

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



NGUYỄN THÀNH CÔNG

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ  
TUYẾN GIÁP KHÁNG TRỊ VỚI I-131

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THÀNH CÔNG

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ  
TUYẾN GIÁP KHÁNG TRỊ VỚI I-131

NGÀNH: NGOẠI LÒNG NGỰC

MÃ SỐ: 62720124

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. GS.TS. TRẦN QUYẾT TIẾN
2. TS. BS TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2025

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Nguyễn Thành Công, là Nghiên cứu sinh ngành Ngoại ngữ, khóa 2017 - 2020, xin cam đoan:

(1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của GS.TS. Trần Quyết Tiến, TS. Trần Đặng Ngọc Linh;

(2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;

(3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

**Người hướng dẫn**  
(Ký tên và ghi rõ họ tên)

*Tp. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2025*  
**Tác giả thực hiện**  
(Ký tên và ghi rõ họ tên)

**GS.TS. Trần Quyết Tiến**

**Nguyễn Thành Công**

**TS. BS Trần Đặng Ngọc Linh**

## LỜI CẢM ƠN

Để có thể hoàn thành nghiên cứu này, tôi đã nhận được rất nhiều sự hỗ trợ, chỉ bảo từ quý thầy/cô. Tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc tới GS.TS. Trần Quyết Tiến và TS. Trần Đặng Ngọc Linh đã trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn đến PGS.TS. Nguyễn Hoàng Định và các thầy/cô trong bộ môn Ngoại Lòng Ngực, Đại học Y Dược TP HCM, các thầy cô tại Bệnh viện Ung bướu TP HCM, Khoa YHHN đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

*TP. Hồ Chí Minh, ngày      tháng      năm 2025*

*Tác giả*

*(Ký tên và ghi rõ họ tên)*

**Nguyễn Thành Công**

## MỤC LỤC

Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục từ viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG I. TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b>	<b>4</b>
1.1. Phân loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh	4
1.2. Các phương tiện chẩn đoán	8
1.3. Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa	19
1.4. Ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị với I-131	31
<b>CHƯƠNG II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b>	<b>42</b>
2.1. Thiết kế nghiên cứu	42
2.2. Đối tượng nghiên cứu	42
2.3. Địa điểm và thời gian thực hiện nghiên cứu	43
2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu	43
2.5. Các biến số trong nghiên cứu	44
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu	51
2.7. Quy trình nghiên cứu	51
2.8. Xử lý thống kê	59
2.9. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	59
<b>CHƯƠNG III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b>	<b>61</b>
3.1. Đặc điểm bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa kháng trị I-131	62
3.2. Đặc điểm kháng trị I-131 và điều trị sau kháng trị	69

3.3. Kết quả điều trị	78
<b>CHƯƠNG IV. BÀN LUẬN</b>	<b>95</b>
4.1. Đặc điểm bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa kháng trị I-131	95
4.2. Đặc điểm nhóm kháng trị và mô thức điều trị sau kháng trị	109
4.3. Đánh giá kết quả điều trị	117
4.4. Ý nghĩa của nghiên cứu	129
4.5. Hạn chế của nghiên cứu	130
<b>KẾT LUẬN</b>	<b>132</b>
<b>KIẾN NGHỊ</b>	<b>133</b>
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ATA	American Thyroid Association	Hiệp hội tuyến giáp Mỹ
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Ủy ban Liên hợp Hoa Kỳ về Ung thư
AHNS	American Head and Neck Society	Hội Ung thư Đầu cổ Hoa Kỳ
CT scan	Computed Tomographic Scan	Chụp cắt lớp vi tính (CT Scan)
CTV	Clinical Target Volume	Thể tích đích lâm sàng
DTC	Differentiated Thyroid Cancer	Ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa
18F-DOPA	Fluorine-18 Dihydroxyphenylalanine	
68G-DOTADOC	Gallium-68 DOTADOC (DOTA-Tyr3-Octreotate/Octreotide analog)	
EBRT	External Beam Radiation Therapy	Xạ trị ngoài
ETA	Europe Thyroid Association	Hiệp hội Tuyến giáp Châu Âu -ETA
FDG	Fluodeoxyglucose	
GTV	Gross Tumor Volume	Thể tích khối u đại thể
FT3	Free Triiodothyronine	
FT4	Free Thyroxine	
I-131	Radioactive Iodine	Iod phóng xạ - 131

<b>Viết tắt</b>	<b>Tiếng Anh</b>	<b>Tiếng Việt</b>
IAEA	International Atomic Energy Agency	Cơ quan năng lượng nguyên tử quốc tế
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	Ủy ban Quốc tế về Đơn vị và Đo lường Bức xạ
LPTĐ	Target Therapy	Liệu pháp trúng đích
mCi	milliCuri	
MiBi	Methoxyisobutylisonitrile	
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia
OS	Overall Survival	Thời gian sống thêm toàn bộ
PET	Positron Emission Tomography	Chụp cắt lớp phát positron
PFS	Progression Free Survival	Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển
PTV	Planning Target Volume	Thể tích đích lập kế hoạch
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumor	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trên bướu đặc
rhTSH	Recombinant human Thyroid-Stimulating Hormone	Hormôn kích thích tuyến giáp tái tổ hợp
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program	Chương trình giám sát, dịch tễ học và kết

<b>Viết tắt</b>	<b>Tiếng Anh</b>	<b>Tiếng Việt</b>
		quả
SUV	Standardized Uptake Value	Giá trị hấp thu chuẩn hóa
T3 - T4	Triiodothyronine - Thyroxine	
Tg	Thyroglobulin	
Anti Tg	Anti-Thyroglobulin	Kháng thể kháng Tg
TKI	Tyrosine kinase Inhibitor	Ức chế men tyrosine kinase
TSH	Thyroid stimulating hormone	Hormôn kích thích tuyến giáp
U/ml	Unit/ml	
UTTG		Ung thư tuyến giáp
XHTT		Xạ hình toàn thân
WBS	Whole body scan	Xạ hình toàn thân

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Bảng phân loại mô bệnh học ung thư tuyến giáp	6
Bảng 1.2. Xếp hạng ung thư tuyến giáp theo TNM	7
Bảng 1.3. Sự thay đổi liều Levothyroxin theo tuổi	22
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	62
Bảng 3.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh	64
Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng chung của bướu	64
Bảng 3.4. Đặc điểm hạch di căn	65
Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng theo dạng di căn	66
Bảng 3.6. Đặc điểm cận lâm sàng	67
Bảng 3.7. Chỉ số Tg và Tg Ab huyết thanh theo nhóm di căn	68
Bảng 3.8. Điều trị phẫu thuật trước kháng trị	68
Bảng 3.9. Đặc điểm điều trị I-131	69
Bảng 3.10. Đặc điểm lâm sàng theo nhóm kháng trị	70
Bảng 3.11. Đặc điểm di căn hạch theo nhóm kháng trị	71
Bảng 3.12. Đặc điểm cận lâm sàng thời điểm kháng trị	72
Bảng 3.13. Tỷ lệ phẫu thuật theo nhóm kháng trị	73
Bảng 3.14. Tỷ lệ phẫu thuật so sánh đặc điểm lâm sàng	74
Bảng 3.15. Điều trị I-131 sau kháng trị và tổng liều	75
Bảng 3.16. Đặc điểm bệnh nhân tiếp tục điều trị I-131 sau kháng trị	76
Bảng 3.17. Đặc điểm mô thức điều trị	77
Bảng 3.18. Phân nhóm đáp ứng điều trị theo nhóm kháng trị	78
Bảng 3.19. Phân nhóm đáp ứng điều trị theo nhóm giải phẫu bệnh	79
Bảng 3.20. Tác dụng phụ khác	80
Bảng 3.21. Các yếu tố liên quan đến bệnh tiến triển	81
Bảng 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ chung	82

Bảng 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo dạng giải phẫu bệnh	83
Bảng 3.24. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo dạng di căn	84
Bảng 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo nhóm kháng trị	85
Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo giai đoạn bệnh	86
Bảng 3.27. Phân tích đơn biến liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ	87
Bảng 3.28. Phân tích đa biến liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ	89
Bảng 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị	90
Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo giải phẫu bệnh	91
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo dạng di căn	92
Bảng 3.33. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo nhóm kháng trị	94

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố độ tuổi trong nghiên cứu	62
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm tiền sử bệnh	63
Biểu đồ 3.3: Đặc điểm giải phẫu bệnh	63
Biểu đồ 3.4. Đặc điểm dạng di căn xa	66
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ các nhóm kháng trị	69
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ phẫu thuật	73
Biểu đồ 3.7. Phân nhóm đáp ứng điều trị	78
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa WBC và tổng liều điều trị I-131	79
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa tình trạng thiếu máu và tổng liều I-131	80
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ tử vong chung	82
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ chung	83
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo giải phẫu bệnh	84
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo dạng di căn	85
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo nhóm kháng trị	86
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo giai đoạn bệnh	87
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị	90
Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị giải phẫu bệnh	91
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo dạng di căn	92
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị giai đoạn bệnh	93
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm kháng trị sau kháng trị	94

**DANH MỤC HÌNH ẢNH**

Hình 1.1. Ung thư tuyến giáp dạng nhú và nang	4
Hình 1.2. Ung thư tuyến giáp dạng nhú	8
Hình 1.3. Hạch cổ di căn	9
Hình 1.4. Hình ảnh xạ hình tuyến giáp	11
Hình 1.5. Xạ hình toàn thân trước và sau điều trị với I-131	13
Hình 1.6. Hình ảnh XHTT và PET/CT chẩn đoán ung thư tuyến giáp	17
Hình 1.7. Hình ảnh ung thư tuyến giáp di căn hạch cổ trên CT	18
Hình 1.8. Quy trình xạ trị ung thư tuyến giáp	36
Hình 2.1. Hệ thống xạ trị gia tốc	54

**DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu	58
Sơ đồ 3.1: Tóm tắt kết quả nghiên cứu	61

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là loại ung thư nội tiết phổ biến nhất. Theo số liệu tại thành phố Hồ Chí Minh UTTG đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư thường gặp ở nữ với xuất độ chuẩn theo tuổi là 12,6/100.000. Ung thư tuyến giáp chiếm tỷ lệ 10% các loại ung thư ở nữ và 2,6% ở nam giới [1]. Xuất độ chuẩn theo tuổi của ung thư tuyến giáp tăng từ sau 15 tuổi, không thay đổi nhiều ở các nhóm tuổi và đạt đỉnh cao ở nhóm tuổi 50 – 54. Nữ giới có tỷ lệ mắc nhiều hơn nam giới từ 2 - 4 lần.

UTTG thể biệt hóa chiếm tới 90% ung thư tuyến giáp bao gồm ung thư dạng nhú, dạng nang [2, 3]. Phương pháp chính điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa là phẫu thuật. Phẫu thuật cắt gần hoàn toàn hoặc hoàn toàn tuyến giáp, kết hợp với điều trị hỗ trợ diệt mô giáp bằng I-131 và liệu pháp nội tiết thay thế (Thyroxine) là phương pháp điều trị đa mô thức chuẩn hiện nay bởi đây là những dạng mô học có tiên lượng tốt và có khả năng hấp thu I-131 [4].

Tuy nhiên, khoảng 10% những người mắc UTTG thể biệt hóa sẽ có di căn xa và thêm 6 - 20% sẽ tái phát [5, 6]. Tiêu chuẩn điều trị cho những bệnh nhân này là phẫu thuật để kiểm soát bệnh tái phát tại chỗ hoặc vị trí di căn xa, sau đó đánh giá và điều trị bằng I-131. Tỷ lệ sống thêm tổng thể sau 10 năm đối với những người có di căn xa chỉ khoảng 50% [7]. Ngoài ra, khoảng 2/3 bệnh nhân mắc DTC và di căn xa có thể có biểu hiện mất biệt hóa và giảm hấp thu Iốt, khiến việc điều trị bằng I-131 giảm hiệu quả. Durante và cộng sự đã cho thấy tỷ lệ sống sót tổng thể 10 năm của nhóm thuần tập này là khoảng 10 - 20% [8] trong khi những người đáp ứng với I-131 vẫn có thể có tỷ lệ sống sót sau 10 năm đạt gần 90% [7]. Tuy nhiên, có khoảng 5 – 15% bệnh nhân ung thư tuyến giáp trở nên kháng trị với điều trị I-131 và tiên lượng trở nên xấu với sống còn đặc hiệu bệnh 5 năm khoảng 60 - 70% và

sống thêm 10 năm chỉ khoảng 10% [9-11]. Phân tích dựa trên số liệu của nhiều nghiên cứu thấy rằng thời gian sống thêm cho bệnh nhân kháng trị với I-131 và di căn xa chỉ vào khoảng 2,5 – 3,5 năm [8].

Điều trị những trường hợp ung thư tuyến giáp kháng I-131 rất khó khăn do tỷ lệ đáp ứng hóa trị và xạ trị ngoài thấp. Gần đây, các thuốc trúng đích được đưa vào điều trị cho thấy có cải thiện sống còn. Tuy nhiên, các thuốc này cho đến nay có giá thành rất cao không phải bệnh nhân nào cũng có điều kiện để điều trị. Bên cạnh đó, thời gian điều trị thuốc trúng đích dài, tác dụng phụ nhiều nên chỉ dành cho những trường hợp bệnh di căn xa tiến triển.

Tại Việt Nam, việc phẫu thuật và điều trị I-131 đã được áp dụng cho rất nhiều trường hợp ung thư tuyến giáp thể biệt hóa đạt kết quả tốt [12]. Tuy nhiên, trong quá trình theo dõi điều trị cũng có nhiều trường hợp thất bại với điều trị I-131, một số thống kê trên thế giới tỷ lệ này có thể giao động từ 5-15%. Nhưng cho đến nay điều trị những trường hợp kháng trị với I-131 vẫn là một vấn đề rất khó khăn, đặc biệt là phân loại kháng trị ở nhóm IV với tổng liều I-131 > 600 [13] và chưa có công trình nào ở Việt Nam nghiên cứu về vấn đề này với cỡ mẫu và thời gian theo dõi đủ lớn để đạt độ tin cậy cao. Câu hỏi nghiên cứu đặt ra: *“Kết quả điều trị ung thư tuyến giáp kháng trị với I-131 hiện nay như thế nào?”* Chính lý do đó chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu: **“Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư tuyến giáp kháng trị với I-131”** Từ kết quả nghiên cứu mong muốn nâng cao hiệu quả điều trị ung thư tuyến giáp kháng trị với I-131 giảm biến chứng và nguy cơ tử vong từ bệnh.

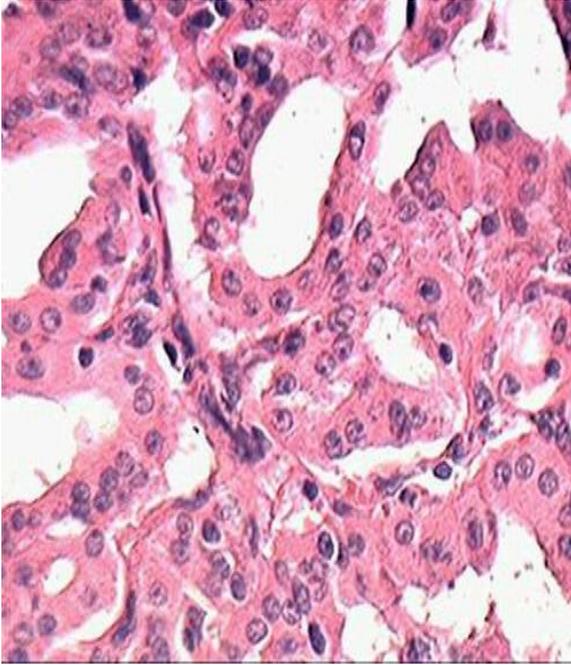
## MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa trước kháng trị theo định nghĩa của hiệp hội tuyến giáp Châu Âu (ETA).
2. Phân tích đặc điểm các nhóm kháng trị và các phương pháp điều trị sau kháng trị.
3. Đánh giá kết quả điều trị: Tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ và thời gian sống thêm toàn bộ.

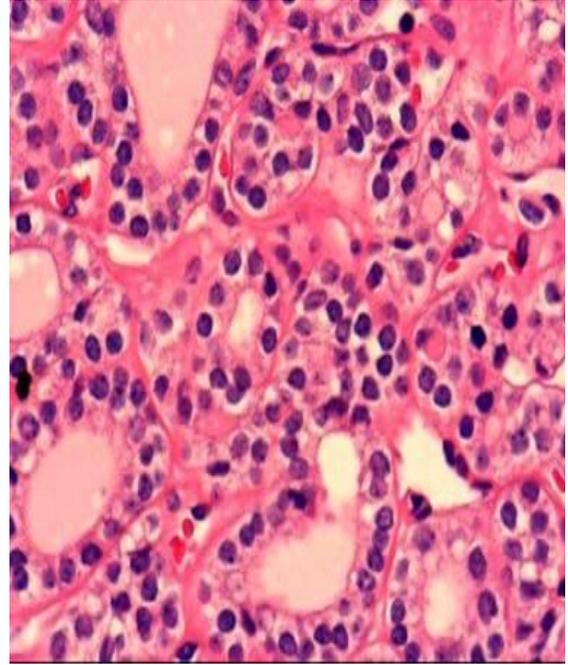
## CHƯƠNG I. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC VÀ GIAI ĐOẠN BỆNH

#### 1.1.1 Mô bệnh học



**Ung thư giáp dạng nhú**



**Ung thư giáp dạng nang**

**Hình 1.1. Ung thư tuyến giáp dạng nhú và nang**

*Nguồn: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285559/>*

Trong ung thư tuyến giáp thì thể biệt hóa chiếm tới 90%, đây là thể có khả năng hấp thụ I-131. Còn lại là ung thư tuyến giáp dạng không biệt hóa chiếm khoảng 1 - 2 % [5, 6, 14]. Trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa thì dạng nhú là chủ yếu, chiếm tới 80 – 85%, dạng nang chỉ chiếm 10 – 15%, còn lại là dạng biến thể phồng bào (còn gọi là tế bào Hurthle) [5, 6].

#### 1.1.1.1 Ung thư tuyến giáp dạng nhú

Ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú là một khối u ác tính biểu mô cho thấy bằng chứng về sự biệt hóa tế bào nang và một tập hợp các đặc điểm hạt

nhân đặc biệt. Đây là loại u tuyến giáp thường gặp nhất và có tiên lượng tốt nhất. Khối u thường xuất hiện dưới dạng đặc không đồng nhất, nhưng nó có thể có đặc điểm dạng bọc trong một số trường hợp hiếm gặp. Một đặc điểm chính của ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú là khả năng xâm lấn các cấu trúc lân cận như bạch huyết. Khoảng 10% bệnh nhân có thể biểu hiện bệnh di căn ở lần khám đầu tiên. Trong một báo cáo dựa trên cơ sở dữ liệu Giám sát, Dịch tễ học và Kết quả cuối cùng (SEER) từ năm 1975 đến năm 2017, tần suất mắc ung thư tuyến giáp dạng nhú đã tăng từ 4,8 lên 14,9 trên 100.000 [15-17]. Một báo cáo gần đây về kết quả khám nghiệm tử thi cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến giáp theo các nhóm tuổi khác nhau [18]. Tiên lượng chung là tốt cho hầu hết bệnh nhân, đặc biệt là những người dưới 45 tuổi. Tiên lượng xấu ở những bệnh nhân khối u có đường kính lớn hơn 1,5 cm và xâm lấn vỏ bao. Sự di căn hạch không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Thậm chí, ngay cả khi có di căn xa thì thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân vẫn kéo dài [19, 20].

#### **1.1.1.2 Ung thư tuyến giáp dạng nang**

Ung thư tuyến giáp dạng nang là loại mô học thường gặp thứ hai và chiếm 4% đến 19% trong tổng số các bệnh ung thư tuyến giáp [21]. Ung thư tuyến giáp dạng nang phổ biến hơn ở phụ nữ lớn tuổi, với tỷ lệ nữ/nam là 3/1 và độ tuổi phát hiện bệnh trung bình là 60 tuổi. Một số nghiên cứu báo cáo rằng tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp thể nang là khoảng 10% ở những vùng có đủ iốt và 25 đến 40% ở những vùng thiếu iốt. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến giáp thể nang đã giảm do loại bỏ tình trạng thiếu iốt [17, 22].

Ung thư tuyến giáp thể nang có tiên lượng xấu hơn so với ung thư tuyến giáp dạng nhú do tỷ lệ di căn xa cao hơn và bệnh nhân thường biểu hiện bệnh ở giai đoạn tiến triển hơn [23]. Mặc dù ung thư tuyến giáp dạng nang có di căn xa nhưng di căn đến các hạch bạch huyết là không phổ biến và tỷ lệ xuất

hiện ước tính dưới 10%. Mặt khác, một số nghiên cứu báo cáo rằng không có sự khác biệt về mặt tiên lượng giữa ung thư tuyến giáp dạng nang và ung thư tuyến giáp thể nhú khi kiểm soát các yếu tố như tuổi tác và giới tính [24-26].

**Bảng 1.1. Bảng phân loại mô bệnh học ung thư tuyến giáp**

<b><i>Dạng nhú</i></b>
Dạng nhú vi thể
Dạng nhú biến thể nang
Dạng nhú biến thể tế bào hình trụ
Dạng nhú biến thể dạng phòng bào
Dạng nhú thể xâm lấn vỏ bao
<b><i>Dạng nang</i></b>
Dạng nang xâm lấn tối thiểu
Dạng nang xâm lấn mạch máu và vỏ bao
Dạng nang xâm lấn rộng
<b><i>Dạng kém biệt hóa</i></b>
<b><i>Thể phòng bào</i></b>
<b><i>Thể thoái sản</i></b>

Nguồn: R Michael Tuttle (2017) [27], Haddad, R. I. (2025) [28]

## 1.1.2 Phân loại giai đoạn ung thư tuyến giáp

### 1.1.2.1 Phân loại theo TNM (NCCN 4.2023)

**Bảng 1.2. Xếp hạng ung thư tuyến giáp theo TNM**

<p><b>* <i>Bướu nguyên phát (T):</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cTx: không đánh giá được bướu nguyên phát</li> <li>- cT0: không có bằng chứng bướu nguyên phát</li> <li>- cT1: bướu <math>\leq 2</math> cm, giới hạn trong tuyến giáp</li> <li>+ cT1a: bướu <math>\leq 1</math> cm, giới hạn trong tuyến giáp</li> <li>+ cT1b: <math>1\text{cm} &lt; \text{bướu} \leq 2</math> cm, giới hạn trong tuyến giáp</li> <li>- cT2: <math>2 &lt; \text{bướu} \leq 4</math> cm, giới hạn trong tuyến giáp</li> <li>- cT3: bướu <math>&gt; 4</math> cm, giới hạn trong tuyến giáp hoặc xâm lấn ra ngoài tuyến nhưng chỉ đến cơ trước giáp.</li> <li>+ cT3a: bướu <math>&gt; 4</math> cm, giới hạn trong tuyến giáp</li> <li>+ cT3b: xâm lấn ra ngoài tuyến nhưng chỉ đến cơ với bất kỳ kích thước.</li> <li>- T4: kích thước bất kỳ xâm lấn vượt ra khỏi cơ trước giáp.</li> <li>+ cT4a: xâm lấn đến mô mềm, thanh quản, khí quản, thực quản hoặc thành kinh thanh quản quặt ngược.</li> <li>+ cT4b: xâm lấn đến cân trước sống hoặc động mạch cảnh trong hoặc mạch máu trung thất.</li> </ul>
<p><b>* <i>Hạch vùng (N):</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nx: Không xác định được hạch vùng.</li> <li>- N0: Không di căn tới hạch vùng.</li> <li>- N1: Di căn hạch vùng.</li> <li>+ N1a: Di căn hạch cổ cùng bên</li> <li>+ N1b: Di căn hạch cổ hai bên, đường giữa, đối bên, trung thất trên</li> </ul>
<p><b>* <i>Di căn xa (M):</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mx: Không xác định.</li> <li>- Mo: Không di căn xa.</li> <li>- M1: Di căn xa.</li> </ul>

*Nguồn: R Michael Tuttle (2017) [27], Haddad, R. I. (2025) [28]*

### 1.1.2.2 Phân loại giai đoạn ung thư tuyến giáp thể biệt hóa dựa trên TNM

Xếp giai đoạn của carcinôm tuyến giáp thể biệt hóa tốt dựa vào sự kết hợp giữa phẫu thuật và mô bệnh học (NCCN 4. 2023).

\* Tuổi < 55

- Giai đoạn I: T bất kỳ, N bất kỳ, M0
- Giai đoạn II: T bất kỳ, N bất kỳ, M1

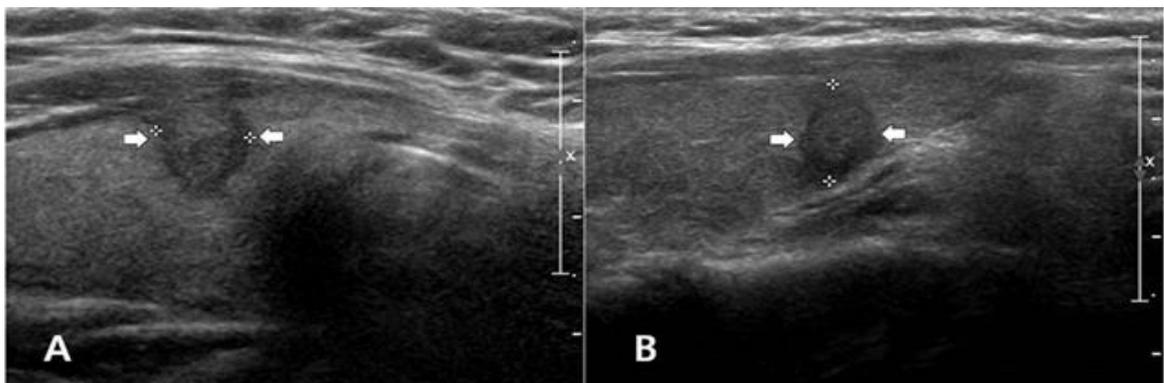
\* Tuổi  $\geq$  55

- Giai đoạn I: T1/T2, N0/Nx, M0
- Giai đoạn II: T1/T2, N1, M0  
T3a/ T3b, bất kỳ N, M0
- Giai đoạn III: T4a, bất kỳ N, M0
- Giai đoạn IVA: T4b, bất kỳ N, M0
- Giai đoạn IVB: Bất kỳ T, Bất kỳ N, M1

## 1.2. CÁC PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

### 1.2.1 Siêu âm

Siêu âm là phương pháp thường được sử dụng trong chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp. Đây là xét nghiệm chi phí thấp, thực hiện đơn giản và nhanh chóng. Bệnh nhân không bị phơi nhiễm phóng xạ.

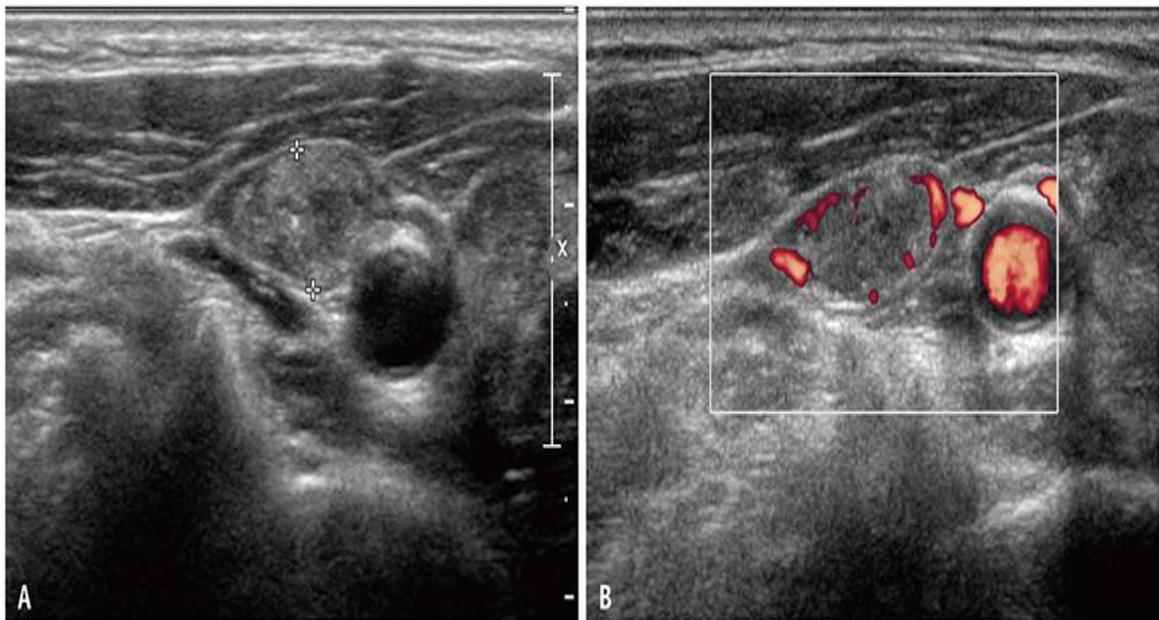


**Hình 1.2. Ung thư tuyến giáp dạng nhú**

(Nguồn: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00223>)[29]

Siêu âm cho phép xác định thể tích tuyến giáp và kích thước của nhân, cấu trúc echo (lan tỏa, đơn độc hay đa nhân), mức độ cản âm (đồng nhất, tăng âm hay giảm âm) và đánh giá được các cấu trúc lân cận vùng cổ.

Ngày nay, siêu âm với đầu dò tần số cao (7,5 – 10 MHz) được sử dụng để chẩn đoán bệnh lý tuyến giáp. Kỹ thuật này cho phép phát hiện những tổn thương rất nhỏ (2 - 3 mm). Bên cạnh đó siêu âm còn có độ nhạy cao trong phát hiện hạch di căn vùng cổ [30].



**Hình 1.3. Hạch cổ di căn**

(Nguồn: <https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0358>)[31]

90% tổn thương ác tính có dạng đặc và giảm âm, hiếm khi thấy dạng tổn thương đồng âm hoặc tăng âm. Ngoài ra dựa vào sự xuất hiện đường viền bao quanh nhân giáp (halo-sign), thoái hóa nang, hoặc mức độ canxi hóa để chẩn đoán phân biệt lành tính hay ác tính [32].

**\* Tiêu chuẩn siêu âm:**

Không có một tiêu chuẩn siêu âm riêng lẻ nào để có thể xác định sự lành hay ác tính của các nhân giáp nhất là khi sang thương còn nhỏ nên cần phải phối hợp các tiêu chuẩn [33].

**\* Cấu trúc echo**

Độ hồi âm Bản chất	Nang đồng nhất hay không, +/- chồi trong nang	Nhân echo dày hay hơi kém, +/- hóa nang trong nhân	Nhân echo rất kém không hoá nang trong nhân, +/- vôi hoá trong nhân
Lành	+	+	-
Nghi ngờ → ác	-	+/-	+

**\* Vôi hóa**

Vôi hóa Bản chất	To trong nhân hay ngoại biên	Nhỏ trong nhân
Lành	+	-
Ác	-	+

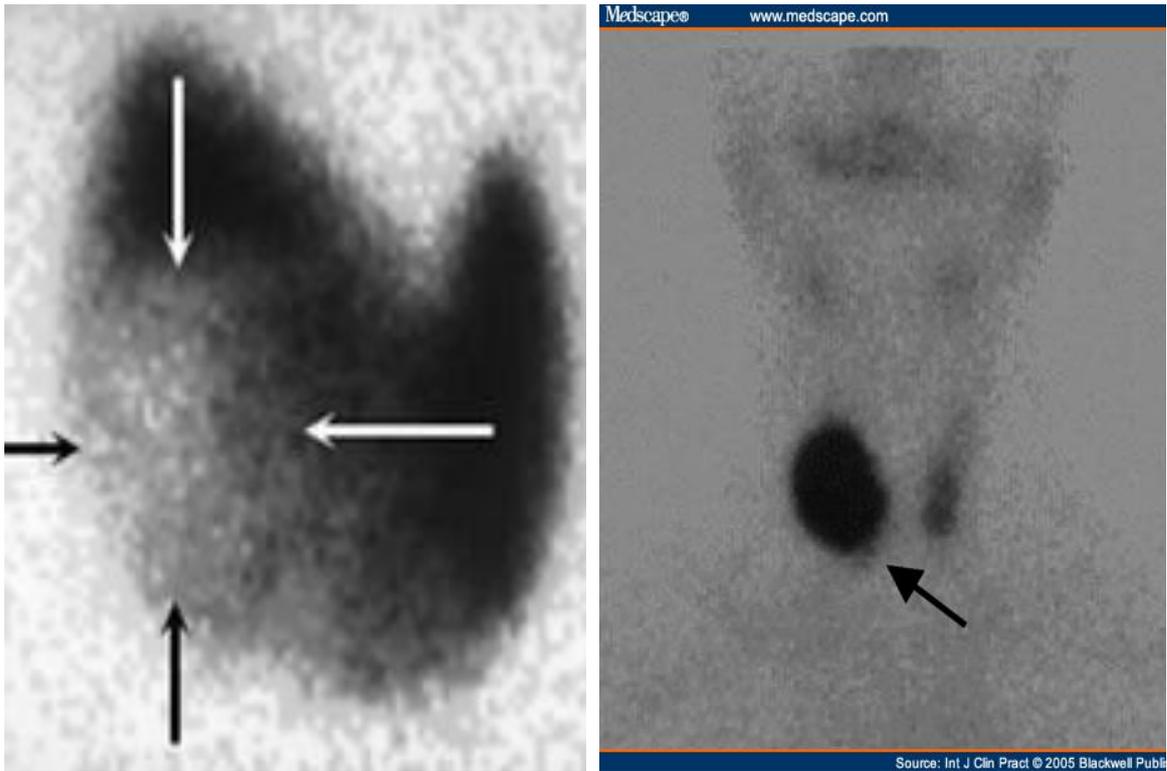
**\*Giới hạn**

Giới hạn Bản chất	Rõ → rất rõ	Không rõ hay rõ không đều
Lành	+	+/-
Nghi ngờ → ác	-	+

**1.2.2 Xạ hình**

**1.2.2.1 Xạ hình với Tc99m-Perchnetate**

Xạ hình là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh bổ sung, cung cấp thêm thông tin về hình thái học. Hình ảnh xạ hình chức năng có khả năng cho thấy hoạt động chuyển hóa của tuyến giáp.



**Hình ảnh nhân lạnh**

**Hình ảnh nhân nóng**

**Hình 1.4. Hình ảnh xạ hình tuyến giáp**

(Nguồn: <https://emedicine.medscape.com/article/127491-overview>)

Tc<sup>99m</sup>-Pertechnetate là dược chất phóng xạ thường được sử dụng cho xạ hình tuyến giáp. Dược chất phóng xạ này được đưa vào cơ thể bằng đường tĩnh mạch, sau 15 – 30 phút tiến hành quy trình ghi hình. Để ghi hình tuyến giáp cần có một đầu ghi hình (gamma-camera) với ống chuẩn trực (collimator) có độ phân giải cao [34].

Dấu hiệu ác tính điển hình trên hình ảnh xạ hình là hình ảnh nhân lạnh. Borner và cộng sự nghiên cứu trên 2237 bệnh nhân, 21% bệnh nhân từ 15 - 16 tuổi có nhân lạnh và tăng lên 44% ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Những bệnh nhân trẻ hơn 35 tuổi, hiếm gặp ác tính ở những trường hợp nhân lạnh. Ngược lại, ung thư tuyến giáp được chẩn đoán bằng mô học ở 11% bệnh nhân 45 – 65 tuổi có nhân lạnh và 25% ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Nhìn chung, xạ hình tuyến giáp

thường quy với Tc-99m-pernechnetate nên kết hợp với kết quả của siêu âm trên lâm sàng.

### 1.2.2.2 Xạ hình toàn thân với I-131

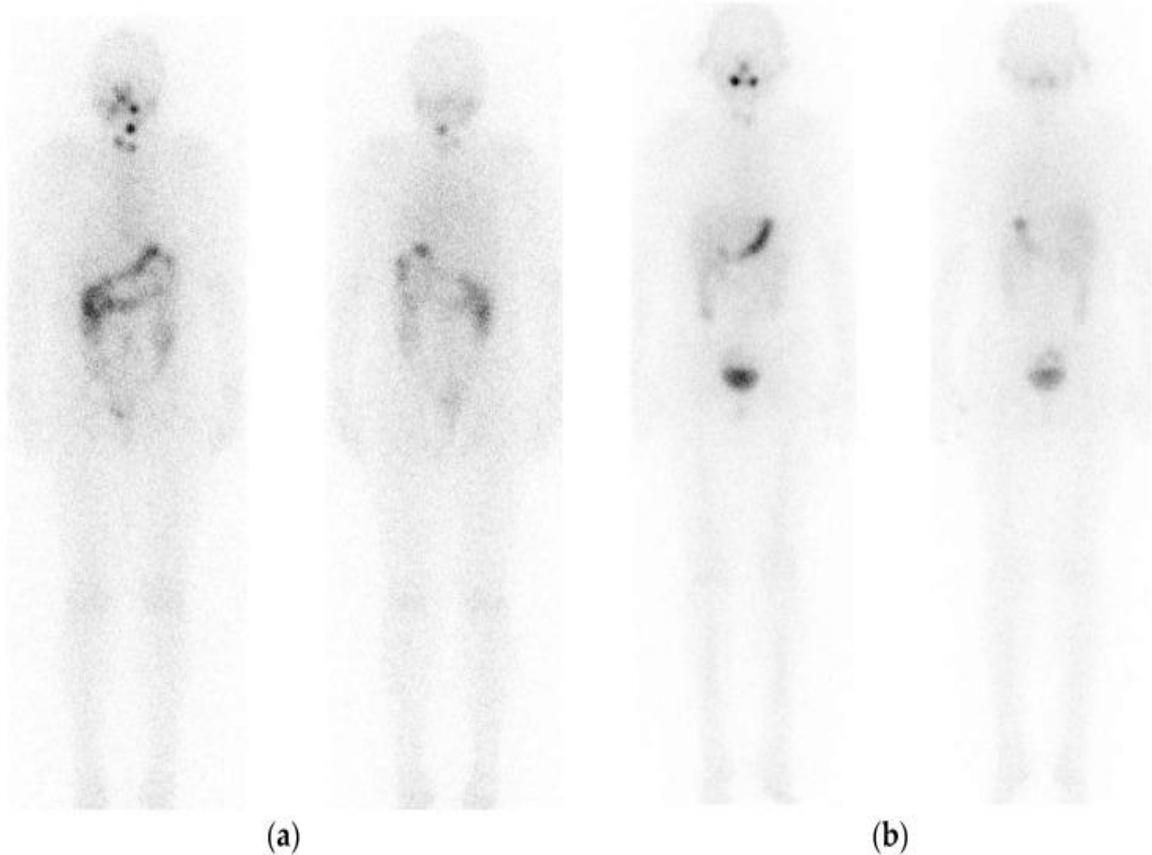
Xạ hình toàn thân có vai trò quan trọng trong điều trị và theo dõi bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tốt cũng như phát hiện vị trí và mức độ di căn. Xạ hình toàn thân với I-131 có thể được thực hiện trước hoặc sau điều trị I-131 với nhiều mục đích khác nhau [35].

- Tìm vị trí di căn.
- Xác định vị trí để phẫu thuật hoặc sinh thiết.
- Đánh giá hoàn thành điều trị hay có điều trị tiếp không.
- Đánh giá khả năng hấp thu I-131 của tuyến giáp.

Trước khi tiến hành xạ hình, bệnh nhân phải ngừng sử dụng hormon tuyến giáp trong 4 – 6 tuần để nồng độ TSH tăng lên trên 30  $\mu\text{U}/\text{ml}$  mới đủ kích thích các tế bào ung thư bắt iốt. Chụp xạ hình toàn thân bao gồm xạ hình chẩn đoán trước điều trị và xạ hình sau điều trị. Đối với xạ hình trước điều trị, liều I-131 thường sử dụng là từ 2 -5 mCi. Có tác giả sử dụng tới liều 10 mCi. Bệnh nhân sẽ được ghi hình sau 48 giờ. Xạ hình sau điều trị là quy trình bắt buộc trong điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng I-131. Sau khi uống I-131, tùy liều điều trị, bệnh nhân sẽ được ghi hình toàn thân sau 5 – 10 ngày. Mục đích của xạ hình sau điều trị là để đánh giá hấp thu I-131 tại các vị trí tổn thương sau uống I-131. Đồng thời, đánh giá hiệu quả của lần điều trị trước đó.

Hình ảnh xạ hình toàn thân bình thường là khi không có ổ tập trung phóng xạ bất thường tại giường tuyến giáp và các vị trí khác trên cơ thể. Trên hình ảnh xạ hình có thể thấy hình ảnh tập trung phóng xạ mức độ từ thấp đến vừa tại các vị trí như tuyến nước bọt, khoang miệng, dạ dày, ống tiêu hóa. I-131 tập trung với mức độ cao tại bàng quang do I-131 được thải ra ngoài theo

nước tiểu. Theo Schumberger và cộng sự (1997), hình ảnh xạ hình toàn thân với I-131 có độ nhạy không cao nhưng độ đặc hiệu có thể đạt tới 70 – 80%. Xạ hình toàn thân với I-131 là một tiêu chuẩn quan trọng, không thể thiếu trong việc quyết định bệnh nhân hoàn thành điều trị hay chưa.



**a (Trước điều trị)**  
**còn nhiều tổ chức bắt I-131**  
**vùng cổ**

**b (Sau điều trị)**  
**Xạ hình âm tính**

**Hình 1.5. Xạ hình toàn thân trước và sau điều trị với I-131**

*(Nguồn: Jasna Mihailović)[36]*

### 1.2.2.3 Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA)

Ngày nay, chẩn đoán tế bào học bằng FNA thường được chỉ định. Việc sử dụng kim nhỏ trong quá trình chọc hút giúp giảm thiểu tối đa tai biến xuất

huyết hoặc nhiễm độc trên bệnh nhân. Sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm giúp cải thiện rõ ràng độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm. FNA thông thường có độ nhạy: 89% và độ đặc hiệu là 69%. FNA dưới hướng dẫn của siêu âm có độ nhạy 97% và độ đặc hiệu là 83%. Theo tiêu chuẩn của Johnson và Goellner: trên các tiêu bản khảo sát có ít nhất 6 cụm tế bào, mỗi cụm có ít nhất 10 tế bào nang giáp mới được xem là đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán [37-39].

#### **1.2.2.4 Thyroglobulin - một dấu ấn ung thư đặc hiệu cho ung thư tuyến giáp biệt hóa**

Thyroglobulin (Tg) là một indoglycoprotein có khối lượng phân tử khoảng 660 kDa được sản xuất chỉ ở nang tế bào giáp hoặc tế bào u có nguồn gốc từ nang giáp. Đây cũng là chất cần thiết để tổng hợp và tích trữ hormone tuyến giáp. Giới hạn bình thường mở rộng khoảng 50 ng/ml, cùng sự khác biệt khá lớn ở từng cá thể [40]. Một vài bệnh lý tuyến giáp cũng giải phóng một lượng đáng kể Tg vào trong máu, đặc biệt là những trường hợp biệt hóa tế bào nang có nguồn gốc từ ung thư tuyến giáp. Tuy nhiên bệnh lý tuyến giáp lành tính cũng có mối liên hệ với sự tăng lên mức Tg trong huyết thanh và có một sự chòng chéo rất lớn giữa mức Tg huyết thanh ở bệnh lý lành tính và bệnh lý ác tính. Ví dụ như viêm giáp Hashimoto, giá trị của Tg huyết thanh có thể tăng lên tới 22,000 ng/ml. Sự bài tiết Tg của u phụ thuộc TSH bài tiết từ tuyến yên, bởi vì tế bào mô u biệt hóa vẫn giữ lại TSH receptors [41]. Do đó, giá trị Tg huyết thanh trong điều kiện TSH được kích thích tăng lên cực đại sau khi ngừng liệu pháp hormone thay thế, tăng lên so với giá trị Tg ở mức TSH bình thường có ý nghĩa rất lớn trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh [42-45].

Nồng độ Tg tăng cao ở đa số bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có di căn. Tùy từng nghiên cứu mà độ nhạy của Tg chạy trong khoảng 59 –

100%. Khi khối u đã mất tính biệt hóa hoặc Tg mà khối u tiết ra đã bị thay đổi cấu trúc nên không phát hiện được bằng kỹ thuật xét nghiệm định lượng thì có thể nồng độ Tg huyết thanh vẫn ở mức bình thường mặc dù bệnh nhân đang ở tình trạng di căn. Tuy nhiên, trường hợp này rất hiếm khi xảy ra. Ở những bệnh nhân di căn, nồng độ Tg huyết thanh phụ thuộc vào khả năng tổng hợp và giải phóng Tg của khối u. Kích thước khối u cũng là yếu tố quyết định cho mức Tg huyết thanh. Nếu khối u còn quá nhỏ thì có thể Tg huyết thanh vẫn âm tính. Bên cạnh đó, nồng độ Tg huyết thanh còn phụ thuộc vào vị trí di căn. Bệnh nhân có di căn xa như di căn phổi, xương thì nồng độ Tg huyết thanh thường tăng cao hơn những trường hợp di căn hạch vùng cổ. Như vậy, có thể coi Tg như một dấu hiệu sinh học của bướu sau khi cắt gần hoàn toàn hoặc hoàn toàn tuyến giáp trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, có hoặc không kèm theo điều trị hủy mô tuyến giáp hỗ trợ bằng Iốt 131. Khi Tg tăng có thể tái phát hoặc di căn, khi Tg giảm chứng tỏ bệnh giảm [46].

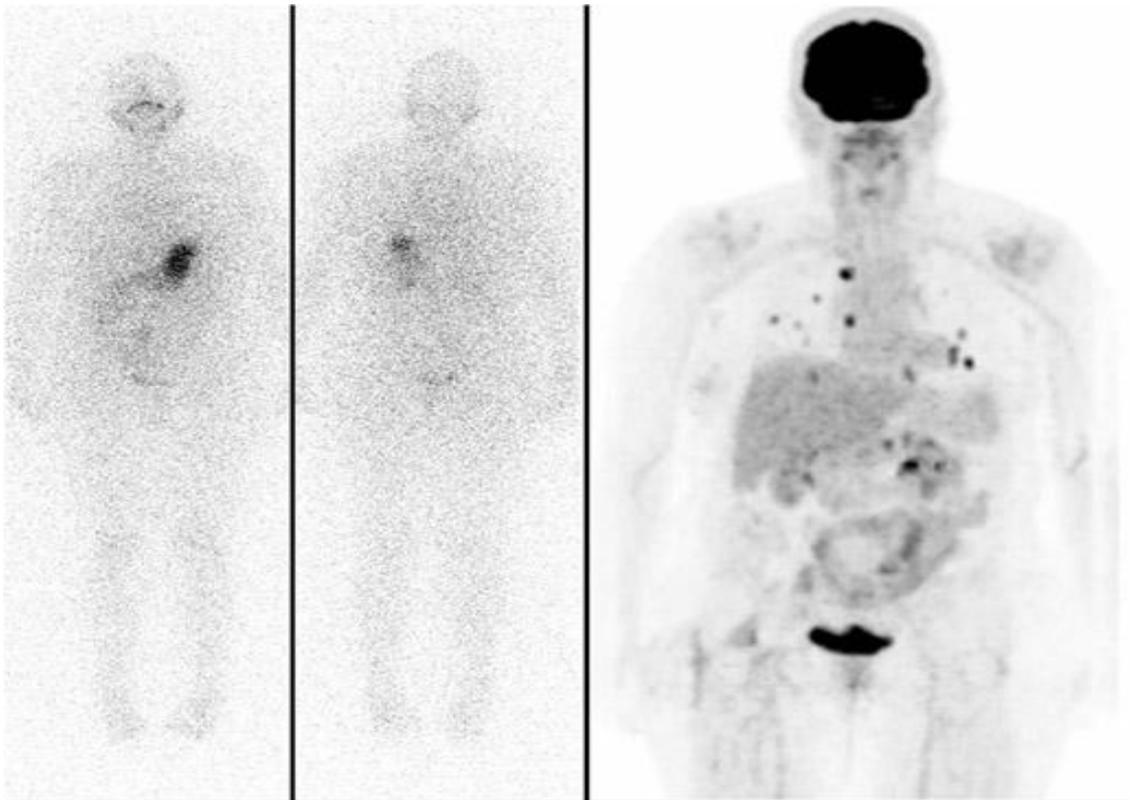
Anti Tg là một kháng thể kháng Tg. Anti Tg phát hiện ở khoảng 10% người bình thường, 50% bệnh nhân Basedow và khoảng 25% số trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng biệt hóa. Khi ung thư, các nang tuyến bị phá vỡ và giải phóng Tg vào máu, quá trình viêm sẽ kích thích cơ thể sinh kháng thể. Phức hợp Tg – Anti Tg được tạo ra làm giảm nồng độ Tg trong máu một cách giả tạo. Do đó, Anti Tg sẽ ảnh hưởng đến kết quả định lượng Tg huyết thanh. Mặt khác Anti Tg có thể tăng trong các bệnh lý tự miễn tuyến giáp. Như vậy, ung thư tuyến giáp trên nền bệnh lý tự miễn sẽ làm Anti Tg tăng cao trong máu và làm Tg huyết thanh giảm thấp một cách giả tạo. Do vậy, luôn luôn cần thiết phải định lượng đồng thời cả Tg và Anti Tg trong huyết thanh [47]. Nồng độ Anti Tg càng tăng cao thì nguy cơ tái phát càng cao.

Định lượng Tg, Anti Tg và xạ hình toàn thân với I-131 là những xét nghiệm có giá trị để theo dõi, tiên lượng điều trị và phát hiện những tổn

thương tái phát và di căn. Trong phần lớn các trường hợp bệnh nhân có Tg và Anti Tg tăng cao thường phát hiện các tổn thương trên xạ hình toàn thân. Sự kết hợp các xét nghiệm này trong chẩn đoán tái phát và di căn có độ nhạy lên 97% và độ đặc hiệu 100%. Trên lâm sàng, một số bệnh nhân mặc dù trên hình ảnh xạ hình toàn thân âm tính (không phát hiện bất thường) nhưng nồng độ Tg huyết thanh vẫn tăng cao. Trường hợp ít gặp hơn (1 - 2 %), bệnh nhân có Tg huyết thanh bình thường nhưng xạ hình lại dương tính.

### **1.2.3 PET/CT trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp**

Mặc dù các phương thức thông thường như siêu âm và chụp toàn thân bằng I-131 vẫn quan trọng, PET-CT FDG đang đóng vai trò ngày càng quan trọng trong việc đánh giá ung thư tuyến giáp. Hiện nay, PET-CT toàn thân được chấp thuận sử dụng để đánh giá tình trạng tái phát nghi ngờ của ung thư tuyến giáp biệt hóa đặc biệt ở những bệnh nhân có kết quả chụp xạ hình toàn thân với I-131 âm tính nhưng nồng độ thyroglobulin (Tg) huyết thanh bất thường. Không những thế PET-CT còn chứng minh được những lợi thế trong các loại mô học khác của bệnh ác tính tuyến giáp, chẳng hạn như tế bào Hürthle, tủy và các biến thể anaplastic. Hơn nữa, mặc dù ghi hình PET-CT trên lâm sàng hiện tại ở Việt Nam hầu như chỉ được thực hiện với 2-deoxy-2-(18F) fluoro-D-glucose (FDG) nhưng những tiến bộ gần đây trong hình ảnh học phân tử được đang mang lại những khả năng mới cho việc chụp ảnh ung thư tuyến giáp. Ví dụ, sự phát triển của hormone kích thích tuyến giáp tái tổ hợp ở người (rhTSH) đang làm cho việc ghi hình dưới sự kích thích hormone tuyến giáp đạt hiệu quả cao hơn và các chất đánh dấu phóng xạ PET khác như Iodine-124 (124I), 18F-DOPA và 68Ga-DOTATOC hứa hẹn sẽ thay đổi các phương pháp ghi hình các khối u ác tính tuyến giáp với độ đặc hiệu và độ nhạy cao hơn.[48]



Xạ hình toàn thân với I-131 không phát hiện thương tổn hấp thu I-131.

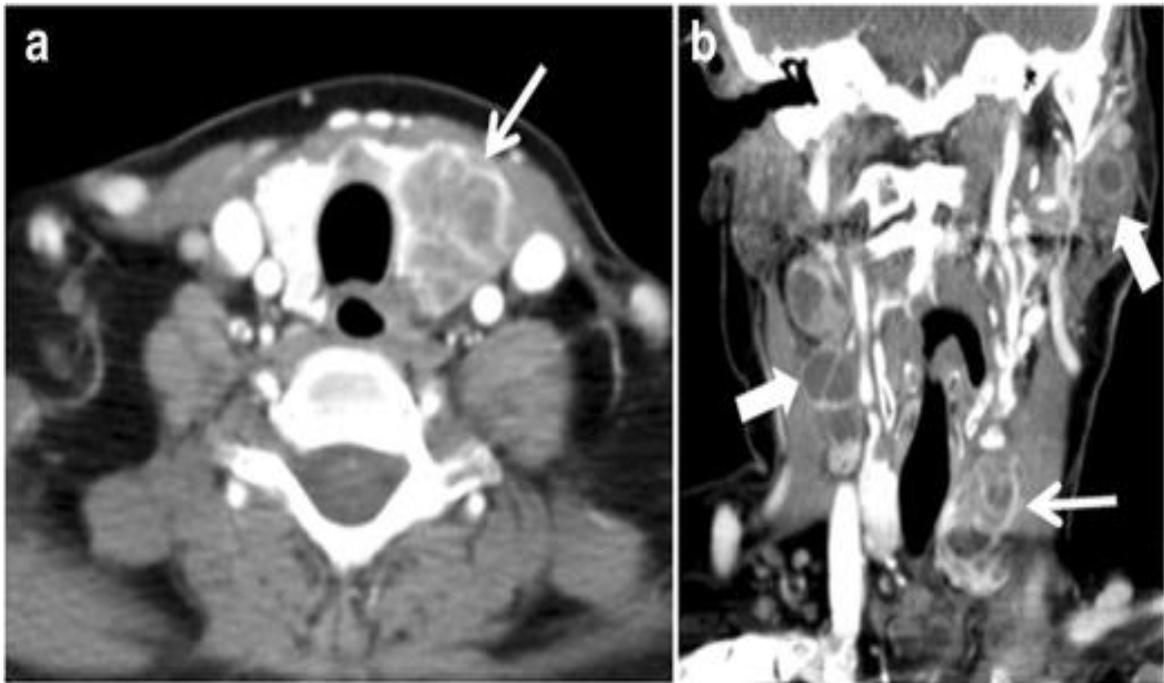
Xạ hình với FDG-PET có nhiều thương tổn tăng chuyển hóa ở phổi và trung thất.

**Hình 1.6. Hình ảnh XHTT và PET/CT chẩn đoán ung thư tuyến giáp**  
(Nguồn: <http://www.applied radiology.com/Articles/Updates on PET-CT and Thyroid cancer>)

#### 1.2.4 Các kỹ thuật chẩn đoán khác

Đối với ung thư tuyến giáp biệt hóa, quy trình thích hợp là xạ hình toàn thân chẩn đoán trước điều trị hoặc sau khi điều trị với I-131. Hình ảnh xạ hình cho thấy vùng tổn thương tại chỗ hoặc di căn xa mà các kỹ thuật khác không phát hiện thấy [49]. Sự ra đời của PET (positron emission tomography) cùng F-18-FDG cho thấy đây là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh đầy triển vọng đặc biệt ở những bệnh nhân xạ hình âm tính với I-131 [50, 51]. Tuy nhiên, hiện nay giá thành của xét nghiệm này còn chưa phù hợp với điều kiện kinh tế cũng như chi phí khám chữa bệnh ở Việt Nam.

Trong trường hợp ung thư tuyến giáp xâm lấn lan rộng thì CT scan và MRI nên được chỉ định, đặc biệt trong trường hợp xâm lấn tới xương ức thì MRI nên được chỉ định trước khi phẫu thuật.



**Hình 1.7. Hình ảnh ung thư tuyến giáp di căn hạch cổ trên CT**

(Nguồn: Mnahi Bin Saeedan, 2016 [52])

Chụp cắt lớp vi tính giữ vai trò ngày càng quan trọng trong đánh giá, chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân ung thư tuyến giáp, đặc biệt trong các trường hợp nghi ngờ xâm lấn ngoài tuyến, di căn hạch hoặc tái phát sau điều trị. Theo nghiên cứu của Jenny K Hoang năm 2013, CT giúp xác định vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn của khối u vào các cấu trúc lân cận như khí quản, thực quản, cơ ức đòn chũm và mạch máu lớn vùng cổ. CT cũng hữu ích trong phát hiện hạch cổ và di căn xa, đặc biệt khi siêu âm bị hạn chế do xâm lấn sâu hoặc mô sẹo sau phẫu thuật [53]. Phân tích tổng hợp của Mostafa Alabousi năm 2021 so sánh giữa siêu âm và CT trong phát hiện di căn hạch cổ ở ung thư tuyến giáp thể nhú cho thấy CT có độ nhạy cao hơn (39% so với 28%), đặc biệt trong phát hiện hạch vùng trung tâm, vị trí khó khảo sát bằng siêu

âm. Mặc dù độ đặc hiệu thấp hơn, CT giúp nâng cao khả năng đánh giá giai đoạn bệnh chính xác hơn, từ đó hỗ trợ lập kế hoạch phẫu thuật phù hợp [54]. CT không phải là phương tiện đầu tay như siêu âm trong chẩn đoán ban đầu, nhưng lại giữ vai trò quan trọng trong đánh giá toàn diện bệnh nhân ung thư tuyến giáp, giúp xác định mức độ lan rộng, tiên lượng diễn tiến, và lên kế hoạch điều trị tối ưu. Ở các trường hợp nghi ngờ xâm lấn khí quản, thực quản hoặc tái phát sau phẫu thuật, CT gần như là phương tiện bắt buộc để đảm bảo độ chính xác trong đánh giá trước can thiệp.

### **1.3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA**

Điều trị phẫu thuật là chỉ định đầu tiên, đóng vai trò quyết định trong điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Sử dụng hormon tuyến giáp ngoại sinh sau phẫu thuật và có thể phối hợp với điều trị bằng I-131 là điều trị đa mô thức chuẩn hiện nay [4, 55].

#### **1.3.1 Phẫu thuật**

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Phương pháp phẫu thuật tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân với yếu tố nguy cơ nào, mức độ lan rộng của bệnh... Tuy nhiên, một điều chắc chắn là tất cả các trường hợp nhân giáp tuyệt đối không được bóc nhân mà nên được xử trí như một trường hợp có tiềm năng ác tính. Sự phá hủy cấu trúc bướu lớn bằng I-131 là khó khăn do những tia beta phát ra bởi I-131 xâm nhập và phá hủy mô giáp chỉ trong khoảng 8mm. Hơn nữa, độ tập trung của iốt ở mô giáp ác tính ít hơn đáng kể so với độ tập trung của mô giáp bình thường. Vì vậy, bước đầu tiên để xử trí ung thư tuyến giáp biệt hóa là phẫu thuật. Cắt gần hoàn toàn hoặc hoàn toàn tuyến giáp kèm theo nạo hạch cổ hệ thống cải thiện rất tốt khả năng diệt phần còn lại của tuyến giáp bằng dược chất phóng xạ và sự tập trung của I-131 tại chỗ cũng như những vùng di căn xa.[4, 55]:

### **1.3.1.1 Phẫu thuật cắt giáp gần toàn phần (near-total)**

Bao gồm cắt thùy toàn phần và phần lớn thùy đối bên chừa lại lượng mô giáp ít hơn một gam.

### **1.3.1.2 Cắt giáp toàn phần**

Là cắt bỏ toàn bộ mô giáp không để lại mô giáp trên đại thể. Phương pháp này có ưu điểm là lấy đi những ổ di căn vi thể thùy đối bên, giảm nguy cơ tái phát tại chỗ, mô giáp còn lại dễ bị tiêu hủy bởi I-131 và dễ dàng theo dõi tình trạng bệnh bằng Thyroglobulin huyết thanh.

### **1.3.1.3 Nạo hạch cổ**

Nạo hạch cổ bảo tồn thường được sử dụng cho trường hợp di căn hạch sờ thấy được, hoặc có bằng chứng của tế bào học hay giải phẫu bệnh. Nạo các nhóm hạch bao gồm từ nhóm II đến nhóm VI, nếu có thể bảo tồn tĩnh mạch cảnh trong, thần kinh phụ và cơ ức đòn chũm.

## **1.3.2 Điều trị hocmôn thay thế và đè nén TSH**

### **1.3.2.1 Nguyên lý cơ bản**

Các nghiên cứu cho thấy sự tăng sản và biệt hóa của tế bào tuyến giáp phụ thuộc chủ yếu vào TSH. Vì vậy, ức chế bài tiết TSH từ tuyến yên bằng liệu pháp hocmôn thay thế được thực hiện ở tất cả bệnh nhân điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Liệu pháp hocmôn làm giảm mức TSH huyết thanh và sự biểu hiện những dấu hiệu đặc trưng tế bào nang giáp biệt hóa. Trước khi điều trị hoặc chẩn đoán bằng Iốt 131, liệu pháp hocmôn cần phải được ngưng lại trung bình 4 tuần. Độ tập trung phóng xạ, sự tổng hợp Thyroglobulin sẽ được kích thích bởi mức TSH huyết thanh. Cần phải phân biệt giữa điều trị thay thế và điều trị ức chế TSH bằng Thyroxin. Đối với điều trị thay thế chỉ cần sử dụng liều nhỏ Thyroxin để duy trì nồng độ TSH huyết thanh ở mức bình thường. Trong khi đó, điều trị ức chế thì liều Thyroxin thường cao hơn để duy trì TSH huyết thanh dưới mức bình thường (cường giáp dưới lâm

sàng). Mục đích chính để các tế bào ung thư giáp không bị kích thích do TSH tăng cao, ức chế và làm chậm sự phát triển của những tế bào này [56].

### **1.3.2.2 Ảnh hưởng trên sự phát triển của tuyến giáp và mô ung thư di căn**

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy TSH có mối tương quan với sự phát triển của ung thư tuyến giáp. Dunhill và cộng sự đã quan sát thấy sự thoái triển của ung thư tuyến giáp dạng nhú ở bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp hormon thay thế. Sự thoái triển rõ ràng của ung thư tuyến giáp dạng nhú di căn xa cũng được Blame báo cáo [57]. Nhiều trường hợp, hạch di căn và những ổ di căn xa tăng kích cỡ trong quá trình ngừng liệu pháp hormon và giảm kích thước sau khi sử dụng liệu pháp hormon. Có nhiều bằng chứng cho thấy việc sử dụng liệu pháp hormon thay thế làm giảm tỷ lệ tái phát và tỷ lệ chết do ung thư tuyến giáp [30, 58].

### **1.3.2.3 Ảnh hưởng lên sự biệt hóa tế bào**

Sự biệt hóa tế bào phụ thuộc vào TSH. Các ổ di căn từ carcinôm tuyến giáp biệt hóa còn giữ lại được nhiều đặc tính chức năng sinh học của mô giáp bình thường. Như vậy, sự biệt hóa của tế bào di căn cũng phụ thuộc vào TSH. Nồng độ Thyroglobulin có mối tương quan với mức TSH trong huyết thanh ở những bệnh nhân có bệnh lý dai dẳng hoặc bệnh lý tái phát. Ngay cả những trường hợp không phát hiện ổ tổn thương trên hình ảnh xạ hình với I-131 thì Tg huyết thanh vẫn có thể tăng cao dưới sự kích thích bởi TSH [59, 60].

### **1.3.2.4 Duy trì mức TSH huyết tối ưu ở những bệnh nhân carcinôm tuyến giáp thể biệt hóa sau điều trị**

Ngăn chặn sự tăng bài tiết TSH nội sinh cần được luôn luôn duy trì ở những bệnh nhân carcinôm tuyến giáp thể biệt hóa. Thuốc sử dụng để điều trị lâu dài là Levothyroxin (L-T4). Sau khi cắt toàn bộ tuyến giáp và hủy mô tuyến giáp bằng iốt 131, bệnh nhân sẽ được sử dụng Levothyroxin hàng ngày để ngăn chặn sự tăng lên TSH trong huyết thanh.

**Bảng 1.3. Sự thay đổi liều Levothyroxin theo tuổi**

Tuổi (năm)	Liều T4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ )
6 – 20	3,4
21 – 40	2,8
41 – 60	2,6
> 60	2,4

(Nguồn: [https://www.researchgate.net/figure/Starting-L-T-4-Dose-According-to-the-Age-of-the-Patients-and-Physiological-and\\_tbl5\\_259768285](https://www.researchgate.net/figure/Starting-L-T-4-Dose-According-to-the-Age-of-the-Patients-and-Physiological-and_tbl5_259768285)).

Liều Levothyroxin có mối tương quan với cân nặng và có phạm vi từ 1,8 – 2,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ . Liều lượng này có thể thay đổi theo tuổi. Liều Levothyroxin cần giảm hơn nữa ở những bệnh nhân kèm theo bệnh tim mạch.

Quy trình theo dõi được áp dụng là 3 tháng sau phẫu thuật và điều trị I-131, bệnh nhân được xét nghiệm kiểm tra hormon tuyến giáp huyết thanh. Bệnh nhân không nên uống Levothyroxin vào buổi sáng xét nghiệm vì T4 trong huyết thanh tăng cao sau uống 3 – 4 h. TSH nên được duy trì ở mức dưới 0,1  $\mu\text{U}/\text{ml}$  và nồng độ T3 huyết thanh trong giới hạn bình thường [61]. Những bệnh nhân không có bằng chứng tái phát, hoặc không có nguy cơ cao tái phát nên được điều trị bằng liệu pháp hormon để giảm nguy cơ tái phát. Những bệnh nhân đã hoàn thành điều trị với I-131 thì liều Levothyroxin dùng cho bệnh nhân có thể giảm đi với đích nhắm tới là duy trì TSH huyết thanh trong khoảng 0,1 – 0,5  $\mu\text{U}/\text{ml}$ . Bauhil và cộng sự đã mô tả 106 bệnh nhân đã hoàn thành điều trị và sử dụng liệu pháp hormon sau 10 năm, thấy rằng trên 80% bệnh nhân không tái phát và Tg huyết thanh ở mức không phát hiện [62, 63].

### 1.3.3 Điều trị bằng I-131

Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có nguồn gốc từ tế bào biểu mô tuyến giáp và các tổ chức di căn cũng hấp thu I-131. Vì lý do này mà I-131 đã được

sử dụng để điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa giúp giảm tiên triễn, giảm tái phát bệnh và làm tăng tỷ lệ sống thêm.

Xạ trị ngoài với I-131 đã được sử dụng trên 50 năm ở những bệnh nhân carcinôm tuyến giáp dạng nhú và dạng nang. I-131 được dùng sau phẫu thuật với hai mục đích chính đó là:

- + Tiêu diệt mô ung thư còn lại sau phẫu thuật trong trường hợp phẫu thuật không lấy hết được mô ung thư.

- + Tiêu diệt mô giáp bình thường còn lại để giúp giảm tái phát và thuận tiện cho việc theo dõi.

Bệnh nhân được xử trí bằng phẫu thuật và I-131 có tỷ lệ sống còn lâu dài rất cao. Tỷ lệ tái phát cao ở những bệnh nhân chỉ phẫu thuật đơn thuần. Sự cải thiện tỷ lệ sống còn và giảm tỷ lệ tái phát sau khi hủy mô tuyến giáp bằng I-131 đã được đưa ra bởi những nghiên cứu hồi cứu: Samaan và cộng sự đã nghiên cứu trên 1599 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa tốt trong thời gian trên 43 năm cho thấy rằng, việc điều trị cùng với I-131 làm tăng lên tỷ lệ sống thêm toàn bộ cũng như tỷ lệ sống thêm không bệnh một cách có ý nghĩa [64, 65]. Tỷ lệ tái phát và tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân thuộc nhóm có yếu tố nguy cơ thấp cũng thấp hơn nhóm khác khi được điều trị cùng I-131. Trong nghiên cứu của Mazzaferri và Jihang trên 1355 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa thấy thời gian sống trung bình 15,7 năm, 42% bệnh nhân sống được 20 năm và 14% là 30 năm [66]. Những bệnh nhân ở giai đoạn II và III (theo phân loại của WHO) được xử trí cùng với I-131 có tỷ lệ tái phát và tỷ tử vong do bệnh sau 30 năm lần lượt là 16% và 3% so với nhóm không được điều trị bằng I-131 là 38% và 9% [67].

### 1.3.3.1 Đặc tính vật lý và sinh học của I-131

I-131 phát ra hai loại tia là tia bêta (tia  $\beta$ ) và tia gamma (tia  $\gamma$ ). Thời gian bán hủy vật lý là 8,1 ngày. Tia Bêta có mức năng lượng tối đa là 606 Kev, mức năng lượng trung bình là 192 Kev (chiếm 89%) được dùng để điều trị hủy mô tuyến giáp và tiêu diệt tế bào ung thư. Tia gamma có mức năng lượng chính là 364 Kev (chiếm 82%) được dùng để ghi hình bằng máy gamma camera, trong chẩn đoán và theo dõi bệnh [68-70].

Sau khi uống I-131, đồng vị này sẽ hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa rồi bị bắt giữ và hữu cơ hóa bởi mô tuyến giáp bình thường và mô ung thư giáp thể biệt hóa. I-131 phát ra tia bêta gây ion hóa và tiêu hủy mô giáp và mô ung thư. Tia bêta có khả năng xâm nhập trong mô trung bình 8 mm nên không ảnh hưởng nhiều đến các cơ quan xung quanh [71].

### 1.3.3.2 Lợi ích của điều trị hủy mô tuyến giáp sau phẫu thuật

Diệt phần còn lại của tuyến giáp được sử dụng rộng rãi như là một phương pháp điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật tuyến giáp vì nhiều lý do:

Phẫu thuật tuyến giáp hiếm khi phẫu thuật được hoàn toàn ngay cả khi cố gắng cắt toàn bộ tuyến giáp. Hình ảnh xạ hình bằng I-131 vẫn bộc lộ những vùng mô giáp hoạt động chức năng. I-131 có khả năng phá hủy những vị trí ung thư rất nhỏ còn tồn tại trong phần nhu mô giáp còn lại sau phẫu thuật [72, 73].

Hủy mô giáp giúp loại bỏ tuyến giáp từ đó gây ra tình trạng suy giáp sẽ kích thích bài tiết TSH, làm tăng lên khả năng phát hiện vùng di căn nếu chúng tồn tại và phát triển.

Hủy mô giáp để loại trừ những phần mô giáp bình thường tăng hấp thu phóng xạ mạnh hoặc phần mô giáp còn lại sau phẫu thuật phì đại mà ẩn dấu những phần mô di căn đang phát triển.

Hủy mô giáp còn lại có thể tổng hợp lượng hormon tuyến giáp đủ để ngăn cản sự bài tiết TSH từ tuyến yên, làm giảm hiệu quả điều trị. Do đó hủy mô giáp giúp làm tăng hiệu quả điều trị ung thư tuyến giáp.

Loại trừ phần nhu mô giáp còn lại là nguồn gốc của Tg huyết thanh. Từ đó làm tăng lên độ nhạy của xét nghiệm này như là một dấu hiệu sinh học để phát hiện ung thư giáp tái phát. Tạo điều kiện theo dõi tốt hơn cho bệnh nhân sau phẫu thuật.

Tỷ lệ tái phát ung thư giáp giảm và thời gian sống thêm tăng lên sau hủy mô giáp bằng I-131 [74]. Những trường hợp bệnh nhân có nguy cơ thấp như tuổi dưới 45, không có di căn xa, bướu nguyên phát < 1,5 cm thì điều trị hỗ trợ bằng I-131 không cho thấy thời gian sống còn tăng lên có ý nghĩa [75]. Tuy nhiên, theo Samaan tổng kết trên 1559 bệnh nhân nguy cơ thấp, được điều trị bằng I-131 cho thấy sự giảm một cách có ý nghĩa về tỷ lệ tái phát và tỷ lệ tử vong. Tác giả đã khuyến cáo điều trị I-131 cho tất cả các bệnh nhân carcinôm tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật mà hình ảnh xạ hình vẫn còn sót lại mô giáp [64].

### **1.3.3.3 Chỉ định và chống chỉ định hủy mô giáp bằng I-131**

#### **\* Chỉ định:**

Vẫn còn nhiều những ý kiến khác nhau về chỉ định hủy mô giáp bằng I-131 nhưng nhìn chung bao gồm những chỉ định sau.

Hủy phần mô giáp còn sót lại sau phẫu thuật ở tất cả những bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, hoặc hủy phần nhu mô giáp còn sót lại sau phẫu thuật có tập trung I-131 trong đó loại trừ những bệnh nhân có nhân ung thư giáp đơn độc, không xâm lấn, có đường kính dưới 1,5 cm. Hủy mô giáp còn lại trên những bệnh nhân ung thư tuyến giáp không phẫu thuật được hoặc di căn xa mà có thể điều trị cùng I-131 [76].

**Chỉ định hủy mô giáp theo nguy cơ tái phát:** Hiện nay, có sự đồng thuận cao về chỉ định điều trị hủy mô giáp bằng đồng vị phóng xạ I-131 cho những trường hợp [77, 78]:

- Tuổi > 45.
- Kích thước bướu > 4 cm.
- Xâm lấn vỏ bao.
- Xâm lấn mạch máu và mô lân cận.
- Di căn xa.

\* Những trường hợp chưa có sự đồng thuận cao về chỉ định điều trị hủy mô giáp:

- Bướu nguyên phát có kích thước 1,5 – 4 cm.
- Ung thư giáp đa ổ.
- Bệnh nhân < 16 tuổi.
- Ung thư tuyến giáp dạng nang.

\* **Chống chỉ định:**

- Phụ nữ có thai và đang cho con bú.
- Ung thư di căn não nhiều ổ: cần cân nhắc khi điều trị vì có thể gây phù nề, xung huyết.
- Khối u xâm lấn gây hẹp lòng khí quản.
- Bệnh nhân suy chức năng gan, thận, thiếu máu nặng.

#### 1.3.3.4 Liều hủy mô giáp

Cho đến nay, quan điểm về liều I-131 hủy mô giáp trong điều trị hỗ trợ ung thư tuyến giáp thể biệt hóa vẫn còn những tranh cãi. Không một liều hủy mô tuyến giáp nào có thể khẳng định sẽ diệt hoàn toàn được mô giáp còn sót lại. Một số tác giả cho rằng liều thấp và liều cao có hiệu quả tương đương [79]. Các tác giả khác thì cho rằng liều cao có hiệu quả hơn [80]. Có nhiều lý do làm giảm tỷ lệ hủy mô giáp bằng liều thấp. Tỷ lệ này giảm ở nhóm bệnh

nhân sử dụng liều cao iốt 131 (185 MBq) trong xạ hình chẩn đoán trước điều trị và tỷ lệ hủy mô giáp thành công cao hơn ở nhóm bệnh nhân sử dụng liều thấp iốt 131 (37 -74 MBq). Các yếu tố khác như phẫu thuật không đảm bảo, bởi số lượng mô giáp còn lại sau phẫu thuật ảnh hưởng có ý nghĩa lên sự thành công của hủy mô tuyến giáp. Bệnh nhân được cắt giáp toàn phần hoặc gần toàn phần thì tỷ lệ hủy mô tuyến giáp thành công sẽ cao hơn. Một lý do khác là bệnh nhân không thực hiện nghiêm ngặt chế độ ăn kiêng muối iốt cũng ảnh hưởng rất lớn tới kết quả điều trị... [81, 82]. Trong một nghiên cứu của Mazzaferri cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát khi dùng liều thấp so với liều cao I – 131, tỷ lệ lần lượt là 7% và 9% [66].

Hiện nay, các khoa Y Học Hạt Nhân tại Việt Nam thường dùng liều cố định, đặc biệt là liều thấp cố định 30 mCi để diệt phần nhu mô giáp còn lại sau phẫu thuật ở những trường hợp nguy cơ thấp [83-85].

#### ***Hủy mô giáp bằng liều cao, cố định***

Một số tác giả sử dụng liều cao I-131 ngay từ đầu (75 -150 mCi). Liều cao không chỉ hủy được mô giáp còn sót lại mà còn loại bỏ được các ổ di căn vi thể, kết quả đáp ứng thường cao hơn liều thấp. Tuy nhiên, với liều này bệnh nhân sẽ phải chịu liều chiếu trên mô lành cao hơn và như vậy sẽ gây nhiều biến chứng như đau vùng cổ, khàn tiếng, nôn, buồn nôn, mệt mỏi, sưng đau tuyến nước bọt, biến chứng lâu dài là nguy cơ bạch cầu cấp hoặc ảnh hưởng di truyền cho thế hệ sau. Sử dụng I -131 liều cao không phù hợp với những nhóm bệnh nhân là trẻ em, phụ nữ còn trong độ tuổi sinh đẻ... Mặt khác, với liều cao phóng xạ sẽ làm tăng chi phí do bệnh nhân phải nhập viện điều trị để đảm bảo an toàn bức xạ. Bệnh nhân lo lắng, mất ngủ, mệt mỏi do phải nằm cách ly trong quá trình điều trị.

***Hủy mô giáp bằng liều thấp dựa trên khối lượng còn lại của tuyến giáp sau phẫu thuật***

Một số tác giả sử dụng công thức tính liều dựa trên khối lượng còn lại của nhu mô giáp sau phẫu thuật. Theo công thức của Becker Zanzozico:

$$\text{Liều I-131 (mCi)} = \frac{\text{cGy} \times \text{gm} \times 6.67}{\text{T1/2eff} \times \% \text{ uptake}}$$

Trong đó:

Liều I-131 tính bằng mCi

cGy: Liều mong muốn cho 1 gam tuyến giáp

gm: Khối lượng tuyến giáp tính bằng gam

T1/2eff: Thời gian bán hủy sinh học của I-131, đơn vị tính là ngày

% uptake: Độ tập trung I-131 của tuyến giáp sau phẫu thuật

Tuy nhiên, đây là cách tính liều phóng xạ rất phức tạp, đòi hỏi nhiều công đoạn, mất nhiều thời gian và tốn kém. Khối lượng tuyến giáp còn lại sau phẫu thuật chủ yếu dựa trên sự đánh giá của phẫu thuật viên nên không đảm bảo tính khách quan. Đo độ tập trung I-131 trước điều trị có thể ảnh hưởng đến khả năng hấp thu I-131 khi điều trị. Vì vậy kết quả tính toán không thực sự chính xác.

### ***Hủy mô giáp bằng liều thấp cố định***

Hiện nay, Hủy nhu mô giáp còn lại sau phẫu thuật bằng sử dụng liều thấp, cố định (30 mCi) cũng được nhiều tác giả đồng thuận. Đây là liều hủy mô tuyến giáp cố định với tất cả những bệnh nhân có chỉ định nên dễ ứng dụng trong lâm sàng. Với liều này, bệnh nhân có thể về nhà sau khi uống I-131, do đó, giảm thiểu tối đa chi phí điều trị, cũng như những khó khăn của người bệnh trong lúc nằm viện. Mô lành ít bị chiếu xạ hơn nên ít biến chứng cấp tính cũng như lâu dài và an toàn hơn cho bệnh nhân là trẻ em hay phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.

### 1.3.3.5 Chuẩn bị bệnh nhân

Sau khi phẫu thuật tuyến giáp bệnh nhân xuất viện và sẽ tiếp tục điều trị bằng I – 131 sau 4 – 6 tuần. Bệnh nhân không nên điều trị hủy mô giáp ngay sau mổ vì nhiều lý do.

- Sau mổ bệnh nhân cần có khoảng thời gian 4 -6 tuần để hồi phục.
- Vùng phẫu thuật cần có thời gian để ổn định, tái thiết lập tưới máu để I-131 có thể được đưa tới vùng mô giáp còn lại sau phẫu thuật đầy đủ.
- Lượng TSH sẽ tăng lên tối đa, đủ để kích thích các ổ carcinoma hấp thu I – 131.
- Lượng Iốt sử dụng trong phẫu thuật được đào thải hết không ảnh hưởng tới sự hấp thu I-131 của nhu mô giáp.

Trong thời gian chuẩn bị điều trị bằng dược chất phóng xạ, bệnh nhân cần thực hiện chế độ ăn giảm Iốt. Bệnh nhân không được ăn rau câu, rong biển, cá biển, nghêu, sò, ốc, thuốc có chứa Iốt...Chế độ ăn này giúp mô giáp đói iốt và tăng sự hấp thu I-131. Tuy nhiên, việc sau phẫu thuật không sử dụng levothyroxin cho bệnh nhân, cùng với chế độ ăn giảm muối iốt làm xuất hiện tình trạng suy giáp ở bệnh nhân với mức TSH huyết thanh tăng nhanh. Điều này gây ra một số những rắc rối trên lâm sàng sau phẫu thuật. Bệnh nhân mệt mỏi, lo lắng, mất ngủ, ăn uống kém...Chính vì vậy việc giữ tình trạng bình giáp sau phẫu thuật cho bệnh nhân đã được đưa ra bởi nhiều tác giả. Bệnh nhân có thể uống Triiodothyronine (T3) sau phẫu thuật một tuần. T3 nên được ngừng khoảng 2 tuần, sau đó xạ hình toàn thân (XHTT) trước điều trị bằng I-131 sẽ được thực hiện [86]. Sau phẫu thuật 4 – 6 tuần, hoặc sau 2 tuần ngừng T3, xét nghiệm TSH và Tg huyết thanh sẽ được thực hiện. TSH > 30  $\mu$ U/ml, bệnh nhân sẽ được hủy mô tuyến giáp bằng I-131 [87].

Trong nhiều trường hợp, TSH huyết thanh không tăng lên đủ điều kiện sau phẫu thuật. Bởi vì, phần còn lại của mô giáp và ổ di căn sản xuất ra hormon đủ để ngăn chặn sự tăng lên của TSH huyết thanh. Edmonds đã tìm thấy chỉ 50% bệnh nhân có mức TSH huyết thanh tăng lên trên 30  $\mu\text{U/ml}$ . Thậm chí có khoảng 10 % bệnh nhân TSH huyết thanh < 30  $\mu\text{U/ml}$  sau hủy mô tuyến giáp bằng I-131 với liều 80mCi [88]. Những trường hợp này, có lẽ cần quên đi mức TSH huyết thanh mà dựa vào thông tin từ hình ảnh xạ hình toàn thân và mức Thyroglobulin huyết thanh để quyết định điều trị.

#### **1.3.3.6 Điều trị cho bệnh nhân sau khi hủy mô giáp bằng I-131**

24 – 72 giờ sau khi hủy mô tuyến giáp, bệnh nhân được sử dụng hocmôn tuyến giáp (levothyroxin). Xạ hình toàn thân (XHTT) được thực hiện 7 đến 10 ngày sau điều trị. Sau 3 - 6 tháng, xạ hình toàn thân với I-131 được thực hiện sau khi ngừng levothyroxin, cùng với chỉ số TSH và Tg huyết thanh sẽ quyết định việc điều trị I-131 lần tiếp theo. Nếu bệnh nhân hoàn thành điều trị cùng với I-131 thì sẽ thực hiện lại quy trình kiểm tra sau 1 năm, sau 3 năm và 5 năm. Nếu có biểu hiện của sự tái phát hoặc di căn xa, bệnh nhân tiếp tục điều trị ung thư tuyến giáp bằng liều I-131 thích hợp.

#### **1.3.3.7 Điều trị mô ung thư tuyến giáp còn lại sau phẫu thuật bằng I-131**

Iốt 131 được sử dụng để tiêu diệt mô ung thư tuyến giáp còn lại sau phẫu thuật cắt hoàn toàn hạch gần hoàn toàn tuyến giáp, từ đó làm giảm tỷ lệ tái phát và cải thiện tỷ lệ sống sót bệnh không tiến triển. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng những bệnh nhân ung thư tuyến giáp có nguy cơ thấp, liều 1100 MBq  $^{131}\text{I}$  đạt được sự cắt bỏ hoàn toàn ở phần lớn bệnh nhân. Tuy nhiên, những bệnh nhân có nguy cơ cao, I-131 liều cao được khuyến cáo. Pacini báo cáo tỷ lệ điều trị khỏi bệnh là hơn 75% ở những bệnh nhân có di căn hạch bạch huyết được điều trị bằng  $^{131}\text{I}$  với liều cao từ 5550-7400 MBq (150-200 mCi) và tiếp tục cho đến khi thuyên giảm hoặc cho đến khi tổn

thương không còn sự hấp thụ Iốt. Tương tự, liều điều trị trong các trường hợp di căn xa mà tổn thương vẫn tiếp hấp thụ I-131 được khuyến cáo từ 5550-7400 MBq I-131. Tại Việt Nam các trường hợp khi phẫu thuật không lấy được hết mô ung thư do xâm lấn hay di căn xa, liều cao 100 - 200 mCi I-131 cũng được chỉ định để điều trị (tiêu diệt) các mô ung thư còn lại.

### 1.3.4 Đánh giá đáp ứng với điều trị I-131

#### *Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị (ETA 2019)*

- Đáp ứng hoàn toàn: Hình ảnh âm tính, xạ hình toàn thân âm tính với I-131 (không phát hiện nhu mô giáp và tổn thương di căn) và Tg < 1 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg < 0,2 ng/ml (ở trạng thái đè nén).

- Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa: Hình ảnh âm tính, xạ hình toàn thân âm tính với I-131 và Tg  $\geq$  10 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg  $\geq$  1 ng/ml (ở trạng thái đè nén) hoặc tăng mức Anti Tg huyết thanh.

- Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc: Có bằng chứng tổn thương trên hình ảnh xạ hình toàn thân với I-131 và/hoặc CT, MRI, siêu âm...(với bất kỳ mức Tg huyết thanh).

- Đáp ứng trung gian: Không tìm thấy tổn thương trên hình ảnh, hình ảnh xạ hình toàn thân còn ổ tập trung yếu tại giường tuyến giáp, Tg < 10 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg < 1 ng/ml (ở trạng thái đè nén).

## 1.4. UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA KHÁNG TRỊ VỚI I-131

### 1.4.1 Phân loại ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị (dai dẳng I-131)

Những bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa thường có tiên lượng tốt ngay cả những trường hợp có di căn nhưng vẫn hấp thu tốt với I-131. Tuy nhiên, có nhiều bệnh nhân bệnh tiến triển không đáp ứng với I-131 và nhiều trường hợp trong số này chết trong khoảng 3 – 5 năm [13]. Kháng trị (dai dẳng) với I-131 xảy ra ở 20 – 25% bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn.

#### *Kháng trị với I-131 theo tiêu chuẩn của ATA 2015:*

Bao gồm bốn nhóm [13]:

- Nhóm I: Mô giáp ác tính hoặc di căn không hấp thu I-131 bên ngoài giường tuyến giáp trên hình ảnh xạ hình toàn thân sau liệu pháp I-131 đầu tiên. Không có bằng chứng khoa học nào cho thấy lợi ích của điều trị I-131 cho nhóm bệnh nhân này. Những bệnh nhân có hình ảnh XHTT chẩn đoán trước điều trị âm tính cũng cần được quan tâm như một tình trạng kháng trị với I-131 ngay cả khi hình ảnh XHTT sau điều trị với I-131 trước đó là dương tính.

- Nhóm II: Sau điều trị I-131 hình ảnh XHTT cho thấy sự hấp thu của mô u nhưng sau đó mất đi khả năng hấp thu này trong những lần điều trị tiếp theo. Những trường hợp này thường xảy ra ở những bệnh nhân có tình trạng di căn rộng và đa ổ. Có thể bởi những tế bào biệt hóa tốt bị tiêu diệt bởi I-131 nhưng những tế bào kém biệt hóa thì không bị tiêu diệt do không hấp thu I-131 và tiếp tục tiến triển.

- Nhóm III: là tình trạng bệnh nhân có một vài tổn thương hấp thu I-131 nhưng các tổn thương khác không hấp thu. Trong những trường hợp này, tiến triển có khả năng xảy ra ở những tổn thương di căn không hấp thu I-131 và như vậy điều trị với I-131 là không có lợi ích trên kết quả toàn bộ của bệnh lý. Kết quả điều trị có thể được cải thiện ở nhóm bệnh nhân này từ sự kết hợp liệu pháp I-131 với các phương pháp điều trị trực tiếp khác như xạ trị ngoài và hóa trị.

- Nhóm IV: bệnh lý tiếp tục tiến triển mặc dù các tổn thương vẫn hấp thu I-131 (xuất hiện các tổn thương mới, các tổn thương cũ tiến triển hoặc Tg huyết thanh tăng lên trong thời gian điều trị I-131). Để xác nhận tình trạng tiến triển này dựa trên mô thức chẩn đoán: XHTT với I-131 kết hợp với các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh khác như CT scan, MRI, hoặc FDG - PET/CT.

Trường hợp không rõ ràng còn nhiều tranh cãi là những bệnh nhân có các tổn thương di căn đều hấp thu I-131 và được điều trị bằng vài chu kỳ I-131 nhưng bệnh lý vẫn tồn tại dai dẳng và không tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST. Bệnh nhân có nên được xếp vào nhóm kháng trị I-131 hay không? Tiếp tục hay dừng lại liệu pháp I-131 và thay thế bằng các mô thức điều trị khác? [89, 90]. Ở những trường hợp này chúng ta có thể sử dụng một số yếu tố để quyết định việc tiếp tục điều trị I-131. Những yếu tố này bao gồm: Độ tập trung cao I-131 ở tổn thương sau lần điều trị đầu tiên, độ tập chung FDG thấp trên hình ảnh PET/CT.

Liều I-131 tích lũy cũng là một yếu tố lâm sàng tiên lượng liệu pháp I-131 có khả năng không có hiệu quả. Hiệu quả điều trị hiếm gặp ở những bệnh nhân điều trị I-131 với liều tích lũy lớn hơn 600mCi [8]. Một vấn đề gây nhiều tranh cãi nhưng được đa số các tác giả đồng ý là khi liều điều trị I-131 trên 600 mCi và không thỏa tiêu chuẩn 4 nhóm kháng trị trên, tổn thương vẫn còn hấp thu I-131. Điều này xuất phát chính từ nguy cơ biến chứng, độc tính của I-131 khi tổng liều điều trị tích lũy tăng cao.

Thyroglobuline (Tg) huyết thanh cũng là một yếu tố để đánh giá đáp ứng với điều trị I-131. Tg huyết thanh có thể tiếp tục giảm xuống trong vài năm sau liệu pháp I-131 ban đầu [91, 92]. Vì vậy, sự ra tăng Tg huyết thanh sau 6 đến 12 tháng điều trị I-131 sẽ là một bằng chứng sinh học cho tình trạng kháng trị với I-131.

Hình ảnh 18 FDG PET cũng là một yếu tố tiên lượng hiệu quả của liệu pháp I-131. Hình ảnh FDG PET dương tính có mối tương quan tới sự tiến triển của bệnh và tỷ lệ tử vong. Những trường hợp dương tính với độ hấp thu FDG cao trên hình ảnh PET ( $SUV > 5 - 10$ ) có khả năng kháng trị với I-131 và bệnh tiếp tục tiến triển. Ngược lại, tổn thương với mức độ hấp thu FDG

thấp ( $SUV < 2$ ) có khả năng hấp thu I-131 mạnh và tiếp tục đáp ứng với liệu pháp I-131 [93].

***Kháng trị với I-131 theo tiêu chuẩn của ETA 2019:***

Năm 2019, Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu (ETA) đã điều chỉnh tiêu chuẩn chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với I-131 thành bốn nhóm phân loại như sau [13]:

- Nhóm I: Không ghi nhận hấp thu phóng xạ ở tất cả các tổn thương trên hình ảnh. Tuy nhiên, cần loại trừ các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu I-131 của bướu như sự chuẩn bị của bệnh nhân trước điều trị.

- Nhóm II: Một số tổn thương hấp thu I-131 nhưng một số tổn thương khác không hấp thu với I-131.

- Nhóm III: Bệnh tiến triển mặc dù vẫn các tổn thương vẫn hấp thu I-131.

- Nhóm IV: Điều trị I-131 đạt đến hoạt độ 22.2 GBq (600 mCi).

Nhìn chung, phân loại kháng trị với I-131 theo ATA hay ETA đều chủ yếu dựa trên khả năng hấp thu I-131 được đánh giá bằng hình ảnh xạ hình toàn thân. Tuy nhiên, có sự khác biệt trong phân loại kháng trị với I-131 nhóm IV của ETA dựa trên tổng liều điều trị I-131.

**1.4.2 Chẩn đoán ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị**

Trên thực hành lâm sàng, các tiêu chuẩn sau nhận được sự đồng thuận cao trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với I-131:

1. XHTT sau điều trị với I-131 âm tính với một liệu trình điều trị thích hợp.

- Liệu trình I-131 thích hợp  $> 30$  mCi

- Nồng độ Levothyroxin tổng hợp và TSH huyết thanh  $> 30$   $\mu$ UI/ml

2. Bệnh lý tiến triển trong 6 – 12 tháng sau điều trị I-131 thích hợp.

3. Thyroglobulin (Tg) huyết thanh tăng trong 6 – 12 tháng sau liệu pháp I-131 thích hợp.

4. XHTT với I-131 chẩn đoán trước điều trị âm tính trong khi có bằng chứng xác định tồn tại của bệnh lý.

5. Liều I-131 tích lũy  $\geq 600$  mCi.

### **1.4.3 Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị I-131**

#### **1.4.3.1 Phẫu thuật**

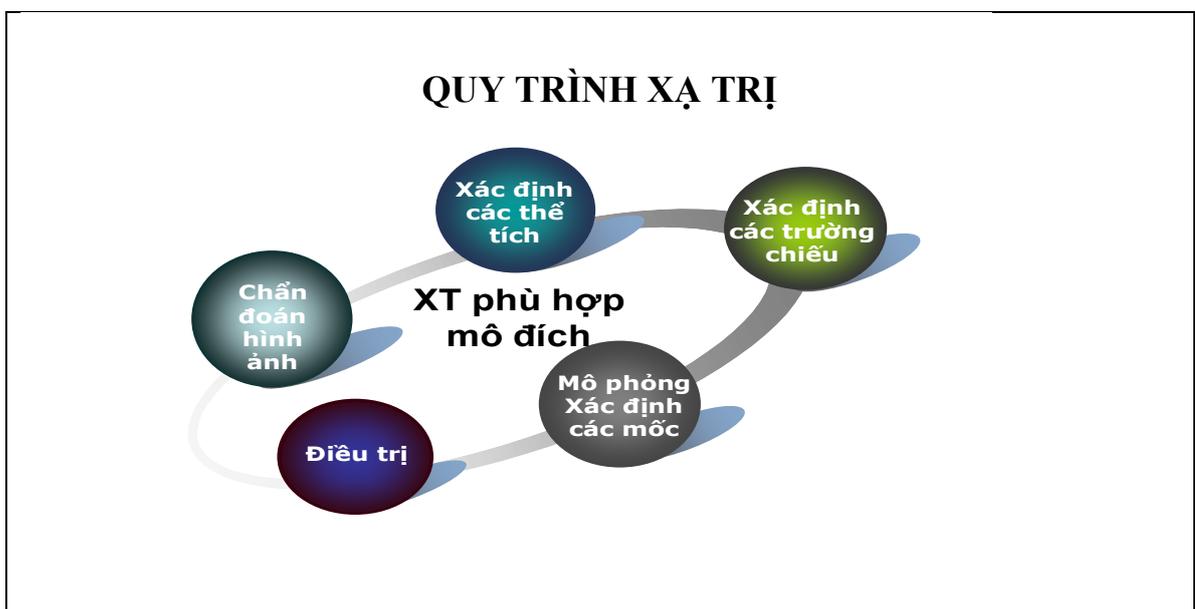
Phẫu thuật vẫn là chỉ định đầu tiên cho tất cả các trường hợp có khả năng phẫu thuật và nguy cơ do phẫu thuật là chấp nhận được. Phẫu thuật bao gồm nạo vét hạch cổ lại, phẫu thuật bướu tái phát và cắt rộng mô xâm lấn xung quanh, phẫu thuật tổn thương di căn đơn độc...

Những bệnh nhân tái phát tại chỗ tại vùng thì phẫu thuật lại và điều trị iốt phóng xạ nếu bướu còn hấp thu iốt phóng xạ là lựa chọn được ưu tiên hơn. Tuy nhiên bệnh nhân tái phát nhiều lần tại giường bướu, hạch cổ đặc biệt khoảng thời gian những lần tái phát ngắn thì việc xạ trị ngoài là một lựa chọn để có thể đạt được kiểm soát bệnh tại chỗ. Nhiều khuyến cáo cũng đề nghị cá thể hóa điều trị với nhóm bệnh nhân tái phát nhiều lần giữa phẫu thuật nhiều lần hoặc xạ trị ngoài [13].

#### **1.4.3.2 Xạ trị ngoài (EBRT)**

Xạ trị ngoài bằng máy gia tốc với kỹ thuật xạ trị ngoài phù hợp mô đích giúp xác định chính xác thể đích cần xạ trị ngoài nhờ kế hoạch xạ trị ngoài dựa trên CT mô phỏng. Phần mềm tính toán giúp điều chỉnh phân bố liều vào bướu, vào các vùng nguy cơ và giảm liều chiếu lên mô lành xung quanh. Như vậy giảm đi tình trạng thiếu liều vào bướu và quá liều trên cơ quan xung quanh. Hiện nay các kỹ thuật xạ trị ngoài điều biến cường độ (IMRT) hay xạ trị ngoài dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) là những kỹ thuật tiên tiến với ống chỉnh trực đa lá (MLC) hệ thống X quang và CT scan theo dõi giúp tối ưu hóa liều vào bướu và liều lên mô lành. Chụp CT mô phỏng là bước không thể thiếu trong quy trình xạ trị phù hợp mô đích. Bệnh nhân được chụp CT scan

với tư thế trùng với tư thế khi xạ trị. Các dữ liệu hình ảnh sẽ truyền qua hệ thống Dicom tới phần mềm lập kế hoạch điều trị. Dựa vào hình ảnh và phần mềm bác sĩ lâm sàng sẽ xác định được thể tích đích và cơ quan lành. Các kỹ sư dựa trên các thể tích đã xác định để thiết lập các trường chiếu sao cho đảm bảo liều vào thể tích bướu và liều chiếu trên mô lành ở mức tối ưu (theo khuyến cáo). Như vậy kỹ thuật này sẽ giảm thiểu những sai số hình học như không bao phủ hết thể tích đích và sai số thiếu liều trên thể tích đích [13].



**Hình 1.8. Quy trình xạ trị ung thư tuyến giáp**

*\* Mô phỏng*

Bệnh nhân nằm ngửa, đầu được cố định bằng mặt nạ dẻo (Thermoplastic shell) ở tư thế cổ ngửa tối đa và vai đặt ở vị trí thấp nhất có thể. Độ dày mỗi lát cắt là 5 mm bắt đầu từ nền sọ cho tới Carina để xác định các hạch di căn. Đánh mốc bằng cách đánh dấu trên mặt nạ bao gồm tâm trường chiếu thẳng trước và tâm trường chiếu hai bên.

*\* Lập kế hoạch*

Các thể tích xạ trị ngoài theo khuyến cáo ICRU 50.

- GTV (Gross Tumor Volume) hay thể tích bướu đại thể bao gồm bướu và hạch cổ ( $\geq 1$  cm) trên lâm sàng và hình ảnh.

- CTV (Clinical Tumor Volume) hay thể tích bia lâm sàng. CTV bao gồm GTV và phần bướu có thể lan rộng vi thể và các hạch có nguy cơ. CTV được xác định là GTV mở ra thêm 5 mm.

- PTV bao gồm thể tích bia lâm sàng và rìa an toàn (các sai số có thể do đặt bệnh, do bệnh nhân cử động hoặc do chuyển động của các cơ quan).

#### \* Xạ trị

Một phân tích gộp từ 8 nghiên cứu cứu hồi cứu về lợi ích xạ trị chiếu ngoài trên 2388 bệnh nhân nguy cơ tái phát cao (tồn dư bướu đại thể, vi thể, di căn hạch cổ, không lấy trọn bao hạch) cho thấy tỷ lệ tái phát tại chỗ trung bình là 8% nhóm được chiếu xạ so với 25% nhóm không được chiếu xạ, tuy nhiên nhóm bệnh nhân chủ yếu là trên 45 tuổi. Nghiên cứu S. Tam (2017), trên 88 bệnh nhân bướu T4a cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ xấu hơn ở nhóm dùng I-131 so với nhóm kết hợp I-131 và xạ trị chiếu ngoài (tỷ lệ PFS 5 năm là 43% so với 57%). Phần lớn các nghiên cứu khác cũng chỉ được thực hiện trên nhóm bệnh nhân nhỏ không nêu bật được lợi ích của xạ trị chiếu ngoài trên nhóm bệnh nhân nguy cơ cao không phẫu thuật. Mặc dù kết quả các nghiên cứu trên rất khả quan, tuy nhiên sự thiếu hụt các nghiên cứu thực chứng gây khó khăn trong kết luận lợi ích của xạ trị chiếu ngoài trên bệnh nhân ung thư giáp có thực sự hiệu quả. Cách tiếp cận này có thể phù hợp nhóm phẫu thuật sót bướu, đa ổ, xâm lấn khí quản, thực quản [94].

Biến chứng cấp tính do xạ trị là do tác dụng của tia xạ lên các tế bào biểu mô có tốc độ phát triển nhanh như viêm da, viêm thực quản, viêm niêm mạc đường hô hấp. Viêm da gây đỏ da và nặng hơn có thể gây bong da. Viêm thực quản gây triệu chứng nuốt đau và nuốt khó. Nhiều trường hợp phải đặt sonde dạ dày qua da nuôi ăn. Biến chứng mạn tính (muộn) do viêm, tắc nghẽn

mạch máu và xơ hóa như phù bạch huyết, xơ hóa mô mềm vùng cổ, khô miệng gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống mà “không kém” một cuộc đại phẫu. Với nhiều trung tâm, đôi khi việc đánh giá khả năng xuất hiện độc tính muộn xạ trị được ưu tiên hơn cả khả năng bước tái phát mà không phẫu thuật được [95].

Nhiều nghiên cứu hồi cứu của nhiều trung tâm đã cho thấy sự cải thiện tỷ lệ kiểm soát u ở nhóm bệnh có nguy cơ cao nhưng hầu hết các nghiên cứu này đều không báo cáo tỷ lệ sống còn toàn bộ. Theo hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) thì xạ trị ngoài nên được quan tâm như là một chỉ định đầu tiên cho những trường hợp tiến triển tại chỗ, tại vùng và di căn xa. Lợi ích của xạ trị ngoài trong những trường hợp này không chỉ ở kiểm soát tại chỗ tại vùng, giảm nhẹ triệu chứng mà còn cải thiện tỷ lệ sống còn. Nhìn chung xạ trị ngoài được chỉ định cho những trường hợp sau [96]:

- Những trường hợp không phẫu thuật được (thường là T4a hoặc T4b) hoặc phẫu thuật không triệt để mà phần còn lại của mô giáp và mô bướu không hấp thu đủ I-131 hoặc kháng trị với I-131. Những vùng phẫu thuật không triệt để có thể là vùng giường tuyến giáp, hạch lympho di căn hoặc những vùng bị xâm lấn xung quanh.

- Xạ trị ngoài cũng có thể được chỉ định trong những trường hợp di căn xa với mục đích chính là để chăm sóc giảm nhẹ.

Chỉ định xạ trị vùng cổ và hạch trung thất trên phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: Tuổi bệnh nhân, khả năng điều trị bằng I-131 và nguy cơ bệnh lý tiến triển. Đối với trẻ nhỏ hơn 18 tuổi, tránh chỉ định xạ trị ngoài thậm chí ngay cả khi phát hiện thấy bướu trên lâm sàng. Những trường hợp này có thể sử dụng liệu pháp I-131 và liệu pháp hormone thay thế để làm giảm sự tiến triển của u cho tới khi nào hệ thống xương và các cơ quan phát triển hoàn

toàn. Chỉ lên chỉ định xạ trị ngoài cho những trường hợp không còn biện pháp nào để giảm triệu chứng hoặc ngăn chặn sự xâm lấn cơ quan lành.

Trường hợp trên 18 tuổi, chỉ định xạ trị khi không còn khả năng phẫu thuật, bệnh tiến triển tại chỗ - tại vùng, kháng trị với I-131 và không có bằng chứng di căn xa. Đặc biệt lưu ý không chỉ định xạ trị khi chỉ có nồng độ Thyroglobulin huyết thanh tăng và không có bằng chứng nào khác của bệnh lý (bằng chứng hình ảnh học).

Xạ trị ngoài cũng được coi là một cách tiếp cận chấp nhận được với nhóm ít bệnh nhân tái phát tại chỗ và bướu mắt tính ưa gắn iốt phóng xạ (kháng với I-131).

### **1.4.3.3 Liệu pháp trúng đích**

Ba nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi và có nhóm chứng bao gồm Vandetanib, Sorafenib và Lenvatanib đã cho thấy hiệu quả cải thiện tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, tiến triển và kháng trị với I-131 [97, 98]. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả đem lại sự thoái triển u lâu dài và bền vững. Tuy nhiên, dữ liệu các nghiên cứu này chưa trả lời các câu hỏi lâm sàng về các tỷ lệ sống thêm khác như sống thêm không bệnh, chưa đánh giá được sự cải thiện chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân điều trị bằng liệu pháp trúng đích và thời gian điều trị kéo dài bao lâu. Bên cạnh đó, phương pháp điều trị này cũng có nhiều những tác dụng phụ như: Tiêu chảy, mệt mỏi, tăng huyết áp, nôn ói, thay đổi vị giác, giảm cân... Các tác dụng phụ này không chỉ ảnh hưởng tới điều trị làm giảm đi liều lượng thuốc cần thiết, thậm chí phải ngừng điều trị ở khoảng 20% số trường hợp mà còn làm giảm đi chất lượng cuộc sống của người bệnh. Nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng hơn liên quan đến nguy cơ tử vong bao gồm huyết khối, xuất huyết, suy tim, viêm gan, dò ống tiêu hóa... Kết quả nghiên cứu cho thấy liệu pháp trúng đích làm tăng nguy cơ tử vong lên 1,5 – 2% (RR

= 2,23, p = 0,023) [99]. Rõ ràng việc sử dụng liệu pháp trúng đích trong điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với I-131 đem lại một số lợi ích nhưng vẫn tồn tại rất nhiều nguy cơ tiềm ẩn. Việc quyết định điều trị bằng liệu pháp trúng đích hay không đòi hỏi phải có sự đánh giá chặt chẽ lợi ích lâm sàng vượt trội hơn nguy cơ cho từng người bệnh. Tuy nhiên, rất khó khăn để xác định chính xác nguy cơ và lợi ích bởi vì hai yếu tố này thay đổi tùy từng trường hợp và rất ít được đề cập trong y văn. Một yếu tố khác để quyết định việc điều trị liệu pháp trúng đích hay tiếp tục điều trị là liệu pháp này phải cải thiện được chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Các nhà lâm sàng có sự đồng thuận cao chỉ định liệu pháp trúng đích là ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với I-131 tiến triển và gây ra các triệu chứng mà không thể kiểm soát bằng các biện pháp khác như phẫu thuật hay xạ trị.

#### **1.4.3.4 Tiếp tục điều trị I -131**

Theo phân loại ETA 2019, kháng trị I -131 được chia thành 4 phân nhóm chủ yếu dựa vào mức độ hấp thu I-131, được đánh giá dựa trên hình ảnh xạ hình sau điều trị với I-131.

Phân nhóm I: Nhóm có bằng chứng tồn tại của tổn thương tại chỗ hoặc di căn xa nhưng không ghi nhận hấp thu I-131 ở tất cả các tổn thương (xạ hình toàn thân âm tính) không nên tiếp tục chỉ định điều trị với I-131.

Phân nhóm II và III: Một số tổn thương hấp thu I-131 nhưng một số tổn thương khác không hấp thu với I-131 và nhóm có bệnh tiếp tục tiến triển mặc dù các tổn thương vẫn hấp thu I-131 thì có thể cân nhắc từng trường hợp tiếp tục điều trị I-131 hay không tùy vào mức độ tiến triển của bệnh, vị trí tổn thương. Chưa có một nghiên cứu nào cho thấy tiếp tục điều trị I-131 trong những trường hợp này là không có lợi ích (ETA 2019).

Phân nhóm IV: Đây là nhóm kháng trị không dựa trên mức độ hấp thu I-131 mà dựa trên tổng liều I-131 đạt đến hoạt độ 22.2 GBq (600 mCi). Đây là phân nhóm kháng trị vẫn còn nhiều tranh cãi trong thực hành lâm sàng đặc biệt trong những trường hợp các tổn thương vẫn hấp thu I-131, bệnh ổn định, tiến triển rất chậm [13].

#### **1.4.3.5 Theo dõi, chờ đợi kết hợp liệu pháp nội tiết thay thế**

Trong trường hợp bệnh nhân cùng tình trạng di căn kháng trị với I-131 nhưng bệnh ổn định, không triệu chứng, không tiến triển hoặc tiến triển rất chậm và không có chỉ định cho các mô thức điều trị trực tiếp như xạ trị thì có thể sử dụng hormone liệu pháp (liệu pháp đè nén TSH) và theo dõi bằng các kỹ thuật hình ảnh mỗi 3 – 12 tháng [6].

## **CHƯƠNG II.**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Thiết kế đoàn hệ hồi cứu, theo dõi bắt đầu từ 4/2020 đến hết 12/2024 dựa trên hồ sơ bệnh án.

#### **2.2. Đối tượng nghiên cứu**

##### **2.2.1 Dân số chọn mẫu**

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bao gồm thể nhú, thể nang bằng giải phẫu bệnh được điều trị bằng I-131 và kháng trị theo tiêu chuẩn của ETA 2019 tại Khoa Y học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM từ 04/2020 - 12/2024.

##### **2.2.2 Tiêu chuẩn chọn bệnh**

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bao gồm thể nhú, thể nang bằng giải phẫu bệnh;

- Phẫu thuật cắt hoàn toàn và gàn hoàn toàn tuyến giáp  $\pm$  nạo hạch cổ;

- Có chỉ định và được điều trị bằng I-131 và có đánh giá sau điều trị;

- Kháng trị với I-131 (theo tiêu chuẩn của ETA 2019):

+ Nhóm I: Không ghi nhận hấp thu phóng xạ ở tất cả các tổn thương trên hình ảnh xạ hình. Tuy nhiên, cần loại trừ các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu I-131 của bướu như sự chuẩn bị của bệnh nhân trước điều trị.

+ Nhóm II: Một số tổn thương hấp thu I-131 nhưng một số tổn thương khác không hấp thu với I-131.

+ Nhóm III: Bệnh tiến triển mặc dù các tổn thương vẫn hấp thu I-131.

+ Nhóm IV: Điều trị I-131 đạt đến hoạt độ 22.2 GBq (600 mCi).

##### **2.2.3 Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân mất dấu.

- Không tái khám và điều trị đầy đủ theo lịch hẹn (xác định bằng cách thiếu thông tin từ hồ sơ bệnh án).

### 2.3. Địa điểm và thời gian thực hiện nghiên cứu

- Địa điểm: Khoa Y học Hạt Nhân - Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM.

- Thời gian nghiên cứu: 04/2020 - 12/2024.

- Thời gian thu thập số liệu: hồi cứu từ 2006 - 2024

### 2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu dựa trên công thức ước lượng 1 tỉ lệ nguy hại (HR)

$$n_{\text{biến cố}} = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\log_e HR)^2}$$

$$N_{\text{tổng}} = \frac{n}{Prev}$$

- N = cỡ mẫu

-  $Z_{1-\alpha/2}$ : Là giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha$  lựa chọn;

-  $\alpha$ : xác suất sai lầm loại 1,  $\alpha = 0,05$ ;

-  $\beta$ : xác suất sai lầm loại 2,  $\beta=0,2$

Tỉ lệ hiện mắc Prev: Tỷ lệ lưu hành của ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị với I-131 từ 5-15%. Nghiên cứu chọn Prev = 5% để ước lượng cỡ mẫu lớn nhất [10, 13].

- HR: Tỷ số nguy hại dựa trên nghiên cứu của Vincenzo Marotta tình trạng hiệu suất hoạt động (ECOG 0 - 1) với OS ( $p = 0,001$ ; HR = 6,2) trên nhóm bệnh nhân ung thư biệt hóa kháng trị với I-131 [100].

=> Tính ra cỡ mẫu  $n = 100$ . Thực tế thu thập được 108 trường hợp;

## 2.5. Các biến số trong nghiên cứu

### 2.5.1 Biến số nền

- **Nhóm tuổi:** Tính theo năm dương lịch, bằng năm nhập viện trừ đi năm sinh. Biến số định lượng liên tục, phân loại nhóm tuổi hai hệ thống NCCN và AJCC đều sử dụng ngưỡng 55 tuổi làm điểm cắt trong tiên lượng và phân giai đoạn ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Theo AJCC 8, bệnh nhân dưới 55 tuổi được xếp tối đa đến giai đoạn II dù có di căn xa, trong khi nhóm  $\geq 55$  tuổi có nguy cơ tử vong và tái phát cao hơn, nên giai đoạn bệnh sẽ được phân chi tiết hơn theo T, N và M. Nghiên cứu chia nhóm tuổi thành 2 giá trị theo tuổi chuẩn của NCCN năm 2025 và AJCC 8 [27, 28]:

+ < 55 tuổi

+  $\geq 55$  tuổi.

- **Giới tính:** Chia 2 nhóm nam và nữ. Biến số nhị giá.

### 2.5.2 Biến số độc lập

#### 2.5.2.1 Các biến số về tiền sử

+ **Tăng huyết áp (THA):** khi bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị THA trước đó được chẩn đoán theo ESC năm 2024: tăng huyết áp được định nghĩa khi huyết áp tâm thu  $\geq 140$  mmHg hoặc huyết áp tâm trương  $\geq 90$  mmHg [101].

+ **Đái tháo đường (ĐTĐ):** khi bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị ĐTĐ trước đó hoặc chẩn đoán theo tiêu chuẩn của ADA 2024: [102]

\* HbA1C  $\geq 6,5\%$

\* Đường huyết đói  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L)

\* Liệu pháp dung nạp glucose: kết quả glucose huyết tương 2 giờ sau khi uống 75 gram glucose  $\geq 200$  mg/dL.

\* Đường huyết bất kỳ  $\geq 200$  mg/dL kèm triệu chứng kinh điển của tăng đường huyết.

- Tiền sử mắc các bệnh lý hô hấp: Phân loại các bệnh lý hô hấp dựa trên hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hô Hấp, Khuyến cáo chung của ICS/NCCP [103].

### 2.5.2.2 Các biến số về đặc điểm lâm sàng

- **Kết quả giải phẫu bệnh:** Kết quả giải phẫu bệnh được thực hiện sau khi phẫu thuật giáp, việc phân loại dựa trên hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) [6]. Biến số định danh, bao gồm các giá trị:

+ Dạng nhú

+ Dạng nang

**Phân loại giai đoạn của bệnh:** Việc phân loại dựa trên hướng dẫn của AJCC 8 về việc xác định giai đoạn và quản lý ung thư tuyến giáp thể biệt. Biến số định danh, bao gồm các giai đoạn I, II, III, IVa và IVb.

- **Số lượng bướu:** Tổng số lượng bướu giáp được xác định sau phẫu thuật. Biến số nhị giá bao gồm 2 giá trị: Một bướu hoặc nhiều bướu.

- **Thùy của bướu:** Vị trí thùy của bướu được xác định bằng kết quả chẩn đoán hình ảnh và sau phẫu thuật. Biến số nhị giá bao gồm 2 giá trị: một thùy hoặc 2 thùy.

- **Kích thước của bướu:** Kích thước của bướu lớn nhất được đo sau phẫu thuật cắt tuyến giáp. Biến số định lượng đơn vị cm.

- **Dạng xâm lấn:** Biến số định danh bao gồm 3 giá trị:

+ Không xâm lấn

+ Xâm lấn vỏ bao

+ Xâm lấn xung quanh

- **Loại di căn:** Tình trạng bệnh được đánh giá tại thời điểm trước điều trị I-131, là biến số định danh bao gồm 3 giá trị:

+ Di căn phổi

+ Di căn xương

+ Di căn phổi và xương

### 2.5.2.3 Các biến số về đặc điểm cận lâm sàng

- **Kết quả xạ hình toàn thân sau điều trị:** xạ hình toàn thân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa dựa trên khả năng bắt I-131. Biến số nhị giá bao gồm 2 giá trị: Hấp thu hoặc không hấp thu.

- **Kết quả chụp Xquang ngực:** Kết quả chụp xquang lần đầu biến số nhị giá bao gồm 2 giá trị: Không bướu hoặc có bướu.

- **Kết quả siêu âm tuyến giáp và hạch cổ:** Kết quả siêu âm lần đầu biến số nhị giá bao gồm 4 giá trị không mô giáp hoặc còn mô giáp, không hạch và có hạch cổ.

- **Kết quả xét nghiệm sinh hóa - miễn dịch:** Kết quả xét nghiệm sinh hóa được ghi nhận trong 3 thời điểm đầu tiên, kháng trị và cuối cùng điều trị I-131 bao gồm 3 chỉ số chính:

+ Tg huyết thanh: Biến số định lượng liên tục đơn vị ng/mL.

+ Anti Tg huyết thanh: Biến số định lượng liên tục đơn vị: IU/mL

+ TSH: TSH được định lượng theo nguyên lý miễn dịch cạnh tranh và sử dụng công nghệ hóa phát quang hoặc điện hóa phát quang, có độ chính xác cao và dải đo rộng. Biến số định lượng liên tục đơn vị: mIU/l.

- **Kết quả xét nghiệm huyết học:** Kết quả xét nghiệm công thức máu được thực hiện tại các thời điểm đầu, kháng và cuối lần điều trị I-131. Biến số định lượng liên tục bao gồm các chỉ số: WBC (Đơn vị: K/uL), RBC (Đơn vị: M/uL), HGB (Đơn vị: g/L), HCT (Đơn vị: %), PLT (Đơn vị: K/uL). Kết quả ghi nhận từ hồ sơ bệnh án.

- **PET/CT:** được thực hiện để đánh giá những trường hợp tiến triển tại chỗ và/ hoặc di căn xa, các trường hợp xạ hình toàn thân âm tính nhưng có bằng chứng tổn thương trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh như CT scan,

MRI... và/ hoặc mức Thyroglobulin huyết thanh tăng cao. Biến số nhị giá bao gồm 2 giá trị: âm tính và dương tính.

#### 2.5.2.4 Các biến số về đặc điểm điều trị

- **Phẫu thuật lần đầu:** Loại phẫu thuật được chỉ định lần đầu sau khi chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp. Biến số định danh bao gồm 3 giá trị.

- + Cắt giáp toàn phần
- + Gân toàn phần
- + Cắt giáp toàn phần và mô xâm lấn

- **Nạo hạch cổ:** Nạo hạch cổ hệ thống thường được sử dụng cho trường hợp di căn hạch sờ thấy được, hoặc có bằng chứng của tế bào học hay giải phẫu bệnh. Nạo các nhóm hạch bao gồm từ nhóm II đến nhóm VI, nếu có thể bảo tồn tĩnh mạch cảnh trong, thần kinh phụ và cơ ức đòn chũm. Người bệnh có hoặc không nạo hạch kèm theo trong quá trình phẫu thuật cắt bướu tuyến giáp lần đầu, biến số định danh bao gồm 5 giá trị:

- + Nạo hạch nhóm 6
- + Nạo hạch nhóm 2,3,4 một bên
- + Nạo hạch nhóm 2,3,4 hai bên
- + Nhóm 6 và 2,3,4 một bên
- + Nhóm 6 và 2,3,4 hai bên

- **Liệu pháp nội tiết thay thế:** Chỉ định cho tất cả trường hợp điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa để thay thế lượng hormone tuyến giáp và ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư.

- **Phẫu thuật sau kháng trị:** chỉ định đầu tiên cho tất cả các trường hợp có khả năng phẫu thuật và nguy cơ do phẫu thuật là chấp nhận được. Phẫu thuật được chỉ định trong trường hợp: [13]

Bướu gây biến chứng hoặc xâm lấn cấu trúc lân cận như khí quản, thực quản, dây thần kinh quặt ngược.

Di căn tại các vị trí có thể phẫu thuật được (trung thất, phổi...).

Phẫu thuật hạch cổ tái phát hoặc hạch cổ còn sót lại khi có bằng chứng rõ ràng trên hình ảnh (Siêu âm, CT, PET...), FNA và/ hoặc mô bệnh học. Nếu hạch lớn ( $\geq 1$ cm), nguy cơ xâm lấn, chèn ép nên được chỉ định phẫu thuật.

Nồng độ Tg huyết thanh tiếp tục tăng và cao bất thường hoặc hình ảnh xạ hình toàn thân không hấp thu I-131 nhưng có bằng chứng rõ ràng tổn thương trên hình ảnh (Siêu âm, CT, PET...).

- **Xạ trị:** bao gồm xạ trị triệt để và xạ trị giảm nhẹ. Chỉ định ở trường hợp không phẫu thuật được hoặc trong những trường hợp di căn xa với mục đích chính là để chăm sóc giảm nhẹ (giảm đau) và tăng hiệu quả việc tiếp tục điều trị I-131.

- **Liệu pháp trúng đích:** Khi bệnh tiến triển nhanh tại chỗ - tại vùng và/ hoặc di căn xa (dưới 12 tháng), có nguy cơ đe dọa tính mạng, không phẫu thuật được và không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác như I-131, liệu pháp hocmôn.

- **Liều I-131:** Tổng liều I-131 trong điều trị tính từ thời điểm bắt đầu sử dụng đến thời điểm khảo sát cuối cùng. Biến số định lượng (đơn vị: mCi).

- **Tổng lần uống I-131:** được tính từ thời điểm bắt đầu sử dụng đến thời điểm khảo sát cuối cùng. Biến số định lượng (đơn vị: lần)

- **Liều I-131 sau kháng trị:** Tổng liều I-131 trong điều trị tính từ thời điểm kháng trị đến thời điểm khảo sát cuối cùng. Biến số định lượng (mCi).

#### 2.5.2.5 Đánh giá đáp ứng với điều trị I-131 (ETA 2019)

- Đáp ứng hoàn toàn: Hình ảnh âm tính, xạ hình toàn thân âm tính với I-131 (không phát hiện nhu mô giáp và tổn thương di căn) và Tg  $< 1$  ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg  $< 0,2$  ng/ml (ở trạng thái đè nén).

- Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa: Hình ảnh âm tính, và Tg  $\geq 10$  ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg  $\geq 1$  ng/ml (ở trạng thái đè nén) hoặc tăng mức Anti Tg huyết thanh.

- Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc: Có bằng chứng tổn thương trên hình ảnh xạ hình toàn thân với I-131 và/hoặc CT, MRI, siêu âm...(với bất kỳ mức Tg huyết thanh).

- Đáp ứng trung gian: Không tìm thấy tổn thương trên hình ảnh, hình ảnh xạ hình toàn thân còn ổ tập trung yếu tại giường tuyến giáp, Tg  $< 10$  ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg  $< 1$  ng/ml (ở trạng thái đè nén).

#### **2.5.2.6 Thời gian theo dõi điều trị**

- **Tổng thời gian theo dõi:** Tổng thời gian theo dõi điều trị bắt đầu từ thời điểm xác định mắc ung thư đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Biến số định lượng đơn vị: tháng.

- **Thời gian theo dõi sau kháng trị:** Thời gian theo dõi điều trị bắt đầu từ thời điểm xác định kháng trị đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Biến số định lượng đơn vị: tháng.

- **Thời gian bệnh tiến triển:** Tổng thời gian theo dõi bắt đầu từ thời điểm xác định mắc ung thư đến thời điểm xác định bệnh tiến triển. Biến số định lượng đơn vị: tháng.

### **2.5.3 Biến số phụ thuộc**

#### **2.5.3.1 Bệnh tiến triển**

Bệnh tiến triển trong vòng 12 tháng điều trị I-131:

- Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 tiến triển dựa trên hình ảnh học được xác định bằng sự xuất hiện các tổn thương mới hoặc đường kính dài nhất của tổn thương cũ tăng lên 20%;

- Tg huyết thanh tăng trong 12 tháng sau liệu pháp I-131;

### 2.5.3.2 Tác dụng phụ

#### *Tác dụng phụ trên huyết học:*

Phân độ độc tính của huyết học theo CTCEA 5.0 (2017)

<b>Độ độc tính</b> <b>Tế bào máu</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>	<b>ĐỘ 5</b>
Bạch cầu ( $10^9/l$ )	-	-	-	1 - 1,9	Cần can thiệp khẩn cấp	Tử vong
Bạch cầu hạt ( $10^9/l$ )	$\geq 2$	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5	-
Huyết sắc tố (g/l)	BT	100 - BT	80 - 100	<80	Cần can thiệp khẩn cấp	Tử vong
Tiểu cầu ( $10^9/l$ )	BT	75 - BT	50 - 74,9	25 - 49,9	< 25	-

#### *Tác dụng phụ dài hạn bao gồm:*

**Khô miệng:** là tình trạng khô bên trong khoang miệng, có thể liên quan đến sự thay đổi thành phần của nước bọt, hoặc giảm lưu lượng nước bọt hoặc không có nguyên nhân xác định. Biến nhị giá gồm 2 giá trị có hoặc không.

**Xơ phổi:** Biến nhị giá gồm 2 giá trị có hoặc không.

**Ung thư thứ phát:** Ung thư thứ phát là ung thư không cùng loại với ung thư với ung thư ban đầu (nguyên phát). Biến nhị giá gồm 2 giá trị có hoặc không.

### 2.5.3.3 Tiêu chuẩn và cách đánh giá sống thêm

#### **Tiêu chuẩn đánh giá**

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ chung: 60 tháng, 120 tháng, >120 tháng.
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau kháng trị: 36 tháng, 60 tháng, 120 tháng

#### **Cách đánh giá**

Thời gian sống thêm toàn bộ chung bao gồm: tính từ thời điểm phát hiện bệnh (chẩn đoán xác định) tới thời điểm ghi nhận cuối cùng hoặc thời điểm tử vong.

Thời gian sống thêm toàn bộ thời điểm kháng trị: Tính từ thời điểm được xác định kháng trị I-131 tính thời điểm ghi nhận cuối cùng hoặc thời điểm tử vong.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy: được tính bằng tổng tỷ lệ bệnh nhân sống sót theo từng thời gian theo dõi (60 tháng, 120 tháng, >120 tháng)

## **2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu**

Tiến hành chọn mẫu toàn bộ người bệnh thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu dựa trên việc theo dõi hồ sơ bệnh án của người bệnh:

- Dựa trên danh sách bệnh nhân có sẵn (bao gồm các bệnh nhân điều trị với tổng liều  $\geq 600$  mCi), lọc ra danh sách các bệnh nhân đã và đang điều trị I-131 liều cao tại thời điểm bắt đầu thực hiện nghiên cứu.

- Đánh giá tình trạng kháng trị (dai dẳng với I-131) từng bệnh nhân theo tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ, nếu bệnh nhân thỏa các điều kiện thì được phân nhóm kháng trị, đưa vào nhóm nghiên cứu và theo dõi.

- Những bệnh nhân điều trị liều cao nhưng chưa kháng trị theo phân nhóm I, II, III hoặc chưa đạt tổng liều 600 mCi (nhóm IV) tiếp tục được theo dõi và đưa vào nhóm nghiên cứu khi xuất hiện tình trạng kháng trị hoặc tổng liều I-131 điều trị từ 600 mCi trở lên.

## **2.7. Quy trình nghiên cứu**

### **2.7.1 Khảo sát đặc điểm của bệnh nhân:**

Người bệnh nhập viện được chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được điều trị bằng I-131 được quản lý phần mềm tại Khoa YHHN - Bệnh viện Ung Bướu TP HCM. Các trường hợp ung thư tuyến giáp biệt hóa được xác định kháng trị được lọc danh sách tại khoa, tiến hành trích lục trình tự hồ sơ bệnh án theo danh sách. Thu thập các thông tin tuổi, giới tính, tiền sử bệnh, tiền sử điều trị trước nhập viện. Bệnh nhân được phân loại theo các tiêu chí:

***Phân nhóm kháng trị với I-131 (theo tiêu chuẩn của ETA 2019):***

+ Nhóm I: Không ghi nhận hấp thu phóng xạ ở tất cả các tổn thương trên hình ảnh xạ hình. Tuy nhiên, cần loại trừ các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu I-131 của bướu như sự chuẩn bị của bệnh nhân trước điều trị.

+ Nhóm II: Một số tổn thương hấp thu I-131 nhưng một số tổn thương khác không hấp thu với I-131.

+ Nhóm III: Bệnh tiến triển mặc dù vẫn các tổn thương vẫn hấp thu I-131.

+ Nhóm IV: Điều trị I-131 đạt đến hoạt độ 22.2 GBq (600 mCi).

***Phân nhóm đáp ứng với I-131 (theo tiêu chuẩn của ETA 2019):***

- Đáp ứng hoàn toàn: Hình ảnh âm tính và Tg < 1 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg < 0,2 ng/ml (ở trạng thái đè nén).

- Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa: Hình ảnh âm tính và Tg  $\geq$  10 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg  $\geq$  1 ng/ml (ở trạng thái đè nén) hoặc tăng mức Anti Tg huyết thanh.

- Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc: Có bằng chứng tổn thương trên hình ảnh xạ hình toàn thân với I-131 và/hoặc CT, MRI, siêu âm... (với bất kỳ mức Tg huyết thanh).

- Đáp ứng trung gian: Không tìm thấy tổn thương trên hình ảnh, hình ảnh xạ hình toàn thân còn ổ tập trung yếu tại giường tuyến giáp, Tg < 10 ng/ml (ở trạng thái kích thích) hoặc Tg < 1 ng/ml (ở trạng thái đè nén).

**2.7.2 Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với I-131**

**2.7.2.1 Điều trị bằng I-131**

- Bệnh nhân được hướng dẫn thực hiện chế độ ăn kiêng muối iốt, xét nghiệm TSH huyết thanh  $\geq$  30  $\mu$ U/ml sẽ được chỉ định điều trị bằng I-131.

- Liều I-131: Liều cao cố định

+ Trường hợp bệnh lý tại chỗ: Liều I-131 là 100 mCi, có thể nâng lên 120 mCi hoặc 150 mCi trong các trường hợp xạ hình toàn thân âm tính nhưng mức Tg huyết thanh cao hoặc có bằng chứng rõ ràng về sự tồn tại của bướu, hạch di căn nhưng xạ hình toàn thân âm tính và/ hoặc kèm theo Tg huyết thanh – Anti Tg huyết thanh cao.

+ Trường hợp di căn phổi: Liều I-131 là 150 mCi, xem xét nâng lên 200 mCi trong các trường hợp như trên (bệnh lý tại chỗ).

+ Trường hợp di căn xương: Liều I-131 là 200 mCi, xem xét nâng lên 250 mCi trong các trường hợp như trên (bệnh lý tại chỗ).

+ Các trường hợp đã được chỉ định liều thấp 30 mCi ban đầu, sau khi đánh giá thuộc nhóm nguy cơ cao thì chuyển liều cao cố định 75 mCi, 100 mCi hoặc 150 mCi.

### **2.7.2.1 Theo dõi và đánh giá**

- Xạ hình toàn thân với I-131 để đánh giá tình trạng hấp thu I-131 của bướu.

- Định lượng Thyroglobulin và Antithyroglobulin huyết thanh được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân để tiên lượng và đánh giá đáp ứng.

- Bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng hoặc di căn xa được đánh giá bằng Siêu âm và/ hoặc CT scan, MRI.

- PET/CT được thực hiện để đánh giá tình trạng di căn xa, nghi ngờ di căn xa và các trường hợp xạ hình với I-131 âm tính nhưng Thyroglobulin huyết thanh vẫn tăng cao.

- Nếu bệnh không tiến triển hoặc tiến triển chậm: Xử trí bằng liệu pháp hocmôn và theo dõi bằng hình ảnh và Tg huyết thanh mỗi 3 – 6 tháng.

- Nếu bệnh tiến triển không còn chỉ định điều trị I-131:

+ Tại chỗ, tại vùng: Điều trị xạ trị ngoài và/ hoặc liệu pháp trúng đích.

+ Di căn xa: Liệu pháp trúng đích và/ hoặc xạ trị giảm nhẹ.

## 2.7.3 Điều trị kết hợp

### 2.7.3.1 Xạ trị ngoài

#### \* *Xạ trị vùng đầu cổ và hạch trung thất trên:*

Được chỉ định cho những trường hợp bệnh nhân kháng trị với I-131. Bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng và/hoặc di căn hạch nhưng không còn khả năng phẫu thuật.

#### \* *Mô phỏng:*

Bệnh nhân nằm ngửa, đầu được cố định bằng mặt nạ dẻo (Thermoplastic shell) ở tư thế cổ ngửa tối đa và vai đặt ở vị trí thấp nhất có thể. Ghi hình bằng máy CT mô phỏng (Big Bore) của hãng Philip. Độ dày mỗi lát cắt là 5 mm bắt đầu từ nền sọ cho tới Carina để xác định các hạch di căn. Đánh mốc bằng cách đánh dấu trên mặt nạ bao gồm tâm trường chiếu thẳng trước và tâm trường chiếu hai bên.



Máy xạ trị gia tốc Elekta



Máy xạ trị gia tốc Varian

**Hình 2.1: Hệ thống xạ trị gia tốc**

*Nguồn: Bệnh viện Ung Bướu TpHCM*

**\* Lập kế hoạch:**

Hình ảnh CT mô phỏng được truyền qua hệ thống DICOM tới phòng lập kế hoạch (TPS room). Các thể tích xạ trị ngoài theo khuyến cáo ICRU 50. GTV (Gross Tumor Volume) hay thể tích bướu đại thể bao gồm bướu và hạch cổ ( $\geq 1$  cm) trên lâm sàng và hình ảnh.

CTV (Clinical Tumor Volume) hay thể tích bia lâm sàng. CTV bao gồm GTV và phần bướu có thể lan rộng vi thể và các hạch có nguy cơ. CTV được xác định là GTV mở ra thêm 5 mm. Nếu GTV sát với tủy sống thì CTV được xác định từ GTV mở thêm 1 mm. Xạ trị hạch cổ nguy cơ bao gồm nhóm hạch II –VII và cả hạch trung thất trên nếu có nghi ngờ.

PTV được xác định bằng CTV mở ra 3 – 5 mm. PTV bao gồm thể tích bia lâm sàng và rìa an toàn (các sai số có thể do đặt bệnh, do bệnh nhân cử động hoặc do chuyển động của các cơ quan). Liệu xạ vào PTV phải đạt từ 95% đến 107% liều dự tính.

Cơ quan lành bị ảnh hưởng bao gồm tủy sống, tuyến nước bọt...

**\* Xạ trị:**

Các dữ liệu kế hoạch xạ trị được chuyển theo hệ thống DICOM xuống máy xạ trị. Đặt bệnh nhân đúng theo mốc xạ trị đã đánh dấu và kiểm tra lại bằng hệ thống I View. Xạ trị ngoài được tiến hành trên hệ thống máy xạ trị LINAC của hãng Elekta và Varian với mức năng lượng 6 MV. Quản lý bệnh nhân xạ trị bằng phần mềm Varis (hãng Varian) và Mosaiq (hãng Elekta).

**\* Liều xạ:**

Bướu và hạch cổ dương tính: 66 – 70 Gy/33 – 35 phân liều.

Hạch cổ nguy cơ: 54 – 63 Gy, trung bình 60 Gy/30 phân liều.

Xạ trị giảm nhẹ vào bướu và/ hoặc hạch cổ: 30 Gy/10 phân liều

**\* Xạ trị giảm nhẹ vào các vị trí di căn xương hoặc đầu cổ:**

Quy trình thực hiện giống như xạ trị triệt để đầu cổ. Mô phỏng theo tư thế và vị trí của ổ di căn với liều xạ: 30 Gy/ 10 phân liều.

### **2.7.3.2 Liệu pháp hocmôn**

Liệu pháp hocmôn thay thế được sử dụng điều trị hỗ trợ cho tất cả các trường hợp bệnh nhân bao gồm sau mỗi lần điều trị I-131 và sau khi dừng điều trị I-131. TSH được duy trì ở mức dưới 0,1  $\mu$ U/ml và nồng độ T3 huyết thanh trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân không có triệu chứng của cường giáp.

### **2.7.3.3 Chống hủy xương**

Bệnh nhân có di căn xương được điều trị bằng thuốc chống hủy xương: Zoledronic 4mg/100ml, mỗi 28 ngày, đường tĩnh mạch.

### **2.7.3.4 Theo dõi**

Sau khi xuất viện bệnh nhân sẽ được hẹn tái khám tại Bệnh viện sau 1 tháng, sau đó là mỗi 3 tháng trong vòng 2 năm đầu và mỗi 6 tháng trong vòng 3 năm tiếp theo. Mất dấu được định nghĩa là bệnh nhân tái khám trễ hẹn quá 12 tháng kể từ lần khám cuối cùng hoặc không liên lạc được để biết thông tin. Tác giả nghiên cứu không can thiệp vào việc lựa chọn phương pháp điều trị.

### **2.7.3.5 Điều trị trúng đích**

Bệnh tiến triển không còn chỉ định điều trị I-131, xét chỉ định điều trị liệu pháp trúng đích: Lenvatinib 14mg hàng ngày. Có thể xem xét tăng liều đến 24mg/ ngày theo khuyến cáo.

## **2.7.4 Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**

- Thời gian sống thêm toàn bộ chung:

+ Thời gian sống thêm toàn bộ chung: là khoảng thời gian tính từ thời điểm bắt đầu theo dõi (thường là thời điểm phát hiện bệnh, chẩn đoán xác định hoặc thời điểm khởi trị) tới thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc thời điểm tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

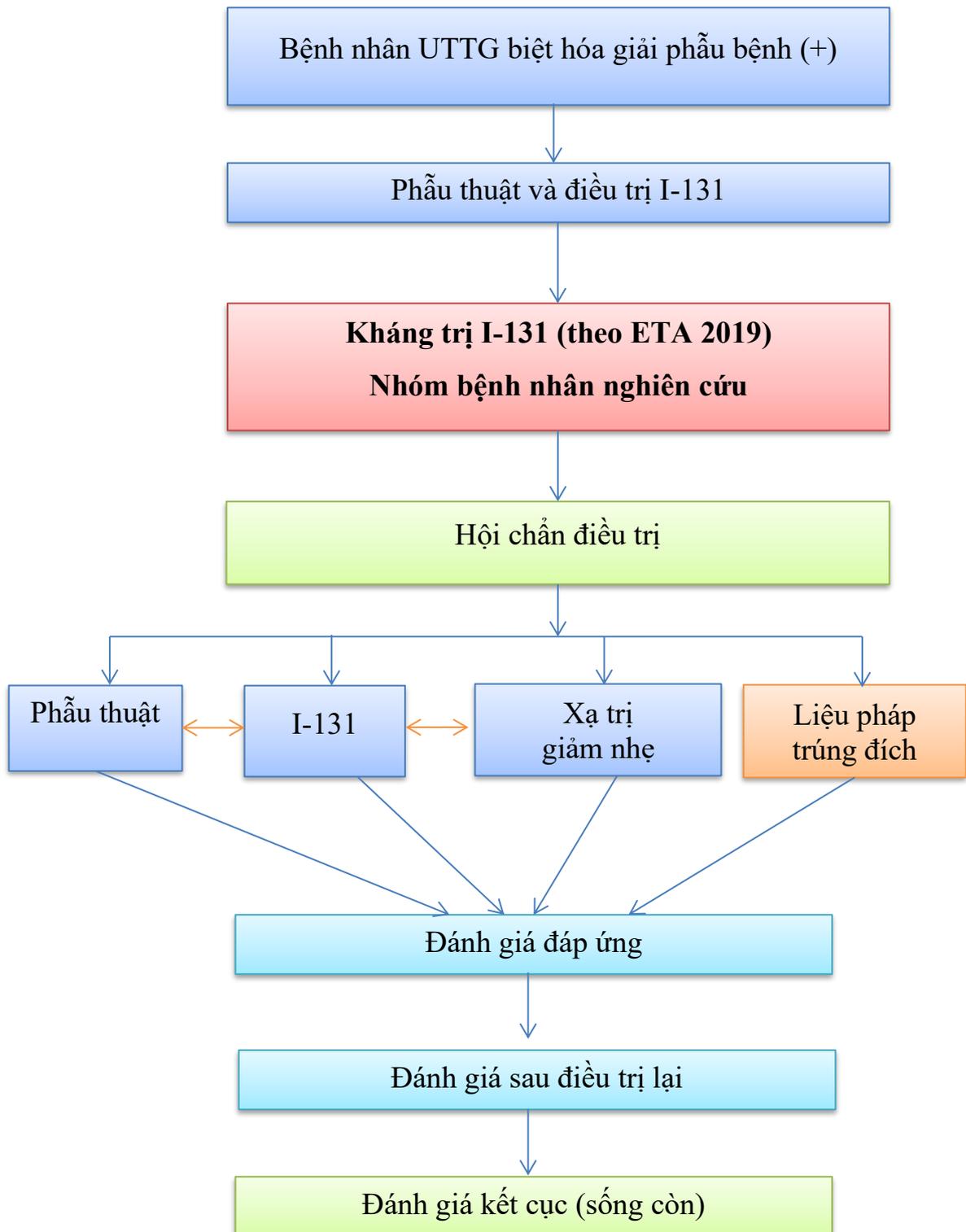
+ Thời gian sống thêm toàn bộ chung: mốc thời gian đánh giá từ 60 tháng, 120 tháng và >120 tháng.

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị

+ Thời gian sống thêm sau kháng trị: là khoảng thời gian tính từ thời điểm kháng trị (chẩn đoán xác định theo ETA 2019) tới thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc thời điểm tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị: mốc thời gian đánh giá từ 36 tháng, 60 tháng và 120 tháng.

### 2.7.5. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

## 2.8. Xử lý thống kê

Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0:

- Số liệu định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%), kiểm định sự khác biệt thống kê bằng test Chi-square.

- Các biến định lượng:

(1) Nếu phân bố chuẩn trình bày TB  $\pm$  SD (T-test) với 2 biến; sử dụng phép kiểm one-way ANOVA test trên 2 biến

(2) Nếu phân bố không chuẩn: trình bày trung vị và khoảng tứ phân vị sử dụng phép kiểm Wilcoxon mann Whitney với 2 biến; và phép kiểm Krukall-Wallis trên 2 biến.

- Phân tích tương quan bằng phép kiểm Pearson hoặc Spearman với các khoảng mức độ tương quan như sau:  $< 0,3$  tương quan yếu;  $0,3 - < 0,5$  tương quan vừa;  $0,5 - < 0,7$  tương quan khá và  $\geq 0,7$  tương quan chặt.

- Sống thêm không bệnh tiến triển, sống thêm toàn bộ, tỷ lệ di căn xa được tính bằng phương pháp Kaplan-Meier.

- So sánh yếu tố ảnh hưởng bằng phép kiểm Log-rank và phân tích đa biến theo hồi qui Cox. Tỷ lệ nguy cơ tử vong (Hazard ratio: HR) của đối tượng nghiên cứu, được tính toán bằng cách so sánh xác suất xảy ra sự kiện giữa nhóm có yếu tố nguy cơ nhất định:

HR = 1: không có sự khác biệt về tỷ lệ rủi ro giữa hai nhóm.

HR > 1: Yếu tố nguy cơ sẽ có nguy cơ xảy ra sự kiện cao hơn,

HR < 1: nguy cơ thấp hơn.

So sánh các tỷ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương với  $p \leq 0,05$  được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

## 2.9. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

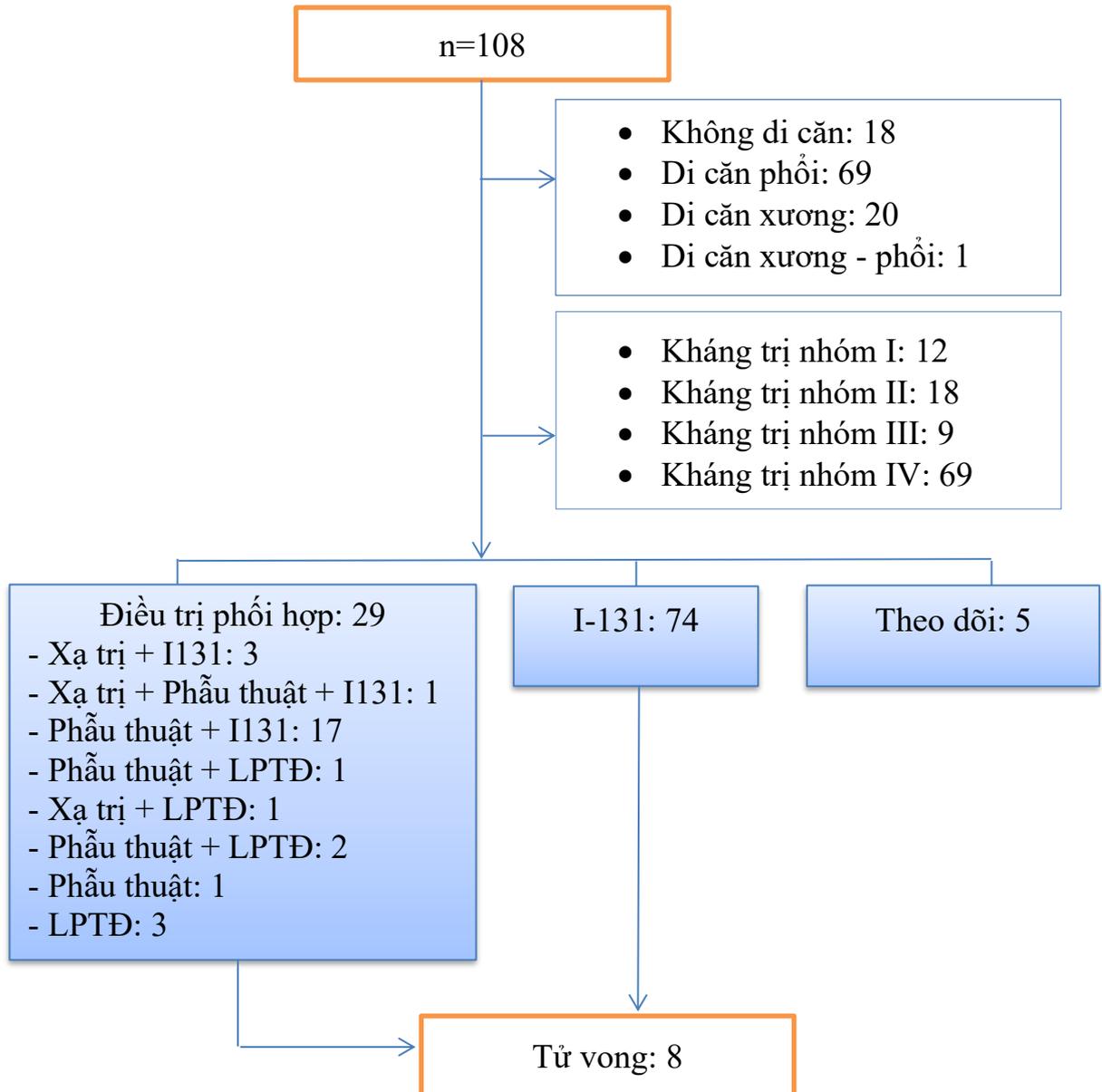
- Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng y đức nghiên cứu y sinh học tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

- Thông tin cá nhân cũng như tình trạng sức khỏe của bệnh nhân được bảo mật.

- Công trình nghiên cứu này chỉ có mục đích duy nhất là phục vụ cho khoa học, cung cấp những thông tin cho bác sĩ điều trị I-131 trong ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa, từ đó nhằm cải thiện vấn đề điều trị cũng như tiên lượng cho bệnh nhân.

### CHƯƠNG III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ năm 2020 – 2024 chúng tôi ghi nhận 108 trường được chẩn đoán ung thư tuyến giáp kháng trị I-131 thỏa tiêu chí chọn bệnh tại Bệnh viện Ung Bướu TPHCM được tóm tắt như sau:



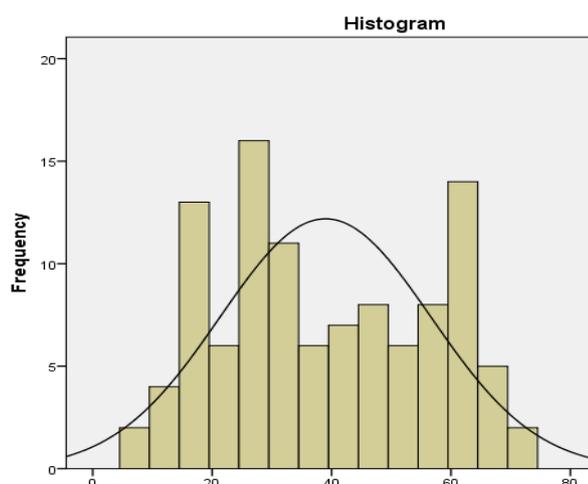
Sơ đồ 3.1. Tóm tắt kết quả nghiên cứu

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA KHÁNG TRỊ I-131

#### 3.1.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1.1 Đặc điểm tuổi, giới

Phân bố độ tuổi trong nghiên cứu là phân bố không chuẩn (phép kiểm Shapiro-Wilk với  $p < 0,001$ ).



**Biểu đồ 3.1. Phân bố độ tuổi trong nghiên cứu**

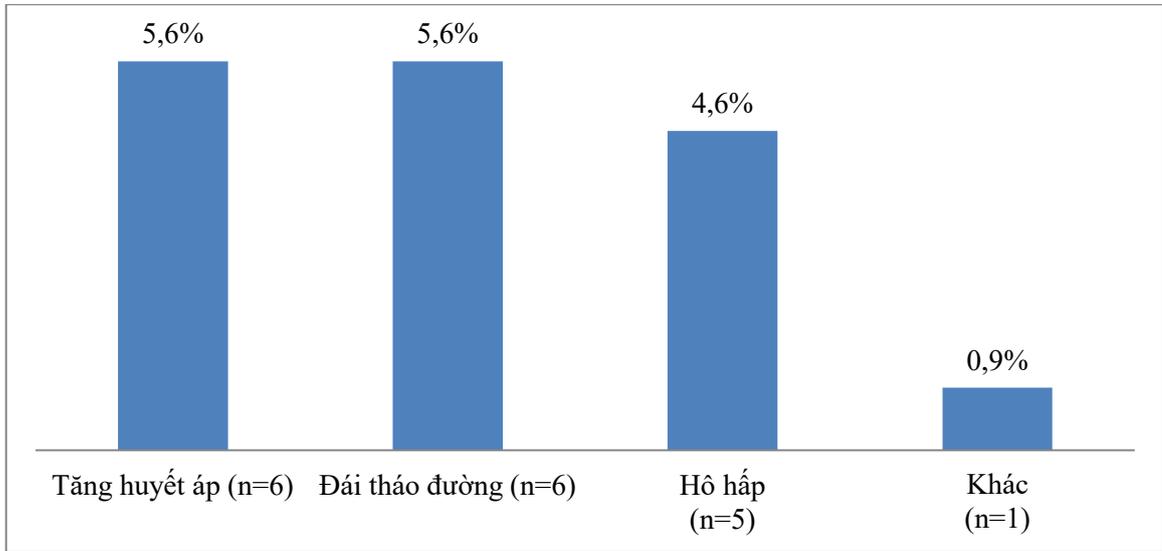
**Nhận xét:** Độ tuổi trung vị trong mẫu nghiên cứu là 35 (25 - 56) tuổi

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
<b>Tuổi phát hiện bệnh</b>		
< 55	79	73,1
≥ 55	29	26,9
<b>Giới tính</b>		
Nữ	69	63,9
Nam	39	36,1

**Nhận xét:** Độ tuổi phát hiện bệnh phần lớn dưới 55 tuổi chiếm 73,1%, và trên 55 tuổi là 26,9%. Nữ giới chiếm tỷ lệ 63,9% cao hơn so với nam giới 36,1%.

### 3.1.1.2 Đặc điểm tiền sử bệnh

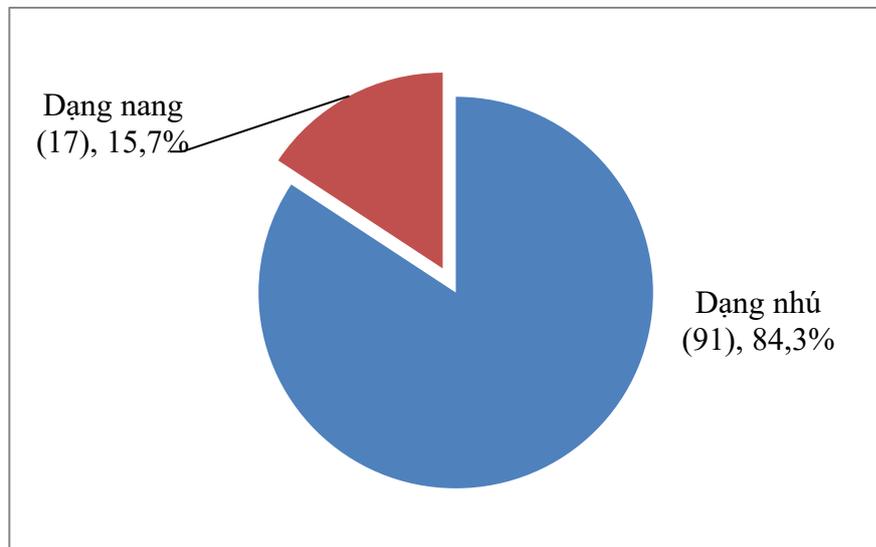


**Biểu đồ 3.2. Đặc điểm tiền sử bệnh**

**Nhận xét:** Tăng huyết áp và đái tháo đường cùng chiếm tỷ lệ 5,6%, bệnh lý hô hấp 4,6%.

### 3.1.2 Đặc điểm lâm sàng

#### 3.1.2.1 Đặc điểm giải phẫu bệnh



**Biểu đồ 3.3: Đặc điểm giải phẫu bệnh**

**Nhận xét:** Đặc điểm giải phẫu bệnh hầu hết mẫu nghiên cứu là ung thư tuyến giáp biệt hóa dạng nhú chiếm 84,3%, dạng nang chiếm 15,7%.

### 3.1.2.2 Phân loại giai đoạn bệnh

**Bảng 3.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh**

Giai đoạn bệnh	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn I	15	13,9
Giai đoạn II < 55 tuổi	64	59,3
Giai đoạn II ≥ 55 tuổi	2	1,9
Giai đoạn III	2	1,9
Giai đoạn IVa	1	0,9
Giai đoạn IVb	24	22,2

**Nhận xét:** Người bệnh < 55 tuổi chủ yếu ở giai đoạn II (59,3%) và giai đoạn I (13,9%). Người bệnh trên 55 tuổi có ở cả giai đoạn II – IVb nhưng chủ yếu ở giai đoạn IVb chiếm tỷ lệ 22,2%.

### 3.1.2.3 Đặc điểm lâm sàng bướu

**Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng chung của bướu**

Đặc điểm	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
<b>Số lượng bướu</b>		
Một bướu	72	66,7
Nhiều bướu	36	33,3
<b>Kích thước bướu</b>		
< 4 cm	69	63,9
≥ 4 cm	39	36,1
<b>Xâm lấn của bướu</b>		
Không xâm lấn	30	27,8
Xâm lấn vỏ bao	32	29,6
Xâm lấn vỏ bao và xung quanh	46	42,6
<b>Vị trí bướu</b>		
Một thùy	77	71,3
Hai thùy	31	28,7

**Nhận xét:** Hầu hết người bệnh phát hiện một bướu chiếm 66,7%. Kích thước bướu nhỏ < 4 cm chiếm 63,9% (trung vị: 3 (2,5 - 4) cm).

Dạng xâm lấn trong đó 27,8% không xâm lấn. Tình trạng xâm lấn chiếm tỷ lệ 77,2% trong đó 29,6% chỉ xâm lấn vỏ bao, 42,6% xâm lấn vỏ bao và xung quanh. Vị trí bướu hầu hết ở 1 thùy 71,3% và 2 thùy chiếm 28,7%.

### 3.1.2.4 Đặc điểm hạch di căn

**Bảng 3.4. Đặc điểm hạch di căn**

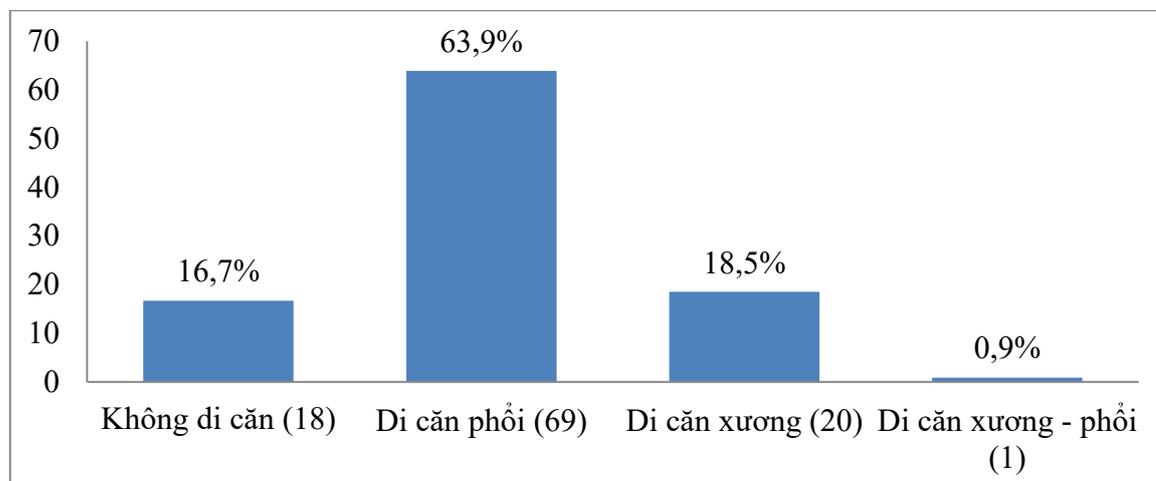
Đặc điểm	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
<b>Di căn hạch</b>		
Không di căn	33	30,5
Di căn hạch	75	69,5
Một bên cổ	46	42,6
Hai bên cổ	29	26,9
<b>Số lượng hạch (n=75)</b>		
< 5 hạch	13	17,3
≥ 5 hạch	62	82,7
<b>Xâm lấn hạch (n=75)</b>		
Không xâm lấn	37	49,3
Vỏ bao	23	30,7
Vỏ bao và xung quanh	15	20,0

**Nhận xét:** 69,5% người bệnh có di căn hạch chủ yếu là di căn hạch một bên cổ chiếm 42,6% và di căn hai bên cổ là 26,9%.

Số hạch di căn trung vị ở mức 11 (6 - 15) hạch chủ yếu từ 5 hạch di căn chiếm 82,7%.

Dạng xâm lấn hạch, chủ yếu hạch không xâm lấn chiếm 49,3%. Xâm lấn vỏ bao chiếm 30,7%, xâm lấn vỏ bao và xung quanh chiếm 20%.

### 3.1.2.5 Đặc điểm dạng di căn xa



**Biểu đồ 3.4. Đặc điểm dạng di căn xa**

**Nhận xét:** Ghi nhận 16,7% không di căn, phần lớn có di căn phổi chiếm 63,9% và di căn xương 18,5%. Một trường hợp di căn phổi và xương.

### 3.1.2.6 Phân bố đặc điểm lâm sàng theo dạng di căn

**Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng theo dạng di căn**

Đặc điểm	Di căn		Không di căn		p
	n=90	Tỷ lệ (%)	n=18	Tỷ lệ (%)	
<b>Giải phẫu bệnh</b>					
Dạng nhú	65	81,3	15	18,7	0,326
Dạng nang	25	89,3	3	10,7	
<b>Kích thước bướu</b>					
< 4 cm	59	85,5	10	14,5	0,420
≥ 4 cm	31	79,5	8	20,5	
<b>Dạng xâm lấn</b>					
Không xâm lấn	28	93,3	2	6,7	0,084
Xâm lấn vỏ bao	26	81,3	6	18,7	
Xâm lấn xung quanh	36	78,3	10	21,7	
<b>Di căn hạch</b>					
Không	30	90,9	3	9,1	0,161
Có	60	80,0	15	20,0	

*Kiểm định Pearson chi-Square*

**Nhận xét:** Không ghi nhận mối liên quan giữa dạng giải phẫu bệnh, kích thước bướu, dạng xâm lấn, di căn hạch và đặc điểm di căn ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.3 Đặc điểm cận lâm sàng

**Bảng 3.6. Đặc điểm cận lâm sàng**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Số lượng (n=108)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Xquang ngực</b>		
Không bướu	97	89,8
Có bướu phổi	11	10,2
<b>Siêu âm</b>		
Không bướu	96	88,9
Có bướu/ mô giáp còn lại	12	11,1
<b>Tổn thương trên xạ hình</b>		
Âm tính	3	2,8
Dương tính cổ	39	36,1
Dương tính cổ + phổi	35	32,4
Dương tính cổ + Xương	13	12,1
Dương tính phổi	14	12,9
Dương tính xương	3	2,8
Dương tính phổi và xương	1	0,9
<b>Tg huyết thanh (ng/mL)</b>		
< 10	0	0
≥10	108	100
Trung vị: 332,6 (85,6 - 500)		
<b>Anti Tg huyết thanh (UI/ml)</b>		
< 115	92	85,2
≥ 115	16	14,8
Trung vị: 26,4 (13,1 - 61,2)		

**Nhận xét:** Đặc điểm cận lâm sàng, Xquang ngực ban đầu 10,2% có bướu và 11,1% siêu âm thấy bướu và/hoặc mô giáp còn lại. Tổn thương trên xạ hình trước kháng trị chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp âm tính với I-131. Phần lớn dương tính ở vùng cổ chiếm 36,1%, dương tính vùng cổ phổi chiếm 32,4% và dương tính tại vùng cổ xương là 12,1%. Trường hợp không dương tính tại vùng cổ nhưng được ghi nhận dương tính tại vị trí di căn như phổi (12,9%), xương (2,8%), một trường hợp di căn phổi xương có kết quả xạ hình

ban đầu dương tính cả vùng xương và phổi. Xét nghiệm hóa sinh miễn dịch ban đầu, cho thấy 100% người bệnh có Tg huyết thanh >10 ng/mL (332,6 (85,6 - 500)), chỉ số Anti Tg  $\geq$  115 UI/mL 14,8% (trung vị: 26,4 (13,1 - 61,2))

**Bảng 3.7. Chỉ số Tg và Tg Ab huyết thanh theo nhóm di căn**

Đặc điểm	Di căn		Không di căn		p
	n=90	Tỷ lệ (%)	n=18	Tỷ lệ (%)	
Tg (ng/mL)	374,1 $\pm$ 278,1		225,8 $\pm$ 254,1		<b>0,039*</b>
Anti Tg (UI/ml)	139,9 $\pm$ 460,6		63,2 $\pm$ 146,7		0,487
< 115	75	81,5	17	18,5	0,226
$\geq$ 115	15	93,8	1	6,2	

\* Kiểm định ANOVA test      p: Kiểm định Pearson chi-Square

**Nhận xét:** Chỉ số Tg huyết thanh ở bệnh nhân có di căn cao hơn gần gấp đôi so với bệnh nhân không di căn (p = 0,039). Tuy nhiên không khác biệt về chỉ số Anti Tg ở cả nhóm di căn và không di căn.

### 3.1.4 Điều trị phẫu thuật trước kháng trị

**Bảng 3.8. Điều trị phẫu thuật trước kháng trị**

Phẫu thuật	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ(%)
<b>Phẫu thuật</b>		
Cắt giáp toàn phần	95	87,9
Gần toàn phần	13	12,1
<b>Nạo hạch</b>		
Không nạo hạch	36	33,3
Nhóm 2,3,4 một bên	6	5,6
Nhóm 2,3,4 hai bên	4	3,7
Nhóm 6 và 2,3,4 một bên	11	10,2
Nhóm 6 và 2,3,4 hai bên	27	25,0
Nhóm 6	24	22,2

**Nhận xét:** Phẫu thuật giáp trước kháng trị chủ yếu người bệnh được cắt giáp hoàn toàn chiếm 87,9% và gần toàn phần là 12,1%. Hầu hết người bệnh được nạo hạch cổ trong phẫu thuật chiếm 66,7% có 33,3% không nạo hạch trong lần phẫu thuật đầu.

### 3.1.5 Điều trị I-131 trước kháng trị

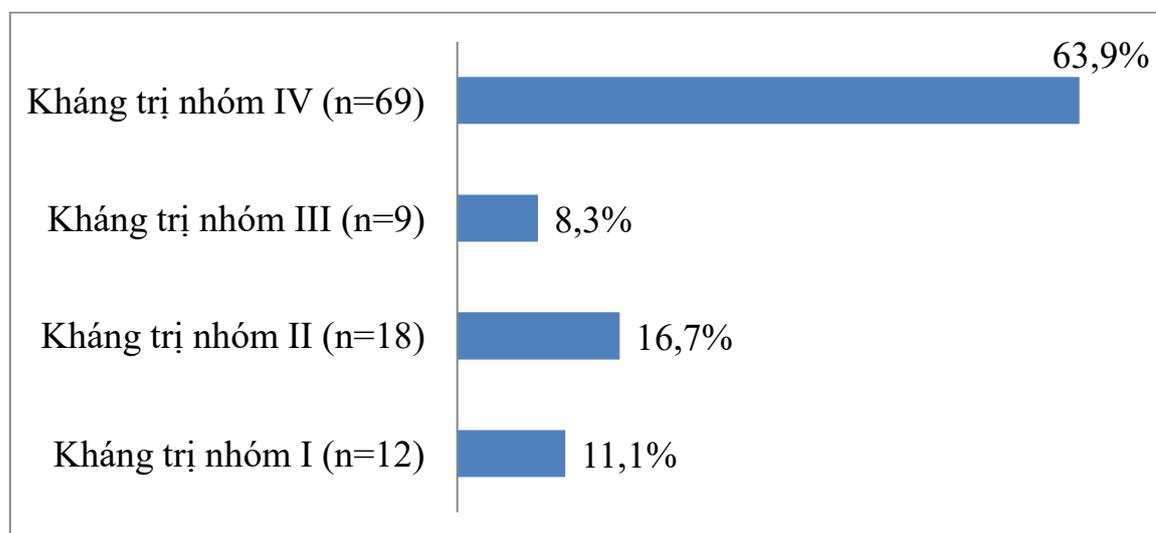
**Bảng 3.9. Đặc điểm điều trị I-131**

Đặc điểm	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
<b>Lần điều trị I-131 trước kháng trị</b>		
< 3 lần	43	39,8
≥ 3 lần	65	60,2
Trung vị: 3 (2 - 4) lần		
<b>Tổng liều I-131 trước kháng trị</b>		
< 600 mCi	22	20,4
≥ 600 mCi	86	79,6
Trung bình: 583,1 ± 154,6 (130 - 750) mCi		

**Nhận xét:** Đặc điểm điều trị I-131, lần điều trị I-131 trước kháng trị trung vị từ 3 (2-4) lần chủ yếu từ 3 lần chiếm 60,2%. Tổng liều trước kháng trị trung bình từ 583,1 ± 154,6 trong đó 79,6% đã sử dụng từ liều ≥ 600 mCi.

## 3.2. ĐẶC ĐIỂM KHÁNG TRỊ I-131 VÀ ĐIỀU TRỊ SAU KHÁNG TRỊ

### 3.2.1 Tỷ lệ các nhóm kháng trị



**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ các nhóm kháng trị**

**Nhận xét:** Tỷ lệ kháng trị chủ yếu người bệnh được xác định là kháng trị nhóm IV theo ETA 2019 chiếm 63,9%. Kháng trị nhóm I là 11,1%, kháng trị nhóm II là 16,7% và kháng trị nhóm III là 8,3%.

### 3.2.2 Phân loại giải phẫu bệnh theo nhóm kháng trị

**Bảng 3.10. Đặc điểm lâm sàng theo nhóm kháng trị**

Đặc điểm	Kháng trị nhóm I-II-III		Kháng trị nhóm IV		p
	n=39	Tỷ lệ (%)	n=69	Tỷ lệ (%)	
<b>Giải phẫu bệnh</b>					
Dạng nhú	36	39,6	55	60,4	0,084
Dạng nang	3	17,6	14	82,4	
<b>Giai đoạn bệnh</b>					
GĐ I	9	60,0	6	40,0	0,010
GĐ II < 55 tuổi	17	26,6	47	73,4	
GĐ II ≥ 55 tuổi	2	100	0	0	
GĐ III	2	100	0	0	
GĐ IVa	1	100	0	0	
GĐ IVb	8	33,3	16	66,7	
<b>Kích thước bướu</b>					
< 4 cm	21	30,4	48	69,6	0,104
≥ 4 cm	18	46,2	21	53,8	
<b>Trung bình</b>	<b>4,1 ± 2,8</b>		<b>3,2 ± 1,5</b>		
<b>Xâm lấn vỏ bao bướu</b>					
Không	7	23,3	23	76,7	0,086
Có	32	41,1	46	58,9	
<b>Xâm lấn xung quanh</b>					
Không	20	32,3	42	67,7	0,333
Có	19	41,3	27	58,7	

*Phép kiểm Pearson Chi-Square*

**Nhận xét:** Không khác biệt về dạng giải phẫu bệnh giữa dạng nhú và dạng nang so với nhóm kháng trị.

Kháng trị nhóm IV chủ yếu ở người bệnh giai đoạn I-II dưới 55 tuổi và giai đoạn IVb. Kháng trị nhóm 1-2-3 được phân bố ở hầu hết các giai đoạn I đến IVb. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kích thước bướu ở nhóm kháng trị I-II-III có kích thước trung bình  $4,1 \pm 2,8$  cm lớn hơn so với nhóm kháng trị nhóm IV là  $3,2 \pm 1,5$  cm. Tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Không tìm thấy mối liên quan giữa dạng xâm lấn bướu và nhóm kháng trị.

**Bảng 3.11. Đặc điểm di căn hạch theo nhóm kháng trị**

Đặc điểm	Kháng trị nhóm I-II-III		Kháng trị nhóm IV		p
	n=39	Tỷ lệ (%)	n=69	Tỷ lệ (%)	
<b>Di căn hạch</b>					
Không	8	24,2	25	75,8	0,088
Có	31	41,3	44	58,7	
<b>Vị trí hạch (n=75)</b>					
Một bên cổ	20	43,5	26	56,5	0,635
Hai bên cổ	11	37,9	18	62,1	
<b>Xâm lấn hạch (n=75)</b>					
Không	23	44,2	29	55,8	0,444
Xâm lấn vỏ bao	8	34,8	15	65,2	

*Phép kiểm Pearson Chi-Square*

**Nhận xét:** Tỷ lệ di căn hạch ở nhóm kháng trị I - II - III cao hơn không di căn hạch. Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Không ghi nhận đặc điểm hạch di căn như số lượng hạch di căn, vị trí hạch, xâm lấn hạch và nhóm khác trị.

### 3.2.3 Đặc điểm cận lâm sàng thời điểm kháng trị

**Bảng 3.12. Đặc điểm cận lâm sàng thời điểm kháng trị**

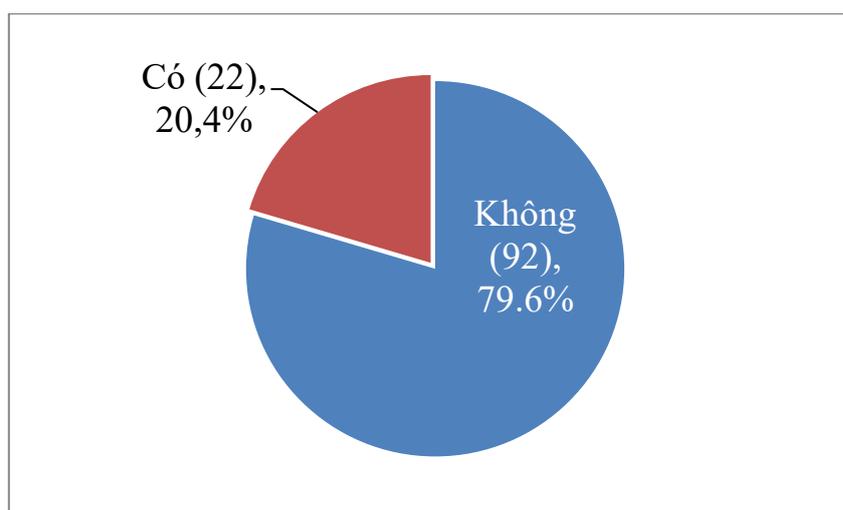
<b>Đặc điểm</b>	<b>Số lượng (n=108)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Tổn thương trên xạ hình</b>		
Âm tính	18	16,7
Dương tính cổ	10	9,3
Dương tính cổ + phổi	14	12,9
Dương tính cổ + Xương	6	5,6
Dương tính phổi	46	42,6
Dương tính xương	14	12,9
<b>Tg huyết thanh (ng/mL)</b>		
< 1	2	1,9
≤ 1 Tg < 10	16	14,8
≥10	90	83,3
<b>Anti Tg huyết thanh (UI/ml)</b>		
< 115	98	90,7
≥ 115	10	9,3
<b>CT Scan (n = 37)</b>		
Âm tính	10	27
Có bướu (cổ và/hoặc phổi)	27	73
<b>PET CT (n=4)</b>		
Âm tính	1	25
Dương tính cổ + vị trí khác	3	75

**Nhận xét:** Tổn thương trên xạ hình, trong đó 16,7% âm tính sau kháng trị, hầu hết dương tính vị trí kháng trị như dương tính phổi 42,6%, xương là 12,9%. Dương tính tại cổ và vị trí di căn trong đó tại cổ là 9,3%, cổ - phổi là

12,9% và cổ xương là 5,6%. Tg huyết thanh <10 ng/ml chiếm 16,7% và Anti Tg <115 UI/ml chiếm 90,7% tăng so với thời điểm trước kháng trị. CT scan có bướu chiếm 73% trong 37 trường hợp có chỉ định Ct scan, chỉ 4 trường hợp PET CT có 3 trường dương tính cổ.

### 3.2.4 Mô thức điều trị sau kháng trị I-131

#### 3.2.4.1 Phẫu thuật



**Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ phẫu thuật**

**Nhận xét:** Tỷ lệ phẫu thuật sau kháng trị chiếm tỷ lệ 20,4% chủ yếu là phẫu thuật nạo hạch và cắt khối tái phát tại chỗ.

**Bảng 3.13. Tỷ lệ phẫu thuật theo nhóm kháng trị**

Phẫu thuật	Kháng trị nhóm I-II-III		Kháng trị nhóm IV		p
	n=39	Tỷ lệ (%)	n=69	Tỷ lệ (%)	
Không	19	22,1	67	77,9	<b>&lt;0,001</b>
Có	20	90,9	2	9,1	
<b>Tổng số</b>	<b>39</b>	<b>36,1</b>	<b>69</b>	<b>63,9</b>	

*p: Phép kiểm Pearson Chi-Square*

**Nhận xét:** Kết quả cho thấy phẫu thuật ở nhóm kháng trị nhóm I-II - III cao hơn có ý nghĩa so với kháng trị nhóm IV.

**Bảng 3.14. Tỷ lệ phẫu thuật so sánh đặc điểm lâm sàng**

Lâm sàng	Phẫu thuật				p
	Có		Không		
	n=22	Tỷ lệ (%)	n=86	Tỷ lệ (%)	
<b>Tuổi</b>					
< 55	14	17,7	65	82,3	0,259
≥ 55	8	27,6	21	72,4	
<b>Giới tính</b>					
Nữ	14	20,3	55	79,7	0,978
Nam	8	20,5	31	79,5	
<b>Giải phẫu bệnh</b>					
Dạng nhú	14	17,5	66	82,5	0,211
Dạng nang	8	28,6	20	71,4	
<b>Số lượng bướu</b>					
Một bướu	5	13,9	31	86,1	0,237
Nhiều bướu	17	23,6	55	76,4	
<b>Xâm lấn của bướu</b>					
Không xâm lấn	5	16,7	25	83,3	
Xâm lấn vỏ bao	5	15,6	27	84,4	0,553
Xâm lấn xung quanh	12	26,1	34	73,9	0,204
<b>Vị trí bướu</b>					
Một thùy	17	22,1	60	77,9	0,457
Hai thùy	5	16,1	26	83,9	
<b>Di căn hạch</b>					
Không	2	6,1	31	93,9	
Có	20	26,7	55	73,3	<b>0,014</b>
<b>Tiếp tục điều trị I-131</b>					
Không	17	17,9	78	82,1	
Có	5	38,5	8	61,5	0,084

*Phép kiểm Pearson Chi-Square*

**Nhận xét:** Yếu tố duy nhất có liên quan có ý nghĩa thống kê với việc phẫu thuật sau kháng trị I-131 là tình trạng di căn hạch cổ ( $p = 0,014$ ), chủ yếu là nạo hạch cổ.

Các yếu tố như tuổi, giới, loại mô bệnh học, số lượng và vị trí bướu, mức độ xâm lấn, và điều trị tiếp tục I-131 chưa chứng minh được mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

Tuy nhiên, một số yếu tố như điều trị tiếp tục I-131 ( $p = 0,084$ ) và xâm lấn mô xung quanh ( $p = 0,204$ ) có xu hướng liên quan đến việc phẫu thuật, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.4.2 Điều trị I-131 sau kháng trị

**Bảng 3.15. Điều trị I-131 sau kháng trị và tổng liều**

I-131	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
<b>I-131 sau kháng trị</b>		
Không	13	12,1
Có	95	87,9
Lần I-131 sau kháng trị: 4 (3 - 5)		
Liều I-131 sau kháng trị: 400 (150 - 600)		
<b>Tổng liều I-131</b>		
Tổng lần điều trị I-131: Trung vị 7 (6 - 8) lần		
Tổng liều điều trị: Trung vị 1000 (750 - 1250) mCi		

**Nhận xét:**

Người bệnh tiếp tục được điều trị I-131 sau kháng trị chiếm 87,9%, người bệnh tiếp tục từ 4 (3 - 5) lần với liều trung vị từ 400 (150 - 600) mCi.

Tổng lần I-131 trung vị 7 (6 - 8) lần, trung vị 1000 (750 - 1250) mCi.

**Bảng 3.16: Đặc điểm bệnh nhân tiếp tục điều trị I-131 sau kháng trị**

Lâm sàng	Điều trị I-131				p
	Có		Không		
	n=95	Tỷ lệ (%)	n=13	Tỷ lệ (%)	
<b>Tuổi</b>					
< 55	72	91,1	7	8,9	0,094
≥ 55	23	79,3	6	20,7	
<b>Giới tính</b>					
Nam	35	89,7	4	10,3	0,669
Nữ	60	86,9	9	13,1	
<b>Giải phẫu bệnh</b>					
Dạng nhú	79	86,8	12	13,2	0,396
Dạng nang	16	94,1	1	5,9	
<b>Dạng di căn</b>					
Tại chỗ	15	83,3	3	16,7	0,035
Di căn phổi	61	88,4	8	11,6	
Di căn xương	19	95	1	5	
Xương - phổi	0	0	1	100	
<b>Số lượng bướu</b>					
Một bướu	32	88,9	4	11,1	0,834
Nhiều bướu	63	87,5	9	12,5	
<b>Xâm lấn của bướu</b>					
Không xâm lấn	26	86,7	4	13,3	0,631
Xâm lấn vỏ bao	27	84,4	5	15,6	
Xâm lấn xung quanh	42	91,3	4	8,7	
<b>Vị trí bướu</b>					
Một thùy	69	89,6	8	10,4	0,407
Hai thùy	26	83,9	5	16,1	
<b>Di căn hạch</b>					
Không	29	87,9	4	12,1	0,986
Có	66	88	9	12	

Phép kiểm Pearson Chi-Square

**Nhận xét:** Yếu tố duy nhất có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến việc tiếp tục điều trị I-131 sau kháng trị là dạng di căn ( $p = 0,035$ ) trong đó bệnh nhân có di căn xương hoặc phổi đơn thuần có xu hướng tiếp tục điều trị cao hơn.

Một số yếu tố có xu hướng liên quan nhưng chưa đạt ngưỡng thống kê, như độ tuổi. Các yếu tố khác như giới, mô bệnh học, số lượng bướu, xâm lấn, vị trí và di căn hạch không liên quan có ý nghĩa với quyết định tiếp tục điều trị.

### 3.2.4.3 Mô thức điều trị khác

**Bảng 3.17. Đặc điểm mô thức điều trị**

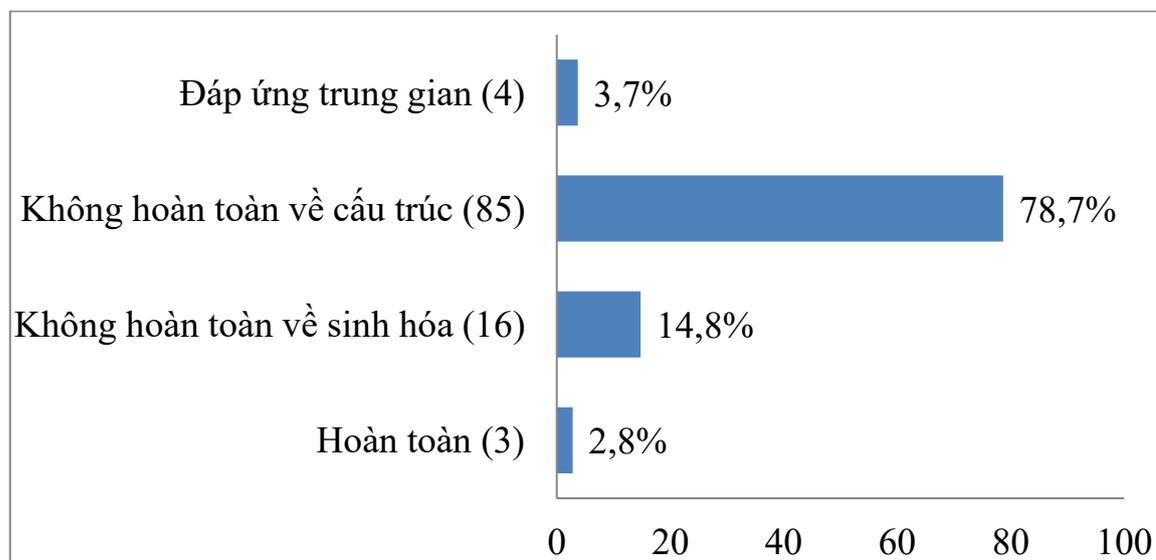
Mô thức điều trị	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
<b>Liệu pháp hocmon thay thế</b>		
Không	0	0
Có	108	100
<b>Xạ trị ngoài gia tốc</b>		
Không	103	95,4
Có	5	4,6
<b>Liệu pháp trúng đích</b>		
Không	101	93,5
Có	7	6,5
<b>Thuốc chống hủy xương</b>		
Không	98	90,7
Có	10	9,3

**Nhận xét:** tất cả người bệnh được sử dụng kết hợp liệu pháp hocmon thay thay thế. Xạ trị giảm nhẹ chiếm 4,6% (2 trường hợp xạ trị tại xương di

căn và 3 trường hợp xạ trị tại cổ). Liệu pháp trúng đích chiếm 6,5%. Sử dụng thuốc chống hủy xương chiếm 9,3%.

### 3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

#### 3.3.1 Tỷ lệ đáp ứng điều trị



**Biểu đồ 3.7. Phân nhóm đáp ứng điều trị**

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị có 3 trường hợp đáp ứng hoàn toàn với I-131 chiếm 2,8%. Chủ yếu là đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc chiếm 78,7% và không hoàn toàn về sinh hóa 14,8%.

**Bảng 3.18. Phân nhóm đáp ứng điều trị theo nhóm kháng trị**

Đáp ứng điều trị	Kháng trị nhóm I-II-III		Kháng trị nhóm IV		p
	n=39	Tỷ lệ (%)	n=69	Tỷ lệ (%)	
	Hoàn toàn	1	33,3	2	
Không hoàn toàn về sinh hóa	10	62,5	6	37,5	
Không hoàn toàn về cấu trúc	27	31,8	58	68,2	
Đáp ứng trung gian	1	25,0	3	75,0	

\* Phép kiểm Pearson Chi-Square

**Nhận xét:** Không tìm thấy khác biệt giữa mức độ đáp ứng và nhóm kháng trị

**Bảng 3.19. Phân nhóm đáp ứng điều trị theo nhóm giải phẫu bệnh**

Đáp ứng điều trị	Dạng nhú		Dạng nang		p
	n=91	Tỷ lệ (%)	n=17	Tỷ lệ (%)	
Hoàn toàn	3	100	0	0	0,030
Không hoàn toàn về sinh hóa	16	100	0	0	
Không hoàn toàn về cấu trúc	68	80	17	20	
Đáp ứng trung gian	4	100	0	0	

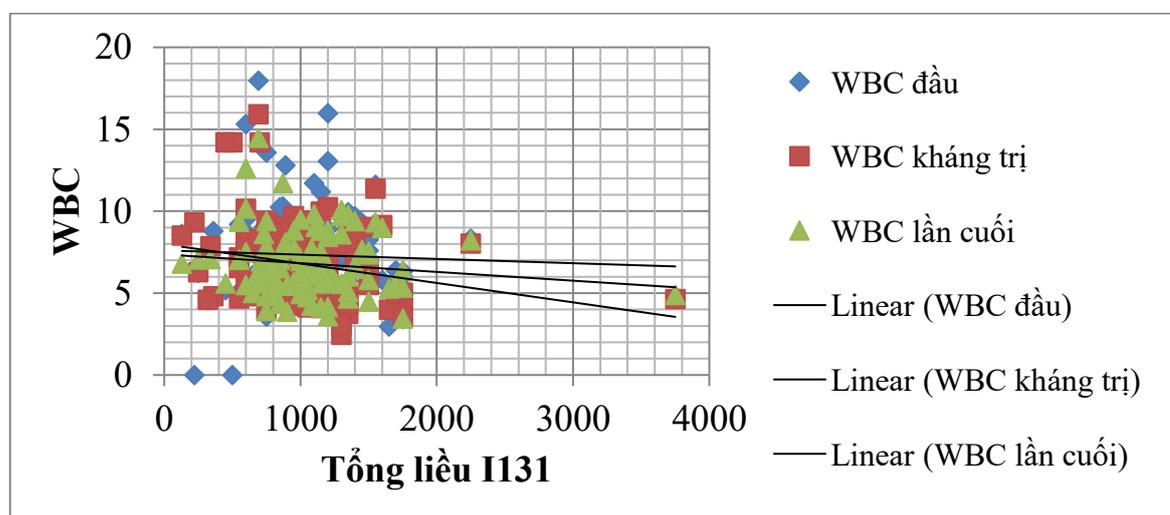
\* *Phép kiểm Likelihood Ratio*

**Nhận xét:** Tất cả các trường hợp đáp ứng hoàn toàn, không hoàn toàn về sinh hóa và đáp ứng trung gian đều xảy ra ở nhóm dạng nhú. Dạng nang đều nằm trong nhóm đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (20% trong nhóm này). Khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

### 3.3.2. Tác dụng phụ

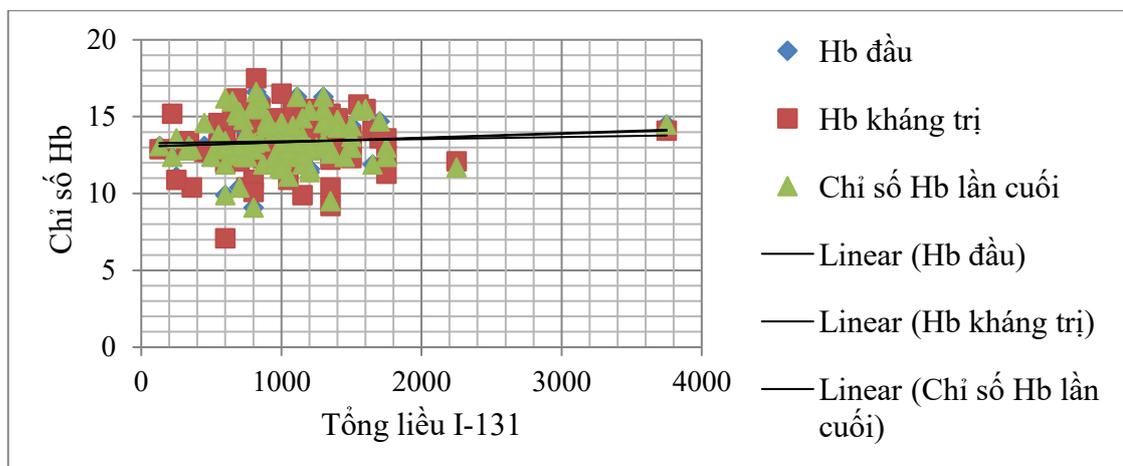
#### 3.3.2.1. Thay đổi chỉ số huyết học liên quan đến điều trị I-131

##### ➤ *Chỉ số WBC*

**Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa WBC và tổng liều điều trị I-131**

**Nhận xét:** Phân tích tương quan Pearson chúng tôi ghi nhận chỉ số tương quan ( $r = 0,025$ ) mức độ tương quan yếu giữa chỉ số WBC và tổng liều điều trị I-131. Từ kết quả cho thấy I-131 ảnh hưởng yếu đến chỉ số bạch cầu.

### ➤ *Chỉ số Hb*



**Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa tình trạng thiếu máu và tổng liều I-131**

**Nhận xét:** Phân tích tương quan Pearson chúng tôi ghi nhận chỉ số tương quan  $r = 0,262$  ( $p < 0,01$ ) mức độ tương quan yếu giữa tình trạng thiếu máu và tổng liều điều trị I-131. Từ kết quả cho thấy I-131 không làm tăng nguy cơ thiếu máu ở người bệnh.

#### 3.3.2.2 Tác dụng phụ dài hạn do I-131

Chưa ghi nhận các tác dụng phụ dài hạn như xuất hiện ung thư thứ phát (đặc biệt ung thư trên hệ tạo huyết), xơ phổi, khô miệng nghiêm trọng.

#### 3.3.2.3. Tác dụng phụ khác

**Bảng 3.20. Tác dụng phụ khác**

Mô thức điều trị	Số lượng (n=108)	Tỷ lệ (%)
<b>Tác dụng phụ xạ trị (n=5)</b>		
Không	5	100
<b>Liệu pháp trúng đích (n=7)</b>		
Không	2	28,6
Có	5	71,4

**Nhận xét:** Không có trường hợp biến chứng sau xạ trị, liệu pháp trúng đích có biến chứng chủ yếu là hội chứng bàn tay (2 trường hợp), mệt mỏi (2 trường hợp) và 1 biến chứng khác.

### 3.3.3 Các yếu tố liên quan đến nguy cơ tiến triển của bệnh

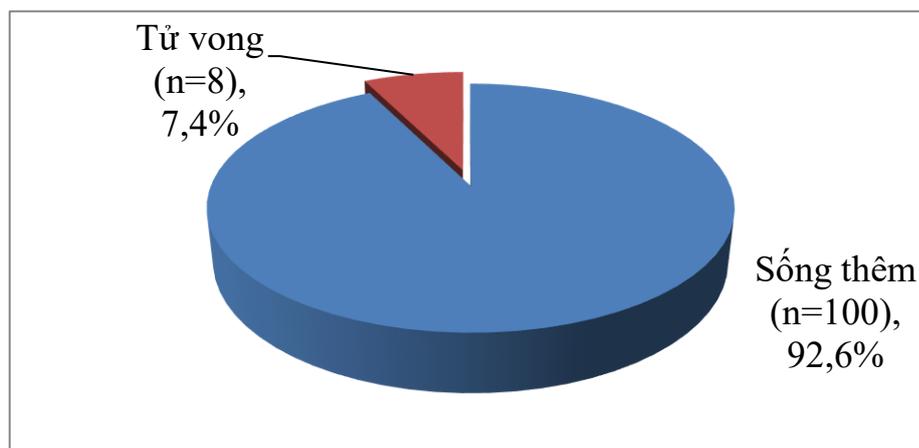
**Bảng 3.21. Các yếu tố liên quan đến bệnh tiến triển**

Yếu tố tiên lượng	Tiến triển n=20 (18,5%)	Hồi quy Cox đa biến	
		HR (KTC 95%)	p
<b>Tuổi</b>			
< 55 tuổi	10 (12,7)	1	
≥ 55 tuổi	10 (34,5)	4,1 (1,5 - 11,1)	<b>0,007</b>
<b>Giới tính</b>			
Nữ	12 (17,4)	1	
Nam	8 (20,5)	1,4 (0,5 - 3,5)	0,535
<b>Giải phẫu bệnh</b>			
Dạng nhú	11 (13,7)	1	
Dạng nang	9 (32,1)	3,4 (0,4 - 33,8)	0,889
<b>Dạng xâm lấn vỏ bao</b>			
Có	15 (19,2)	1	
Không	5 (16,7)	1,1 (0,3 - 4,1)	0,868
<b>Xâm lấn xung quanh</b>			
Có	9 (19,6)	1	
Không	11 (17,7)	1,1 (0,3 - 3,4)	0,916
<b>Di căn hạch</b>			
Không	5 (21,7)	1	
Có	15 (17,6)	1,1 (0,5 - 5,9)	0,452

*p: Hồi quy Cox Regression*

**Nhận xét:** Qua phân chúng tôi ghi nhận bệnh nhân ≥ 55 tuổi có liên quan đến nguy cơ bệnh tiến triển so với bệnh nhân <55 tuổi (HR=4,1; KTC95% 1,5 - 11,1). Không tìm thấy mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng khác và nguy cơ bệnh tiến triển.

### 3.3.4 Thời gian sống thêm toàn bộ chung



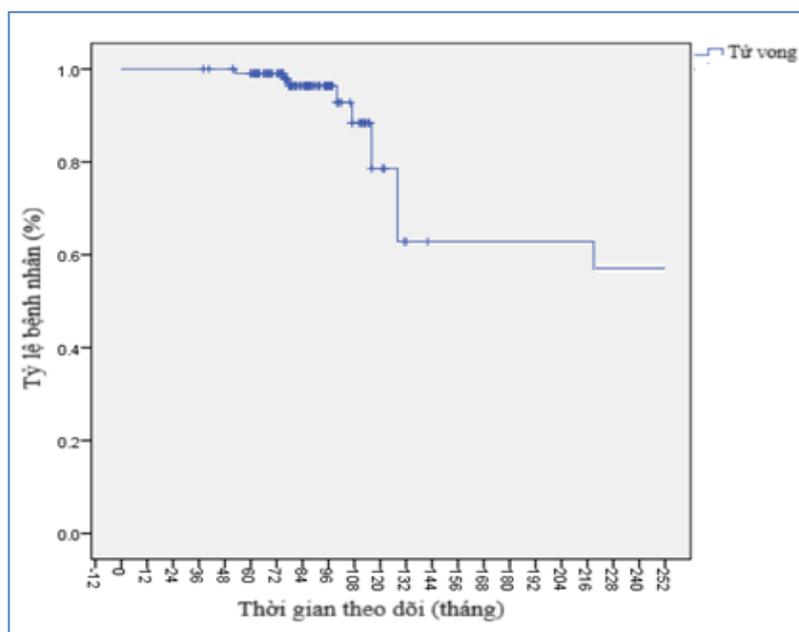
**Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ tử vong chung**

**Nhận xét:** Bệnh nhân còn sống trong thời gian theo dõi là 92,6% (KTC95%: 87,0 - 97,2). Sau thời gian theo dõi điều trị chúng tôi ghi nhận 8 trường hợp tử vong chiếm 7,4% (KTC95%: 2,8 - 13,0).

**Bảng 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ chung**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%)	Thời gian sống trung bình
36 tháng	0	100%	
60 tháng	1	99,1%	87,6 ± 23,7
96 tháng	2	97,3%	KTC95%: (83,3 - 91,9) Min: 38 Max: 218
120 tháng	3	94,5%	Trung vị: 85 (73 - 97)
220 tháng	2	92,6%	

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm tích lũy sau 60 tháng (5 năm) là 99,1%, sau 120 tháng (10 năm) là 94,5%, một số trường hợp theo dõi trên 10 năm tỷ lệ sống thêm tích lũy là 92,6%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ chung 85 tháng (73 - 97).



**Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ chung**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $87,6 \pm 23,7$  tháng (KTC95%: 83,3 - 91,9) thời gian sống ngắn nhất là 54 tháng và lớn nhất 218 tháng.

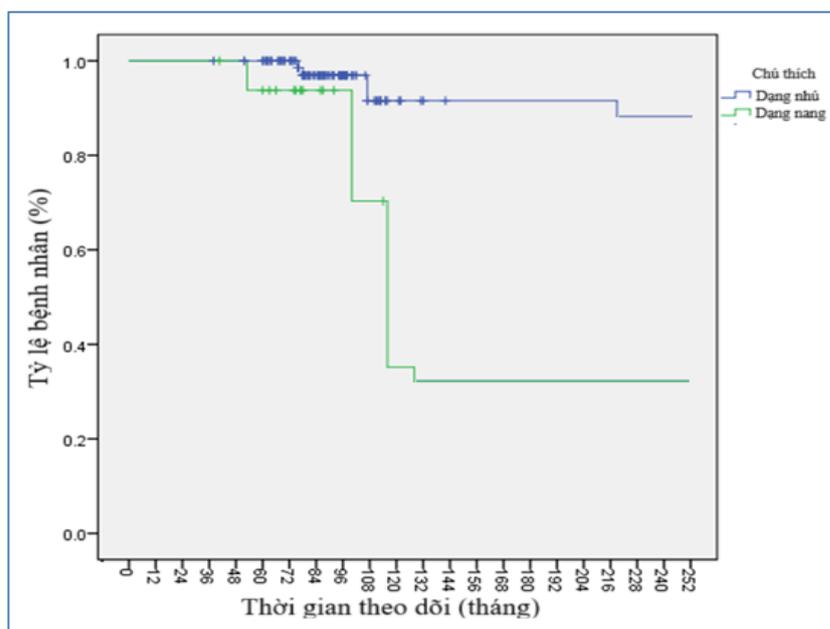
### 3.3.4.1 Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo dạng giải phẫu bệnh

**Bảng 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo dạng giải phẫu bệnh**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Trung vị (tháng)	Thời gian sống thêm (tháng)			p*
			60	120	>120	
Dạng nhú	4	86 (75 - 100)	100%	97,8%	95,6%	<b>0,003</b>
Dạng nang	4	77 (66 - 92)	94,1%	94,1%	74,8%	

\* phép kiểm Log-Rank

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm tích lũy thời gian hơn 120 tháng của ung thư tuyến giáp dạng nhú là 95,6% so với dạng nang là 74,8%.



**Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo giải phẫu bệnh**

**Nhận xét:** Ung thư tuyến giáp biệt hóa dạng dạng nhú có thời gian sống thêm tốt hơn dạng nang. Khác biệt có ý nghĩa thống kê (Phép kiểm Log Rank  $<0,05$ ).

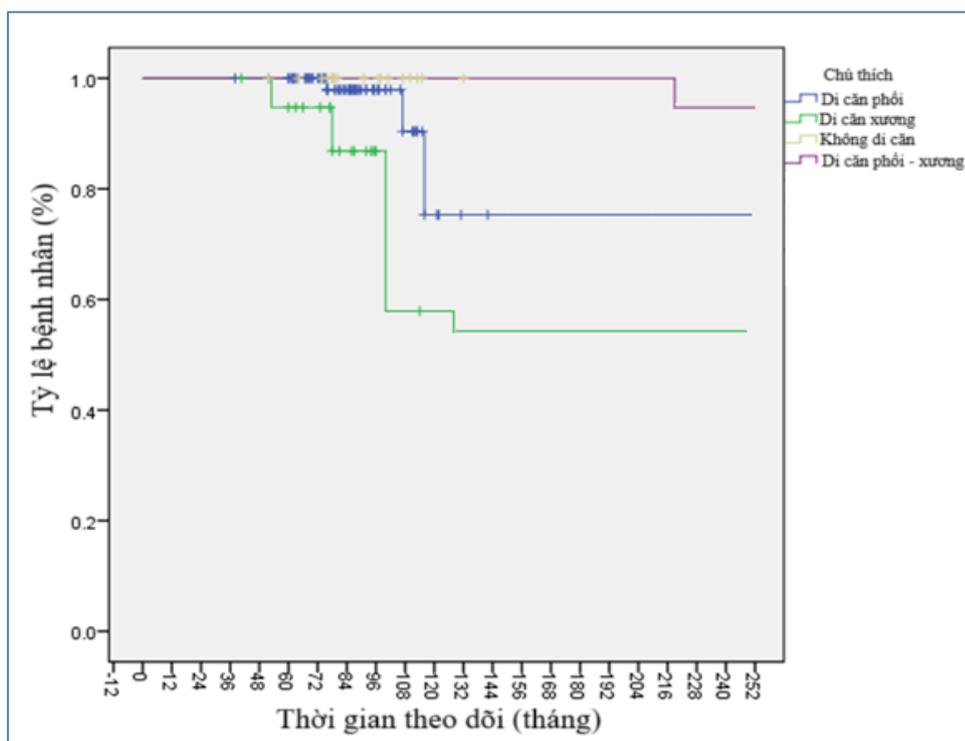
### 3.3.4.2 Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo dạng di căn

**Bảng 3.24. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo dạng di căn**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Trung vị (tháng)	Thời gian sống thêm (tháng)			p
			60	120	>120	
Di căn phổi	3	86 (72 - 98)	100%	95,7%	95,7%	<b>0,015</b>
Di căn xương	4	79 (67 - 94)	95%	85%	80%	
Phổi - xương	1	219	100%	100%	0%	
Không di căn	0	86 (78 - 108)	100%	100%	100%	

\* phép kiểm Log-Rank

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm ở bệnh nhân di căn xương 79 (67 - 94) tháng so với bệnh nhân di căn phổi 86 (72 - 98) tháng và không di căn 86 (78 - 108) tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê (Phép kiểm Log Rank  $p<0,05$ ).



**Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo dạng di căn**

**Nhận xét:** Người bệnh không di căn hoặc di căn phổi có thời gian sống thêm tốt hơn so với bệnh nhân di căn xương.

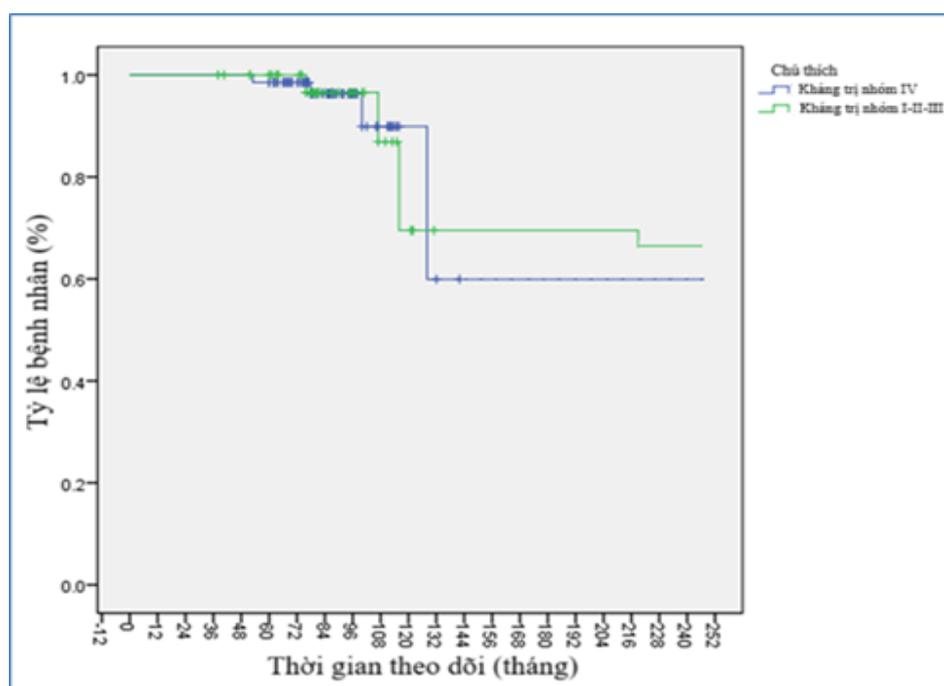
### 3.3.4.3 Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo nhóm kháng trị

**Bảng 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo nhóm kháng trị**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Trung vị (tháng)	Thời gian sống thêm (tháng)			p
			60	120	>120	
Nhóm IV	4	86 (74 - 97)	98,6%	95,7%	94,2%	0,973
Nhóm I-II-III	4	84 (75 - 104)	100%	94,9%	89,7%	

\* phép kiểm Log-Rank

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa kháng trị nhóm IV so với nhóm I-II-III (Phép kiểm Log Rank).



**Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo nhóm kháng trị**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm kháng trị nhóm IV tốt hơn so với kháng trị nhóm I - II - III.

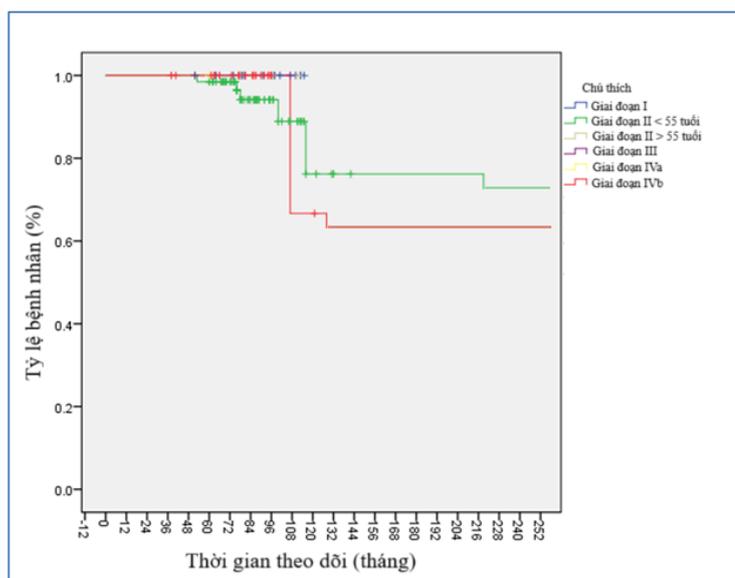
### 3.3.4.4 Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo giai đoạn bệnh

**Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo giai đoạn bệnh**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Trung vị (tháng)	Thời gian sống thêm (tháng)			p
			60	120	>120	
GĐ 1	0	94 (78 - 108)	100%	100%	100%	0,900
GĐ 2 < 55 tuổi	6	74 (86 - 100)	98,5%	92,5%	91%	
GĐ 2 ≥ 55 tuổi	0	91 (80 - 108)	100%	100%	100%	
GĐ III	0	79	100%	100%	100%	
GĐ IVa	0	60	100%	100%	100%	
GĐ IVb	2	83 (66 - 94)	100%	95,5%	90,9%	

\* phép kiểm Log-Rank

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa các giai đoạn bệnh (Phép kiểm Log Rank).



**Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ chung theo giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh ở giai đoạn II bệnh nhân dưới 55 tuổi kém hơn so với các giai đoạn khác.

### 3.3.4.5 Yếu tố liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ chung

**Bảng 3.27. Phân tích đơn biến liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ**

Yếu tố tiên lượng	Tử vong N (%)	Hồi quy Cox đơn biến	
		HR (KTC95%)	p
<b>Tuổi</b>			
< 55 tuổi	6 (7,3)	1	
≥ 55 tuổi	2 (7,7)	1,6 (0,3 - 8,2)	0,581
<b>Giới tính</b>			
Nam	5 (7,2)	1	
Nữ	3 (7,7)	1,8 (0,4 - 8,3)	0,431
<b>Giải phẫu bệnh</b>			
Dạng nhú	4 (4,3)	1	
Dạng nang	4 (23,5)	7,3 (1,6 - 32,9)	<b>0,010</b>
<b>Dạng di căn</b>			
Khác	3 (3,4)	1	
Di căn xương	5 (23,8)	5,3 (1,2 - 24,5)	<b>0,032</b>

Yếu tố tiên lượng	Tỷ vong N (%)	Hồi quy Cox đơn biến	
		HR (KTC95%)	p
<b>Giai đoạn</b>			
≥ GDII ≥ 55	2 (7,1)	1	
I và II < 55	6 (7,5)	1,4 (0,3 - 6,9)	0,719
<b>Dạng xâm lấn vỏ bao</b>			
Không	3 (10)	1	
Có	5 (6,4)	0,3 (0,1 - 1,7)	0,334
<b>Xâm lấn xung quanh</b>			
Không	4 (6,5)	1	
Có	4 (8,7)	1,9 (0,4 - 8,6)	0,400
<b>Dạng kháng trị</b>			
Nhóm IV	4 (5,8)	1	
Nhóm I, II, III	4 (10,3)	1,03 (0,2 - 4,7)	0,973
<b>Số lượng bướu</b>			
Nhiều	1 (2,8)	1	
Một	7 (9,7)	2,5 (0,3 - 20,6)	0,404
<b>Kích thước bướu</b>			
< 4 cm	5 (7,2)	1	
≥ 4 cm	3 (7,7)	1,1 (0,2 - 4,8)	0,934
<b>Mức độ đáp ứng</b>			
Khác	1 (4,3)	1	
Không hoàn toàn về cấu trúc	7 (8,2)	1,9 (0,2 - 16,9)	0,388

*P: Hồi quy Cox đơn biến*

**Nhận xét:** Bệnh nhân có mô bệnh học dạng nang có nguy cơ tử vong cao so với dạng nhú (HR = 7,3; KTC95%: 1,6–32,9; p = 0,010). Ngoài ra, di căn xương cũng là yếu tố tiên lượng xấu, làm tăng nguy cơ tử vong so với các dạng di căn khác (HR = 5,3; KTC95%: 1,2–24,5; p = 0,032). Các yếu tố khác như tuổi, giới tính, giai đoạn, đặc điểm khối u và mức độ đáp ứng điều trị không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với sống thêm toàn bộ.

**Bảng 3.28. Phân tích đa biến liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ**

Yếu tố tiên lượng	Tử vong N (%)	Hồi quy Cox đa biến	
		HR (KTC95%)	p
<b>Giải phẫu bệnh</b>			
Dạng nhú	4 (4,3)	1	
Dạng nang	4 (23,5)	27,4 (1,6 - 464,9)	<b>0,022</b>
<b>Dạng di căn</b>			
Khác	3 (3,4)	1	
Di căn xương	5 (23,8)	5,3 (1,2 - 24,5)	0,098
<b>Dạng xâm lấn vỏ bao</b>			
Không	5 (6,4)	1	
Có	3 (10)	21,6 (1,1 - 439,5)	<b>0,045</b>
<b>Dạng kháng trị</b>			
Nhóm IV	4 (5,8)	1	
Nhóm I,II,III	4 (10,3)	12,5 (0,5 - 284,1)	0,112
<b>Số lượng bướu</b>			
Một	1 (2,8)	1	
Nhiều	7 (9,7)	53,4 (1,3 - 2138,8)	<b>0,035</b>
<b>Kích thước bướu</b>			
< 4 cm	5 (7,2)	1	
≥ 4 cm	3 (7,7)	12,5 (0,6 - 249,6)	0,098

*p*: Hồi quy Cox đa biến

**Nhận xét:** Đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư tuyến giáp biệt hóa dạng nang có giá trị tiên lượng tử vong (HR = 27,4 ; KTC95%: 1,6 - 464,9).

Dạng xâm lấn vỏ bao có giá trị tiên lượng tử vong trong ung thư tuyến giáp biệt hóa (HR = 21,6; KTC95%: 1,1 - 439,5).

Bệnh nhân có nhiều bướu có giá trị tiên lượng tử vong trong ung thư tuyến giáp biệt hóa (HR = 53,4; KTC95%: 1,3 - 2138,8).

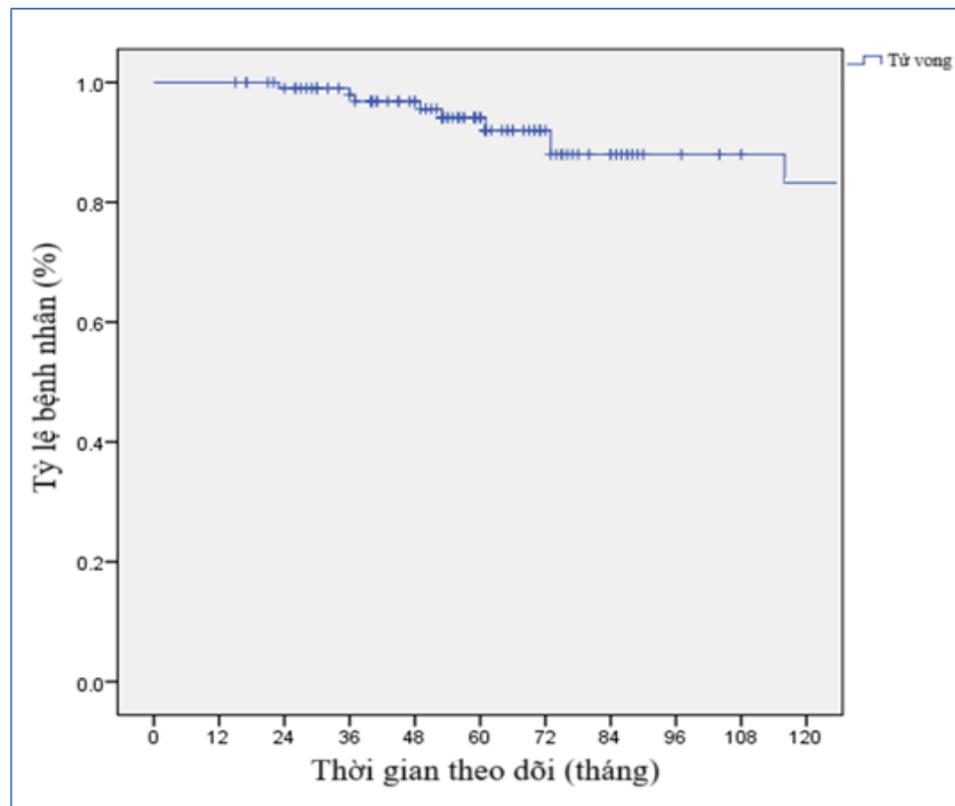
### 3.3.5 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị

#### 3.3.5.1 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị

**Bảng 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%)	Thời gian sống trung bình
36 tháng	5	95,4%	55,6 ± 22,3
60 tháng	2	93,5%	KTC95%: (51,3 - 60,1)
120 tháng	1	92,6%	Min: 16 Max: 116 Trung vị: 57 (44 - 71)

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm tích lũy sau 36 tháng (3 năm) sau kháng trị là 95,4% còn 92,6% sau 120 tháng.



**Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm trung vị sau kháng trị là 57 tháng (44 - 71), thời gian ngắn nhất sau kháng trị là 15 tháng (trường hợp bệnh tiến triển sau kháng trị tử vong sau 1 tháng) thời gian dài nhất là 116 tháng.

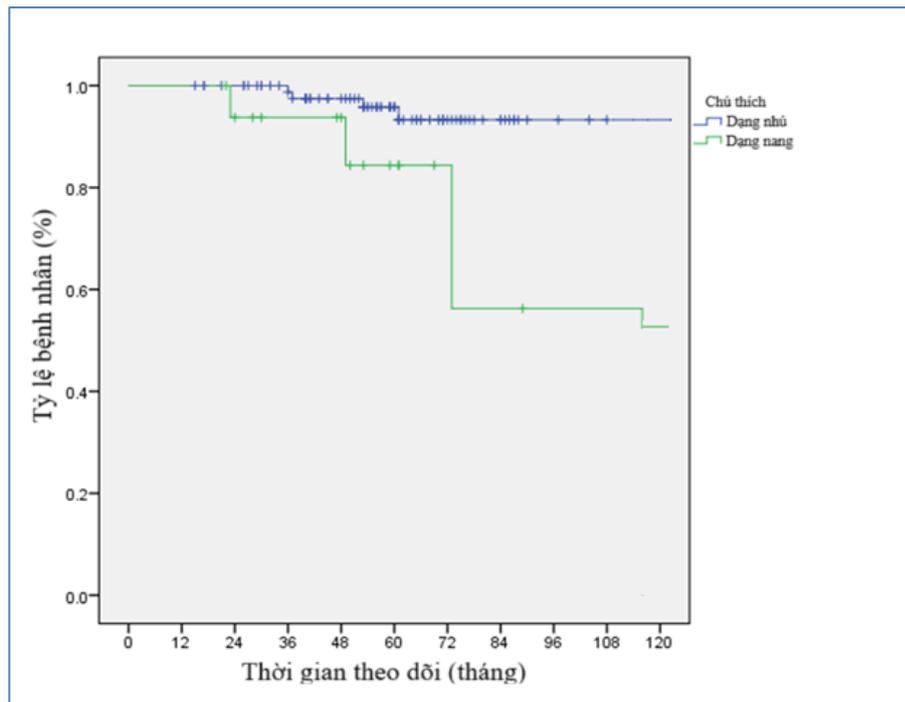
### 3.3.5.2 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo giải phẫu bệnh

**Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo giải phẫu bệnh**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Trung vị	Thời gian sống thêm (tháng)			p
			36	60	120	
Dạng nhú	4	57 (43 - 86)	98,9%	96,7%	95,5%	<b>0,023</b>
Dạng nang	4	50 (30 - 61)	94,1%	88,2%	76,5%	

\* phép kiểm Log-Rank

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm từ thời điểm kháng trị ở nhóm ung thư dạng nhú (57 (43 - 86) tháng) cao hơn dạng nang (50 (30 - 61) tháng). Khác biệt có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo giải phẫu bệnh**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ từ thời điểm kháng trị của dạng nhú tốt hơn so với dạng nang.

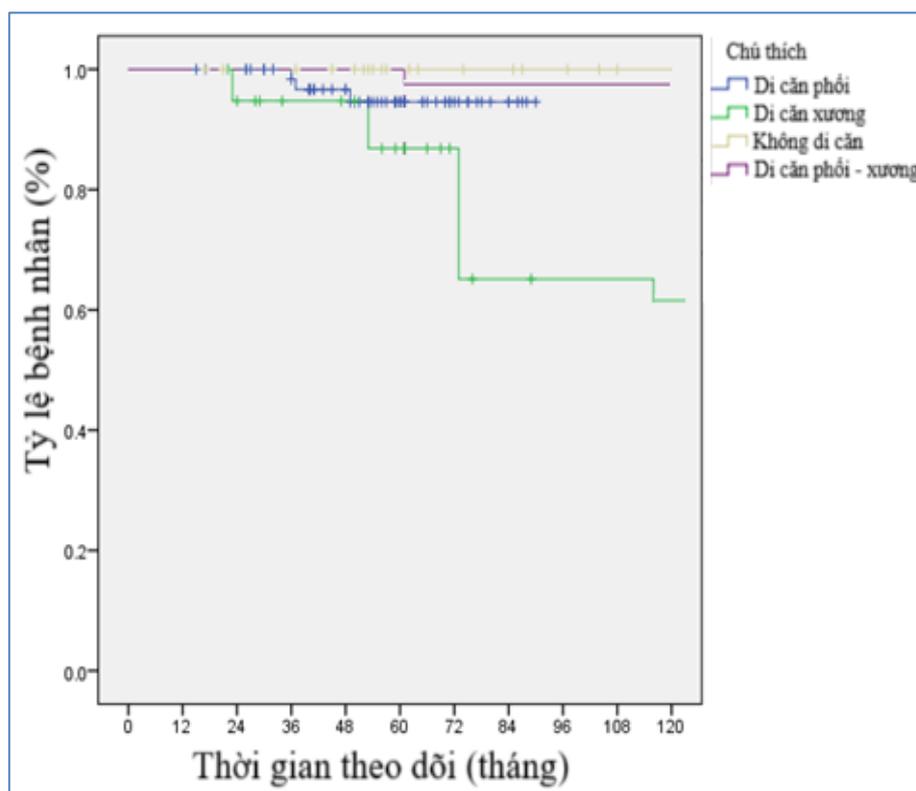
### 3.3.5.3 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo dạng di căn

**Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo dạng di căn**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Trung vị	Thời gian sống thêm (tháng)			p
			36	60	120	
Di căn phổi	3	56 (41 - 71)	98,6	95,7	95,7	<b>0,002</b>
Di căn xương	4	57 (30 - 70)	95%	90%	80%	
Phổi - xương	1	61	100%	100%	0%	
Không di căn	0	57 (50 - 85)	100%	100%	100%	

\* phép kiểm Log-Rank

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo dạng di căn khác biệt có ý nghĩa thống kê ((Phép kiểm Log Rank  $p < 0,001$ )).



**Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo dạng di căn**

**Nhận xét:** Không ghi nhận tử vong ở bệnh nhân không di căn, thời gian sống thêm ở bệnh nhân di căn phổi tốt hơn bệnh nhân di căn xương.

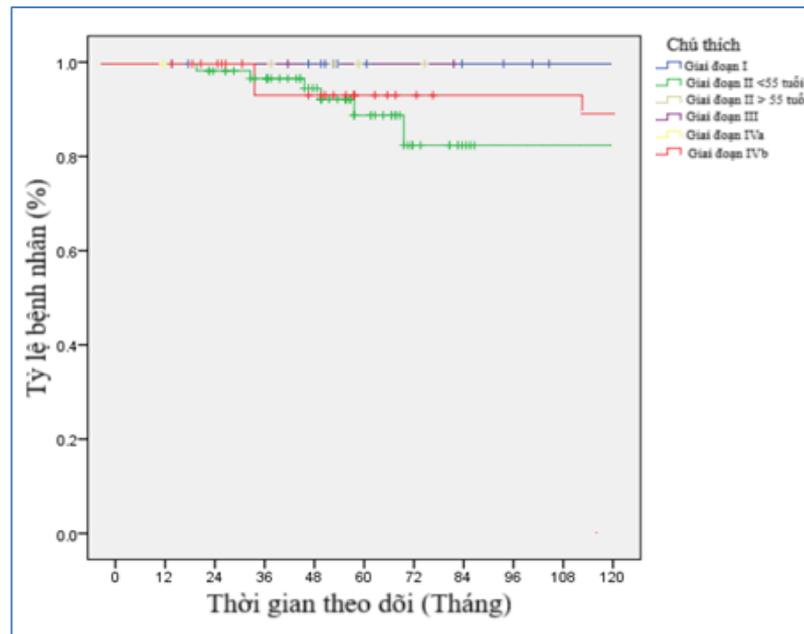
### 3.3.5.4 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo giai đoạn

**Bảng 3.32. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo giai đoạn bệnh**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Trung vị	Thời gian sống thêm (tháng)			p
			36	60	120	
GĐ I	0	57 (51-95)	100%	100%	100%	0,868
GĐ II < 55 tuổi	6	59 (4 -71)	97%	94%	91%	
GĐ II ≥ 55 tuổi	0	59 (45-74)	100%	100%	100%	
GĐ III	0	65	100%	100%	100%	
GĐ IVa	0	15	100%	100%	100%	
GĐ IVb	2	55(30-67)	100%	95,5%	90,9%	

\* phép kiểm Log-Rank

**Nhận xét:** Giai đoạn là 2 dưới 55 tuổi và giai đoạn IVb thời gian sống thêm tích lũy sau 120 tháng kháng trị là 91% và 90,9%.



**Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân giai đoạn I, II bệnh nhân ≥ 55 tuổi, giai đoạn II, IVa có thời gian sống thêm tốt hơn giai đoạn II < 55 tuổi và giai đoạn IVb.

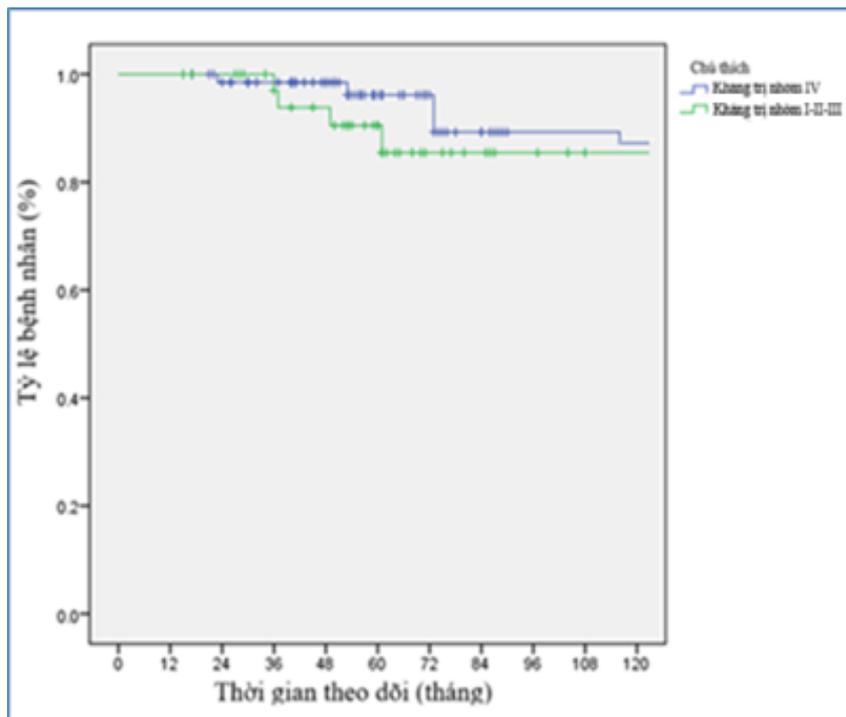
### 3.3.5.5 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo nhóm kháng trị

**Bảng 3.33. Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị theo nhóm kháng trị**

Thời gian (tháng)	Ca tử vong	Trung vị (tháng)	Thời gian sống thêm ( tháng)			p
			36	60	120	
Nhóm IV	4	56 (42 - 71)	98,6%	97,1%	94,2%	0,280
Nhóm I-II-III	4	60 (40 - 71)	97,4	92,3%	89,7%	

\* phép kiểm Log-Rank

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm tích lũy 120 tháng từ thời điểm kháng trị ở nhóm IV cao hơn so với kháng trị nhóm I-II-III. Tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Phép kiểm Log Rank).



**Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm kháng trị sau kháng trị**

**Nhận xét:** Tại thời điểm kháng trị thời gian sống thêm ở nhóm kháng trị nhóm IV tốt hơn so với kháng trị nhóm I-II-III.

## CHƯƠNG IV. BÀN LUẬN

### 4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP DẠNG BIỆT HÓA KHÁNG TRỊ I-131

#### 4.1.1 Đặc điểm tuổi, giới và tiền sử bệnh

Tuổi của bệnh nhân, mức độ biệt hóa của khối u, phân nhóm mô học, gánh nặng khối u và mô hình phân tử là những yếu tố dự đoán rõ ràng nhất về đáp ứng của khối u với I-131. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của người bệnh trong nghiên cứu là độ tuổi trung vị trong mẫu nghiên cứu là 35 (25 - 56) tuổi, phần lớn người bệnh dưới 55 tuổi chiếm 73,1% và trên 55 tuổi là 26,9%. So sánh với kết quả nghiên cứu của Zhong-Ling Qiu [104], nghiên cứu khảo sát trên 10.482 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa tại Bệnh viện Nhân dân Thượng Hải số 6 (Trung Quốc), độ tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư tuyến giáp khi chẩn đoán di căn phổi ban đầu là  $39,6 \pm 15,4$  tuổi, gần tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Johanna Wassermann [105], nghiên cứu này khảo sát 153 bệnh nhân kháng trị với I-131 trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa di căn tại Khoa Y học hạt nhân của Bệnh viện Đại học Pitié-Salpêtrière (Paris, Pháp), trong đó 85% bệnh nhân trong nghiên cứu này có độ tuổi  $\geq 45$ , tuổi cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu hồi cứu của Müge Yaşar có tổng cộng 1.390 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh ác tính tuyến giáp từ năm 2010 đến năm 2023, nghiên cứu này ghi nhận 27 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa và thể tủy có di căn xương với độ tuổi trung bình là  $60,2 \pm 12$  tuổi (33-78) [106]. Nghiên cứu của Apostolou K. và cộng sự khảo sát tổng cộng 4198 bệnh nhân được chuyển đến điều trị phẫu thuật u tuyến giáp di căn xương với tuổi bệnh nhân trung bình là 56,4 tuổi cao hơn kết quả nghiên cứu

của chúng tôi [107]. Sự khác biệt có thể do nghiên cứu của Müge Yaşar khảo sát ở nhiều dạng ung thư tuyến giáp bao gồm ung thư tuyến giáp thể tủy và biệt hóa có di căn xương. Có thể thấy ở hầu hết các nghiên cứu, độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân mắc ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa dao động trong độ tuổi từ 40 - 60 tuổi. Chúng tôi cũng ghi nhận mối liên quan giữa độ tuổi và loại di căn. Trong đó độ tuổi cao liên quan đến di căn xương (52%), di căn phổi (40,0%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Độ tuổi trung bình di căn xương theo y văn là 60 tuổi [107, 109]. Một khảo sát của Nicole M. Iñiguez-Ariza một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy tỷ lệ di căn xương xảy ra ở khoảng 2% - 15% tổng số bệnh nhân ung thư tuyến giáp. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ được tìm thấy là 1,9%, gần với giới hạn dưới của các nghiên cứu khác [108].

Với đặc điểm giới tính, trong nghiên cứu của chúng tôi người bệnh giới tính nữ (63,9%) cao hơn so với nam (36,1%). Cũng trong nghiên cứu của Müge Yaşar, 55,5% số trường hợp là nữ và 44,4% là nam giới [106]. Kết quả nghiên cứu của Désirée Deandreis phân tích hồi cứu 352 bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn biệt hóa tại Trung tâm Ung thư Memorial Sloan Kettering, tỷ lệ ung thư dạng biệt hóa ở giới nữ là 66% tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [110]. Nghiên cứu của Mansour Al-Jaradi trong 810 trường hợp ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa tại Yemen, 729 trường hợp (90%) là nữ và 81 trường hợp (10%) còn lại là nam, với tỷ lệ nữ/nam là 9:1 [111]. Một nghiên cứu của Wang, X năm 2020 một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu đã được thực hiện bằng cách sử dụng dữ liệu từ cơ sở dữ liệu SEER, cơ quan đăng ký ung thư dựa trên dân số Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ nữ giới (70,6%) cao hơn nam giới (29,4%) [112]. Từ kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ở nữ giới cao hơn nam giới. Tại Hoa Kỳ, ung thư tuyến giáp là loại

ung thư phổ biến thứ năm ở phụ nữ; tổng cộng có khoảng 57.000 trường hợp mới xảy ra ở phụ nữ và nam giới [113]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nữ giới mắc ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng I-131 cao hơn nam, phù hợp với đặc điểm dịch tễ đã được ghi nhận trong nhiều tài liệu. Sự khác biệt giới tính này có thể liên quan đến yếu tố nội tiết, miễn dịch.

Về đặc điểm tiền sử bệnh, trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là tăng huyết áp và đái tháo đường cùng chiếm tỷ lệ 5,6%, bệnh lý hô hấp 4,6%. Nhìn chung, tỷ lệ bệnh nhân có các bệnh kèm theo tương đối thấp do đa phần là bệnh nhân trẻ tuổi, có đến gần 75% bệnh nhân dưới 55 tuổi. Kết quả này phù hợp với đặc điểm dịch tễ đã được ghi nhận ở ung thư tuyến giáp biệt hóa nói chung và thể kháng I-131 [6]. Ung thư tuyến giáp biệt hóa thường gặp ở người trẻ tuổi, đặc biệt là nữ giới trong độ tuổi từ 30–50, và thường được phát hiện tình cờ qua tầm soát hoặc khám sức khỏe tổng quát, gần như các yếu tố về tiền sử bệnh mãn tính ít ảnh hưởng đến nhóm đối tượng này. Những dữ liệu này góp phần củng cố nhận định rằng đặc điểm bệnh lý của ung thư tuyến giáp biệt hóa có xu hướng khác biệt so với nhiều loại ung thư khác thường gặp ở người lớn tuổi hoặc người có nhiều bệnh kèm theo.

#### **4.1.2 Đặc điểm giải phẫu bệnh**

Ở dạng cổ điển ung thư dạng nhú thường không có vỏ bọc và có thể là một phần nang. Về mặt vi thể, hầu hết được đặc trưng bởi sự hiện diện của các nhú bao gồm một hoặc hai lớp tế bào khối u bao quanh lõi mạch máu được xác định rõ; nang và chất keo thường không có. Ung thư tuyến giáp thể nhú cũng thường có đặc điểm đa ổ [114].

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, dạng giải phẫu bệnh phổ biến nhất là dạng nhú (84,3%) và dạng nang (15,7%). Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của K Apostolou trong đó 89,4% là ung

thư nhú [107]. Kết quả nghiên cứu cũng không ghi nhận có sự khác biệt giữa các nhóm di căn về giải phẫu bệnh ( $p > 0,05$ ).

Ung thư tuyến giáp dạng nhú biến thể nang biểu hiện mô hình phát triển nang nhưng về mặt tế bào học, các khối u biểu hiện các đặc điểm điển hình của ung thư nhú tuyến giáp loại phổ biến, bao gồm các nhân lớn, chông chéo với nhiễm sắc thể giảm đậm độ, các hạt nhân giả và các rãnh nhân; hầu hết còn chứa thể psammoma. Tỷ lệ mắc ung thư nhú biến thể dạng nang ngày càng tăng, trong khi tỷ lệ mắc bệnh ung thư dạng cổ điển đang giảm. Trong một nghiên cứu ở một trung tâm, gần 40% ung thư nhú là các biến thể dạng nang, và trong một nghiên cứu khác đa trung tâm, chỉ có 23% là ung thư dạng nhú không xâm lấn, có giới hạn rõ [115, 116].

### **4.1.3 Đặc điểm lâm sàng**

#### **4.1.3.1 Đặc điểm di căn ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa**

Di căn xa hiện diện ở 4% đến 10% bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa [117] và có thể được phát hiện tại thời điểm mắc bệnh ban đầu hoặc trong quá trình theo dõi [118]. Sự hiện diện của di căn xa là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư và là tình huống khó điều trị nhất.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, 16,7% bệnh nhân không di căn, phần lớn có di căn phổi chiếm 63,9% và di căn xương 18,5% (một trường hợp di căn phổi và xương). So sánh nghiên cứu của Chalermrat Kaewput trên bệnh nhân di căn xa (di căn hạch trung thất, phổi, xương) là 27,3% thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên cùng nhóm đối tượng nghiên cứu được xác định kháng trị với I-131[119]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Chalermrat Kaewput tất cả mẫu là kháng trị nhóm IV theo phân loại của ATA năm 2016, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi bao gồm các nhóm kháng trị có nguy cơ cao I, II, và III [6]. Di căn phổi là vị trí di căn

xa thường gặp nhất từ ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Nghiên cứu của Hong-Jun Song cho thấy kết quả khả quan ở những trường hợp di căn phổi dạng kê (lan tỏa), đôi khi chỉ rõ ràng trên kết quả chụp xạ hình (WBS) mà không có bằng chứng X quang của bệnh, cùng với các nhóm tuổi trẻ hơn (< 40 tuổi), có đáp ứng tốt hơn sau khi điều trị bằng I-131 [120].

Di căn xương là vị trí di căn thường gặp thứ hai. Có tới 13% bệnh nhân sẽ phát triển các tổn thương xương và di căn xương là yếu tố làm giảm khả năng sống thêm và chất lượng cuộc sống chung của bệnh nhân do đau hoặc do các biến chứng về xương [121]. Trong gần 32% trường hợp, bệnh nhân có thể đạt được đáp ứng hoàn toàn với sự kết hợp giữa I-131 và phương pháp điều trị trúng đích [122], giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ sống thêm chung. Các yếu tố tiên lượng thuận lợi là tuổi trẻ hơn (dưới 45 tuổi) và ít hơn ba tổn thương di căn [123].

#### **4.1.3.2 Phân loại giai đoạn bệnh**

Một hệ thống phân giai đoạn chính xác là rất quan trọng để đánh giá mức độ bệnh, giúp hướng dẫn lựa chọn phương pháp điều trị và đưa ra tiên lượng. Hiện tại, phân loại TNM lần thứ 8 về ung thư tuyến giáp biệt hóa do AJCC đề xuất đang được áp dụng trong thực hành lâm sàng. Hệ thống này dành cho ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa kết hợp số lượng hạch bạch huyết di căn và vị trí giải phẫu của hạch bạch huyết di căn [124], nhưng không coi tổng số hạch dương tính là một biến số giai đoạn, trong khi đó đây là một yếu tố tiên lượng chiếm ưu thế ở hầu hết các bệnh nhân ung thư đầu và cổ [125-127].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh dưới 55 tuổi ở giai đoạn I (13,9%) và giai đoạn II (59,3%). Người bệnh trên 55 tuổi chủ yếu ở giai đoạn IVb chiếm tỷ lệ 22,2%. Phân loại giai đoạn bệnh theo nhóm kháng trị, nhóm IV chủ yếu ở giai đoạn II và giai đoạn IVb. Sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của Yun-Gang Sun giai đoạn chiếm tỷ lệ cao nhất là giai đoạn I chiếm 57,1%, giai đoạn II chiếm 32,2% ở bệnh nhân dưới 55 tuổi; giai đoạn II chiếm 4,7% và giai đoạn IV (bao gồm IVa và IVb) chiếm 6% ở bệnh nhân trên 55 tuổi

[128]. Nghiên cứu này phân tích nhóm bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên, đã được phẫu thuật ung thư tuyến giáp, cho thấy số lượng hạch bạch huyết di căn có liên quan đáng kể đến tỷ lệ sống thêm của ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Hơn nữa, nhóm tác giả đã xác định phân loại hạch bạch huyết di căn theo tổng số hạch di căn: N0n, không có di căn; N1n, 1–4 hạch di căn và N2n, > 4 hạch di căn và tiếp tục sử dụng các tiêu chí khác quan để tạo ra một giai đoạn TNnM mới, được xác thực nội bộ với hiệu suất cao hơn so với giai đoạn TNM phiên bản thứ 8 truyền thống [128]. Tuy nhiên, việc xác định chính xác tổng số hạch di căn phụ thuộc rất nhiều vào các yếu tố chủ quan đặc biệt là khả năng phẫu thuật của các cơ sở y tế và của mỗi phẫu thuật viên là khác nhau. Do đó, trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn sử dụng phân loại TNM theo AJCC 8 được công nhận và áp dụng rộng rãi.

#### **4.1.3.3 Đặc điểm lâm sàng của bướu giáp**

##### ***Số lượng bướu và thùy bướu***

Hầu hết người bệnh có một bướu chiếm 66,7% và nhiều bướu là 33,3%. Số thùy của bướu chủ yếu là một thùy là 71,3%, hai thùy chiếm 28,7%. Bản chất ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có diễn tiến chậm, quy trình điều trị chuẩn là phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn phần hoặc gần toàn phần, sau đó diệt mô giáp còn sót lại bằng I-131. Các yếu tố này giúp tiên lượng trở lên tốt hơn và cũng giải thích cho sự không liên quan có ý nghĩa thống kê giữa số lượng bướu giáp và số thùy có bướu với nhóm di căn và kháng trị I-131.

### ***Kích thước của bướu***

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi kích thước của bướu trung vị ở mức 3 (2,5 - 4) cm, trong đó kích thước bướu nhỏ nhất là 0,3 cm lớn nhất là 18 cm. Phân bố kích thước của bướu là phân bố không chuẩn theo phép kiểm Shapiro-Wilk ( $p < 0,001$ ). So sánh với kết quả trong nghiên cứu của Xiaofei Wang [112] năm 2020, phân tích hồi cứu dữ liệu của 23107 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa, kích thước bướu ở nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa điều trị I-131 là  $2,53 \pm 1,8$  cm nhỏ hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự, nghiên cứu của Evert FS van Velsen [129] năm 2023 hồi cứu 2 nhóm bệnh nhân trưởng thành ung thư tuyến giáp biệt hóa từ hai bệnh viện đại học Hà Lan và Đức kích thước bướu 18 (10 - 32) mm cũng nhỏ hơn so với kích thước bướu trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy kích thước chiếm tỷ lệ cao nhất chủ yếu nhỏ hơn 4 cm (63,9%), kích thước lớn hơn 4 cm chỉ chiếm 36,1%. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của FS van Velsen nghiên cứu tại bệnh viện Erasmus MC kích thước khối u trong các trường hợp di căn > 4 cm chiếm 40% [129]. Trong một nghiên cứu khác của Keiko Ohkuwa trên 123 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có di căn phổi, vẫn còn khả năng hấp thu I-131 với đặc điểm của nhóm bệnh nhân là độ tuổi trên 55 tại thời điểm phẫu thuật, chủ yếu là ung thư biểu mô dạng nang, với đường kính khối u trung vị là 7,5 mm (1–40 mm), 56,9% có kích thước khối u dưới 10 mm. Đường kính khối u trong nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn đáng kể so với nghiên cứu này. Sự khác biệt có thể được giải thích bởi đặc điểm quần thể nghiên cứu: tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều kháng I-131, trong khi các bệnh nhân trong nghiên cứu của Keiko Ohkuwa vẫn còn đáp ứng với điều trị I-131 [130]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa kích thước bướu với các dạng tổn thương di

căn và tại chỗ ( $p > 0,05$ ) mặc dù kích thước bướu lớn hơn 4 cm được coi là một trong những yếu tố nguy cơ cao ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa [4], [6]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rõ ràng rằng kích thước bướu có liên quan đến tiên lượng sống thêm khác nhau giữa các quần thể. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào tìm sự liên quan cụ thể, rõ ràng về đặc điểm kích thước bướu ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa như là một yếu tố tiên lượng kháng trị I-131. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không tìm thấy mối liên hệ giữa kích thước bướu lớn hơn hoặc bằng 4 cm có liên quan đến nhóm bệnh nhân kháng trị nhóm IV, nhóm có tổng liều điều trị I-131 lớn hơn 600 mCi và các nhóm kháng trị khác ( $p = 0,104$ ).

#### ***Dạng xâm lấn của bướu***

27,8% bệnh nhân không phát hiện tình trạng xâm lấn của bướu, tỷ lệ xâm lấn vỏ bao là 29,6%, xâm lấn vỏ bao và xung quanh là 42,6%. Chúng tôi ghi nhận tình trạng xâm lấn bướu cao ở nhóm di căn đặc biệt là di căn phổi so với không di căn. Điều này cho thấy tình trạng xâm lấn có thể làm tăng nguy cơ di căn xa đến phổi. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Một số nghiên cứu ghi nhận dây thần kinh thanh quản quặt ngược là cơ quan có liên quan đến 33% - 61% bệnh nhân bị ung thư xâm lấn [131]. Liên quan đến việc quản lý ung thư tuyến giáp thể biệt hóa xâm lấn xâm lấn, xảy ra ở 15% bệnh nhân, AHNS đã công bố một loạt tuyên bố đồng thuận vào năm 2014 [131]. Những tuyên bố đồng thuận này được sử dụng để hướng dẫn chuẩn bị trước phẫu thuật và quản lý trong phẫu thuật. Nguyên tắc chung để tạo thuận lợi cho việc điều trị I-131 thì việc cắt rộng mô xâm lấn tối đa có thể để giảm đi liều I-131 diệt mô giáp và mô xâm lấn còn sót lại, cũng như tăng hiệu quả điều trị với I-131 nói riêng và kết quả điều trị chung. Bên cạnh đó chúng tôi cũng không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng xâm lấn

giữa kháng trị nhóm IV và các nhóm kháng trị còn lại. Điều này cho thấy tình trạng xâm lấn cũng không ảnh hưởng đến đặc điểm kháng trị với I-131.

#### **4.1.3.4 Đặc điểm di căn hạch**

Tỷ lệ di căn hạch chiếm 69,5%, người bệnh có di căn hạch chủ yếu là di căn hạch một bên cổ chiếm 42,6% và di căn hai bên cổ là 26,9%. Số hạch di căn trung vị ở mức 11 (6 - 15) hạch chủ yếu từ 5 hạch di căn trở lên chiếm 82,7%. Dạng xâm lấn hạch, chủ yếu hạch không xâm lấn chiếm 49,3%. Xâm lấn vỏ bao hạch chiếm 30,7%, xâm lấn vỏ bao hạch và mô xung quanh chiếm 20%. Kết quả nghiên cứu của Yun-Gang Sun số lượng hạch di căn trung bình  $1,7 \pm 4,1$  thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [128]. Hiện tại, phân loại TNM lần thứ 8 về ung thư tuyến giáp biệt hóa do AJCC đề xuất đang được áp dụng trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, bên cạnh phẫu thuật cắt toàn phần và gần toàn phần tuyến giáp, việc nạo hạch cổ hệ thống cũng nằm trong quy trình điều trị chuẩn. Việc bỏ sót các hạch di căn cũng làm tăng mức liều và thời gian điều trị I-131, cũng như giảm hiệu quả điều trị. Do đó việc nạo hạch cổ triệt để là hết sức quan trọng. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra di căn hạch không làm tăng nguy cơ di căn xa và cũng không tìm thấy sự khác biệt giữ kháng trị nhóm IV với các nhóm kháng trị còn lại về tình trạng di căn hạch ( $p > 0,05$ ).

#### **4.1.4 Đặc điểm cận lâm sàng**

##### **4.1.4.1 Phân bố chỉ số xét nghiệm hóa sinh**

Nồng độ Tg huyết thanh được sử dụng để theo dõi, tiên lượng bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu thuật và điều trị I-131. Chúng tôi thực hiện đo Anti Tg và Tg trước mỗi lần điều trị I-131. Các phép đo Tg nối tiếp phải được thực hiện bằng cách sử dụng cùng một xét nghiệm có độ nhạy từ 0,05 đến 0,1 ng/mL. Kháng thể kháng Tg xuất hiện ban đầu ở khoảng

25% bệnh nhân ung thư tuyến giáp, gây ảnh hưởng cho kết quả các xét nghiệm Tg. Có thể đo Tg huyết thanh trong khi dùng hormone tuyến giáp (TSH bị ức chế) hoặc khi kích thích TSH để đánh giá và phân loại nhóm đáp ứng điều trị [132].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ số Tg trước kháng trị cho thấy 100% người bệnh có Tg huyết thanh  $>10$  ng/mL 332,6 (85,6 - 500). Chỉ số Tg huyết thanh ở bệnh nhân có di căn cao hơn gần gấp đôi so với bệnh nhân không di căn ( $p = 0,039$ ) chủ yếu ở nhóm di căn xương. Nghiên cứu của JS Couto trong số 655 bệnh nhân, 14,3% có di căn phổi và 4,4% có di căn xương. Có sự khác biệt đáng kể về nồng độ ps-Tg giữa bệnh nhân có và không có di căn ( $P < 0,001$ ). Giá trị ngưỡng của ps-Tg là 117,5 ng/mL (độ nhạy: 70,2%; độ đặc hiệu: 71,7%) đối với những bệnh nhân có di căn phổi và 150,5 ng/mL (độ nhạy: 79,3%; độ đặc hiệu: 85%) đối với những bệnh nhân có di căn xương [133]. Kết quả này cho thấy nồng độ Tg huyết thanh là yếu tố phản ánh gánh nặng khối u, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có di căn xa. Nồng độ Tg tăng cao trước điều trị I-131 có thể gợi ý nguy cơ kháng trị và cần theo dõi chặt chẽ hơn, đặc biệt ở những bệnh nhân có di căn xương, vốn thường đáp ứng kém với I-131. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tại thời điểm kháng trị chỉ số Tg huyết thanh dưới 10 chiếm 16,7% khác biệt so với thời điểm trước kháng trị.

Đánh giá chỉ số Tg huyết thanh được sử dụng ở những bệnh nhân có nguy cơ trung bình/cao có Tg được phát hiện khi bị ức chế bằng liệu pháp hormone (ATA 2016). Giá trị Tg huyết thanh được kích thích cũng rất hữu ích ở những bệnh nhân có nguy cơ trung bình và cao mà có Tg huyết thanh bị ức chế không phát hiện được từ đó có thể xác định sự hiện diện của bệnh dai dẳng hoặc tái phát [134]. Với tình trạng bệnh tái phát hoặc tồn tại dai dẳng có thể được tiên lượng bằng sự gia tăng Anti Tg có hoặc không có mức tăng Tg

huyết thanh tương ứng, ngược lại là giảm đáng kể nồng độ Tg trong huyết thanh [135]. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao có kháng thể kháng Tg dương tính dai dẳng, các xét nghiệm hình ảnh bổ sung như siêu âm cổ, CT cổ và ngực và/hoặc PET-CT có thể hữu ích để phát hiện các cấu trúc bệnh lý.

Về chỉ số Anti Tg trong kết quả nghiên cứu tại thời điểm đầu < 115 UI/mL chiếm 85,2% (trung vị: 26,4 (13,1 - 61,2)). Tại thời điểm kháng trị, Anti Tg <115 chiếm 90,7% tốt hơn so với thời điểm trước kháng trị. Kết quả này cho thấy sự ổn định hoặc giảm nhẹ của Anti Tg theo thời gian ở nhóm bệnh nhân kháng trị, phản ánh rằng đa phần không có sự can thiệp miễn dịch đáng kể làm sai lệch nồng độ Tg huyết thanh. Do đó, việc theo dõi chỉ số Tg huyết thanh có thể được xem là đáng tin cậy hơn trong đánh giá đáp ứng điều trị ở nhóm này.

#### **4.1.4.2 Xquang và siêu âm thời điểm ban đầu**

Hình ảnh trên Xquang ngực trước điều trị I-131 cho thấy hầu hết các trường hợp không phát hiện bướu chiếm 89,8%, có bướu là 10,2%. Ngược lại tỷ lệ bệnh nhân di căn phổi trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu lại chiếm tới 64,7%. Điều này chứng tỏ Xquang ngực không phát hiện ra rất nhiều trường hợp di căn phổi. Một trong những lý do quan trọng giải thích cho điều này là di căn phổi từ ung thư tuyến giáp thể biệt hóa thường có kích thước rất nhỏ và/ hoặc ở dạng lan tỏa dẫn đến Xquang ngực và thậm chí là CT, PET/CT khó phát hiện ra tổn thương (ETA 2019) [13].

Kết quả siêu âm thời điểm ban đầu (Sau phẫu thuật và trước điều trị I-131) còn bướu và/ hoặc mô giáp chiếm 11,1%, không bướu chiếm 88,9%. Điều này chứng tỏ việc phẫu thuật cắt giáp toàn phần hoặc gần toàn phần đảm bảo tuân thủ theo quy trình chuẩn, đạt hiệu quả cao. Có thể thấy rằng hình ảnh X quang và siêu âm thông thường vẫn rất hữu ích và là một lựa chọn cho việc xác định vị trí bệnh tái phát hoặc bệnh lý tồn tại dai dẳng.

#### 4.1.4.3 Tổn thương trên xạ hình

Đánh giá dựa trên xạ hình toàn thân (XHTT) sau điều trị I-131 là tiêu chuẩn quan trọng trong việc có tiếp tục sử dụng I-131 cho người bệnh. Tại thời điểm ban đầu chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp âm tính với I-131. Phần lớn dương tính ở vùng cổ chiếm 36,1%, dương tính vùng cổ - phổi chiếm 32,4% và dương tính tại vùng cổ - xương là 12,1%. Trường hợp không dương tính tại vùng cổ nhưng được ghi nhận dương tính tại vị trí di căn như phổi (12,9%), xương (2,8%), một trường hợp di căn phổi xương có kết quả xạ hình ban đầu dương tính cả vùng xương và phổi.

Tại thời điểm kháng trị tổn thương trên xạ hình, trong đó 16,7% âm tính sau kháng trị, dương tính tại cổ và vị trí di căn trong đó tại cổ là 9,3%, cổ - phổi là 12,9% và cổ xương là 5,6%. Tại thời điểm kháng trị, chúng tôi cũng ghi nhận người bệnh không hấp thu I-131 tại cổ nhưng hấp thu tốt tại vị trí di căn (dương tính phổi 42,6%, xương là 12,9%).

Đặc điểm xạ hình toàn thân để chẩn đoán xác định các vị trí hấp thu trước khi điều trị hỗ trợ hoặc điều trị ung thư tuyến giáp di căn có thể làm thay đổi quyết định có hay không điều trị bằng I-131 và liều I-131 [6]. Tuy nhiên, ngay cả khi bệnh nhân không có bệnh lý dai dẳng hoặc di căn, hầu hết tất cả bệnh nhân đều còn sót lại tuyến giáp sau phẫu thuật, do đó một cách tiếp cận khác là bỏ qua việc chụp xạ hình toàn thân chẩn đoán trước điều trị, sử dụng liều điều trị theo kinh nghiệm của liệu pháp I-131, và chỉ được ghi hình toàn thân sau điều trị I-131 [136]. Không có nghiên cứu nào chứng minh được kết quả vượt trội theo cách tiếp cận này hay cách tiếp cận khác. Nhược điểm của việc bỏ qua chụp xạ hình toàn thân trước điều trị là những bệnh nhân có di căn có thể được điều trị không đầy đủ bằng cách cung cấp cho tất cả các bệnh nhân một liều I-131 ban đầu như nhau. Hơn nữa, đôi khi có những bệnh nhân được cắt tuyến giáp hoàn toàn đến mức không thấy sự hấp

thu I-131 trên phim chụp trước điều trị và do đó, họ sẽ không được hưởng lợi từ liệu pháp I-131. Trong một nghiên cứu trên 355 lần chụp xạ hình toàn thân, 53% bệnh nhân có những phát hiện trên lần chụp trước điều trị I-131 có thể làm thay đổi cách xử lý tiếp theo [137]. Bỏ qua việc chụp xạ hình toàn thân trước điều trị có thể là hợp lý đối với những bệnh nhân có nguy cơ di căn rất thấp mà mục tiêu là loại bỏ mô giáp còn sót lại sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao nên hầu hết không được chỉ định chụp xạ hình toàn thân trước điều trị I-131. Một lý do khác để giải thích cho việc này là để giảm đi nguy cơ bão hòa hấp thu I-131 ở mô giáp còn sót lại dẫn đến giảm hiệu quả điều trị.

#### **4.1.4.4 Hình ảnh CT scan và PET CT**

Kết quả CT scan có ưu điểm là khách quan, khắc phục được hạn chế của siêu âm trong việc đánh giá khoang trung tâm, tình trạng xâm lấn. CT scan cũng hữu ích trong việc chẩn đoán các hạch ở trung thất, tổn thương di căn vốn khó kiểm tra bằng siêu âm và thường bị bỏ sót. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên lượng dương và giá trị tiên lượng âm chung của chụp CT lần lượt là 81,20%, 68,02%, 60,13% và 85,90%.[138] Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận kết quả CT scan có bướu chiếm 73% trong 37 trường hợp được chỉ định CT scan. Một vai trò của CT scan đã được thiết lập là ở những bệnh nhân có nguy cơ cao với xâm lấn ngoài tuyến giáp, kích thước bướu > 4 cm và di căn hạch lớn. Đối với PET-CT có thể được sử dụng trong ung thư tuyến giáp biệt hóa ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, ung thư biệt hóa kém hoặc khi ung thư mất khả năng tập trung I-131. PET có thể phát hiện hạch bạch huyết hoặc di căn xa. Trong ung thư tiến triển tại chỗ, chụp CT là phương thức lựa chọn để đánh giá tiến triển bệnh (tiêu chuẩn RECIST) [6, 139]. Tuy nhiên trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu chỉ có 4 trường hợp được chỉ định chụp PET CT. Chụp PET/CT đã thay đổi phân

loại bệnh nhân và thay đổi cách quản lý điều trị ở 16% và 25% trường hợp, trong khi phương pháp điều trị đã thay đổi ở 41% bệnh nhân [36]. Nghiên cứu của Aide và cộng sự đã báo cáo sự khác biệt giữa các lần quét I-131 sau điều trị, với 29% phát hiện không xác định trên hình ảnh và chỉ 7% trên hình ảnh PET/CT, dẫn đến việc phân giai đoạn lại của bệnh nhân và kết quả mong đợi trong quá trình theo dõi [140]. Nghiên cứu của Ciappuccini và cộng sự đã chỉ ra rằng chụp PET/CT tích hợp với MRI phẳng có độ nhạy 78% và độ đặc hiệu 100% trong việc dự đoán bệnh tái phát hoặc dai dẳng [141]. Tuy nhiên, một hạn chế của PET CT tại Việt Nam giá thành cao, việc tiếp cận khó khăn cho hầu hết người bệnh, vì vậy hầu hết người bệnh sẽ không được chỉ định PET CT theo dõi sau kháng trị.

#### **4.1.5 Đặc điểm phẫu thuật trước điều trị I-131**

Trước điều trị I-131, phẫu thuật cắt toàn phần và gần toàn phần tuyến giáp, cắt rộng mô xâm lấn, nạo hạch cổ hệ thống nếu có vẫn được coi là quy trình chuẩn trong điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa nguy cơ cao. Phẫu thuật tuyến giáp gần toàn phần là cắt một thùy toàn phần và phần lớn thùy đối bên chừa lại lượng mô giáp ít hơn một gam. Phẫu thuật tuyến giáp toàn phần là cắt bỏ toàn bộ mô giáp không để lại mô giáp trên đại thể. Phương pháp này có ưu điểm là lấy đi những ổ di căn vi thể thùy đối bên, giảm nguy cơ tái phát tại chỗ, mô giáp còn lại dễ bị tiêu hủy bởi I-131 và dễ dàng theo dõi tình trạng bệnh bằng Thyroglobulin huyết thanh. Phẫu thuật cắt giáp bán phần (cắt một bên thùy giáp) chỉ nên được xem xét thực hiện ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, phẫu thuật giáp trước kháng trị chủ yếu người bệnh được cắt giáp toàn phần chiếm 87,9% và gần toàn phần là 12,1%. Kết quả nghiên cứu của K Apostolou [107] khoảng 2843 bệnh nhân (87,9%) đã được phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ hoặc gần như toàn bộ tuyến giáp,

trong khi 390 bệnh nhân còn lại (12,1%) đã được phẫu thuật cắt bỏ một nửa tuyến giáp do MNG (multinodal goitre). Tổng cộng có 124 bệnh nhân (3,8%) được phẫu thuật MNG dưới xương ức. Phẫu thuật mở hở là ưu tiên lựa chọn trong điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa nguy cơ trung bình và cao vì dễ dàng kiểm soát xâm lấn và di căn hạch hệ thống. Phẫu thuật nội soi chỉ nên chỉ định cho những trường hợp nguy cơ thấp, không có di căn hạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân được phẫu thuật mở hở có hoặc không nạo hạch cổ kèm theo. Hầu hết người bệnh được nạo hạch cổ trong phẫu thuật chiếm 66,7% có 33,3% không nạo hạch trong lần phẫu thuật đầu.

#### 4.1.6 Điều trị I-131 trước kháng trị

I-131 là nền tảng trong điều trị sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa có nguy cơ cao [6], tuy nhiên, 5% đến 15% ung thư tuyến giáp biệt hóa và 50% ung thư tuyến giáp biệt hóa di căn không đáp ứng với điều trị I-131 [10, 13]. Bệnh nhân ung thư tuyến giáp kháng I-131 có kết quả kém, với tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 60% đến 70% [142].

Tính đến năm 2024, hầu hết các hội y khoa, bao gồm Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA), Hiệp hội tuyến giáp Châu Âu (ETA), Hiệp hội Y học hạt nhân và Chẩn đoán hình ảnh phân tử/Hiệp hội Y học hạt nhân Châu Âu (SNMMI/EANM) và Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN), đều đưa ra khuyến nghị điều trị liều thấp I-131 1,11 GBq (30 mCi) để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn cũng như chi phí nhưng vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị. Đối với liệu pháp bổ trợ, liều I-131 được khuyến cáo dao động từ 1,11 đến 3,7 GBq (30-100) mCi I-131. Liều lên đến 5,6 GBq (150 mCi) cũng có thể được xem xét ở những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ tồn tại bệnh lý di căn, liều ít nhất 3,7 GBq (100 mCi) I-131 và liều I-131 cao tới 7,4 GBq (200 mCi) có thể được chỉ định tùy thuộc vào tình trạng bệnh và mức độ hấp thu I-131 của khối u. Với liều tích lũy vượt quá 37,0 GBq (1.000

mCi) có nguy cơ tiềm ẩn mắc ung thư thứ phát và các độc tính lâu dài khác [143].

Khảo sát đặc điểm điều trị I-131 trước kháng trị, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lần điều trị I-131 trước kháng trị trung vị là 3 (2 - 4) lần, trong đó chủ yếu từ 3 lần chiếm 60,2%. Tổng liều trước kháng trị trung bình từ  $583,1 \pm 154,6$  trong đó 79,6% đã sử dụng từ liều  $\geq 600$  mCi (cao nhất là 750mCi).

## **4.2. ĐẶC ĐIỂM NHÓM KHÁNG TRỊ VÀ MÔ THỨC ĐIỀU TRỊ SAU KHÁNG TRỊ**

### **4.2.1 Tỷ lệ các nhóm kháng trị**

Nghiên cứu của chúng tôi với thiết kế nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, dựa trên việc thu thập và phân tích dữ liệu từ hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp kháng trị với I-131 và đã điều trị, theo dõi trong giai đoạn từ tháng 4/2020 đến hết tháng 12/2024 (108 người bệnh). Với ưu điểm của thiết kế nghiên cứu này phù hợp với bệnh lý hiếm hoặc nhóm đặc biệt trong đó ung thư tuyến giáp kháng I-131 là một thể bệnh tương đối ít gặp. Thiết kế hồi cứu giúp khai thác hiệu quả các trường hợp hiếm có sẵn. Ngoài ra, việc thực hiện hồi cứu thời gian dài giúp đánh giá các chỉ số sống thêm, tiến triển bệnh, và đáp ứng điều trị một cách đầy đủ.

Theo tiêu chuẩn của ETA 2019 đánh giá kháng trị dựa trên tổng liều I-131 (nhóm IV) và mức độ hấp thu dựa trên hình ảnh (nhóm I, II và III). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 108 người bệnh được chẩn đoán ung thư tuyến giáp điều trị I-131 tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian khảo sát từ 2020 – 2024, tất cả các trường hợp này được xác định kháng trị với I-131 theo tiêu chuẩn của ETA năm 2019 được thành 4 nhóm chính [13]. Tỷ lệ kháng trị chủ yếu người bệnh được xác định là kháng trị nhóm IV theo ETA 2019 khi đạt đến hoạt độ 22.2 GBq (600

mCi) chiếm 63,9%. Kháng trị nhóm I là 11,1%, kháng trị nhóm II là 16,7% và kháng trị nhóm III là 8,3%.

Trong khi tình trạng kháng trị của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa mất khả năng tập trung I-131 đã được hiểu rõ, thì vẫn còn nhiều tranh cãi xung quanh các trường hợp kháng I-131 mặc dù tổn thương vẫn hấp thu tốt với I-131. Việc tiếp tục sử dụng I-131 sau kháng trị nhóm IV (> 600 mCi) do vẫn hấp thu tốt với I-131 đặc biệt là nhóm có di căn xa vẫn đem lại lợi ích. Tuy nhiên, vẫn có những e ngại về độc tính của I-131 ở liều cao làm tăng nguy cơ xuất hiện các tác dụng phụ liên quan đặc biệt là tăng nguy cơ tăng ung thư thứ phát. Do đó, quyết định tiếp tục điều trị I-131 thường được đưa ra trên cơ sở từng trường hợp cụ thể, xem xét phản ứng trước đó của bệnh nhân đối với việc dùng I-131 tiếp tục sau kháng trị [144].

#### **4.2.2 Đặc điểm phẫu thuật sau kháng trị**

Sau kháng trị, phẫu thuật chiếm tỷ lệ 20,4% chủ yếu là phẫu thuật nạo hạch và cắt khối tái phát tại chỗ, kết quả cho thấy phẫu thuật ở nhóm kháng trị nhóm I-II-III cao hơn có ý nghĩa so với kháng trị nhóm IV. Phẫu thuật nạo hạch được thực hiện nếu có bằng chứng lâm sàng rõ ràng về di căn hạch qua thăm khám, hình ảnh siêu âm, CT, MRI, PET-CT và kết quả tế bào học ác tính (FNA) hoặc kết quả giải phẫu bệnh do di căn hạch làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ và tử vong [74, 145]. Cách tiếp cận này phù hợp với hướng dẫn của Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) và Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA), khuyến cáo chỉ nên phẫu thuật nạo hạch cổ trung tâm và/hoặc cổ bên khi có di căn dương tính rõ rệt [6].

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp thường có tiên lượng tốt. Vì vậy, việc phân tầng nguy cơ ban đầu và theo dõi đầy đủ là rất quan trọng. Sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp, liệu pháp bổ trợ được khuyến nghị ở những bệnh nhân có nguy cơ cao và liệu pháp cắt bỏ

bằng I-131 với liều thấp hơn được khuyến nghị ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp và trung bình sau khi đánh giá các yếu tố nguy cơ riêng lẻ [6]. Tuy nhiên, một số bệnh nhân vẫn có thể có bệnh lý dai dẳng, tiến triển, kháng trị với tiên lượng xấu dẫn đến di căn và tử vong. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị quan trọng hàng đầu ở những trường hợp này với mục đích loại bỏ hoàn toàn bướu và/hoặc hạch di căn hoặc giảm đi thể tích và/hoặc số lượng tổn thương từ đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp tục điều trị I-131 hoặc xem xét các phương pháp điều trị khác.

#### **4.2.3 Điều trị I-131 sau kháng trị**

Hầu hết bệnh nhân tiếp tục được điều trị I-131 sau kháng trị chiếm 87,9%. Sau kháng trị người bệnh tiếp tục được điều trị I-131 từ 4 (3 - 5) lần với liều trung vị từ 400 (150 - 600) mCi. Tổng lần điều trị I-131 trung vị 7 (6 - 8) lần, với liều trung vị 1000 (750 - 1250) mCi. Tiêu chuẩn lựa chọn phân nhóm kháng trị IV dựa trên liều I-131 từ 600 mCi trở lên (theo ETA 2019) dẫn đến tổng liều I-131 ở nhóm kháng trị này cao hơn có ý nghĩa so với các nhóm kháng trị còn lại. Kết quả nghiên cứu của E. Charles Fortune liều I-131 điều trị trung bình là 158 mCi (khoảng 150 – 219 mCi) và thời gian theo dõi trung bình ở những bệnh nhân không tái phát sau điều trị là 7,3 năm thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi [146]. Báo cáo của Chalermrat Kaewput trong thời gian trung bình theo dõi  $82,84 \pm 42,41$  tháng, tổng liều tích lũy trung bình là 900 mCi (600–2200 mCi) gần tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nhiều nghiên cứu báo cáo rằng I-131 liều thấp có hiệu quả như I-131 liều cao trong việc điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa. Tuy nhiên, một số nghiên cứu này chỉ đánh giá trên những bệnh nhân có nguy cơ thấp [147, 148] trong khi một số nghiên cứu chỉ đánh giá những bệnh nhân có nguy cơ trung bình, và một số nghiên cứu khác nghiên cứu trên cả nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp và trung bình cùng nhau [149]. Nghiên cứu của

Soyluoglu đã phân tích kết quả ở 3 nhóm liều I-131 khác nhau, 30, 75 và 100 mCi, ở những bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có nguy cơ thấp và trung bình. Tỷ lệ thành công tăng nhẹ khi liều dùng tăng lên, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm [150]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều thuộc nhóm nguy cơ cao được điều trị với quy trình chuẩn theo khuyến cáo của ETA 2019. Có một vài trường hợp được chỉ định liều điều trị I-131 ban đầu sau phẫu thuật là liều thấp 30 mCi nhưng phải chuyển liều cao ở những lần điều trị tiếp theo sau khi được đánh giá các yếu tố nguy cơ dựa trên lâm sàng, cận lâm sàng (siêu âm cổ, CT – MRI, Tg và Anti Tg huyết thanh, xạ hình toàn thân và FNA hạch cổ tồn dư sau phẫu thuật).

Yếu tố duy nhất chúng tôi tìm thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến việc tiếp tục điều trị I-131 sau kháng trị là dạng di căn ( $p = 0,035$ ), trong đó bệnh nhân có di căn xương hoặc phổi đơn thuần có xu hướng tiếp tục điều trị I-131 cao hơn. Một số yếu tố có xu hướng liên quan nhưng chưa đạt ngưỡng thống kê như độ tuổi. Các yếu tố khác như giới, mô bệnh học, số lượng bướu, xâm lấn, vị trí và di căn hạch không liên quan có ý nghĩa với quyết định tiếp tục điều trị I-131. Quyết định điều trị bằng I-131 sau phẫu thuật cắt tuyến giáp ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa dựa trên đặc điểm lâm sàng của từng trường hợp. Hiệu quả của I-131 phụ thuộc vào nhiều đặc điểm cụ thể như tuổi, của khối u, hạch di căn, tình trạng di căn xa, sự chuẩn bị của bệnh nhân và liều lượng I-131. Sự phân tầng nguy cơ được sử dụng trong một số nghiên cứu, nên có thể xác định các đặc điểm cụ thể của bệnh nhân và khối u để gợi ý rằng I-131 có thể có lợi. Cách tiếp cận của chúng tôi được nêu dưới đây phù hợp với hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA), hiệp hội tuyến giáp Châu Âu (ETA) về vai trò của I-131 sau phẫu thuật [13]. Việc phân loại kháng trị được chia thành 4 nhóm,

trong đó nhóm kháng trị IV dựa trên tiêu chuẩn với mức tổng liều I-131 từ 600 mCi trở lên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tổng liều tại thời điểm kháng trị trung vị 600 (365 - 750) mCi. Tuy nhiên cho đến nay tổng liều điều trị I-131 tại thời điểm xác định kháng trị có nhiều tranh cãi về hiệu quả và nguy cơ tác dụng phụ với liều lớn hơn 600 mCi (ATA 2016, ETA 2019). Tổng liều I-131 được sử dụng sau phẫu thuật tùy thuộc vào đánh giá của bác sĩ điều trị về tình trạng bệnh, mức độ hấp thu I-131, mức độ tiến triển của bệnh. Số liệu nghiên cứu này cho thấy đa số bệnh nhân được điều trị với tổng liều I-131 lớn hơn 600 mCi trong đó 49,1% số ca điều trị với liều trên 1000 mCi.

#### **4.2.4 Hocmon thay thế**

Liệu pháp hocmon thay thế là phương pháp quan trọng trong điều trị hỗ trợ ung thư tuyến giáp, trong nghiên cứu của chúng tôi 100% người bệnh được điều trị hocmon thay thế theo quy trình chuẩn bao gồm cả trước và sau kháng trị với I-131. Các nghiên cứu cho thấy sự tăng sản và biệt hóa của tế bào tuyến giáp phụ thuộc chủ yếu vào TSH. Vì vậy, ức chế bài tiết TSH từ tuyến yên bằng liệu pháp hormon thay thế được thực hiện ở tất cả bệnh nhân điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Liệu pháp hocmôn làm giảm mức TSH huyết thanh và sự biểu hiện những dấu hiệu đặc trưng tế bào nang giáp biệt hóa. Trước khi điều trị hoặc chẩn đoán bằng iốt 131, liệu pháp hocmôn cần phải được dừng lại trung bình 4 tuần. Độ tập trung phóng xạ, sự tổng hợp Thyroglobulin sẽ được kích thích bởi mức TSH huyết thanh. Cần phải phân biệt giữa điều trị thay thế và điều trị ức chế TSH bằng Thyroxin. Đối với điều trị thay thế chỉ cần sử dụng liều nhỏ Thyroxin để duy trì nồng độ TSH huyết thanh ở mức bình thường. Trong khi đó, điều trị ức chế thì liều Thyroxin thường cao hơn để duy trì TSH huyết thanh dưới mức bình thường (cường giáp dưới lâm sàng). Mục đích chính để các tế bào ung thư giáp không bị kích

thích do TSH tăng cao, ức chế và làm chậm sự phát triển của những tế bào này [56].

#### 4.2.5 Điều trị trúng đích

Phẫu thuật, hóa trị, xạ trị ngoài và liệu pháp I-131 là các phương thức điều trị ung thư tuyến giáp tiêu chuẩn. Tuy nhiên, ở bệnh nhân bệnh tiến triển tái phát hoặc di căn khối u vẫn là thách thức chính trong việc quản lý ung thư tuyến giáp kháng I-131. Việc sử dụng một số chất ức chế tyrosine kinase (TKI) hoặc chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch kết hợp với một số chất ức chế đa tyrosine kinase đã nổi lên như liệu pháp mới để kiểm soát sự tiến triển của ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa [151]. Trong kết quả khảo sát của chúng tôi liệu pháp trúng đích với Lenvatinib chiếm 6,5% người bệnh được sử dụng sau kháng trị với I-131. Nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi và có nhóm chứng với nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa điều trị bằng Lenvatinib đã cho thấy hiệu quả cải thiện tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở những bệnh nhân có tình trạng tiến triển nguy cơ đe dọa tính mạng và kháng trị với I-131 [97, 98]. Tuy nhiên phương pháp này cũng không được chỉ định rộng rãi với lý do là gây nhiều tác dụng không mong muốn cho người bệnh. Các tác dụng phụ này không chỉ ảnh hưởng tới điều trị làm giảm đi liều lượng thuốc cần thiết, thậm chí phải ngừng điều trị ở khoảng 20% số trường hợp mà còn làm giảm đi chất lượng cuộc sống của người bệnh. Nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng hơn liên quan đến nguy cơ tử vong bao gồm huyết khối, xuất huyết, suy tim, viêm gan, dò ống tiêu hóa... Theo nghiên cứu của Fabio AB Schutz cho thấy liệu pháp trúng đích làm tăng nguy cơ tử vong lên 1,5 – 2% (RR = 2,23, p = 0,023) [99]. Trong nghiên cứu của chúng tôi trong 7 trường hợp sử dụng biện pháp trúng đích có 1 trường hợp tử vong trong thời gian theo dõi. Hiệu quả của liệu pháp trúng đích trong điều trị ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa hiện nay còn gây nhiều tranh cãi và cần có thêm các

nghiên cứu đánh giá liệu pháp này trong cải thiện sống thêm toàn bộ hoặc cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Bên cạnh đó giá thành của các thuốc trúng đích rất cao chưa phù hợp với điều kiện kinh tế của đại đa số người bệnh tại Việt Nam. Điều này lý giải số lượng bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi được điều trị bằng liệu pháp trúng đích chiếm tỷ lệ rất thấp.

#### **4.2.6 Điều trị xạ trị ngoài giảm nhẹ**

Xạ trị ngoài có thể đem lại lợi ích ở một số bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi 4,6% bệnh nhân được xạ trị ngoài giảm nhẹ với liều 30Gy/10Fx (bao gồm 2 trường hợp xạ trị ngoài tại xương di căn và 3 trường xạ trị ngoài tại cổ) và không có trường hợp nào xạ trị ngoài triệt để. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Mousumi Banerjee đánh giá tỷ lệ sống không điều trị ở 9.273 bệnh nhân thuộc Chương trình Giám sát, dịch tễ học của Medicare được chẩn đoán mắc ung thư tuyến giáp biệt hóa từ năm 1998 đến năm 2012 thời gian theo dõi trung bình là 6,4 năm có 4,7% bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị ngoài sau kháng trị và bệnh tiến triển [152]. Mục đích xạ trị ngoài giảm nhẹ để giảm tiến triển của bệnh trong thời gian nhất định và/hoặc giảm đau đặc biệt ở những bệnh nhân bệnh tiến triển nhanh trong vòng 6 – 12 tháng nguy cơ đe dọa tính mạng hoặc những bệnh nhân có triệu chứng đau khó kiểm soát.

#### **4.2.7 Phân tích hồi quy với tiến triển của bệnh**

Ung thư tuyến giáp biệt hóa tiến triển được định nghĩa là sự tồn tại của một hoặc nhiều tình trạng sau: xuất hiện xâm lấn tại chỗ, xuất hiện tổn thương mới như di căn hạch cổ và/hoặc di căn xa, tổn thương tăng kích thước. Một đánh giá gần đây của Russel và cộng sự mô tả tất cả các vấn đề liên quan đến ung thư tuyến giáp tiến triển, từ việc thiếu các hướng dẫn đầy đủ và nhu cầu tiếp cận đa chuyên khoa phù hợp. Điều này là hết sức cần thiết để khắc phục

những thách thức của các phân nhóm ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa riêng biệt, chẳng hạn như những phân nhóm liên quan đến tính triệt để của phẫu thuật, không chỉ cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp và hạch bạch huyết, mà thậm chí cả cắt bỏ vòng khí quản, cắt bỏ thanh quản một phần hoặc toàn bộ [153]. Báo cáo của Juan Antonio Vallejo 54% bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư biệt hóa tiên triển mới mắc và trong số đó, 98% có di căn xa chủ yếu ảnh hưởng đến phổi và xương. Những phát hiện này phù hợp với các nghiên cứu khác cũng mô tả một nửa số bệnh nhân giai đoạn tiên triển có di căn xa khi được chẩn đoán lần đầu [154]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 18,5% bệnh nhân ung thư tuyến giáp tiên triển. Yếu tố tiên lượng bệnh tiên triển của ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa kháng trị với I-131, chúng tôi ghi nhận nguy cơ cao hơn ở bệnh nhân  $\geq 55$  tuổi có liên quan đến nguy cơ bệnh tiên triển so với bệnh nhân  $< 55$  tuổi (HR = 4,1; KTC95% 1,5 - 11,1). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Krzysztof Kaliszewski, kết quả tiên triển nhiều hơn đã được tìm thấy đối với nhóm bệnh nhân  $\geq 55$  tuổi, trong đó nguy cơ mắc bệnh tiên triển tại chỗ (T3 + T4) cao hơn (OR = 5,21) và di căn OR = 4,76 ( $p < 0,0001$ ) [155]. Nhìn chung, kết quả của chúng tôi ủng hộ quan điểm cho rằng việc phân tầng rủi ro và điều trị cho bệnh nhân lớn tuổi mắc ung thư tuyến giáp là hợp lý. Ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa ác tính hơn ở những bệnh nhân từ  $\geq 55$  tuổi so với những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Do đó, độ tuổi này phân tầng hiệu quả những bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa có tiên lượng xấu, cho thấy nó có thể hữu ích trong thực hành lâm sàng.

### **4.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ**

#### **4.3.1 Tỷ lệ đáp ứng**

Bệnh nhân được phân loại đáp ứng điều trị thành các nhóm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc và đáp ứng trung gian. Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa trong

đó giá trị Anti Tg bất thường hoặc tăng trong trường hợp không phát hiện các tổn thương khu trú bằng lâm sàng và cận lâm sàng, đặc biệt là hình ảnh xạ hình toàn thân với I-131. Đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc, là bệnh có đáp ứng nhưng tổn thương tại chỗ hoặc di căn xa dai dẳng hoặc mới được xác định. Đáp ứng trung gian với các kết quả sinh hóa hoặc cấu trúc không đặc hiệu không thể được phân loại một cách chắc chắn là lành tính hay ác tính. Điều này bao gồm những bệnh nhân có nồng độ kháng thể antithyroglobulin (anti-Tg) ổn định hoặc suy giảm mà không có bằng chứng rõ ràng về cấu trúc của bệnh [156, 157].

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau điều trị có 3 trường hợp đáp ứng hoàn toàn với I-131 chiếm 2,8%. Các trường hợp này đều ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi không di căn xa hoặc di căn phổi. Chủ yếu là đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc chiếm 78,7% và không hoàn toàn về sinh hóa 14,8%. Không tìm thấy sự khác biệt về mức độ đáp ứng và nhóm kháng trị ( $p > 0,05$ ). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp cho thấy phần lớn bệnh nhân kháng trị I-131 đều tồn tại tổn thương cấu trúc hoặc bất thường về sinh hóa kéo dài. Điều này phù hợp với đặc điểm của ung thư tuyến giáp thể biệt hóa khi đã có bằng chứng kháng I-131, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có gánh nặng di căn lớn hoặc tiến triển chậm kéo dài. Việc không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ đáp ứng và nhóm kháng trị cũng cho thấy khái niệm kháng trị cần được đánh giá đa chiều, không chỉ dựa trên hình ảnh học mà còn cả các chỉ điểm sinh học như Tg và Anti Tg.

### **4.3.2 Tác dụng phụ**

#### **4.3.2.1 Tác dụng phụ của I-131 liên quan đến huyết học**

Phân tích tương quan Pearson chúng tôi ghi nhận chỉ số tương quan  $r = 0,262$  ( $p < 0,01$ ) mức độ tương quan yếu giữa tình trạng thiếu máu và tổng liều điều trị I-131. Từ kết quả cho thấy I-131 không làm tăng nguy cơ thiếu

máu ở người bệnh. Nghiên cứu của chúng khảo sát các chỉ số huyết học cơ bản trước, thời điểm kháng trị và thời điểm ghi nhận cuối. Qua phân tích tương quan Pearson chúng tôi ghi nhận chỉ số tương quan  $r = 0,025$  mức độ tương quan rất yếu giữa chỉ số WBC và tổng liều điều trị I-131. Từ kết quả cho thấy I-131 có ảnh hưởng không lớn đến chỉ số bạch cầu. Kết quả nghiên cứu của Selin Soyluoglu so với mức ban đầu, giá trị bạch cầu giảm nhẹ sau 6 tuần, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức giảm trung bình của số lượng bạch cầu ( $p = 0,010$ ). Tỷ lệ thay đổi số lượng bạch cầu thấp hơn được quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân nhận 30 đến 50 mCi so với các nhóm khác [150]. Từ kết quả này gợi ý việc theo dõi chặt chẽ số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi ở những trường hợp kháng trị để từ đó quyết định điều trị I-131 cho những lần tiếp theo. Nên tạm thời ngừng điều trị và theo dõi trong trường hợp bạch cầu giảm dưới 2 G/l. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do giảm bạch cầu.

Chỉ số Hb, phân tích tương quan Pearson chúng tôi ghi nhận chỉ số tương quan  $r = 0,262$  ( $p < 0,01$ ) mức độ tương quan yếu giữa tình trạng thiếu máu ở 3 giai đoạn đầu, kháng trị và lần khảo sát cuối với liều điều trị I-131. Từ kết quả cho thấy I-131 không làm tăng nguy cơ thiếu máu rõ ràng ở người bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa điều trị với I-131. Ngoài ra, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng hồng cầu và tiểu cầu sau điều trị I-131. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Kết quả này tương đồng nghiên cứu của Selin Soyluoglu nồng độ Hemoglobin và số lượng tiểu cầu trước và sau điều trị I-131. So với mức ban đầu, giá trị huyết sắc tố và tiểu cầu giảm nhẹ ở cả 3 nhóm liều sau 6 tuần. Không tìm thấy sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm liều về mức giảm trung bình của lượng huyết sắc tố và số lượng tiểu cầu ( $p = 0,641, 0,376$ ) [150]. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng mức độ ức chế tủy xương nhẹ có thể xảy ra ở cả nhóm dùng liều thấp và liều

cao, với ý nghĩa lâm sàng hạn chế và có thể cải thiện một cách tự nhiên trong những tháng tiếp theo [148, 158, 159]. Mặc dù có ghi nhận giảm nhẹ hemoglobin sau I-131 ở các nghiên cứu, nhưng mức độ thay đổi không đáng kể về mặt lâm sàng và có xu hướng phục hồi tự nhiên theo thời gian.

Phân tích tương quan giữa tổng liều I-131 và số lượng bạch cầu có mối tương quan yếu ( $r=0,025$ ) nhưng việc điều trị I-131 có thể ảnh hưởng đến dự trữ tủy xương, cần lưu ý rằng liều cao I-131 tạo ra sự ức chế tủy xương cao hơn so với liều I-131 thấp. Trong nghiên cứu của Chalermrat Kaewput, tìm thấy 18 bệnh nhân nghi ngờ bị ức chế tủy xương sau khi được điều trị bằng 600 mCi I-131, trong đó hầu hết trường hợp này (14 trường hợp) bị thiếu máu [119]. Nghiên cứu của Athanasios Bikas sau điều trị I-131 tất cả các thông số đều giảm xuống mức thấp nhất sau 1 tháng và sau đó dần trở lại giá trị ban đầu, phân tích đa biến cho thấy tỷ lệ giữa liều điều trị I-131 thực tế so với liều tối đa có thể dung nạp có liên quan đến mức độ giảm của WBC ( $p = 0,0038$ ) [160]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi cho thấy số lượng bạch cầu không có sự thay đổi đáng kể tại thời điểm kháng trị và tại lần khảo sát cuối cùng, gợi ý rằng ảnh hưởng của I-131 liều cao lên dòng bạch cầu là hạn chế trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, sự giảm này thường là tạm thời và hồi phục dần, không gây suy giảm tủy nặng kéo dài trong đa số bệnh nhân vì vậy sử dụng I-131 trong điều trị cần được theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh liều phù hợp.

#### **4.3.2.2 Tác dụng phụ dài hạn do I-131**

Độc tính liên quan đến điều trị bằng I-131 có thể được phân loại là cấp tính hoặc mãn tính. Tác dụng phụ của I-131 hiếm khi gây tử vong ở liều điều trị thông thường đối với ung thư tuyến giáp. Nồng độ sinh lý của I-131 trong tuyến giáp và tuyến nước bọt, và các cơ quan khác như dạ dày, có thể dẫn đến độc tính từ tổn thương mô tại chỗ liên quan đến hạt beta phát ra. Viêm tuyến nước bọt, hoặc viêm tuyến nước bọt, thứ phát sau liệu pháp I-131 là một biến

chứng thường gặp trong trường hợp cấp tính, được quan sát thấy ở 20% bệnh nhân [161]. Nguy cơ viêm tuyến nước bọt và khô miệng phụ thuộc vào liều lượng [162]. Hầu hết bệnh nhân không gặp phải những biến chứng này, nhưng khoảng một phần ba số bệnh nhân được điều trị bằng I-131 sẽ bị giảm lượng nước bọt khác nhau, với 10% bị khô miệng nghiêm trọng. Mặc dù không được chuẩn hóa, kích thích tuyến nước bọt và các biện pháp khác, chẳng hạn như bù nước và sử dụng thuốc kích thích tuyến nước bọt, có thể được sử dụng để giảm thiểu nguy cơ viêm tuyến nước bọt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào khô miệng mức độ nghiêm trọng. Mặt khác do nghiên cứu hồi cứu dựa trên bệnh án, phỏng vấn bệnh nhân qua điện thoại nên cũng chưa lượng giá được hết mức độ và sự ảnh hưởng nên chất lượng cuộc sống của tác dụng phụ này.

Bên cạnh đó, trong thời gian theo dõi tiếp tục từ 2020 - 2024 chúng tôi chưa ghi nhận các tác dụng phụ dài hạn như xuất hiện ung thư thứ phát (đặc biệt ung thư trên hệ tạo huyết), xơ phổi...Nghiên cứu của Nghi C Nguyen tổng hợp một số nghiên cứu cho thấy không có sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh và không có loại ung thư thứ phát hoặc nhóm ung thư cụ thể nào liên quan đến phơi nhiễm I-131 [143]. Tuy nhiên một số báo cáo khác chỉ ra rằng liều I-131 tích lũy vượt quá 5,6-7,4 GBq (150-200 mCi) được phát hiện là có nguy cơ mắc ung thư thứ phát cao hơn. Tuy nhiên, không thể đưa ra ngưỡng liều được xác định rõ ràng dựa trên tài liệu hiện tại. Theo báo cáo của Nghi C Nguyen cũng cho thấy cần thận trọng khi cân nhắc các liệu pháp I-131 lặp lại đối với ung thư tuyến giáp biệt hóa di căn, với liều tích lũy vượt quá 37,0 GBq (1.000 mCi), do nguy cơ tiềm ẩn mắc ung thư phát và các độc tính lâu dài khác [143]. Kết quả hiện tại trong nghiên cứu của chúng tôi trên bệnh nhân ung thư tuyến giáp kháng trị với I-131 (tiêu chuẩn của ETA 2019) với tổng liều trung bình ở mức 1000 (750 - 1250) mCi không ghi nhận tác dụng phụ dài hạn như

ung thư thứ phát (Đặc biệt ung thư trên hệ tạo huyết) và xơ phổi cho thấy một kết quả tích cực trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị với I-131.

#### **4.3.2.3 Tác dụng phụ khác**

Trong nghiên cứu chúng tôi không có trường hợp biến chứng sau xạ trị ngoài. Theo các nghiên cứu trên thế giới ngoài tác dụng chống khối u của xạ trị ngoài có thể gây tổn thương cho các mô bình thường nằm trong vùng xạ trị ngoài. Độc tính sau xạ trị được định nghĩa là các biến cố bất lợi hoặc biến chứng xảy ra sau khi xạ trị ngoài, có thể là bất kỳ thay đổi nào ở các mô bình thường có tính chất tạm thời hoặc vĩnh viễn. Nó có thể được coi là độc tính cấp tính khi xảy ra trong vòng 90 ngày sau khi điều trị hoặc độc tính muộn khi xảy ra sau 90 ngày xạ trị ngoài [163]. Độc tính được phát hiện là nghiêm trọng hơn khi xạ trị ngoài kết hợp với hóa trị. Nghiên cứu Cooper [164] và cộng sự báo cáo rằng tỷ lệ độc tính cấp tính độ 3 trở lên là 77% ở những bệnh nhân được hóa xạ trị ngoài trong khi chỉ có 34% ở những bệnh nhân chỉ được xạ trị ngoài. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ 5 trường hợp có xạ trị ngoài, chủ yếu là xạ trị ngoài giảm nhẹ tại cổ và xương di căn với liều xạ thấp nên chưa ghi nhận các biến chứng liên quan đến xạ trị ngoài [165].

Tác dụng phụ do liệu pháp trúng đích chủ yếu là hội chứng bàn tay (2 trường hợp), mệt mỏi (2 trường hợp) và 1 biến chứng khác là tăng huyết áp. Kết quả nghiên cứu của Simone De Leo bệnh nhân được sử dụng Lenvatinib trong điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị với I-131 đều gặp ít nhất một tác dụng phụ, thường gặp nhất là mệt mỏi, chán ăn, tiêu chảy và tăng huyết áp [166]. Điều này cho thấy các tác dụng phụ ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng nhẹ hơn hoặc ít gặp hơn, có thể do thời gian theo dõi ngắn hoặc do đặc điểm bệnh nhân khác biệt. Biến chứng xương, chúng tôi không ghi nhận trường hợp gãy xương, tuy nhiên có 9,3% người bệnh phải sử dụng thuốc chống hủy xương (10/20 bệnh nhân có di căn

xương). Việc sử dụng thuốc chống hủy xương chủ yếu nhằm mục đích phòng ngừa biến chứng xương, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao.

### **4.3.3 Thời gian sống thêm toàn bộ**

#### **4.3.3.1 Thời gian sống thêm toàn bộ chung**

Bệnh nhân còn sống trong thời gian theo dõi là 92,6% (KTC 95%: 87,0 - 97,2). Sau thời gian theo dõi điều trị chúng tôi ghi nhận 8 trường hợp tử vong chiếm 7,4% (KTC 95%: 2,8 - 13,0). Tỷ lệ sống thêm tích lũy sau 60 tháng là 99,1%, sau 120 tháng là 94,5%, một số trường hợp theo dõi trên 120 tháng tỷ lệ sống thêm tích lũy là 92,6%. Thời gian sống thêm toàn bộ chung, trung bình  $87,6 \pm 23,7$  tháng (KTC 95%: (83,3 - 91,9)) thời gian sống ngắn nhất là 54 tháng và lớn nhất 218 tháng. Kết quả nghiên cứu của Capdevila J đối với cỡ mẫu lớn hơn nghiên cứu này, bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật tuyệt giáp, điều trị tiếp theo bằng I-131 và liệu pháp ức chế hormone kích thích tuyến giáp với kết quả đạt được tỷ lệ sống thêm chung (OS) là 97,7% sau 60 tháng tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [167]. So sánh với kết quả nghiên cứu của E. Charles Fortune tỷ lệ sống thêm chung là 100% trong thời gian theo dõi trung bình 7 năm (84 tháng); không tái phát rõ ràng là 82%, tái phát trên đại thể hoặc tái phát dựa trên kết quả xét nghiệm sinh hóa là 72% [146]. Kết quả nghiên cứu của Uchechukwu C Megwalu tỷ lệ sống thêm chung của người Philippines sau 5 năm (60 tháng) 95,1% (KTC 95%: 93,9 – 96,2) kết quả gần tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [168]. Một nghiên cứu của Paritosh Suman khảo sát ở những bệnh nhân mắc ung thư tuyến giáp biệt hóa được phẫu thuật cắt gần hoặc toàn bộ tuyến giáp và điều trị I-131 cho thấy thời gian sống thêm trung bình là 74,7 tháng [169]. Báo cáo gần đây của Laura Boucai khoảng 44.000 trường hợp ung thư tuyến giáp mới được chẩn đoán mỗi năm ở Mỹ, với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm (60 tháng) là 98,5% [170]. Sự

khác biệt trong kết quả giữa các nghiên cứu có thể là do khác biệt cơ bản về dân số, dân tộc, thời gian theo dõi bệnh, phương pháp điều trị và cỡ mẫu giữa các nghiên cứu.

Thời gian sống thêm theo vị trí di căn, người bệnh không di căn hoặc di căn phổi có thời gian sống thêm tốt hơn so với bệnh nhân di căn xương. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của G Mazziotti, tỷ lệ 27,3% tử vong có liên quan đến sự phát triển do di căn xương gần tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [171]. Kết quả nghiên cứu của J Capdevila tái phát tại chỗ xảy ra ở 20% số trường hợp và di căn xa ở khoảng 10% sau 10 năm (120 tháng). Hai phần ba số bệnh nhân này sẽ trở nên kháng I-131, với tỷ lệ sống sót sau 3 năm (36 tháng) dưới 50%. Di căn phổi kê, đôi khi chỉ rõ ràng trên xạ hình toàn thân mà không có bằng chứng X quang của bệnh, ở các nhóm bệnh nhân tuổi trẻ hơn ( $< 40$  tuổi) và có đáp ứng tốt hơn sau khi điều trị bằng I-131, tỷ lệ sống sót sau 10 năm (120 tháng) là 90,9% so với 68,9% và 30,6% ở những bệnh nhân có di căn dưới một centimet hoặc lớn hơn có thể phát hiện được bằng các xét nghiệm hình ảnh học [120]. Đối với di căn phổi với kích thước bướu nhỏ hoặc dạng lan tỏa, điều trị bằng I-131 có khả năng đáp ứng hoàn toàn và khỏi bệnh, đặc biệt ở những bệnh nhân trẻ tuổi [173]. Tỷ lệ sống sót ở bệnh nhân di căn xa rất khác nhau, tùy thuộc vào vị trí di căn.

Xương là vị trí di căn xa phổ biến thứ hai trong ung thư tuyến giáp sau phổi. Di căn xương gây đau, hủy xương, gãy xương, chèn ép tủy sống, làm giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống [106]. Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy với bệnh nhân ung thư tuyến giáp kháng trị I-131 di căn phổi và di căn xương nhìn chung các mô thức điều trị hiện nay đang có hiệu quả tốt.

Thời gian sống thêm theo nhóm kháng trị, kết quả phân tích sống thêm ở nhóm kháng trị I-II-III sau thời gian theo dõi 120 tháng là 90,6%. Sống

thêm theo nhóm kháng trị nhóm IV là 94,3%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu của Chalermrat Kaewput cho thấy hiệu quả điều trị với I-131 của bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, kháng trị nhóm IV có tỷ lệ sống thêm lâu dài lên tới 90% sau 20 năm (240 tháng) điều trị thích hợp.

Mặc dù, liệu pháp I-131 cho kết quả tổng thể tốt hơn, một số bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn có tiên lượng xấu hơn và thường không đáp ứng với liệu pháp thông thường, cần nhiều liều điều trị I-131 hơn [174]. Một số nghiên cứu cho thấy 1/3 số bệnh nhân có tình trạng di căn không hấp thu I-131 (kháng trị với I-131) và tử vong. Nghiên cứu trước đây của Wassermann phát hiện ra rằng những bệnh nhân được phân loại là kháng trị tiến triển có tiên lượng xấu hơn. Ngược lại, các trường hợp kháng trị không tiến triển cho thấy thời gian sống thêm kéo dài nên được theo dõi dài hạn [105]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ sống thêm cao (94,3%) sau khi điều trị I-131 với liều tích lũy  $\geq 600$  mCi. Sự khác biệt kết quả nghiên cứu của chúng tôi và những nghiên cứu khác có thể là do các tiêu chí đánh giá thuyên giảm hay tiến triển khác nhau trong nghiên cứu và thời gian theo dõi ngắn hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Thời gian sống thêm theo dạng giải phẫu bệnh, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy ung thư tuyến giáp biệt hóa dạng nang nhú có thời gian sống thêm tốt hơn dạng nang. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Nghiên cứu của Zhao cho thấy nguy tử vong cao hơn ở ung thư tuyến giáp dạng nang (HR = 1,63; KTC 95%: 1,36 - 1,96,  $p < 0,01$ ,  $n = 2110$ ) [175]. Nghiên cứu của Arash Abiri trên bệnh nhân phẫu thuật tuyến giáp được điều trị I-131 có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong ở ung thư tuyến giáp dạng nhú (HR = 0,574;  $p < 0,001$ ) và ung thư tuyến giáp dạng nang (HR = 0,489;  $p = 0,004$ ) [176]. Một tổng hợp từ nhiều nghiên cứu bao gồm 1738 bệnh nhân

ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có di căn phổi đã được đưa vào để phân tích phân nhóm mô học. Nhóm ung thư dạng nang có kết quả điều trị kém hơn so với nhóm ung thư dạng nhú. Tuy nhiên, một nghiên cứu của Pan Chen đã báo cáo sự khác biệt không đáng kể về tỷ lệ sống thêm chung và/hoặc tỷ lệ sống thêm không tiến triển giữa hai nhóm (HR = 1,32; KTC 95%: 0,54 - 3,21, p = 0,541, n=107) [177]. Nguyên nhân từ một số nghiên cứu cho thấy ung thư tuyến giáp dạng nang có đặc điểm là thâm nhiễm mạch máu sớm, khiến nó có nhiều khả năng gây di căn xa thông qua lưu lượng máu đến xương và phổi hơn so với dạng nhú.

Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh, nghiên cứu của Chalermrat Kaewput cho thấy ung thư tuyến giáp biệt hóa ở giai đoạn I có khả năng đáp ứng tốt với liệu pháp I-131 [119]. Martins-Filho nhận thấy rằng tình trạng bệnh có liên quan tích cực với giai đoạn bệnh (TNM) bằng phân tích hồi quy đa biến. Những bệnh nhân có giai đoạn cao hơn (III và IV), trên 45 tuổi có tiên lượng xấu hơn, nguy cơ tái phát cục bộ và di căn xa cao hơn và cần liều I-131 ngày càng cao hơn [178]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong so với giai đoạn bệnh. Cho thấy phương pháp xác định giai đoạn bệnh của ung thư tuyến giáp biệt hóa có những khác biệt cơ bản so về độ tuổi so với các nhóm ung thư khác.

#### **4.3.3.2 Thời gian sống thêm toàn bộ sau kháng trị**

Thời gian sống thêm toàn bộ tính từ thời điểm kháng trị, tỷ lệ sống thêm tích lũy sau 36 tháng sau kháng trị là 95,4% còn 92,6% sau 120 tháng. Thời gian sống thêm trung bình sau kháng trị là  $55,6 \pm 22,3$  (KTC95%: (51,3 - 60,1)), thời gian ngắn nhất sau kháng trị là 1 tháng (trường hợp bệnh tiến triển sau kháng trị tử vong sau 1 tháng), thời gian dài nhất là 107 tháng. Kết quả nghiên cứu của Johanna Wassermann thời gian sống thêm toàn bộ từ lúc kháng trị là 8,9 năm (106 tháng) (KTC95%: 5,4-NR) gần tương đương với

nghiên cứu của chúng tôi [105]. Nghiên cứu của M. Finessi bệnh nhân kháng trị với I-131 tỷ lệ sống sót sau 5 năm (60 tháng) theo bệnh là 60–70% và tỷ lệ sống sót sau 10 năm (120 tháng) là 10% [179]. Qua phân tích thời gian sống thêm toàn bộ theo dạng di căn từ thời điểm kháng trị chúng tôi không ghi nhận tử vong ở bệnh nhân không di căn, thời gian sống thêm ở bệnh nhân di căn phổi tốt hơn bệnh nhân di căn xương. Khác biệt có ý nghĩa thống kê (Phép kiểm Log Rank  $p < 0,001$ ). Tuy nhiên không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ từ thời điểm kháng trị theo dạng giải phẫu bệnh và nhóm kháng trị (Phép kiểm Log Rank).

#### **4.3.3.3 Mô hình hồi quy sống thêm toàn bộ chung**

Chúng tôi ghi nhận mô hình dự báo tử vong ở nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị với I-131, trong đó người bệnh ung thư tuyến giáp biệt hóa dạng nang (HR = 27,4), với tình trạng xâm lấn vỏ bao (HR = 21,6), với trường hợp nhiều bướu có giá trị tiên lượng tử vong trong ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị với I-131 (HR = 53,4). Ung thư tuyến giáp biệt hóa là khối u ác tính có tỷ lệ tử vong rất thấp đặc biệt là dạng nhú. Trong nghiên cứu của Tomislav Jukić [180], bệnh nhân ung thư có di căn xa có tỷ lệ sống sót sau 10 năm (120 tháng) là 80%.

Trong một đánh giá có hệ thống với phân tích tổng hợp, của Kim Hyeonkyung nghiên cứu tổng hợp các nghiên cứu ở PubMed, SCOPUS, Web of Science Core Collection và Cochrane Database of Systematic Reviews để tìm các nghiên cứu có liên quan, tổng kết này phát hiện ra rằng đa ổ có liên quan đáng kể đến nguy cơ tái phát tăng lên, trong khi tỷ lệ sống sót đặc hiệu bệnh không cho thấy sự khác biệt [181]. Trong các phân tích của Pacheco-Ojeda Luis [182] nghiên cứu này là xác định các biến số nhân khẩu học và lâm sàng cũng như điều trị của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa, được điều trị tại bệnh viện tuyến ba ở Quito, Ecuador, tỷ lệ nguy cơ đa ổ tái phát có

liên quan đến kích thước khối u nguyên phát (lần lượt là 1,81 và 1,90 đối với 1 cm so với > 1 cm), số lượng khối u (HR: 1,45 và 1,95 đối với 2 ổ so với 3 ổ). Kết quả phân tích đa biến của chúng tôi cũng cho thấy kết quả tương tự.

Nghiên cứu của Pacheco-Ojeda Luis cho thấy sự hiện diện của xâm lấn khối u dường như không có ý nghĩa đối với tiên lượng dài hạn của bệnh nhân mắc ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa hoặc ung thư tuyến giáp thể nang. Các khối u được bao bọc với xâm lấn nang giáp vi mô được coi là xâm lấn tối thiểu [6]. Mặt khác, một phân tích tổng hợp gần đây đã chứng minh tác động đáng kể của xâm lấn mạch máu đến sự tái phát của khối u và sự sống thêm ở những bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa [183], vì vậy các tác giả khuyến nghị xem xét sự hiện diện và mức độ xâm lấn mạch máu như một yếu tố tiên lượng bất lợi ở ung thư tuyến giáp biệt hóa. Trong một nghiên cứu lớn với những bệnh nhân được đăng ký trong Cơ sở dữ liệu ung thư quốc gia Hoa Kỳ [184], đã chứng minh rằng sự hiện diện của xâm lấn mạch bạch huyết ở những bệnh nhân mắc ung thư tuyến giáp biệt hóa có liên quan độc lập với sự suy giảm khả năng sống sót nói chung. Người ta kết luận rằng những bệnh nhân này nên được coi là có nguy cơ cao hơn và nên cân nhắc mạnh mẽ hơn đến I-131 bổ trợ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích đa biến, xâm lấn vỏ bao ở ung thư tuyến giáp biệt hóa dạng nang như một yếu tố tiên lượng rất quan trọng.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu ban đầu cho thấy mô hình liên quan đến tử vong trên bệnh nhân mắc ung thư tuyến giáp biệt hóa tại Việt Nam, tuy nhiên còn nhiều hạn chế do cỡ mẫu. Không thấy mối liên quan giữa tử vong và nhóm kháng trị cũng như liệu điều trị. Tỷ lệ tử vong thấp sau thời gian theo dõi 120 tháng cho thấy hiệu quả điều trị của I-131. Việc điều trị dựa trên kết quả xạ hình toàn thân, kết quả xét nghiệm sinh hóa và đáp ứng với I-131, từ đó đưa ra hướng dẫn điều trị cụ thể cho trường hợp kháng trị nhóm IV theo

phân loại ETA 2019 có tiếp tục sử dụng liều trên 600 mCi nếu kết quả xạ hình và sinh hóa cho thấy tổn thương có đáp ứng với I-131.

#### 4.4. Ý NGHĨA CỦA NGHIÊN CỨU

Ung thư tuyến giáp biệt hóa là loại ung thư hệ thống nội tiết phổ biến nhất, với tỷ lệ chẩn đoán tăng nhanh ở cả nam và nữ. Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ và hiệp hội tuyến giáp Châu Âu đã cung cấp một hệ thống phân tầng nguy cơ bệnh lý lâm sàng, nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa thành nhóm có nguy cơ thấp, trung bình hoặc cao. Sự gia tăng đáng kể về tỷ lệ hiện mắc và mới mắc bệnh được phát hiện tình cờ, đặc biệt là ở nhóm có nguy cơ thấp và trung bình, đã làm tăng tầm quan trọng của chiến lược điều trị và theo dõi đối với thể bệnh này, xem xét các tác động đối với bệnh nhân và hệ thống y tế.

Điều trị bằng I-131 sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp toàn phần hoặc gần toàn phần và/hoặc nạo vét hạch cổ hệ thống được áp dụng để loại bỏ mô giáp và mô bướu còn sót lại, giảm tỷ lệ tái phát, di căn, bệnh tiến triển bằng tác dụng diệt tế bào ác tính ở cả dạng vi thể, đồng thời giúp xác định di căn cục bộ hoặc di căn xa chưa xác định bằng chụp xạ hình toàn thân chẩn đoán với I-131, và có tác dụng điều trị giảm nhẹ với các trường hợp có di căn xa. Ở những bệnh nhân được phân loại là có nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình, liệu pháp I-131 hiện đang được áp dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc xác định giai đoạn và theo dõi nồng độ thyroglobulin (Tg) bằng cách loại bỏ mô tuyến giáp còn sót lại. Điều cần thiết là xác định liều lượng I-131 sẽ giảm thiểu phơi nhiễm phóng xạ, tác dụng phụ, thời gian nằm viện và chi phí nhưng vẫn mang lại hiệu quả điều trị. Liều thấp 30 mCi thường được ưa chuộng hơn liều cao hơn. Liều cao có thể được ưu tiên ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, có bằng chứng tồn tại của bướu đại thể hoặc di căn...

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận hiệu quả của liều I-131 > 600 mCi vẫn có hiệu quả trong kiểm soát ung thư tuyến giáp thể biệt hóa trên dân số Việt Nam, không ghi nhận các biến chứng nghiêm trọng về hệ miễn dịch và hồng cầu, cũng như các tác dụng phụ dài hạn như xơ phổi, ung thư thứ phát. Kết quả của chúng tôi cũng là kết luận trong nghiên cứu của Chalermrat Kaewput. Các biến chứng sau khi điều trị bằng I-131 với liều tích lũy vượt quá hoặc bằng 600 mCi ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa là thấp và không nghiêm trọng, tỷ lệ sống thêm cao kể cả trên nhóm bệnh nhân di căn xa. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng quyết định thực hiện các phương pháp điều trị tiếp theo nên được thực hiện trên cơ sở cá thể hóa từng trường hợp vì tác dụng có lợi có thể gây tranh cãi [95].

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cung cấp dữ liệu dịch tễ và tiên lượng rõ ràng cho nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị iốt tại một trung tâm điều trị trong nước. Hướng dẫn chiến lược điều trị cá thể hóa, dựa trên phân loại ETA và các yếu tố tiên lượng. Khẳng định rằng bệnh kháng trị không đồng nghĩa với tiên lượng xấu tuyệt đối, đặc biệt khi điều trị và theo dõi sát. Vì vậy, việc điều trị I-131 cần dựa trên kết quả xạ hình toàn thân và đáp ứng kết các kết quả sinh hóa, từ đó đưa ra hướng dẫn điều trị cụ thể cho trường hợp kháng trị nhóm IV theo phân loại ETA 2019. Hiện tại chúng tôi vẫn ghi nhận hiệu quả trên nhóm bệnh nhân có mức liều điều trị từ 1000 mCi trở lên, tuy nhiên cần cân nhắc các hướng điều trị, duy trì sử dụng I-131 nhằm giảm chi phí điều trị đáng kể cho người bệnh, cũng như biến chứng khác.

#### **4.5. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm, do đó có thể tồn tại thiên lệch chọn mẫu và thiếu sót về mặt dữ liệu, đặc biệt là các yếu tố lâm sàng không được ghi nhận đầy đủ trong hồ sơ bệnh án. Thiết kế nghiên cứu đoàn hệ nhưng không có nhóm chứng đối chiếu (ví dụ bệnh nhân không kháng trị hoặc bệnh

nhân không tiếp tục điều trị I-131), nên không thể xác định được mối liên hệ nhân quả hoặc hiệu quả tương đối của các biện pháp điều trị. Cỡ mẫu giới hạn ở một số phân nhóm nhỏ, dẫn đến giảm độ chính xác trong phân tích dưới nhóm và khoảng tin cậy rộng ở một số ước lượng rủi ro (HR). Mặt khác, nghiên cứu theo dõi thời gian dài nguy cơ mất mẫu thời gian theo dõi không thuần nhất có thể bỏ sót thông tin trong quá trình theo dõi. Thời gian theo dõi 120 tháng chưa đánh giá hết được thời gian hiệu quả điều trị ở từng phương pháp trên một nhóm bệnh nhân. Vì vậy, hướng nghiên cứu sắp tới, chúng tôi tiếp tục theo dõi tiếp số bệnh nhân trên và các bệnh nhân khác để có thể đánh giá hiệu quả điều trị mà I-131 mang lại, cũng như các biến chứng xa có thể xuất hiện.

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng bệnh nhân ung thư tuyến giáp dạng biệt hóa kháng trị I-131

- Đặc điểm lâm sàng: nhóm < 55 tuổi chủ yếu giai đoạn II (59,3%); 22,2% bệnh nhân nhóm  $\geq$  55 tuổi ở giai đoạn IVb. Di căn phổi chiếm 63,9%, di căn xương 18,5%; 16,7% không di căn.

- Đặc điểm giải phẫu bệnh: ung thư dạng nhú 84,3%, dạng nang 15,7%.

- Đặc điểm cận lâm sàng: xạ hình dương tính ở vị trí kháng trị: phổi 42,6%, xương 12,9%; 16,7% âm tính. Chỉ số Tg và Anti Tg huyết thanh đều giảm so với thời điểm trước kháng trị.

### 2. Đặc điểm các nhóm kháng trị và phương pháp điều trị sau kháng trị

- Tỷ lệ các nhóm kháng trị: chủ yếu là Nhóm IV: 63,9%. Nhóm I: 11,1%, Nhóm II: 16,7%, Nhóm III: 8,3%. Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm lâm sàng của nhóm kháng trị liên quan hấp thu I-131 (nhóm I–III) và nhóm kháng trị liên quan tổng liều I-131 (nhómIV).

- Phẫu thuật sau kháng trị 20,4%, chủ yếu nạo hạch cổ. Di căn hạch là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến chỉ định phẫu thuật ( $p < 0,05$ ).

- Tiếp tục điều trị I-131 sau kháng trị chiếm 87,9%; trung vị tổng liều I-131 sau kháng trị là 400 (150–600) mCi, trung vị tổng liều từ thời điểm ban đầu là 1000 (750–1250) mCi. Di căn xa (phổi, xương) là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa tới quyết định tiếp tục điều trị I-131 ( $p < 0,05$ ); không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê của các đặc điểm lâm sàng khác tới quyết định tiếp tục điều trị I-131 sau kháng trị.

- Mô thức điều trị phối hợp khác: 4,6% được xạ trị ngoài giảm nhẹ; 6,5% điều trị thuốc trúng đích.

### 3. Kết quả điều trị

#### 3.1. Tỷ lệ đáp ứng và tác dụng phụ

Đa số người bệnh có đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc (78,7%) và đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa (14,8%), chỉ có 2,8% đáp ứng hoàn toàn. Chưa ghi nhận tác dụng phụ trên huyết học và các tác dụng phụ dài hạn như ung thư thứ phát hay xơ phổi.

Tiền lượng bệnh tiến triển: bệnh nhân  $\geq 55$  tuổi có liên quan đến nguy cơ bệnh tiến triển so với bệnh nhân  $< 55$  tuổi (HR = 4,1; KTC95% 1,5 - 11,1).

#### 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ

- Thời gian sống thêm toàn bộ chung: tích lũy sau 60 tháng là 99,1%, sau 120 tháng là 94,5%, một số trường hợp theo dõi trên 120 tháng tỷ lệ sống thêm tích lũy là 92,6%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $87,6 \pm 23,7$  tháng (KTC95%: 83,3 - 91,9) ngắn nhất: 54 tháng và lớn nhất: 218 tháng.

- Thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy sau kháng trị: sau 36 tháng là 95,4% còn 92,6% sau 120 tháng.

- Yếu tố tiên lượng tử vong có ý nghĩa khi phân tích đa biến:

+ Giải phẫu bệnh dạng nang có nguy cơ tử vong cao hơn dạng nhú 23,5% so với 4,3% (HR = 27,4 ; KTC95%: 1,6 - 464,9).

+ Xâm lấn vỏ bao có nguy cơ tử vong cao hơn không xâm lấn vỏ bao 10% so với 6,5% (HR = 21,6; KTC95%: 1,1 - 439,5).

+ Nhiều bướu có nguy cơ tử vong cao hơn so với một bướu giáp 9,7% so với 2,8% (HR = 53,4; KTC95%: 1,3 - 2138,8).

## **KIẾN NGHỊ**

Việc sử dụng I-131 trong điều trị ung thư tuyến giáp cần dựa trên kết quả xạ hình toàn thân và đáp ứng kết các kết quả sinh hóa, từ đó có hướng điều trị cụ thể cho từng trường hợp cá thể hóa trong nhóm kháng trị 4 theo phân loại ETA 2019, có tiếp tục sử dụng trên liều 600 mCi nếu kết quả xạ hình và sinh hóa đáp ứng. Mức tổng liều điều trị 600 mCi nên được áp dụng như một giá trị tham khảo trong theo dõi, điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa.

Cần chú ý theo dõi chặt chẽ điều trị ở các trường hợp bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị phải phẫu thuật lần hai, ung thư dạng nang, xâm lấn vỏ bao, có hoặc không kèm theo di căn xương.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ  
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

<b>TT</b>	<b>Tên công trình</b>	<b>Tạp chí</b>	<b>Điểm KH</b>
1	Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với Iod 131 từ lý thuyết đến thực hành lâm sàng.	Tạp chí Y Dược Thực Hành 175, số 31, tháng 9/2022.	0,25
2	Điều trị ung thư tuyến giáp thể nhú sau phẫu thuật, di căn phổi bằng I-131 ở người trưởng thành dưới 45 tuổi: Báo cáo 20 trường hợp lâm sàng	Tạp chí Y Dược Lâm Sàng 108 tập 18/ số đặc biệt 10/2023	1
3	Đặc điểm điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn phổi và di căn xương bằng I-131	Tạp chí Y học Việt Nam Tập 536-tháng 3-số 1B năm 2024	1

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh. Kết quả ghi nhận ung thư quản thể Thành Phố Hồ Chí Minh năm 2014. Tạp chí ung thư học Việt Nam. 2016;3:13 – 21.
2. Xu B, Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2018;44(3):338-47. Epub 2017/05/31. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.002. PubMed PMID: 28554832; PubMed Central PMCID: PMC5694380.
3. Palot Manzil FF, Kaur H. Radioactive Iodine for Thyroid Malignancies. [Updated 2023 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. doi: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580567/>.
4. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2022;20(8):925-51. Epub 2022/08/11. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040. PubMed PMID: 35948029.
5. Fullmer T, Cabanillas ME, Zafereo M. Novel Therapeutics in Radioactive Iodine-Resistant Thyroid Cancer. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:720723. Epub 2021/08/03. doi: 10.3389/fendo.2021.720723. PubMed PMID: 34335481; PubMed Central PMCID: PMC8321684.
6. 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 : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133. Epub 2015/10/16. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PubMed PMID: 26462967; PubMed Central PMCID: PMC4739132.
7. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2007;22(2):250-5. Epub 2007/06/30. doi: 10.1089/cbr.2006.313. PubMed PMID: 17600472.

8. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):2892-9. Epub 2006/05/11. doi: 10.1210/jc.2005-2838. PubMed PMID: 16684830.
  9. Amin A, Badwey A, El-Fatah S. Differentiated thyroid carcinoma: an analysis of 249 patients undergoing therapy and aftercare at a single institution. *Clinical nuclear medicine*. 2014;39(2):142-6. Epub 2013/12/26. doi: 10.1097/rlu.0000000000000324. PubMed PMID: 24368533.
  10. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9871):1058-69. Epub 2013/05/15. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60109-9. PubMed PMID: 23668556; PubMed Central PMCID: PMC3931461.
  11. Su Y, Mei L, Jiang T, Wang Z, Ji Y. Novel role of lncRNAs regulatory network in papillary thyroid cancer. *Biochemistry and biophysics reports*. 2024;38:101674. Epub 2024/03/05. doi: 10.1016/j.bbrep.2024.101674. PubMed PMID: 38440062; PubMed Central PMCID: PMC10909982.
  12. Trần Văn Thiệp, Trần Đặng Ngọc Linh, Nguyễn Thành Công. Hiệu quả diệt giáp bằng I-131 liều thấp sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*. 2013;4:119 – 25.
  13. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *European thyroid journal*. 2019;8(5):227-45. Epub 2019/11/27. doi: 10.1159/000502229. PubMed PMID: 31768334; PubMed Central PMCID: PMC6873012.
  14. Coste AH, Lofgren DH, Shermetaro C. Branchial Cleft Cyst. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Daniel Lofgren declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Carl Shermetaro declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
15. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006;295(18):2164-7. Epub 2006/05/11. doi: 10.1001/jama.295.18.2164. PubMed PMID: 16684987.

16. Casella C, Fusco M. Thyroid cancer. *Epidemiologia e prevenzione*. 2004;28(2 Suppl):88-91. Epub 2004/07/30. PubMed PMID: 15281612.
17. Kitahara CM, Sosa JA, Shiels MS. Influence of Nomenclature Changes on Trends in Papillary Thyroid Cancer Incidence in the United States, 2000 to 2017. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(12):e4823-30. Epub 2020/09/29. doi: 10.1210/clinem/dgaa690. PubMed PMID: 32984898; PubMed Central PMCID: PMC7568659.
18. Arroyo N, Bell KJL, Hsiao V, Fernandes-Taylor S, Alagoz O, Zhang Y, et al. Prevalence of Subclinical Papillary Thyroid Cancer by Age: Meta-analysis of Autopsy Studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(10):2945-52. Epub 2022/08/11. doi: 10.1210/clinem/dgac468. PubMed PMID: 35947867; PubMed Central PMCID: PMC9516102.
19. Nguyễn Mạnh Quốc, Vũ Văn Vũ, Nguyễn Chân Hùng. Dịch tễ học và ghi nhận ung thư, trong: Nguyễn Chân Hùng, Ung Bướu học nội khoa: Nhà xuất bản Y học; 2004.
20. Limaiem F, Rehman A, Anastasopoulou C, al. e. Papillary Thyroid Carcinoma. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2024. doi: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536943/>.
21. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. *Annals of surgery*. 2005;242(5):708-15. Epub 2005/10/26. doi: 10.1097/01.sla.0000186421.30982.d2. PubMed PMID: 16244545; PubMed Central PMCID: PMC1409851.
22. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *The oncologist*. 2011;16(5):585-93. Epub 2011/04/13. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0405. PubMed PMID: 21482585; PubMed Central PMCID: PMC3228182 Herbert Chen discloses research funding received from Novartis. Section Editor Stan Sidhu discloses no financial relationships. Reviewer “A” discloses no financial relationships. The content of this article has been reviewed by independent peer reviewers to ensure that it is balanced, objective, and free from commercial basis. On the basis of disclosed information, all conflicts of interests have been resolved.
23. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017;24(5):332-6. doi: 10.1097/med.0000000000000359. PubMed PMID: 28692457; PubMed Central PMCID: PMC5864110.

24. Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, White MG, Antic T, Sadow PM, et al. Follicular Thyroid Carcinoma: How Have Histologic Diagnoses Changed in the Last Half-Century and What Are the Prognostic Implications? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(11):1209-16. Epub 2015/10/07. doi: 10.1089/thy.2015.0297. PubMed PMID: 26440366; PubMed Central PMCID: PMC4948203.
25. Asban A, Chung SK, Xie R, Lindeman BM, Balentine CJ, Kirklin JK, et al. Gender and Racial Disparities in Survival After Surgery Among Papillary and Patients With Follicular Thyroid Cancer: A 45-Year Experience. *Clinical medicine insights Endocrinology and diabetes*. 2019;12:1179551419866196. Epub 2019/10/11. doi: 10.1177/1179551419866196. PubMed PMID: 31598065; PubMed Central PMCID: PMC6764040.
26. Su DH, Chang TC, Chang SH. Prognostic factors on outcomes of follicular thyroid cancer. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2019;118(7):1144-53. Epub 2018/12/14. doi: 10.1016/j.jfma.2018.11.010. PubMed PMID: 30541677.
27. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27(6):751-6. Epub 2017/05/04. doi: 10.1089/thy.2017.0102. PubMed PMID: 28463585; PubMed Central PMCID: PMC5467103.
28. Haddad RI, Bischoff L, Applewhite M, Bernet V, Blomain E, Brito M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Thyroid Carcinoma, Version 1.2025. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2025;23(7):ST1-ST3. Epub 2025/07/11. doi: 10.6004/jnccn.2025.0033. PubMed PMID: 40639400.
29. Baek HJ, Kim DW, Shin GW, Heo YJ, Baek JW, Lee YJ, et al. Ultrasonographic Features of Papillary Thyroid Carcinomas According to Their Subtypes. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9. doi: 10.3389/fendo.2018.00223.
30. Moraes PHM, Sigrist R, Takahashi MS, Schelini M, Chammas MC. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules: evolution of a promising diagnostic tool for predicting the risk of malignancy. *Radiologia brasileira*. 2019;52(4):247-53. Epub 2019/08/23. doi: 10.1590/0100-3984.2018.0084. PubMed PMID: 31435087; PubMed Central PMCID: PMC6696751.

31. Chung SR, Baek JH, Rho YH, Choi YJ, Sung TY, Song DE, et al. Sonographic Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Thyroid Cancer and Comparison of European and Korean Guidelines for Stratifying the Risk of Malignant Lymph Node. *Korean journal of radiology*. 2022;23(11):1102-11. Epub 2022/09/21. doi: 10.3348/kjr.2022.0358. PubMed PMID: 36126955; PubMed Central PMCID: PMC9614289.
32. Giovanella L, Garo ML, Campenni A, Petranović Ovčariček P, Görges R. Thyroid Hormone Withdrawal versus Recombinant Human TSH as Preparation for I-131 Therapy in Patients with Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15(9). Epub 2023/05/13. doi: 10.3390/cancers15092510. PubMed PMID: 37173976; PubMed Central PMCID: PMC10177224.
33. Sunny SS, Hephzibah J, Shanthly N, Oommen R, Cherian AJ, Mathew D. Treatment Response following Radioactive Iodine Therapy in Miliary versus Macronodular Pulmonary Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma. *World journal of nuclear medicine*. 2022;21(1):52-8. Epub 2022/05/04. doi: 10.1055/s-0042-1746175. PubMed PMID: 35502279; PubMed Central PMCID: PMC9056125.
34. Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, et al. A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and I-131 in Metastatic Radioactive Iodine Refractory BRAF p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2023;29(13):2401-9. Epub 2023/04/19. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-23-0046. PubMed PMID: 37074727.
35. de Meer SG, Vriens MR, Zelissen PM, Borel Rinkes IH, de Keizer B. The role of routine diagnostic radioiodine whole-body scintigraphy in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011;52(1):56-9. Epub 2010/12/15. doi: 10.2967/jnumed.110.080697. PubMed PMID: 21149483.
36. Mihailović J. Pre-Treatment and Post-Treatment I-131 Imaging in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(7):1984. PubMed PMID: doi:10.3390/jcm13071984.
37. Hsiao V, Massoud E, Jensen C, Zhang Y, Hanlon BM, Hitchcock M, et al. Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Biopsy in the Detection of Thyroid Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA surgery*. 2022;157(12):1105-13. doi: 10.1001/jamasurg.2022.4989. PubMed PMID: 36223097; PubMed Central PMCID: PMC9558056

38. Antunez AG, Doherty GM. Accuracy of Fine-Needle Aspiration for Cytologic Categorization of Thyroid Nodules-Incremental Progress vs Quantum Improvement. *JAMA surgery*. 2022;157(12):1113-4. Epub 2022/10/13. doi: 10.1001/jamasurg.2022.4997. PubMed PMID: 36223131.
39. Yang S, Tan M, Xu X. Concerns Over Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Biopsy in Thyroid Nodule Diagnosis. *JAMA surgery*. 2023;158(8):889. Epub 2023/04/13. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0566. PubMed PMID: 37043212.
40. Citterio CE, Rivolta CM, Targovnik HM. Structure and genetic variants of thyroglobulin: Pathophysiological implications. *Molecular and cellular endocrinology*. 2021;528:111227. Epub 2021/03/11. doi: 10.1016/j.mce.2021.111227. PubMed PMID: 33689781.
41. Guo H, Lin H. The value of multimodal treatment in anaplastic thyroid cancer patients with distant metastasis. *BMC surgery*. 2024;24(1):79. Epub 2024/03/05. doi: 10.1186/s12893-024-02375-6. PubMed PMID: 38438944; PubMed Central PMCID: PMC10913613.
42. Siffo S, Adrover E, Citterio CE, Miras MB, Balbi VA, Chiesa A, et al. Molecular analysis of thyroglobulin mutations found in patients with goiter and hypothyroidism. *Molecular and cellular endocrinology*. 2018;473:1-16. Epub 2017/12/25. doi: 10.1016/j.mce.2017.12.009. PubMed PMID: 29275168.
43. Evans C, Tennant S, Perros P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015;444:310-7. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.035. PubMed PMID: 25444737.
44. Ylli D, Soldin SJ, Stolze B, Wei B, Nigussie G, Nguyen H, et al. Biotin Interference in Assays for Thyroid Hormones, Thyrotropin and Thyroglobulin. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2021;31(8):1160-70. Epub 2021/05/28. doi: 10.1089/thy.2020.0866. PubMed PMID: 34042535; PubMed Central PMCID: PMC8420951.
45. Naicker M, Naidoo S. Cellular and molecular distribution of thyroid-specific proteins, thyroid-stimulating hormone receptor (TSH-R) and thyroglobulin (TG) in the central nervous system. *Neurochemistry international*. 2022;155:105305. Epub 2022/02/20. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105305. PubMed PMID: 35181395.

46. Zucchelli G, Iervasi A, Ferdeghini M, Iervasi G. Serum thyroglobulin measurement in the follow-up of patients treated for differentiated thyroid cancer. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So.* 2009;53(5):482-9. Epub 2009/11/17. PubMed PMID: 19910901.
47. Sanjari M, Ordooei M, Amirkhosravi L, Naghibzadeh-Tahami A, Nazemi S. The effect of positive thyroglobulin antibodies on the prognosis and treatment response in patients with papillary thyroid carcinoma. *Heliyon.* 2024;10(4):e26092. Epub 2024/02/22. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26092. PubMed PMID: 38384522; PubMed Central PMCID: PMC10879018.
48. Chandekar KR, Satapathy S, Bal C. Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Thyroid Cancer: An Updated Review. *PET clinics.* 2024;19(2):131-45. Epub 2024/01/12. doi: 10.1016/j.cpet.2023.12.001. PubMed PMID: 38212213.
49. Wu XY, Li B, Zhang J, Duan LL, Hu BX, Gao YJ. Analysis of the clinical factors affecting excellent response of Iodine-131 treatment for pulmonary metastases from differentiated thyroid cancer. *Heliyon.* 2023;9(11):e20853. Epub 2023/11/06. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20853. PubMed PMID: 37928010; PubMed Central PMCID: PMC10623150.
50. Treglia G, Rufini V, Salvatori M, Giordano A, Giovanella L. PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *International journal of molecular imaging.* 2012;2012:324686. Epub 2012/08/02. doi: 10.1155/2012/324686. PubMed PMID: 22852077; PubMed Central PMCID: PMC3407631.
51. Rendl G, Rettenbacher L, Schweighofer-Zwink G, Hehenwarter L, Pirich C. Pre-Ablation rhTSH-Stimulated F-18 FDG PET/CT Changes Patient Management in Increased-Risk Thyroid Cancer. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2020;52(3):158-67. Epub 2020/03/28. doi: 10.1055/a-1111-8927. PubMed PMID: 32215887.
52. Bin Saeedan M, Aljohani IM, Khushaim AO, Bukhari SQ, Elnaas ST. Thyroid computed tomography imaging: pictorial review of variable pathologies. *Insights into Imaging.* 2016;7(4):601-17. doi: 10.1007/s13244-016-0506-5.

53. Hoang JK, Branstetter B, Gafton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2013;13(1):128-39. Epub 2013/04/03. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0013. PubMed PMID: 23545125; PubMed Central PMCID: PMC3613791.
54. Alabousi M, Alabousi A, Adham S, Pozdnyakov A, Ramadan S, Chaudhari H, et al. Diagnostic Test Accuracy of Ultrasonography vs Computed Tomography for Papillary Thyroid Cancer Cervical Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2022;148(2):107-18. Epub 2021/11/25. doi: 10.1001/jamaoto.2021.3387. PubMed PMID: 34817554; PubMed Central PMCID: PMC8613701.
55. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocrine-related cancer*. 2017;24(2):R13-r26. Epub 2016/12/15. doi: 10.1530/erc-16-0432. PubMed PMID: 27965276; PubMed Central PMCID: PMC5241202.
56. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11):1167-214. Epub 2009/10/29. doi: 10.1089/thy.2009.0110. PubMed PMID: 19860577.
57. Klubo-Gwiedzinska J, Auh S, Gershengorn M, Daley B, Bikas A, Burman K, et al. Association of Thyrotropin Suppression With Survival Outcomes in Patients With Intermediate- and High-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA network open*. 2019;2(2):e187754. Epub 2019/02/02. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7754. PubMed PMID: 30707227; PubMed Central PMCID: PMC6484595 Jubilant DrexImage. No other disclosures were reported.
58. Krashin E, Piekiełko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:59. Epub 2019/03/01. doi: 10.3389/fendo.2019.00059. PubMed PMID: 30814976; PubMed Central PMCID: PMC6381772.
59. Kim H, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, et al. Preoperative serum thyroglobulin predicts initial distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Scientific reports*. 2017;7(1):16955. Epub 2017/12/07. doi: 10.1038/s41598-017-17176-6. PubMed PMID: 29209067; PubMed Central PMCID: PMC5717168.

60. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(4):1433-41. Epub 2003/04/08. doi: 10.1210/jc.2002-021702. PubMed PMID: 12679418.
61. Ünlütürk U, Sriphrapadang C, Erdoğan MF, Emral R, Güldiken S, Refetoff S, et al. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(6):2210-7. Epub 2013/04/05. doi: 10.1210/jc.2012-4142. PubMed PMID: 23553855; PubMed Central PMCID: PMC3667261.
62. Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *International journal of cancer*. 2021;149(5):984-92. Epub 2021/05/21. doi: 10.1002/ijc.33690. PubMed PMID: 34013533.
63. Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(6):1009-21. Epub 2008/12/02. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.014. PubMed PMID: 19041828.
64. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992;75(3):714-20. Epub 1992/09/01. doi: 10.1210/jcem.75.3.1517360. PubMed PMID: 1517360.
65. van Dijk D, Groen AH, van Dijk BAC, van Veen TL, Sluiter WJ, Links TP, et al. The outcome of treatment in differentiated thyroid cancer according to recommendations in current Dutch and American guidelines. *Clinical endocrinology*. 2023;98(1):123-30. doi: 10.1111/cen.14795.
66. Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1997;7(2):265-71. doi: 10.1089/thy.1997.7.265. PubMed PMID: 9133698.
67. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2020;35(4):696-715. Epub 2020/12/03. doi: 10.3803/EnM.2020.807. PubMed PMID: 33261309; PubMed Central PMCID: PMC7803616.

68. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46 Suppl 1:28s-37s. Epub 2005/01/18. PubMed PMID: 15653649.
69. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD, et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2002;43(6):856-61. Epub 2002/06/07. PubMed PMID: 12050333.
70. Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Zhang D, Liao X, et al. The role of radioactive iodine therapy in papillary thyroid cancer: an observational study based on SEER. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:3551-60. Epub 2018/06/29. doi: 10.2147/ott.s160752. PubMed PMID: 29950860; PubMed Central PMCID: PMC6016280.
71. Goldsmith SJ. Radioactive Iodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma: Redesigning the Paradigm. *Molecular imaging and radionuclide therapy*. 2017;26(Suppl 1):74-9. Epub 2017/01/25. doi: 10.4274/2017.26.suppl.08. PubMed PMID: 28117291; PubMed Central PMCID: PMC5283712.
72. Padur AA, Kumar N, Guru A, Badagabettu SN, Shanthakumar SR, Virupakshamurthy MB, et al. Safety and Effectiveness of Total Thyroidectomy and Its Comparison with Subtotal Thyroidectomy and Other Thyroid Surgeries: A Systematic Review. *Journal of thyroid research*. 2016;2016:7594615. Epub 2016/03/24. doi: 10.1155/2016/7594615. PubMed PMID: 27006857; PubMed Central PMCID: PMC4783568.
73. Pan JH, Zhou H, Zhao XX, Ding H, Wei L, Qin L, et al. Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy*. 2017;31(10):3985-4001. Epub 2017/03/25. doi: 10.1007/s00464-017-5433-0. PubMed PMID: 28337546.
74. Tri BDM, Chi BDP, Hiep BT, Trung NH, Minh TD, Dung NTN, et al. Relationship of Recurrence Rate with some Characteristics in Patients with Thyroid Carcinoma. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2023;27(6):544-51. Epub 2024/02/19. doi: 10.4103/ijem.ijem\_134\_23. PubMed PMID: 38371183; PubMed Central PMCID: PMC10871007.

75. Wang C, Diao H, Ren P, Wang X, Wang Y, Zhao W. Efficacy and Affecting Factors of (131)I Thyroid Remnant Ablation After Surgical Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Frontiers in oncology*. 2018;8:640. Epub 2019/01/09. doi: 10.3389/fonc.2018.00640. PubMed PMID: 30619772; PubMed Central PMCID: PMC6306449.
76. Ciarallo A, Rivera J. Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: 2020 Update. *AJR American journal of roentgenology*. 2020;215(2):285-91. Epub 2020/06/20. doi: 10.2214/ajr.19.22626. PubMed PMID: 32551904.
77. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A, et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nuclear medicine communications*. 2014;35(8):808-17. Epub 2014/04/23. doi: 10.1097/mnm.000000000000132. PubMed PMID: 24751702.
78. Sia Y, Dave RV, Nour D, Miller JA, Skandarajah AR, Tasevski R. Radioactive iodine ablation post differentiated thyroid cancer surgery: an analysis of use and impact of the American Thyroid Association guidelines. *ANZ journal of surgery*. 2019;89(11):E502-e6. Epub 2019/11/02. doi: 10.1111/ans.15522. PubMed PMID: 31674140.
79. Cappelli C, Pirola I, Braga M, De Martino E, Morassi ML, Gandossi E, et al. Prognostic factors in well-differentiated thyroid carcinoma in patients treated and followed in the same institution. *Annali italiani di chirurgia*. 2006;77(2):107-13. Epub 2006/12/07. PubMed PMID: 17147082.
80. Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, Onitilo A. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited. *Clinical medicine & research*. 2007;5(2):87-90. Epub 2007/07/04. doi: 10.3121/cm.2007.763.
81. Zidan J, Hefer E, Iosilevski G, Drumea K, Stein ME, Kuten A, et al. Efficacy of I131 ablation therapy using different doses as determined by postoperative thyroid scan uptake in patients with differentiated thyroid cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;59(5):1330-6. Epub 2004/07/28. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.01.036. PubMed PMID: 15275717.
82. Cherk MH, Kalff V, Yap KS, Bailey M, Topliss D, Kelly MJ. Incidence of radiation thyroiditis and thyroid remnant ablation success rates following 1110 MBq (30 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) post-surgical 131I ablation therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 2008;69(6):957-62. Epub 2008/04/19. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03276.x. PubMed PMID: 18419785.

83. Dương Bình Đức, Nguyễn Tân Thế, Nguyễn Văn Quang, Phạm Sơn Lâm. Hiệu Quả điều trị của I-131 liều thấp ở bệnh nhân Ung Thư tuyến giáp thể biệt hóa đã phẫu thuật tại Bệnh viện K. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy* 18 (YHHN). 2023;Số đặc biệt 10/2023(18):50-4. doi: <https://doi.org/10.52389/ydls.v18iYHHN.1921>.
84. Mai Trọng Khoa, Phạm Văn Thái, Phạm Văn Thái, Bùi Tiến Công, Nguyễn Tấn Lực, Cao Văn Trung, et al. Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng I-131 tại bệnh viện ung bướu Cần Thơ. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;541(1). doi: 10.51298/vmj.v541i1.10617.
85. Nguyễn Văn Hội, Mai Trọng Khoa, Mai Hồng Sơn, Nguyễn Ngọc Thắng. Kết quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn phổi bằng I-131 tại bệnh viện ung bướu Nghệ An. *Tạp chí Điện quang & Y học hạt nhân Việt Nam*. 2024(56):31-40. doi: 10.55046/vjrn.56.1250.2024.
86. Deo S, Bansal B, Bhorwal S, Bal CS, Mishra A, Sharma J, et al. Re-operative surgery for differentiated thyroid cancer: A single institutional experience of 182 cases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2023;49(10):107042. Epub 2023/08/28. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107042. PubMed PMID: 37634301.
87. Addasi N, Fingeret A, Goldner W. Hemithyroidectomy for Thyroid Cancer: A Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020;56(11). Epub 2020/11/07. doi: 10.3390/medicina56110586. PubMed PMID: 33153139; PubMed Central PMCID: PMC7692138.
88. Choudhury PS, Gupta M. Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond. *The British journal of radiology*. 2018;91(1091):20180136. Epub 2018/09/28. doi: 10.1259/bjr.20180136. PubMed PMID: 30260232; PubMed Central PMCID: PMC6475953.
89. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(2):273-80. Epub 2005/06/11. doi: 10.1677/erc.1.00892. PubMed PMID: 15947102.
90. Iwano S, Ito S, Kamiya S, Ito R, Kato K, Naganawa S. Unexpected radioactive iodine accumulation on whole-body scan after I-131 ablation therapy for differentiated thyroid cancer. *Nagoya journal of medical science*. 2020;82(2):205-15. Epub 2020/06/26. doi: 10.18999/nagjms.82.2.205. PubMed PMID: 32581401; PubMed Central PMCID: PMC7276407.

91. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2748-53. Epub 2012/06/09. doi: 10.1210/jc.2012-1123. PubMed PMID: 22679061.
92. Campopiano MC, Ghirri A, Prete A, Lorusso L, Puleo L, Cappagli V, et al. Active surveillance in differentiated thyroid cancer: a strategy applicable to all treatment categories response. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1133958. Epub 2023/05/08. doi: 10.3389/fendo.2023.1133958. PubMed PMID: 37152950; PubMed Central PMCID: PMC10157216.
93. Salvatore B, Klain M, Nicolai E, D'Amico D, De Matteis G, Raddi M, et al. Prognostic role of FDG PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer treated with 131-iodine empiric therapy. *Medicine*. 2017;96(42):e8344. doi: 10.1097/md.00000000000008344. PubMed PMID: 29049252; PubMed Central PMCID: PMC5662418.
94. Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, Cabanillas ME, Busaidy NL, Gunn GB, et al. Adjuvant External Beam Radiotherapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2017;143(12):1244-51. doi: 10.1001/jamaoto.2017.2077.
95. Romesser PB, Sherman EJ, Whiting K, Ho ML, Shaha AR, Sabra MM, et al. Intensity-modulated radiation therapy and doxorubicin in thyroid cancer: A prospective phase 2 trial. *Cancer*. 2021;127(22):4161-70. Epub 2021/07/23. doi: 10.1002/cncr.33804. PubMed PMID: 34293201; PubMed Central PMCID: PMC9455581.
96. Signore A, Lauri C, Di Paolo A, Stati V, Santolamazza G, Capriotti G, et al. Predictive Role of Serum Thyroglobulin after Surgery and before Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Carcinoma. *Cancers*. 2023;15(11). Epub 2023/06/10. doi: 10.3390/cancers15112976. PubMed PMID: 37296937; PubMed Central PMCID: PMC10251887.
97. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):897-905. Epub 2012/08/18. doi: 10.1016/s1470-2045(12)70335-2. PubMed PMID: 22898678.
98. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(7):621-30. Epub 2015/02/12. doi: 10.1056/NEJMoa1406470. PubMed PMID: 25671254.

99. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(8):871-7. Epub 2012/02/09. doi: 10.1200/jco.2011.37.1195. PubMed PMID: 22312105.
100. Marotta V, Rocco D, Crocco A, Deiana MG, Martinelli R, Di Gennaro F, et al. Survival Predictors of Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Treated With Lenvatinib in Real Life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(10):2541-52. doi: 10.1210/clinem/dgae181.
101. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European heart journal*. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. PubMed PMID: 39210715.
102. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*. 2024;47(Suppl 1):S20-s42. Epub 2023/12/11. doi: 10.2337/dc24-S002. PubMed PMID: 38078589; PubMed Central PMCID: PMC10725812.
103. Agarwal R, Dhooria S, Aggarwal AN, Maturu VN, Sehgal IS, Muthu V, et al. Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*. 2015;32(Suppl 1):S3-s42. Epub 2015/05/08. doi: 10.4103/0970-2113.154517. PubMed PMID: 25948889; PubMed Central PMCID: PMC4405919.
104. Qiu ZL, Shen CT, Sun ZK, Song HJ, Zhang GQ, Luo QY. Lung Metastases From Papillary Thyroid Cancer With Persistently Negative Thyroglobulin and Elevated Thyroglobulin Antibody Levels During Radioactive Iodine Treatment and Follow-Up: Long-Term Outcomes and Prognostic Indicators. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:903. Epub 2020/01/31. doi: 10.3389/fendo.2019.00903. PubMed PMID: 31998236; PubMed Central PMCID: PMC6967595.
105. Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, Lepoutre-Lussey C, Buffet C, Simon JM, et al. Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. *The oncologist*. 2016;21(1):50-8. Epub 2015/12/18. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0107. PubMed PMID: 26675742; PubMed Central PMCID: PMC4709201.

106. Yaşar M, Aydemir E, Ateş C, Mercan Sarıdaş F, Hoccoğlu E, Gülle BT, et al. Retrospective Evaluation of Bone Metastases in Patients With Thyroid Malignancy: A Single-Center Experience. *Cureus*. 2024;16(1):e52079. Epub 2024/02/12. doi: 10.7759/cureus.52079. PubMed PMID: 38344493; PubMed Central PMCID: PMC10858437.
107. Apostolou K, Zivaljevic V, Tausanovic K, Zoric G, Chelidonis G, Slijepcevic N, et al. Prevalence and risk factors for thyroid cancer in patients with multinodular goitre. *BJS open*. 2021;5(2). Epub 2021/03/11. doi: 10.1093/bjsopen/zraa014.
108. Iñiguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer. *Journal of Bone Oncology*. 2020;21:100282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100282>.
109. Kondraciuk JD, Rice SL, Zhou X, Gharzeddine K, Knezevic A, Spratt DE, et al. Thyroid Cancer Bone Metastasis: Survival and Genomic Characteristics of a Large Tertiary Care Cohort. *Clinical nuclear medicine*. 2019;44(8):e465-e71. doi: 10.1097/rlu.0000000000002626. PubMed PMID: 00003072-201908000-00022.
110. Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(5):717-22. Epub 2016/10/16. doi: 10.2967/jnumed.116.179606.
111. Al-Jaradi M, Sallam A, Jabr H, Borda A, Decaussin-Petrucci M, Berger N. Prevalence of differentiated thyroid cancer in 810 cases of surgically treated goiter in Yemen. *Annals of Saudi medicine*. 2005;25(5):394-7. Epub 2005/11/08. doi: 10.5144/0256-4947.2005.394. PubMed PMID: 16270762; PubMed Central PMCID: PMC6089727.
112. Wang X, Zhu J, Li Z, Wei T. The benefits of radioactive iodine ablation for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *PloS one*. 2020;15(6):e0234843.
113. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(1):5-29. Epub 2015/01/07. doi: 10.3322/caac.21254. PubMed PMID: 25559415.
114. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(8):2414-8. Epub 2006/04/28. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-05-2818. PubMed PMID: 16638846.

115. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Jr., Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(2):E276-85. Epub 2013/11/20. doi: 10.1210/jc.2013-2503. PubMed PMID: 24248188; PubMed Central PMCID: PMC3913801.
116. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer cytopathology*. 2016;124(3):181-7. Epub 2015/10/13. doi: 10.1002/cncy.21631. PubMed PMID: 26457584.
117. National Cancer Institute: Surveillance EaE. Cancer stat facts: thyroid cancer. 2020. doi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
118. Tuttle RM, Morris LF, Haugen BR, Shah JP, Sosa JA, Rohren E, et al. Thyroid–differentiated and anaplastic carcinoma. *AJCC cancer staging manual*. 2016:881-98.
119. Kaewput C, Pusuwan P. Outcomes following I-131 treatment with cumulative dose exceeding or equal to 600 mCi in differentiated thyroid carcinoma patients. *World journal of nuclear medicine*. 2021;20(1):54-60. Epub 2021/04/15. doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_49\_20. PubMed PMID: 33850490; PubMed Central PMCID: PMC8034781.
120. Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, Wei WJ, Luo QY. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *European journal of endocrinology*. 2015;173(3):399-408. Epub 2015/06/25. doi: 10.1530/eje-15-0296. PubMed PMID: 26104753.
121. Kato S, Demura S, Shinmura K, Yokogawa N, Shimizu T, Tsuchiya H. Current Management of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers*. 2021;13(17). Epub 2021/09/11. doi: 10.3390/cancers13174429. PubMed PMID: 34503240; PubMed Central PMCID: PMC8431580.
122. Wu D, Gomes Lima CJ, Moreau SL, Kulkarni K, Zeymo A, Burman KD, et al. Improved Survival After Multimodal Approach with (131)I Treatment in Patients with Bone Metastases Secondary to Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(7):971-8. Epub 2019/04/25. doi: 10.1089/thy.2018.0582. PubMed PMID: 31017051.

123. Muresan MM, Olivier P, Leclère J, Sirveaux F, Brunaud L, Klein M, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(1):37-49. Epub 2008/03/04. doi: 10.1677/erc-07-0229. PubMed PMID: 18310274.
124. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):55-63.
125. Ebrahimi A, Gupta R, Luk P, Low TH, McDowell L, Magarey MJR, et al. Number of nodal metastases and the American Joint Committee on cancer staging of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A multicenter study. *Oral oncology*. 2020;111:104855. Epub 2020/08/25. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104855. PubMed PMID: 32835932.
126. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(21):2370-5. Epub 2015/06/17. doi: 10.1200/jco.2014.59.8391.
127. Zumsteg ZS, Luu M, Kim S, Tighiouart M, Mita A, Scher KS, et al. Quantitative lymph node burden as a 'very-high-risk' factor identifying head and neck cancer patients benefiting from postoperative chemoradiation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(1):76-84. Epub 2018/11/06. doi: 10.1093/annonc/mdy490. PubMed PMID: 30395159; PubMed Central PMCID: PMC6336000.
128. Sun YG, Chen F, Sun QL, Tian JY, He XC. The number of metastatic lymph nodes optimizes staging in patients aged 55 years or older with papillary thyroid cancer. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:1026737. Epub 2022/12/27. doi: 10.3389/fendo.2022.1026737.
129. van Velsen EFS, Peeters RP, Stegenga MT, Mäder U, Reiners C, van Kemenade FJ, et al. Tumor size and presence of metastases in differentiated thyroid cancer: comparing cohorts from two countries. *European journal of endocrinology*. 2023;188(6):519-25. Epub 2023/06/14. doi: 10.1093/ejendo/lvad061. PubMed PMID: 37314433.
130. Ohkuwa K, Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Matsuzu K, Suzuki A, et al. Risk stratification in differentiated thyroid cancer with RAI-avid lung metastases. *Endocrine connections*. 2021;10(8):825-33. Epub 2021/07/06. doi: 10.1530/ec-21-0215.

131. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff LA, Porterfield JR, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. AHNS consensus statement. *Head & neck*. 2014;36(10):1379-90. Epub 2014/01/29. doi: 10.1002/hed.23619. PubMed PMID: 24470171.
132. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet AL, Mundler O, Toubeau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1352-9. Epub 2011/03/11. doi: 10.1210/jc.2010-2708. PubMed PMID: 21389143.
133. Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, et al. A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2020;53(11):e9781. Epub 2020/10/15. doi: 10.1590/1414-431x20209781. PubMed PMID: 33053096; PubMed Central PMCID: PMC7561073.
134. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, Sabra M, Tuttle RM. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(4):436-42. Epub 2012/10/17. doi: 10.1089/thy.2012.0352. PubMed PMID: 23067402.
135. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(12):4683-9. Epub 2008/09/25. doi: 10.1210/jc.2008-0962. PubMed PMID: 18812478.
136. Ran B, Shang J, Chen Y, Zhou M, Li H, He W, et al. The value of the first postoperative diagnostic I-131 scan in patients with papillary thyroid carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2024;150(2):80. Epub 2024/02/06. doi: 10.1007/s00432-023-05581-6. PubMed PMID: 38319395; PubMed Central PMCID: PMC10847066.
137. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(6). Epub 2017/06/21. doi: 10.3390/ijms18061292. PubMed PMID: 28629126; PubMed Central PMCID: PMC5486113.

138. Vaish R, Mahajan A, Sable N, Dusane R, Deshmukh A, Bal M, et al. Role of computed tomography in the evaluation of regional metastasis in well-differentiated thyroid cancer. *Frontiers in Radiology*. 2023;3. doi: 10.3389/fradi.2023.1243000.
139. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2014;81 Suppl 1:1-122. Epub 2014/07/06. doi: 10.1111/cen.12515. PubMed PMID: 24989897.
140. Aide N, Heutte N, Rame J-P, Rousseau E, Loiseau C, Henry-Amar M, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation <sup>131</sup>I scintigraphy for thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):2075-84.
141. Malamitsi JV, Koutsikos JT, Giourgouli SI, Zachaki SF, Pipikos TA, Vlachou FJ, et al. I-131 postablation SPECT/CT predicts relapse of papillary thyroid carcinoma more accurately than whole body scan. *in vivo*. 2019;33(6):2255-63.
142. 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*. 2019;11(9). Epub 2019/09/20. doi: 10.3390/cancers11091382.
143. Nguyen NC, Anigati EM, Desai NB, Öz OK. Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: An Update on Dose Recommendations and Risk of Secondary Primary Malignancies. *Seminars in nuclear medicine*. 2024;54(4):488-96. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2024.05.002.
144. Volpe F, Nappi C, Zampella E, Di Donna E, Maurea S, Cuocolo A, et al. Current Advances in Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Current Oncology*. 2024;31(7):3870-84. PubMed PMID: doi:10.3390/curroncol31070286.
145. Lee EK, Park YJ, Jung CK, Na DG. A Narrative Review of the 2023 Korean Thyroid Association Management Guideline for Patients with Thyroid Nodules. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2024;39(1):61-72. Epub 2024/02/15. doi: 10.3803/EnM.2024.1938.
146. Fortune EC, Mercado CE, Drew PA, Morris CG, Amdur RJ. Adjuvant I-131 therapy for T0-3 N1b M0 differentiated thyroid cancer with many ( $\geq 5$ ) positive nodes. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2022;27(1):121-4. Epub 2022/04/12. doi: 10.5603/RPOR.a2022.0010.

147. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1663-73. Epub 2012/05/04. doi: 10.1056/NEJMoa1108586. PubMed PMID: 22551127.
148. Dong P, Wang L, Qu Y, Huang R, Li L. Low- and high-dose radioiodine ablation for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer in China: Large randomized clinical trial. *Head & neck*. 2021;43(4):1311-20. Epub 2021/01/21. doi: 10.1002/hed.26594. PubMed PMID: 33470031.
149. Qu Y, Huang R, Li L. Low- and high-dose radioiodine therapy for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a preliminary clinical trial. *Annals of nuclear medicine*. 2017;31(1):71-83. Epub 2016/10/21. doi: 10.1007/s12149-016-1133-4. PubMed PMID: 27757803.
150. Soyluoglu S, Andac B, Korkmaz U, Ustun F. Assessment of three different radioiodine doses for ablation therapy of thyroid remnants: Efficiency, complications and patient comfort. *Medicine*. 2023;102(39):e35339. doi: 10.1097/md.00000000000035339. PubMed PMID: 00005792-202309290-00026.
151. Zhang L, Feng Q, Wang J, Tan Z, Li Q, Ge M. Molecular basis and targeted therapy in thyroid cancer: Progress and opportunities. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2023;1878(4):188928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188928>.
152. Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Haymart MR. Treatment-Free Survival in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(7):2720-7. Epub 2018/05/23. doi: 10.1210/jc.2018-00511. PubMed PMID: 29788217;
153. Russell MD, Kamani D, Randolph GW. Modern surgery for advanced thyroid cancer: a tailored approach. *Gland surgery*. 2020;9(Suppl 2):S105-s19. Epub 2020/03/17. doi: 10.21037/gs.2019.12.16.
154. Vallejo Casas JA, Sambo M, López López C, Durán-Poveda M, Rodríguez-Villanueva García J, Santos RJ, et al. Initial clinical and treatment patterns of advanced differentiated thyroid cancer: ERUDIT study. *European thyroid journal*. 2022;11(5). Epub 2022/07/29. doi: 10.1530/etj-21-0111.
155. Kaliszewski K, Diakowska D, Nowak Ł, Wojtczak B, Rudnicki J. The age threshold of the 8th edition AJCC classification is useful for indicating patients with aggressive papillary thyroid cancer in clinical practice. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1166. doi: 10.1186/s12885-020-07636-0.

156. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(12):1341-9. Epub 2010/11/03. doi: 10.1089/thy.2010.0178. PubMed PMID: 21034228; PubMed Central PMCID: PMC4845674.
157. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2011;75(1):112-9. Epub 2011/04/28. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04002.x. PubMed PMID: 21521273.
158. Duskin-Bitan H, Leibner A, Amitai O, Diker-Cohen T, Hirsch D, Benbassat C, et al. Bone-marrow suppression in elderly patients following empiric radioiodine therapy: real-life data. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(5):683-91.
159. Prinsen HT, Klein Hesselink EN, Brouwers AH, Plukker JT, Sluiter WJ, van der Horst-Schrivers AN, et al. Bone Marrow Function After (131)I Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(10):3911-7. Epub 2015/08/12. doi: 10.1210/jc.2015-2124. PubMed PMID: 26262436.
160. Bikas A, Schneider M, Desale S, Atkins F, et al. Effects of Dosimetrically Guided I-131 Therapy on Hematopoiesis in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(4):1762-9. doi: 10.1210/jc.2015-3544.
161. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2022;63(6):15n-35n.
162. Singer MC, Marchal F, Angelos P, Bernet V, Boucai L, Buchholzer S, et al. Salivary and lacrimal dysfunction after radioactive iodine for differentiated thyroid cancer: American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and Salivary Gland Section joint multidisciplinary clinical consensus statement of otolaryngology, ophthalmology, nuclear medicine and endocrinology. *Head & neck*. 2020;42(11):3446-59. Epub 2020/08/20. doi: 10.1002/hed.26417.

163. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer medicine*. 2017;6(12):2918-31.
164. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*. 2004;350(19):1937-44. Epub 2004/05/07. doi: 10.1056/NEJMoa032646. PubMed PMID: 15128893.
165. Alfouzan AF. Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi medical journal*. 2021;42(3):247-54. Epub 2021/02/27. doi: 10.15537/smj.2021.42.3.20210660. PubMed PMID: 33632902; PubMed Central PMCID: PMC7989258.
166. De Leo S, Di Stefano M, Persani L, Fugazzola L, Colombo C. Lenvatinib as first-line treatment for advanced thyroid cancer: long progression-free survival. *Endocrine*. 2021;72(2):462-9. doi:10.1007/s12020-020-02477-0.
167. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón YCAT, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2017;19(3):279-87. Epub 2016/10/06. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5. PubMed PMID: 27704399.
168. Megwalu UC, Ma Y, Osazuwa-Peters N, Orloff LA. Clinical presentation and survival outcomes of well-differentiated thyroid cancer in Filipinos. *Cancer medicine*. 2021;10(17):5964-73. Epub 2021/07/22. doi: 10.1002/cam4.4149. PubMed PMID: 34288520; PubMed Central PMCID: PMC8419748.
169. Suman P, Wang CH, Abadin SS, Block R, Raghavan V, Moo-Young TA, et al. Timing of radioactive iodine therapy does not impact overall survival in high-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(7):822-31. Epub 2016/03/29. doi: 10.4158/ep151088.or. PubMed PMID: 27018620.

170. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *Jama*. 2024;331(5):425-35. Epub 2024/02/06. doi: 10.1001/jama.2023.26348. PubMed PMID: 38319329.
171. Mazziotti G, Formenti AM, Panarotto MB, Arvat E, Chiti A, Cuocolo A, et al. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience. *Endocrine*. 2018;59(1):90-101. Epub 2017/11/08. doi: 10.1007/s12020-017-1455-6. PubMed PMID: 29110129.
172. Wolff L, Steindl A, Popov P, Dieckmann K, Gatterbauer B, Widhalm G, et al. Clinical characteristics, treatment, and long-term outcome of patients with brain metastases from thyroid cancer. *Clinical & experimental metastasis*. 2023;40(3):217-26. Epub 2023/05/23. doi: 10.1007/s10585-023-10208-8. PubMed PMID: 37219741; PubMed Central PMCID: PMC10232560.
173. Karasawa K. [Cancer therapy using unsealed radioisotopes-the present and future]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2014;41(13):2555-8. Epub 2015/01/18. PubMed PMID: 25596049.
174. Palme CE, Waseem Z, Raza SN, Eski S, Walfish P, Freeman JL. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2004;130(7):819-24. Epub 2004/07/21. doi: 10.1001/archotol.130.7.819. PubMed PMID: 15262757.
175. Zhao H, Liu C-H, Cao Y, Zhang L-Y, Zhao Y, Liu Y-W, et al. Survival prognostic factors for differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2022;12.
176. Abiri A, Goshtasbi K, Torabi SJ, Kuan EC, Armstrong WB, Tjoa T, et al. Outcomes and Trends of Treatments in High-Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2023;168(4):745-53. Epub 2022/04/27. doi: 10.1177/01945998221095720. PubMed PMID: 35471863.
177. Chen P, Feng HJ, Ouyang W, Wu JQ, Wang J, Sun YG, et al. Risk factors for nonremission and progression-free survival after i-131 therapy in patients with lung metastasis from differentiated thyroid cancer: a single-institute, retrospective analysis in southern China. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(9):1048-56. Epub 2016/04/29. doi: 10.4158/ep151139.or.

178. Martins-Filho R, Ward LS, Amorim BJ, Santos AO, Lima MC, Ramos CD, et al. Cumulative doses of radioiodine in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: knowing when to stop. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2010;54(9):807-12. Epub 2011/02/23. doi: 10.1590/s0004-27302010000900006. PubMed PMID: 21340173.
179. Finessi M, Liberini V, Deandreis D. Definition of Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer and Redifferentiation Strategies. In: Giovanella L, editor. *Integrated Diagnostics and Theranostics of Thyroid Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 143-56.
180. Jukić T, Blažeković I, Franceschi M, Ovčariček PP, Butković MB, Dabelić N, et al. Long-Term Outcome of Differentiated Thyroid Cancer Patients-Fifty Years of Croatian Thyroid Disease Referral Centre Experience. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2022;12(4). Epub 2022/04/24. doi: 10.3390/diagnostics12040866. PubMed PMID: 35453913; PubMed Central PMCID: PMC9025554.
181. Kim H, Kwon H, Moon BI. Association of Multifocality With Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2021;147(10):847-54. Epub 2021/08/20. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1976. PubMed PMID: 34410321; PubMed Central PMCID: PMC8377609.
182. Luis PO, Lucía MA, Hugo RC, Ramiro RM, Stalin CQ. Differentiated Thyroid Carcinoma Long-Term Prognostic Factors. *International journal of surgical oncology*. 2024;2024:1067447. Epub 2024/09/18. doi: 10.1155/2024/1067447. PubMed PMID: 39291250; PubMed Central PMCID: PMC11407879.
183. Vuong HG, Kondo T, Duong UNP, Pham TQ, Oishi N, Mochizuki K, et al. Prognostic impact of vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2017;177(2):207-16. Epub 2017/06/02. doi: 10.1530/eje-17-0260. PubMed PMID: 28566444.
184. Pontius LN, Youngwirth LM, Thomas SM, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Lymphovascular invasion is associated with survival for papillary thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(7):555-62. Epub 2016/06/19. doi: 10.1530/erc-16-0123. PubMed PMID: 27317633.