

AIRO

Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

Gruppo di Studio AIRO di Radioterapia Metabolica

Ottobre 2008

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA ANAPLASTICO DELLA TIROIDE

Coordinatore:

-Renzo Mazzarotto

(U.O. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova)

Vice-Coordinatore:

-Fabio Monari

(U.O. Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna)

Consiglieri:

-Annabella Blotta

(U.O. Radioterapia, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna)

-Carlo Gobitti

(U.O. di Oncologia Radioterapica, CRO, IRCCS, Aviano)

-Federica Vianello

(U.O. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova)

Comitato di Revisione e Consenso

-Feisal Bunkheila

(U.O. Radioterapia, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna)

-Mauro Palazzi

(U.O. Radioterapia, Istituto Tumori, Milano)

Indice

<i>Nota Informativa</i>	3
1. INTRODUZIONE	4
1.1 Epidemiologia	
1.2 Fattori di rischio	
1.3 Presentazione clinica	
1.4 Diagnosi	
1.5 Stadiazione	
1.6 Prognosi	
2. TRATTAMENTO	7
2.1 Chirurgia	
2.2 Radioterapia Esterna	
a- Timing	
b- Associazione con Chemioterapia	
c- Volumi, Dosi e Tecnica di trattamento	
3. BIBLIOGRAFIA	10

Nota informativa:

Il Gruppo di Studio AIRO di Radioterapia Metabolica si è costituito nel 2003 e riunisce gli specialisti in Radioterapia Oncologica che in Italia si occupano di tale modalità di trattamento radioterapico.

La preparazione di Raccomandazioni sul Trattamento Radiante dei Carcinomi Differenziati della Tiroide (DTC), la patologia più frequentemente trattata con RT metabolica nei nostri Centri, rappresentava una priorità e tali raccomandazioni sono disponibili sul sito AIRO.

Su richiesta del Comitato Direttivo dell'AIRO si è provveduto a completare quanto già elaborato estendendo lo spettro di raccomandazioni anche per altri tumori della tiroide, anche se non suscettibili a trattamenti radiometabolici.

Le presenti raccomandazioni si riferiscono esclusivamente al trattamento radiante esterno dei pazienti con carcinoma anaplastico della tiroide. Nessuna considerazione, con intento di raccomandazione, viene qui esposta sulle fasi diagnostiche e terapeutiche precedenti l'invio del paziente in ambiente radioterapico o su competenze relative ad altre branche specialistiche.

1. Introduzione

I carcinomi anaplastici della tiroide (ATC) sono neoplasie indifferenziate che derivano dall'epitelio follicolare della tiroide.

In netto contrasto con i tumori differenziati della tiroide (DTC), il carcinoma anaplastico è estremamente aggressivo, con una sopravvivenza media dalla diagnosi di 3-6 mesi (1-4).

Il precoce sospetto clinico e la successiva diagnosi istologica di ATC sono pertanto essenziali per un rapido inizio dei trattamenti che, nella maggior parte dei casi, non hanno come obiettivo la guarigione, ma il controllo locale della malattia così da evitare al paziente la morte per soffocamento.

1.1 Epidemiologia

L'ATC è una neoplasia molto rara e rappresenta il 2-5% dei tumori della tiroide (1). Studi epidemiologici hanno dimostrato una diminuzione dell'incidenza nel tempo (3) e questo potrebbe essere almeno in parte legato alla profilassi con sale iodato, alla diminuzione del gozzo endemico e ai più aggressivi trattamenti del gozzo di lunga durata (5). L'aumento delle tiroideomie totali, per patologie gozzigene o per DTC, può contribuire alla diminuzione dei carcinomi anaplastici grazie alla potenziale diminuzione della trasformazione dei DTC in ATC.

Rispetto ai carcinomi differenziati, gli ATC si presentano tipicamente in età più avanzata; l'età media alla diagnosi è 65 anni e meno del 10% è sotto i 50.

Nel 60-70% dei casi colpisce soggetti di sesso femminile (1).

1.2 Fattori di Rischio

Patologie tiroidee anamnestiche sono abbastanza frequenti: circa il 20% ha una storia di DTC, e dal 20 al 30% ha un DTC sincrono che, nella maggior parte dei casi, ha una istologia papillare (3,6-9). Circa il 10% dei pazienti con carcinoma a cellule di Hurthle presenta all'interno della neoplasia foci di ATC (10). Questi dati supportano l'ipotesi che l'ATC si sviluppi a partire da neoplasie più differenziate che progressivamente subiscono uno o più eventi dedifferenzianti, come possono essere la perdita dell'oncosoppressore p53 o l'attivazione di BRAF (11).

Quasi la metà dei pazienti ha una storia di gozzo multi nodulare, alcuni con pregressa tiroideomia parziale per gozzo.

1.3 Presentazione Clinica

Quasi la totalità dei pazienti con ATC si presenta con una voluminosa massa tiroidea. La dimensione media del tumore alla presentazione è di 8 cm, con un range da 3 a 20 cm (3,4).

Alla diagnosi la malattia è ancora localizzata alla sola tiroide in meno del 10% dei pazienti, mentre in oltre il 90% dei casi è presente diffusione loco-regionale o a distanza (2,3,12). L'invasione loco-regionale interessa i tessuti ed il grasso peritiroideo in oltre il 70% dei casi, i linfonodi nel 40% dei pazienti e, meno frequentemente, la laringe, la trachea, l'esofago, le tonsille e i grandi vasi del collo e del mediastino. La presenza di metastasi a distanza alla diagnosi varia dal 15 al 50%, e sono comunemente a livello polmonare (4,13). Metastasi ossee e cerebrali sono più rare, 5-15% e 5% rispettivamente (14).

Clinicamente il problema dominante di questi pazienti è il tumore primitivo la cui crescita molto rapida determina un progressivo allargamento del collo con dolore, compressione e/o invasione delle strutture esofago-tracheali.

I sintomi più frequenti sono la dispnea, la disfagia, la disfonia e la tosse, che insorgono poco prima della diagnosi e sono rapidamente ingravescenti.

Possono essere presenti anche sintomi sistemici quali anoressia, perdita di peso e astenia. La tiroidite con ipertiroidismo e importante dolore al collo, legata alla rapida crescita tumorale intratiroidea, è rara (15,16).

Segni tipici della diffusione locale di malattia sono anche la deviazione tracheale e la paralisi delle corde vocali. La dilatazione venosa o la sindrome della vena cava superiore sono in genere legate alla crescita neoplastica a livello retrosternale.

La cute che ricopre il tumore può essere eritematosa e talvolta ulcerata (2,17).

1.4 Diagnosi

La diagnosi di ATC è generalmente stabilita attraverso l'analisi citologica di cellule da multipli aspirati bioptici eseguiti con ago sottile (FNAB) o esame istologico da biopsia chirurgica. La FNAB si è dimostrata accurata nel 90% dei pazienti (18,19) e, vista la necessità di una diagnosi tempestiva, è usualmente la procedura più usata. In tutti i casi in cui vi siano dubbi è imperativo l'approfondimento diagnostico e, in particolare, la diagnosi differenziale con il linfoma tiroideo che può avere presentazione analoga, ma la cui prognosi e terapia sono completamente diverse (20).

1.5 Stadiazione

L'ATC viene sempre considerato in stadio IV della classificazione TNM.

Nella classificazione TNM (6^a edizione - 2002) lo Stadio IV è suddiviso in A, B e C (21,22).

Distinzione Stadio IV nei tre sottogruppi:

Stadio IV	T	N	M
A	T4a	Ogni N	M0
B	T4b	Ogni N	M0
C	Ogni T	Ogni N	M1

Definizione di T (Tumore primitivo):

T4a Tumore intratiroideo - resecabile chirurgicamente.

T4b Tumore con estensione extratiroidea - non resecabile chirurgicamente.

Definizione di N (Linfonodi Regionali):

I linfonodi regionali sono costituiti dai seguenti compartimenti: centrale (livello VI), latero-cervicale (livelli IV, III e II), mediastinico superiore (livello VII).

Nx Linfonodi regionali non valutabili.

N0 Assenza di metastasi linfonodali.

N1 Metastasi ai linfonodi regionali.

N1a metastasi al livello VI (linfonodi pretracheali, paratracheali e prelaringei).

N1b metastasi omolaterali, controlaterali o bilaterali ai linfonodi cervicali o mediastinici superiori.

Definizione di M (Metastasi a Distanza):

Mx Metastasi a distanza non valutabili.

M0 Assenza di metastasi a distanza.

M1 Presenza di metastasi a distanza.

1.6 Prognosi

In netto contrasto con i DTC, l'ATC è estremamente aggressivo, con una sopravvivenza media di 3-6 mesi ed una mortalità tumore specifica del 69.4% a 6 mesi e del 80.7% a 12 mesi (1-4).

Negli ATC i fattori associati ad una più lunga sopravvivenza sono la giovane età, il sesso femminile, l'assenza di malattia a distanza e la dimensione del tumore. Un diametro tumorale inferiore ai 6 cm è predittivo per un miglior controllo locale (3,6).

I pattern istologici, spindle, squamoso o a cellule giganti, non hanno influenza sulla prognosi (23).

2. Trattamento

Gli ATC sono tumori localmente molto aggressivi, a crescita rapida e spesso metastatici alla diagnosi. L'obiettivo principale del trattamento è in genere rivolto al controllo locale della malattia per evitare al paziente la morte per soffocamento.

Solo un approccio terapeutico multidisciplinare, in cui chirurgo, radioterapista e oncologo medico valutano il paziente, può fornire gli strumenti necessari per intervenire adeguatamente in una patologia a prognosi così sfavorevole.

Le indagini da eseguire prima di iniziare il trattamento comprendono l'ecografia e la TC del collo, l'endoscopia in caso di sospetto coinvolgimento di trachea o esofago e la TC del torace. Tra gli esami ematochimici si consiglia sempre di valutare emocromo, funzionalità tiroidea, renale ed epatica.

La TC cerebrale dovrebbe essere eseguita quando vi è il sospetto di metastasi cerebrali, ma anche prima di programmare un trattamento con intento curativo, che in questi pazienti prevede di regola un approccio chirurgico e/o radioterapico aggressivo.

E' anche consigliata la valutazione strumentale di eventuali diffusionsi ossee o epatiche in tutti casi in cui vi sia un sospetto.

2.1 Chirurgia

Il ruolo della chirurgia negli ATC rimane controverso, soprattutto se si considera il suo impatto sulla sopravvivenza. Infatti, né il debulking né la resezione tumorale completa sembrano migliorare significativamente la sopravvivenza (9). L'intervento chirurgico dovrebbe comunque essere eseguito in tutti i casi in cui è possibile, in quanto migliora il controllo locale della malattia (24,25).

In genere, per i tumori giudicati reseccabili, la chirurgia è seguita da trattamenti adiuvanti. L'associazione di chirurgia radicale con chemio e radioterapia ha mostrato non solo un aumento del controllo locale, ma anche della sopravvivenza in pazienti con buon performance status e in assenza di metastasi a distanza (1,26,27).

Per tumori localmente avanzati, in cui la radicalità non può essere raggiunta, la chirurgia viene spesso comunque richiesta sia per la possibile necessità di una tracheotomia o per un debulking. Questa seconda opzione consente di migliorare il controllo locale e spesso evita la tracheotomia.

La tracheotomia profilattica dovrebbe invece essere evitata, in quanto aumenta la morbilità, ritarda l'inizio della radioterapia e non aumenta la sopravvivenza (23,28).

2.2 Radioterapia esterna

Il trattamento degli ATC non è in genere molto soddisfacente: con i trattamenti usualmente disponibili il tasso di sopravvivenza a 5 anni è circa il 5% (29-32).

Non essendo gli ATC tra i tumori tiroidei che captano lo iodio, la radioterapia esterna, erogata allo scopo di ottenere il controllo locale della malattia, è l'unica opzione radioterapica percorribile, pur gravata da un'elevata tossicità.

Vi è comunque comune accordo in letteratura che essendo il controllo locale il problema principale per questa patologia, la radioterapia è sempre uno strumento indispensabile nel trattamento di questi pazienti.

Al momento non è possibile dare indicazioni definitive su quali siano il timing, il volume di trattamento e la dose di radioterapia ottimali. Negli ultimi anni sono state infatti indagate varie possibilità, sia in termini di associazioni terapeutiche, sia come dosi e frazionamenti, ognuna con vantaggi e svantaggi che probabilmente devono essere valutati per ogni singolo paziente.

L'efficacia della radioterapia esterna deve inoltre essere bilanciata con la sua tossicità, ricordando che spesso questi pazienti trascorrono una porzione significativa della loro vita rimanente gestendo effetti collaterali come faringo-esofagiti e tracheiti radio indotte (23).

L'accurata selezione dei pazienti da sottoporre ad un trattamento aggressivo o ad una palliazione è di fondamentale importanza e la scelta è legata principalmente all'estensione della malattia, al performance status e alla presenza di metastasi a distanza (31,33).

a. Il timing

- Postchirurgica: Dopo chirurgia, sia radicale che di debulking, la radioterapia dovrebbe essere eseguita in tutti i casi in cui è possibile con l'obiettivo principale è di aumentare il controllo locale. In casi selezionati, con malattia operata radicalmente, buon performance status e assenza di diffusione a distanza, la radioterapia, sia da sola che associata alla chemioterapia, ha mostrato anche un aumento della sopravvivenza (12,23,34).

- Neoadiuvante: Studi hanno dimostrato come associazioni di chemio e radioterapia possano talvolta rendere operabili malattie che inizialmente erano state giudicate non chirurgiche. Nei casi non responsivi, il trattamento radiante può essere interrotto o prolungato a seconda dell'obiettivo e delle condizioni del paziente (12).

b. Associazione con Chemioterapia

Le indicazioni al trattamento radiante possono avere intento palliativo o curativo e numerosi studi hanno mostrato un miglioramento dei risultati con l'associazione chemio-radioterapica. In questi casi i farmaci più utilizzati sono la doxorubicina, i derivati del platino e, più recentemente, il paclitaxel (23).

Considerando l'età avanzata in cui gli ATC si presentano, non è infrequente dover ridurre le dosi, sospendere o non associare affatto la chemioterapia per diminuire la tossicità e non rischiare di dover interrompere anche la radioterapia.

c. Volumi, Dosi e Tecnica di trattamento

L'analisi della letteratura mostra notevoli differenze nella definizione del CTV fra vari centri; in alcune casistiche viene irradiato il solo letto chirurgico, o il tumore primitivo ed i linfonodi coinvolti nei non operati, mentre in altre vengono irradiati anche i compartimenti linfonodali del collo ed il mediastino superiore.

Viste le scarse possibilità di cura e la frequente e rapida metastatizzazione a distanza, la definizione dei volumi di trattamento deve tenere in considerazione gli effetti collaterali della radioterapia.

Sembra razionale consigliare quanto segue:

-GTV: include il tumore primario ed i linfonodi regionali clinicamente coinvolti.

-CTV: dovrebbe includere il GTV con un margine di 1 cm, il letto tiroideo se post chirurgia, ed almeno i linfonodi dei livelli III, IV e VI.

L'irradiazione bilaterale dei linfonodi del V livello, che può risultare molto complessa o non fattibile con tecniche 3D se le dosi sono superiori a 64-70 Gy, dovrebbe essere eseguita con tecnica IMRT nei casi in cui tali linfonodi siano coinvolti dalla malattia.

L'irradiazione dei linfonodi del II livello, se non direttamente interessati, può essere evitata così da ridurre la tossicità acuta e tardiva.

I linfonodi del mediastino superiore dovrebbero essere irradiati se coinvolti dalla malattia.

Un frazionamento convenzionale offre un accettabile compromesso tra efficacia e tolleranza. A scopo radicale le dosi consigliate possono variare dai 60 ai 70 Gy (17,31).

I risultati sub-ottimali ottenuti dai trattamenti, anche combinati, nell'ATC e l'aggressività caratteristica di questo tumore hanno portato all'applicazione di regimi di frazionamento non convenzionali, quali gli iperfrazionamenti, che risultano particolarmente indicati in tumori a così rapida crescita (12). I trattamenti iperfrazionati più utilizzati prevedono dosi singole di 1.25-1.6 Gy da erogare due volte al giorno con intervalli di almeno 6 ore fra una frazione e l'altra. In questi casi la dose consigliata varia da 50 a 60 Gy a seconda della chirurgia eseguita e dell'eventuale associazione con chemioterapia, per arrivare fino a 70 Gy in caso di radioterapia esclusiva (12,31,34-36).

Se lo scopo è palliativo la dose erogata può essere di 20 Gy in 5 frazioni con l'opzione di poter ripetere il trattamento dopo quattro settimane per quei pazienti nei quali è stato ottenuto un beneficio (31).

Il trattamento radiante esterno della malattia locoregionale a partenza tiroidea non è tra i più semplici per il radioterapista. Ciò è dovuto alle dimensioni ed alla irregolare morfologia del CTV, alla alte dosi richieste ed alla stretta vicinanza di organi critici, in particolare del midollo spinale.

Non sono molti gli studi che hanno confrontato le diverse tecniche radioterapiche disponibili per il trattamento degli ATC (31,37). Come per gli altri tumori tiroidei, anche negli ATC la IMRT si è dimostrata nettamente superiore alle tecniche conformazionali 3D in quanto consente una adeguata copertura del target rispettando la dose di tolleranza del midollo spinale (37-39). La IMRT, quando disponibile, dovrebbe essere la tecnica di scelta almeno nei casi in cui il piano di cura 3D non si dimostri adeguato.

3. Bibliografia

1. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*, 103: 1330-5, 2005.
2. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez ML, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer*, 41: 2267-75, 1978.
3. Tan RK, Finley RK, Drisoll D, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck*, 17: 41-7, 1995.
4. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behaviour, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid*, 8: 715-26, 1998.
5. Demeter JG, De Jong SA, Lawrence AM, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factor and out come. *Surgery*, 110: 956-61, 1991.
6. Nel CJ, van Heerden JA, Goelner JR, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc*, 60: 51-8, 1985.
7. Carcangiu MI, Steeper T, Zampi G, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Am J Clin Pathol*, 83: 135-58, 1985.
8. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer*, 66: 321-30, 1990.
9. McIver B, Hai ID, Giuffrida DF et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery*, 130: 1028-34, 2001.
10. Chiu Ac, Oliveira AA, Schultz PN, et al. Prognostic clinicopathologic features in Hurthle cell neoplasia. *Thyroid*, 6: S29, 1996.
11. Quiros RM, Ding HG, Gattuso P, et al. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. *Cancer*, 103: 2261-8, 2005.
12. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hiperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer*, 86: 1848-53, 2002.
13. Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar-cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol*, 89: 264-7, 1988.
14. Hadar T, Mor C, Shvero J, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Eur J Surg Oncol*, 19: 511-6, 1993.
15. Murakami T, Noguchi S, Murakami N, et al. Destructive thyrotossicosis in a patient with anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Jpn*, 36: 905-7, 1989.
16. Oppenheim A, Miller M, Anderson GH, et al. Anaplastic thyroid cancer presenting with iperthyroidism. *Am J Med*, 75: 702-4, 1983.
17. Barr R, Dann F. Anaplastic thyroid carcinoma metastatic to skin. *J Cutan Pathol*, 1: 201-6, 1974.
18. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. *Semin Surg Oncol*, 16: 64-9, 1999.

19. Us-Krasovec M, Golouh R, Auersperg M et al. Anaplastic thyroid carcinoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol*, 40: 953-8, 1996.
20. Akerman M, Tennval J, Biorklund A et al. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acta Cytol*, 29: 850-5, 1985.
21. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours, 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002.
22. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, 6th ed. New York: Springer, 2002.
23. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control*, 13: 119-28, 2006.
24. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*, 361: 501-11, 2003.
25. Pasieka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Current Opin Oncol*, 15: 78-83, 2003.
26. Pierie JP, Muzikansky a, Gaz RD, et al. The effect of surgery and radiotherapy on out come of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 9: 57-64, 2002.
27. 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*, 91: 2335-42, 2001.
28. Shaha AR. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma. *Laryngoscope*, 118: 1195-8, 2008.
29. Voutilainen PE, Multanen M, Haapiainen RK, et al. Anaplastic thyroid carcinoma survival. *World J Surg*, 23: 975-8, 1999.
30. Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*, 384: 284-93, 1999.
31. Wang Y, Tsang R, Asa S, et al. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. *Cancer*, 107: 1786-92, 2006.
32. Goutsouliak V, Hay JH. Anaplastic thyroid cancer in British Columbia 1985–1999: a population-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 17: 75-8, 2005.
33. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37: 497-509, 2008.
34. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60: 1137-43, 2004.
35. Barendsen JW. Dose fraction, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 8: 1981-97, 1982.
36. Heron DE, Karimpour S, Grigsby PW. Anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 25: 442-6, 2002.
37. Rosebluth BD, Serrano V, Happersett L, et al. Intensity modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63: 1419-1426, 2005.

38. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiother & Oncol*, 60: 173-180, 2001.
39. Posner MD, Quivey JM, Akazawa PF, et al. Dose optimization for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: a comparison of treatment planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48: 475-483, 2000.