modulated radiation therapy, IMRT)技术相对于常规放疗/三维适形放疗技术，在头颈部肿瘤中具有剂量学优势，且不良反应发生率更低，故推荐采用 IMRT 技术以降低放疗相关不良反应发生率。不具备 IMRT 的地区推荐



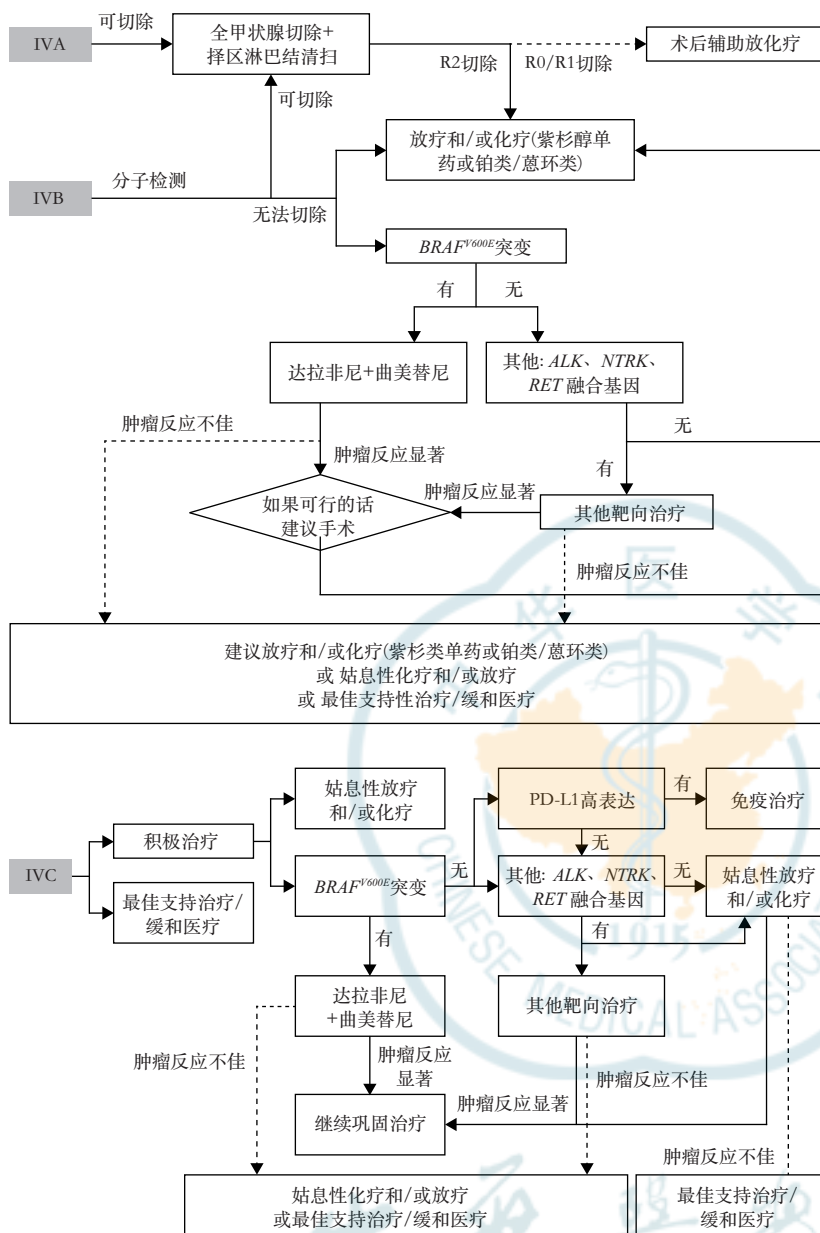


图1 甲状腺未分化癌的治疗流程

采用常规照射技术。螺旋断层治疗(helical tomotherapy, HT)是一种特殊的调强放疗技术,相对于传统IMRT,HT在危及器官保护方面更具优势,有条件情况下可优先推荐^[58]。质子/重离子较传统X线具备物理剂量学优势^[59],但暂无相关临床研究报告,鼓励患者积极参加临床试验。

(五)系统治疗

详见表7。

(六)远处转移灶的治疗原则

放疗原则详见表8。多项研究提示,对于已不可切除病灶或转移性病灶进行姑息放疗和药物治疗是有一定疗效的^[5]。放疗可以有效地缓解症状、

控制局部进展和减轻疾病的负担。放疗与其他治疗手段(化疗、靶向、免疫治疗等)联合使用可增强综合治疗的效果,提高患者的生存率和生活质量^[44, 65]。实施放疗时应在保护正常器官组织的同时尽可能实现肿瘤靶区高剂量。

(七)其他治疗

如患者接受了甲状腺切除术,术后应给予左甲状腺激素替代治疗,并根据甲状腺功能调整药物剂量,维持甲状腺功能正常。

甲状腺癌的骨转移可导致疼痛、骨折、神经功能障碍、活动能力受损和高钙血症,从而降低生活质量。双膦酸盐是破骨细胞活性的有效抑制剂,被认为是骨转移瘤的潜在替代治疗方法^[72]。

地舒单抗是核因子B配体(RANK配体)受体激活剂的抑制剂,也能有效减少骨转移癌患者的骨骼事件^[73]。

在使用抗再吸收药物的同时,有时需补充钙和维生素D,并且必须在每个抗再吸收治疗周期之前评估钙水平以确保给药安全。

(八)缓和医疗

ATC缓和医疗的目标是减轻患者、家人和照顾者的痛苦,提高生活质量^[74],缓和医疗应从ATC确诊开始,可以与抗肿瘤治疗同时进行;提倡多学科诊疗(multidisciplinary diagnosis and treatment, MDT)模式,相关团队可以包括肿瘤科、头颈外科、疼痛科、心理医学科、中医科、康复科等。

提倡多学科团队提供服务,成员可以包括医生、护士、社工、志愿者、芳疗师等。

1. ATC最常见的症状之一是颈部疼痛。初诊癌症患者疼痛发生率为25%,晚期患者的疼痛发生率为60%~80%。每位患者都应该接受疼痛的筛查和评估^[16]。疼痛的治疗方面,可参照“世界卫生组织三阶梯”镇痛原则。积极关注疼痛以外的导致ATC患者生活质量下降的其他躯体症状,如乏力、食欲下降、便秘、失眠、焦虑等。接触疼痛患者的医生先实施力所能及的症状治疗,对控制不满意的症



表 5 甲状腺未分化癌原发灶和颈淋巴结治疗原则

分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
IV A 或 IV B 期 可手术切除	甲状腺全切或近全切或补充全切(术后偶然发现)+治疗性颈淋巴结清扫(R0 或 R1) ^a (1A类)		
IV C 期		姑息性手术 ^b	

注:a:对于可切除疾病的患者,推荐全甲状腺切除术或接近全甲状腺切除术,并对颈部中央和外侧淋巴结进行治疗性淋巴结清扫。完全切除(R0/R1)可能与改善无瘤生存和总生存相关,无论是否联合化疗和放疗^[47]。与未接受手术的患者相比,接受手术的患者中位总生存更长^[48]。对于广泛侵犯周围组织和血管结构的IV B期患者,完全切除病灶的生存优势并不明确,可能和大多数患者会发生局部复发或远处转移有关^[5]。b:在某些情况下,患者的姑息性手术可能是一种预防性手术(由于即将发生气道损害而固定气道,远处转移患者的局部疾病切除)或疾病相关症状的姑息性手术(大块局部侵入性疾病引起的疼痛,气道阻塞,食管阻塞)^[5]

状,建议转诊缓和医疗医生或有经验的专科医生,必要时启动MDT团队会诊解决。

2.减轻心理、精神的痛苦是缓和医疗的重要组成部分。在心理方面,必要时可以借助评估量表协助了解患者的焦虑、抑郁状态。需要了解患者的家庭支持系统,协助患者发掘和启动社会资源。通过四道人生、人生回顾等方法,帮助患者找到人生意义、尊严和价值,促进患者精神平安。

3.需要根据患者的需求和情况适时开始预立医疗计划,和患者(及家人)一起讨论照顾地点、死亡地点、对临终有创救治措施(血液透析、鼻胃管、植入式起搏器、植入型心律转复除颤器的失活等)的意见,并在医疗文书中详尽记录。根据需要主动促进家庭内部沟通,使患者能够做出适合患者意愿

表 6 甲状腺未分化癌外照射治疗适应证

推荐对象	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
R0/R1 术后	所有患者	外照射 ^a (2A类证据)	
不可手术/R2 术后 ^b	一般状况好(ECOG 0-1 分)	外照射 ^b (2B类证据)	
	一般状况差(ECOG≥2 分)		外照射 ^c (3类证据)

注:a:研究显示年龄<60岁、手术联合术后放疗与低肿瘤死亡率相关^[52]。相对于单纯手术治疗,术后放疗可显著延长总生存,而加入同步化疗,可在此基础上进一步延长总生存^[53]。IV A和IV B期患者均可从辅助放疗中获益^[54]。放疗应在患者手术伤口恢复、水肿消退、可耐受平卧位定位后尽快实施。b:可手术切除或R2切除的ATC患者,若一般状况良好,高剂量外照射放疗可带来一定生存获益^[55],且预后与放疗剂量存在明显相关性^[56]。c:针对一般状况较差(ECOG≥2分)的患者,常无法耐受高剂量放疗,临床上以对症支持、姑息治疗为主,姑息放疗需充分考虑治疗相关毒性,谨慎选择^[5]

表 7 甲状腺未分化癌系统治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
IV A/IV B 期	无基因突变	单药化疗 ^a (2A类)		
	<i>BRAF</i> ^{V600E} 突变	达拉非尼+曲美替尼 ^b (2A类)		
IV C 期	无基因突变	单药或联合化疗 ^a (2A类)		多靶点激酶抑制剂 ^c (3类)
	<i>BRAF</i> ^{V600E} 突变	达拉非尼+曲美替尼 ^b (2A类)		
	<i>ALK/RET/NTRK</i> 融合		<i>ALK/RET/TRK</i> 抑制剂 ^c (3类)	
	PD-L1 阳性		免疫检查点抑制剂 ^d	

注:a:对于IV A/IV B期的患者,化疗通常联合局部放疗从而发挥增敏作用,常用的方案为每周紫杉类(紫杉醇或多西他赛)^[5]。对于无基因突变的IV期患者可以考虑单药化疗(紫杉类或多柔比星)或联合化疗(紫杉醇+卡铂或多西他赛+多柔比星)^[5]。b:对于具有*BRAF*^{V600E}突变的患者,达拉非尼联合曲美替尼的方案是目前的标准治疗。美国食品和药物管理局于2018年5月批准了达拉非尼联合曲美替尼治疗晚期甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)的适应证。有研究表明,其客观缓解率达56%,中位无进展生存和总生存分别为6.7个月和14.5个月^[27]。在一项来自美国MDACC的回顾性研究中^[60],57例具有*BRAF*^{V600E}突变的患者接受了至少1个周期的*BRAF*抑制剂和MEK抑制剂的联合靶向治疗,其中IV B期和IV C期分别为35%和65%;结果显示32例接受靶向治疗继以手术患者的1年总生存率为93.6%,明显高于12例接受手术继以靶向治疗的患者(74.1%)和13例接受靶向治疗后未行手术的患者(38.5%),这一新辅助靶向治疗继以手术的治疗模式需要前瞻性研究的验证。c:对于甲状腺癌的其他驱动基因比如*ALK*、*RET*或*NTRK*基因融合,在ATC患者中属于罕见突变,发生率为2%~3%^[23]。目前*ALK/RET/TRK*抑制剂治疗的临床数据大多来自于小样本分析甚至是个例报道,前瞻性研究中仅有塞普替尼的LIBRETTO-001研究^[61]中纳入了2例患者,因此对于具有上述基因突变的患者应谨慎使用相应抑制剂或参加临床试验。d:尽管甲状腺癌是公认的“冷肿瘤”,通常对于免疫检查点抑制剂的疗效欠佳,但ATC具有相对较高的PD-L1表达阳性比例和强度^[33]。基于免疫检查点抑制剂较低的不良反应,可以考虑作为后线挽救治疗的选择^[62]。e:对于在分化型甲状腺癌患者中广泛使用的小分子多靶点激酶抑制剂如仑伐替尼或索拉非尼,目前在ATC的作用尚不明确^[63-64],并且由于ATC局部浸润性强的特性,患者治疗后出现气管瘘或导致出血等并发症的风险较高



表 8 甲状腺未分化癌远处转移灶放疗原则

部位	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
脑 ^a	外照射 ^d (2B类)		
骨 ^b	外照射 ^d (2B类)		
肺或其他 ^c		外照射 ^d (2B类)	

注:a:对于孤立直径<3 cm的脑转移灶,可以建议患者行神经外科切除术或立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)^[66],而对直径>3 cm的孤立颅内转移病灶或有明显颅内高压症状的患者,首先建议手术治疗;对于未能切除或未完全切除的,尤其是靠近脑干等危及器官的病灶,建议补充局部放疗。对于多发性脑转移,若脑转移灶≤5个且单个直径<3 cm、症状轻的患者可考虑给予分次SRS或分次立体定向放疗,以减轻放射性坏死^[66]。而脑转移灶>5个的患者则建议进行全脑放疗;在预后相对较好而且其脑转移灶不靠近海马或远离软脑膜时,可酌情同时考虑海马等功能区的保护^[67]。脑转移灶的放疗方案需要综合考虑患者的症状、转移灶数目及位置、脑水肿情况以及对认知功能有无影响等因素进行选择。b:对于伴有疼痛症状或明显骨质破坏的骨转移患者,可考虑局部外照射,也可同时配合其他局部治疗手段(手术、骨水泥、消融治疗等)^[68]。放疗可明显缓解骨转移所导致的疼痛症状,有效率达70%~80%以上^[69]。对于有脊髓压迫且不适合手术患者应在外照射的同时联合糖皮质激素等药物进行减压去水肿。c:对于肺/纵隔转移且肿块进展引起呼吸困难、吞咽困难、咯血、霍纳综合征等症时,或其他部位转移灶伴有局部压迫或疼痛等症时,均可考虑姑息性放疗^[70]。d:患者转移灶放疗剂量以及分割方式尚无统一规范,常规分割、大分割等分割方式均可实施,并推荐运用三维适形放疗或调强放疗等技术^[67-68, 70-71]

的医疗决定,促进患者平静,少痛苦,尊严离世。

4. 对预期哀伤和患者离世后家人的哀伤给予有计划的支持,必要时可以请心理医学科、医务社工等专业人员帮助。

5. 沟通是ATC缓和医疗的基础,沟通的内容包括但不限于以下几方面:①当前疾病状况及预后;②患者本人及主要代理人关于疾病的理解和预期、治疗愿望等;③可能的治疗选项以及相应的预期发展、治疗目标;④费用;⑤根据患者所处情况,可能需要讨论到最佳照顾地点、死亡地点、愿望、有创伤救治措施、丧葬细节等;⑥对家庭内部意见不一致的,需要召开家庭会议告知病情。

(九)中医药治疗

中西医结合是我国肿瘤治疗模式的突出特点。在传统医学中甲状腺癌属中医学“石瘰”范畴,多与情志内伤、饮食及水土失宜有关^[75]。已有研究表明黄连素、姜黄素、吴茱萸碱、黄芩苷、人参皂苷、丹皮酚、七叶皂苷钠在体外可抑制ATC细胞活性、侵袭等多种能力^[76]。目前,已有少数中药治疗ATC的报道^[77]。

由于ATC患者接受手术、放疗等,术后出现相关症状,可配合中药治疗^[77]。对病情难以控制、已有转移灶、快速进展、有症状、危及生命患者,在使用激酶抑制剂、化疗药物治疗时联合中药治疗可减毒增效。研究显示对48例ATC患者在多柔比星和紫杉醇治疗基础上联合穿山龙抗甲方1年后生存率显著高于对照组^[78]。

编写组专家信息

顾问:林岩松(北京协和医院)

组长:王卓颖(上海交通大学医学院附属仁济医院),陈立波(上海交通大学医学院附属第六人民医院)

执笔人:陈隽(上海交通大学医学院附属仁济医院)

专家组成员(按姓氏笔画排序)

王玉龙(复旦大学附属肿瘤医院),王理伟(上海交通大学医学院附属仁济医院),王凯峰(上海交通大学医学院附属仁济医院),方美玉(浙江省肿瘤医院),白永瑞(上海交通大学医学院附属仁济医院),宁晓红(北京协和医院),刘志艳(上海交通大学医学院附属第六医院),李超(四川省肿瘤医院),何霞云(复旦大学附属肿瘤医院),张波(中日友好医院),张国旭(中国人民解放军北部战区总医院),侯晓荣(北京协和医院),武晓泓(浙江省人民医院),郭晔(同济大学附属东方医院),徐书杭(南京中医药大学附属中西医结合医院),黄蕤(四川大学华西医院),程敬琦(北京协和医院),樊友本(上海交通大学医学院附属第六人民医院)

参 考 文 献

- [1] Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2017, 27(5):672-681. DOI: 10.1089/thy.2016.0395.
- [2] Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid[J]. World J Surg, 2001, 25(5): 617-622. DOI: 10.1007/s002680020166.
- [3] Sun CZ, Li QL, Hu ZD, et al. Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: experience from a single institution in China[J]. PloS One, 2013, 8(11): e80011. DOI: 10.1371/journal.pone.0080011.
- [4] Iwai H, Ohno Y, Aoki N. Anaplastic thyroid carcinoma with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM): an autopsy case report[J]. Endocr J, 2004, 51(3): 303-310. DOI: 10.1507/endocrj.51.303.
- [5] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. Thyroid, 2021, 31(3):337-386. DOI: 10.1089/thy.2020.0944.
- [6] Alagöl F, Tanakol R, Boztepe H, et al. Anaplastic thyroid cancer with transient thyrotoxicosis: case report and literature review[J]. Thyroid, 1999, 9(10): 1029-1032. DOI: 10.1089/thy.1999.9.1029.



- [7] Becker N, Chernock RD, Nussenbaum B, et al. Prognostic significance of β -human chorionic gonadotropin and PAX8 expression in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 319-326. DOI: 10.1089/thy.2013.0117.
- [8] 原韶玲, 郭荣荣, 王宇翔, 等. 超声对低分化和未分化甲状腺癌的诊断价值[J]. *肿瘤研究与临床*, 2008, 20(4): 261-263. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2008.04.015.
- [9] 陈晓冰, 刘同欣. 甲状腺未分化癌的超声和 CT 表现分析[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(8): 1311-1312. DOI: 10.11655/zgywylc2018.08.017.
- [10] Suh HJ, Moon HJ, Kwak JY, et al. Anaplastic thyroid cancer: ultrasonographic findings and the role of ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(6): 1400-1406. DOI: 10.3349/yymj.2013.54.6.1400.
- [11] Ha EJ, Baek JH, Lee JH, et al. Core needle biopsy could reduce diagnostic surgery in patients with anaplastic thyroid cancer or thyroid lymphoma[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(4): 1031-1036. DOI: 10.1007/s00330-015-3921-y.
- [12] Miyakoshi A, Dalley RW, Anzai Y. Magnetic resonance imaging of thyroid cancer[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2007, 18(4): 293-302. DOI: 10.1097/RMR.0b013e318572b76.
- [13] Kim HJ, Chang H-S, Ryu YH. Prognostic role of pre-treatment [18F]FDG PET/CT in patients with anaplastic thyroid cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4228. DOI: 10.3390/cancers13164228.
- [14] Damle NA, Bal C, Singh TP, et al. Anaplastic thyroid carcinoma on 68 Ga-PSMA PET/CT: opening new frontiers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(4): 667-668. DOI: 10.1007/s00259-017-3904-0.
- [15] Asa SL, Baloch ZW, Ghossein RA, et al. WHO classification of tumours series, endocrine and neuroendocrine tumours[M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2022.
- [16] Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology: adult cancer pain[EB/OL]. [2022-02-10]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>.
- [17] Jin M, Jakowski J, Wakely PE. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma and its mimics: a report of 59 cases[J]. *J Am Soc Cytopathol*, 2016, 5(2): 107-115. DOI: 10.1016/j.jasc.2015.08.001.
- [18] Bellevicine C, Iaccarino A, Malapelle U, et al. PAX8 is expressed in anaplastic thyroid carcinoma diagnosed by fine-needle aspiration: a study of three cases with histological correlates[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(3): 307-311. DOI: 10.1530/EJE-13-0150.
- [19] Ren WH, Dong K, Huang XZ, et al. Intrathyroidal thymic carcinoma exhibiting neuroendocrine differentiation: Case report with cytomorphology, immunocytochemistry, and review of the literature focusing on cytology[J]. *Diagn Cytopathol*, 2019, 47(11): 1197-1202. DOI: 10.1002/dc.24281.
- [20] Zhou J, Duan M, Jiao Q, et al. Primary thyroid NUT carcinoma with high PD-L1 expression and novel massive IGKV gene fusions: a case report with treatment implications and literature review[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 778296. DOI: 10.3389/fonc.2021.778296.
- [21] Ghossein R, Barletta JA, Bullock M, et al. Data set for reporting carcinoma of the thyroid: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting[J]. *Hum Pathol*, 2021, 110: 62-72. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.08.009.
- [22] Xu B, Ghossein R. Genomic Landscape of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Endocr Pathol*, 2016, 27(3): 205-212. DOI: 10.1007/s12022-016-9445-4.
- [23] Xu B, Fuchs T, Dogan S, et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases[J]. *Thyroid*, 2020, 30(10): 1505-1517. DOI: 10.1089/thy.2020.0086.
- [24] 崔秀杰, 张春燕, 苏鹏, 等. 头颈部显示胸腺样分化的癌临床病理学分析[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(3): 155-159. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.03.003.
- [25] Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3059-3068. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
- [26] Chen TY, Lorch JH, Wong KS, et al. Histological features of BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Histopathology*, 2020, 77(2): 314-320. DOI: 10.1111/his.14144.
- [27] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4): 406-415. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.014.
- [28] Bonhomme B, Godbert Y, Perot G, et al. Molecular pathology of anaplastic thyroid carcinomas: a retrospective study of 144 cases[J]. *Thyroid*, 2017, 27(5): 682-692. DOI: 10.1089/thy.2016.0254.
- [29] Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(8): 2318-2329. DOI: 10.1093/hmg/ddu749.
- [30] Ragazzi M, Torricelli F, Donati B, et al. Coexisting well-differentiated and anaplastic thyroid carcinoma in the same primary resection specimen: immunophenotypic and genetic comparison of the two components in a consecutive series of 13 cases and a review of the literature[J]. *Virchows Arch*, 2021, 478(2): 265-281. DOI: 10.1007/s00428-020-02891-9.
- [31] Wang YG, Hou P, Yu HY, et al. High prevalence and mutual exclusivity of genetic alterations in the phosphatidylinositol-3-kinase/akt pathway in thyroid tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2387-2390. DOI: 10.1210/jc.2006-2019.
- [32] Rocha ML, Schmid KW, Czapiewski P. The prevalence of DNA microsatellite instability in anaplastic thyroid carcinoma-systematic review and discussion of current therapeutic options[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2021, 25(3): 213-223. DOI: 10.5114/wo.2021.110052.
- [33] Ahn S, Kim TH, Kim SW, et al. Comprehensive screening for PD-L1 expression in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(2). DOI: 10.1530/ERC-16-0421.
- [34] Zwaenepoel K, Jacobs J, De Meulenaere A, et al. CD70 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer-promising targets for immunotherapy[J]. *Histopathology*, 2017, 71(3): 357-365. DOI: 10.1111/his.13230.



- [35] Landa I, Ibrahimspasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3): 1052-1066. DOI: 10.1172/JCI85271.
- [36] Nozaki Y, Yamamoto H, Iwasaki T, et al. Clinicopathological features and immunohistochemical utility of NTRK-, ALK-, and ROS1-rearranged papillary thyroid carcinomas and anaplastic thyroid carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2020, 106: 82-92. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.09.004.
- [37] Dias-Santagata D, Lerner JK, Sadow PM, et al. Response to RET-Specific therapy in ret fusion-positive anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2020, 30(9): 1384-1389. DOI: 10.1089/thy.2019.0477.
- [38] Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer[J]. *Gland Surg*, 2006, 4(1): 44-51. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.02.
- [39] Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(8): 925-951. DOI: 10.6004/jncn.2022.0040.
- [40] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883. DOI: 10.1093/annonc/mdz400.
- [41] 北京健康促进会呼吸及肿瘤介入诊疗联盟. 恶性中心气道狭窄经支气管镜介入诊疗专家共识[J]. *中华肺部疾病杂志 (电子版)*, 2017, 10(6): 647-654. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2017.06.004
- [42] Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22(6): 486-497. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013.
- [43] Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 121 cases[J]. *Cancer*, 1990, 66(2):321-330. DOI: 10.1002/1097-0142(19900715)66:2<321::AID-CNCR2820660221>3.0.CO;2-A.
- [44] Glaser SM, Mandish SF, Gill BS, et al. Anaplastic thyroid cancer: Prognostic factors, patterns of care, and overall survival[J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1:E2083-E2090. DOI: 10.1002/hed.24384.
- [45] Maurer E, Eilsberger F, Wächter S, et al. Mutation-based, short-term "neoadjuvant" treatment allows resectability in stage IV B and C anaplastic thyroid cancer[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280(3): 1509-1518. DOI: 10.1007/s00405-023-07827-y.
- [46] Shaha AR. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(7): 1195-1198. DOI: 10.1097/MLG.0b013e3181726d36.
- [47] Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 1999, 384(3):284-293. DOI: 10.1007/s004230050205.
- [48] Hu S, Helman SN, Hanly E, et al. The role of surgery in anaplastic thyroid cancer: A systematic review[J]. *Am J Otolaryngol*, 2017, 38(3): 337-350. DOI: 10.1016/j.amjoto.2017.02.005.
- [49] Ribecchini A, Bottici V, Chella A, et al. Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer[J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(2):131-135. DOI: 10.1007/BF03344085.
- [50] 王洪武, 金发光, 张楠. 气道内金属支架临床应用中国专家共识[J]. *中华肺部疾病杂志*, 2021, 14(1): 5-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.01.002.
- [51] Park JG, Jung G-S, Oh KS, et al. Double-layered PTFE-covered nitinol stents: experience in 32 patients with malignant esophageal strictures[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(4): 772-779. DOI: 10.1007/s00270-009-9718-0.
- [52] Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors[J]. *Cancer*, 2005, 103(7):1330-1335. DOI: 10.1002/cncr.20936.
- [53] Saeed NA, Kelly JR, Deshpande HA, et al. Adjuvant external beam radiotherapy for surgically resected, nonmetastatic anaplastic thyroid cancer[J]. *Head Neck*, 2020, 42(5):1031-1044. DOI: 10.1002/hed.26086.
- [54] Kwon J, Kim BH, Jung H-W, et al. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 59:34-45. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.015.
- [55] Sherman EJ, Lim SH, Ho AL, et al. Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(3):425-430. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.09.004.
- [56] Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: outcomes from the national cancer data base[J]. *Cancer*, 2017, 123(9): 1653-1661. DOI: 10.1002/cncr.30493.
- [57] Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(1): 9-15. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.11.010.
- [58] Van Gestel D, Van den Weyngaert D, De Kerf G, et al. Helical tomotherapy in head and neck cancer: a European single-center experience[J]. *Oncologist*, 2015, 20(3): 279-290. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0337.
- [59] Moreno AC, Frank SJ, Garden AS, et al. Intensity modulated proton therapy (IMPT)-The future of IMRT for head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2019, 88:66-74. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.015.
- [60] 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[J]. *Thyroid*, 2023, 33(4):484-491. DOI: 10.1089/thy.2022.0504.
- [61] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selipercatinib in RET-altered thyroid cancers[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(9): 825-835. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651.
- [62] Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 Blockade in anaplastic thyroid carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23):2620-2627. DOI: 10.1200/JCO.19.02727.
- [63] Wirth LJ, Brose MS, Sherman EJ, et al. Open-label, single-arm, multicenter, phase II trial of lenvatinib for the treatment of patients with anaplastic thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(21):2359-2366. DOI: 10.1200/JCO.20.03093.



- [64] Higashiyama T, Sugino K, Hara H, et al. Phase II study of the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE)[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 173:210-218. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.06.044.
- [65] 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[J]. *World J Surg*, 2012, 36(6): 1247-1254. DOI: 10.1007/s00268-012-1437-z.
- [66] Schiff D, Messersmith H, Brastianos PK, et al. Radiation therapy for brain metastases: ASCO guideline endorsement of ASTRO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(20):2271-2276. DOI: 10.1200/JCO.22.00333.
- [67] Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 492-516. DOI: 10.1200/JCO.21.02314.
- [68] Hariri O, Takayanagi A, Lischalk J, et al. Clinical efficacy of frameless stereotactic radiosurgery in the management of spinal metastases from thyroid carcinoma[J]. *Spine*, 2019, 44(20): E1188-E1195. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003087.
- [69] Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2017, 7(1). DOI: 10.1016/j.prro.2016.08.001.
- [70] Zhou W, Yue Y, Zhang X. Radiotherapy plus chemotherapy leads to prolonged survival in patients with anaplastic thyroid cancer compared with radiotherapy alone regardless of surgical resection and distant metastasis: a retrospective population study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 748023. DOI: 10.3389/fendo.2021.748023.
- [71] Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 1023-1033. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00196-0.
- [72] Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(12): 1586-1590. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1832.
- [73] Iñiguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer[J]. *J Bone Oncol*, 2020, 21: 100282. DOI: 10.1016/j.jbo.2020.100282.
- [74] Alliance WHPC. WHO publishes new guides on integrating palliative care into healthcare [EB/OL]. [2022-02-10]. <http://www.thewhpc.org/latest-news/item/who-publishes-new-guides-on-integrating-palliative-care-into-healthcare>.
- [75] 刘超, 相萍萍, 徐书杭. 甲状腺癌的中西医结合治疗[J]. *北京中医药*, 2016, 6(35): 521-522. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2016.06.005.
- [76] 蔡鹄, 刘洁, 方晓, 等. 中药及天然药物中抗甲状腺未分化癌活性成分研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2019, 40(4): 80-82. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2019.04.036.
- [77] 倪森邦. 6例甲状腺癌中西医结合治疗体会[J]. *现代中西医结合杂志*, 2003, 12(5): 511-512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2003.05.051.
- [78] 刘洁, 蔡鹄. 使用穿山龙抗甲方治疗晚期甲状腺未分化癌的效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2016, 14(21):99-100.

中华医学会

