

## UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA KHÁNG TRỊ VỚI IOD 131 TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

*Nguyễn Thành Công<sup>1</sup>, Vũ Đình Tuyển<sup>1</sup>, Đậu Văn Như<sup>1</sup>*

### TÓM TẮT

*Kháng trị với I-131 xảy ra ở 15% bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa và ảnh hưởng rất lớn đến tiên lượng sống còn. Nhìn chung, kháng trị với I-131 được chia thành bốn nhóm nhưng cơ bản dựa trên yếu tố hấp thu I-131. Điều trị tiếp theo cho nhóm bệnh nhân này bằng hóa trị, xạ trị, liệu pháp trúng đích... vẫn đang còn nhiều tranh cãi và là một thách thức trong thực hành lâm sàng, đặc biệt ở những trường hợp bệnh tiến triển. Mục tiêu bài viết này nhằm khái quát hóa, và đánh giá các vấn đề phức tạp trong quy trình chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với I-131.*

*Từ khóa: Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, kháng trị với I-131.*

### RADIOACTIVE IODINE REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER FROM THEORY TO CLINICAL PRACTICE

### SUMMARY

*Radioactive iodine - refractory occurs in 15% of patients with differentiated thyroid cancer and greatly affects survival prognosis. In general, radioactive iodine - refractory is divided into four groups based on the I-131 uptake. Treatment for this group of patients with chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy... is still controversial in clinical practice, especially in advanced metastasis cases. The objective of this article is to generalize, and evaluate the complexities of the diagnostic and therapeutic process of radioactive iodine – refractory.*

*Key words: Radioactive iodine refractory, differentiated thyroid cancer.*

<sup>1</sup> Viện Ung Bướu & Y học Hạt nhân/Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Thành Công (congthannguyenk21ypb@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 04/5/2022, ngày phản biện: 20/5/2022

Ngày bài báo được đăng: 30/9/2022

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chỉ định ban đầu trong điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa là phẫu thuật cắt gân 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. Tuy nhiên, có khoảng 15% bệnh nhân ung thư tuyến giáp kháng trị với điều trị I-131 và tiên lượng trở nên xấu với sống còn 5 năm khoảng 66% và sống còn 10 năm chỉ khoảng 10%. Tại Việt Nam 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 [1, 2]. Tuy nhiên cũng có nhiều trường hợp thất bại với điều trị I-131. Cho đến nay điều trị những trường hợp kháng trị với I-131 vẫn là một vấn đề rất khó khăn và còn nhiều tranh cãi trong thực hành lâm sàng.

## 2. NỘI DUNG TỔNG QUAN

### 2.1. Kháng trị với I – 131

Những bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (dạng nhú, dạng nang, dạng tế bào Hurthle) thường có tiên lượng tốt ngay cả những trường hợp có di căn xa 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. Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng trị với I-131 có thể được xác định là những trường hợp mà mô tuyến giáp ác tính hoặc mô tuyến giáp di căn mất đi

khả năng hấp thu I-131 ngay từ lúc bắt đầu điều trị hoặc sau một vài lần điều trị bằng I-131. Kháng trị với I-131 xảy ra ở 20 – 25% bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn. Theo tiêu chuẩn của Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ (American Thyroid Association - ATA), kháng trị với I-131 bao gồm bốn nhóm phân loại [3].

(1) Mô giáp ác tính hoặc di căn không hấp thu I-131 bên ngoài giường tuyến giáp trên hình ảnh xạ hình toàn thân (Whole Body Scan - WBS) 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.

(2) Sau điều trị I-131 hình ảnh WBS 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.

(3) 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 và hóa trị.

(4) 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).

**Tiêu chuẩn chẩn đoán** (Theo Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ - ATA) [3]:

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

(1) WBS sau điều trị với I-131 âm tính với một liều trình điều trị thích hợp.

- Liều trình I-131 thích hợp > 30 mCi

- TSH (Thyroid Stimulating Hormone) 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) WBS với I-131 chẩn đoán trước điều trị âm tính nhưng có bằng chứng xác định tồn tại bệnh lý.

(5) Hình ảnh FDG - PET (Fluorodeoxyglucose – positron emission tomography) dương tính với SUVmax > 5 – 10 [9]

(6) Liều I-131 tích lũy > 500 – 600 mCi .

### **Các yếu tố tiên lượng kháng trị I-131**

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 600 mCi.

Thyroglobuline 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. Vì vậy, sự ra tăng Thyroglobulin 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 iod phóng xạ. 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. [9].

## **2.2. Quản lý và kiểm soát ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng trị I-131**

### **2.2.1. Kháng trị I-131 nhưng bệnh lý không tiến triển hoặc tiến triển chậm và chưa di căn xa**

Liệu pháp hormone là lựa chọn điều trị tiêu chuẩn cho các trường hợp này. Bệnh nhân cũng được theo dõi bằng các kỹ thuật hình ảnh và sự tăng lên Thyroglobulin huyết thanh mỗi 3 – 6 tháng. 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. Nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy TSH có mối tương quan với sự phát triển của tế bào ung thư tuyến giáp và việc sử dụng liệu pháp hormone thay thế làm giảm tỷ lệ tái phát và tỷ lệ chết do. 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. 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). Bệnh nhân sẽ được sử dụng Levothyroxin (L-T4) hàng ngày để ngăn chặn sự tăng lên TSH trong huyết thanh. Liều L-T4 có mối tương quan với cân nặng và có phạm vi từ 1,8 – 2,8  $\mu$ /kg/ngày. Liều lượng này có thể thay đổi theo tuổi. Liều L-T4 cần giảm hơn nữa ở những bệnh nhân kèm theo bệnh tim mạch. TSH nên được duy trì ở mức dưới 0,1  $\mu$ U/ml và nồng độ T3 huyết thanh trong giới hạn bình thường [6].

### **2.2.2. Kháng trị với I-131 tiến triển và di căn**

#### *(1) Theo dõi:*

Hầu hết bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn và kháng trị với I-131 trải qua một giai đoạn dài không triệu chứng và sự tiến triển của u thường rất chậm. Những bệnh nhân này có thể có chất lượng cuộc sống tốt trong nhiều năm trước khi liệu pháp điều trị hệ thống được đòi hỏi [5].

Bệnh lý di căn xa không triệu

chứng giới hạn ở trung thất và phổi, không đe dọa các cấu trúc sống còn có thể được theo dõi bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh. Kháng trị với I-131 di căn tới não, gan và xương nguy hiểm hơn và có thể đòi hỏi việc điều trị tại chỗ, tại vùng hoặc theo dõi sát sao, triệt để sự tiến triển để quyết định có hay không điều trị liệu pháp hệ thống. Sự tăng lên Tg và Thyroglobulin antibody (TgAb) trong huyết thanh và hình ảnh âm tính của xạ hình toàn thân với I-131 chỉ ra một tình trạng bệnh lý không hấp thu I-131 hoặc bệnh lý tái phát. Cách chính xác nhất để theo dõi bệnh lý tiến triển là sử dụng cùng một kỹ thuật hình ảnh trên lát cắt ngang và dựa trên tiêu chuẩn RECIST (Response evaluation criteria in solid tumor) để đánh giá [5]. Nhìn chung, một sự tăng lên 20% kích thước của tổn thương được nghĩ đến bệnh lý tiến triển, sự giảm 30% đường kính u là đáp ứng một phần và từ 19 – 29% là bệnh lý ổn định. Tuy nhiên, hoại tử và phù nề có thể làm tăng kích thước của khối u là hạn chế của RECIST. Sự tiến triển có thể bị đánh giá một cách quá mức nếu quy trình chuẩn của việc lựa chọn và theo dõi sự phát triển tổn thương không được thiết lập.

#### *(2) Điều trị tại chỗ, tại vùng:*

- Bệnh lý vùng cổ: Bệnh lý tái phát tại chỗ, kháng trị với RAI (Radioactive Iodine) nên được điều trị bằng phẫu thuật, đặc biệt là khi đường thở và các cấu trúc sống còn khác bị đe dọa.

Vai trò của xạ trị ngoài (External Beam Radiation Therapy - EBRT) ở

những bệnh nhân kháng trị với I-131, bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng nhưng chưa có di căn xa vẫn còn nhiều tranh cãi do thiếu các nghiên cứu tiền cứu. Nhiều nhà lâm sàng không sử dụng EBRT để kiểm soát bướu tiến triển tại chỗ, tại vùng ở những bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 45 tuổi) bởi vì tiên lượng bệnh nhân ở nhóm này thường tốt và các biến chứng do xạ trị có thể xảy ra. Mặc dù vẫn còn tranh cãi nhưng EBRT có thể cải thiện kiểm soát tại chỗ, tại vùng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, kháng trị với iod và không có khả năng phẫu thuật. EBRT có thể cũng được sử dụng như phương pháp điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân được phẫu thuật hoàn toàn bướu không hấp thu I-131, xâm lấn đại thể ra ngoài vỏ bao tuyến giáp tới các cơ quan trọng xung quanh. Tuy nhiên, EBRT có thể gây ra viêm thực quản mãn tính và nguy cơ dò khí quản – thực quản đoạn cao khi sử dụng các thuốc kháng sinh mạch. Vì vậy, việc đảm bảo sự cân bằng giữa nguy cơ có thể xảy ra của xạ trị và lợi ích giới hạn kiểm soát tại chỗ, tại vùng là hết sức quan trọng [10].

- Di căn phổi: Di căn phổi là hình thức di căn xa hay gặp nhất từ ung thư tuyến giáp. Bệnh lý giới hạn ở phổi thường không gây triệu chứng và không đe dọa đến các cấu trúc quan trọng có thể theo dõi bằng kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh. Những trường hợp mà tổn thương di căn phổi đơn độc và khu trú có thể được chỉ định phẫu thuật. EBRT có thể là phương pháp điều trị khác được quan tâm.

- Di căn xương: Di căn xương là loại di căn từ tuyến giáp hay gặp thứ hai chỉ sau di căn phổi. Di căn xương xảy ra ở 2 – 13% bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa và 44% bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn. Sự xuất hiện của di căn xương là dấu hiệu tiên lượng xấu và là một thách thức cho điều trị [8]. Trong sự tương phản với di căn phổi, di căn xương luôn luôn có triệu chứng. Tìm kiếm di căn xương nên được quan tâm ở những bệnh nhân có triệu chứng đau cơ xương và có sự tăng lên Tg huyết thanh. Các vấn đề phức tạp liên quan đến di căn hệ thống xương có thể là chèn ép tủy sống, gãy xương bệnh lý và xạ trị ngoài (EBRT) để giảm đau hoặc ngăn chặn gãy xương. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 146 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn xương thì 27% bệnh nhân trải qua gãy xương bệnh lý và 14% phát triển chèn ép tủy sống. Phẫu thuật và EBRT có thể được chỉ định để điều trị những bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn xương và kháng trị với I-131. Xạ trị ngoài được sử dụng để giảm đau và kiểm soát vùng di căn, đặc biệt trong trường hợp bệnh lý tiến triển nhanh như là các tổn thương cột sống. Phẫu thuật bướu di căn cũng được sử dụng trong trường hợp bướu đơn độc và điều trị I-131 cũng có thể được chỉ định nếu như bướu sót lại sau phẫu thuật còn hấp thu I-131. Mặc dù có rất ít dữ liệu nghiên cứu về sử dụng bisphosphonates ở những bệnh nhân ung thư tuyến giáp di căn xương, tuy nhiên bisphosphonates vẫn được khuyến khích lựa chọn để điều trị giảm đau và

kiểm soát bệnh lý di căn xương [8].

- Di căn não: Di căn não hiếm gặp, chỉ xảy ra trong khoảng 0,15 – 1,3% bệnh nhân ung thư tuyến giáp. 18% bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn xa phát triển di căn não trong quá trình bệnh lý. Di căn não có tiên lượng rất xấu, thời gian sống còn sau khi chẩn đoán di căn não chỉ khoảng một năm. Điều trị tối ưu cho bệnh nhân di căn não là không rõ ràng. Với những tổn thương đơn độc thì phẫu thuật thần kinh hoặc xạ phẫu có thể được chỉ định. Bệnh nhân trải qua xạ phẫu có thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 37,4 tháng, cao hơn có ý nghĩa thời gian sống còn 12,3 tháng của những bệnh nhân không điều trị bằng phương pháp này [4]. Với các trường hợp di căn não đa ổ, xạ trị toàn não cũng được chỉ định.

### (3) Điều trị hóa trị:

Gottlieb và cộng sự báo cáo kết quả của 53 bệnh nhân điều trị bằng Doxorubicin. 32% số trường hợp đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn. Theo y văn, tỷ lệ đáp ứng với Doxorubicin khoảng 38%. Liều hiệu quả từ 60 – 90 mg/m<sup>2</sup>, trung bình 75 mg/m<sup>2</sup>, cho chu kỳ mỗi 3 tuần. Đáp ứng tốt nhất ở những bệnh nhân di căn phổi, sau đó là di căn xương và khối u tiến triển tại vùng. Nếu ung thư tuyến giáp đáp ứng với hóa trị thì tỷ lệ sống còn trung bình tăng lên 15 đến 20 tháng ở nhóm có đáp ứng so với 3 đến 5 tháng ở nhóm không đáp ứng. Doxorubicin liều thấp kết hợp cùng xạ trị không hiệu quả hơn xạ trị đơn độc. Một điều cần lưu ý là

Doxorubicin có thể gây ra bệnh lý cơ tim, đặc biệt khi liều tích lũy vượt quá 500 – 550 mg/m<sup>2</sup>. Tuy nhiên Doxorubicin cũng có thể gây ra nhiễm độc tim bởi liều tích lũy thấp. Vì vậy chống chỉ định điều trị Doxorubicin ở những bệnh nhân bị bệnh lý tim mạch như bệnh cơ tim, suy tim... và những bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Bleomicin cũng được sử dụng trong một vài nghiên cứu với số lượng ít bệnh nhân. Kết quả cho thấy Bleomicin không hiệu quả hơn Doxorubicin [6]. Tất cả các nghiên cứu cũng cho thấy phác đồ hóa trị kết hợp gây ra tác dụng phụ nhiều hơn hóa trị bằng Doxorubicin đơn độc. Vài nghiên cứu nhỏ khác đánh giá hiệu quả của phác đồ kết hợp Doxorubicin và các hóa chất khác nhưng hầu hết các nghiên cứu này đều không đủ độ tin cậy hoặc bị lỗi khi đưa ra kết quả đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị.

### (4) Liệu pháp trúng đích:

Việc nhận ra sự hiện diện của những đột biến gen BRAF, RAS and RET/PC đã hướng tới điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt kháng trị với I-131 bằng phương pháp đích phân tử. Ba nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi và có nhóm chứng bao gồm Vandetanib, Sorafenib và Lenvatinib đã cho thấy hiệu quả cải thiện tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, tiến triển và kháng trị với I-131 [7]. Tuy nhiên, dữ liệu các nghiên cứu này chưa trả lời rõ ràng các câu hỏi lâm sàng về các tỷ lệ sống còn khác như sống còn toàn bộ,

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) [10]. 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. Mặt khác, chi phí điều trị bằng các thuốc trúng đích thường rất cao, bệnh nhân phải sử dụng dài ngày, vì vậy thấy thuốc lâm sàng thường rất khó tiếp cận để lập kế hoạch điều trị cho bệnh nhân, đặc biệt là ở các nước đang phát triển như Việt Nam.

### 3. KẾT LUẬN

Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa bằng phẫu thuật cắt toàn phần hoặc gần toàn phần tuyến giáp, nạo vét hạch

cổ kết hợp với điều trị I-131 và liệu pháp hocmôn thay thế vẫn là phương pháp đa mô thức chuẩn hiện nay. Tuy nhiên, kháng trị với I-131 vẫn đang là một vấn đề đặt ra nhiều thách thức cho các nhà lâm sàng trong bước điều trị tiếp theo cho nhóm bệnh nhân này.

Mặc dù ung thư tuyến giáp biệt hóa chia thành bốn nhóm nhưng về cơ bản dựa trên yếu tố hấp thu I-131. Đó là những trường hợp mà mô tuyến giáp ác tính hoặc mô tuyến giáp di căn mất đi khả năng hấp thu I-131 ngay từ lúc bắt đầu điều trị hoặc sau một vài lần điều trị bằng I-131. Tình trạng kháng trị bằng I-131 được phát hiện bằng sự kết hợp các phương pháp chẩn đoán hình ảnh và các bằng chứng lâm sàng.

Kháng trị với I-131 được điều trị bằng các phương pháp tại chỗ (EBRT) và toàn thân (Hóa trị, liệu pháp trúng đích). Các phương pháp này đều gây ra các biến chứng nguy hiểm. Một số thuốc trong liệu pháp trúng đích còn chưa cho thấy hiệu quả rõ ràng trên sống còn toàn bộ và sống còn bệnh không tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng với hóa trị thấp và độc tính toàn thân cao. Do đó, quyết định phương pháp điều trị cho bệnh nhân kháng trị với I-131, đặc biệt bệnh nhân có di căn cần đảm bảo sự cân bằng giữa lợi ích điều trị và các nguy cơ có thể xảy ra cho bệnh nhân.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thành Công, Nguyễn Minh Tính, Đào Tiến Mạnh, Vũ Đình Tuyền (2013), Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa sau phẫu

thuật bằng I-131 tại Bệnh viện 175, Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108, tập 8, tr: 168 – 172.

2. Trần Văn Thiệp, Trần Đăng Ngọc Linh, Nguyễn Thành Công (2013), Hiệu quả diệt giáp bằng I-131 điều thấp sau phẫu thuật ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, tạp chí ung thư học Việt Nam, số 4, Tr: 119 – 125.

3. ATA guidelines 2015, Recommendation 91 - 95, pp. 81 – 86.

4. Bernard DM, Sperduto PW, Souhami L et al. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from primary thyroid cancers. *J Neurooncol*. 2010; 98(2) 249-52.

5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228 – 47.

6. Harada T, Nishikawa Y, Suzuki T, Ito K, Kaba S (1971), Bleomycin treatment for cancer of the thyroid, *Am J Surg* 122, pp. 53 – 57.

7. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T et al (2012), Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double blind, phase 2 trial, *Lancet oncol* 13, pp. 897 – 905.

8. Orita Y, Sugitani I et al. Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2010; 147(3): 424-31.

9. Robbin RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM (2006), Real time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning, *J Clin Endocrinol Metab* 91, pp. 498 – 505.

10. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK (2012), Meta-analysis of randomized controlled trials for incidence and risk of treatment – related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors, *J Clin Oncol* 30, pp. 871 – 877.