

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

The efficacy of low-dose 131-I in post-total thyroidectomy differentiated thyroid carcinoma at Vietnam National Cancer Hospital

Dương Đức Bình, Nguyễn Thế Tân,
Nguyễn Quang Văn, Phạm Lâm Sơn

Bệnh viện K

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của I-131 liều thấp 30mCi (điều trị ngoại trú) xóa mô giáp còn lại ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa nguy cơ thấp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp ở Bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 150 bệnh nhân điều trị với liều 30mCi I-131 từ tháng 01/2020 đến tháng 6/2021. **Kết quả:** Nghiên cứu có 139 bệnh nhân nữ (93,7%), 11 bệnh nhân nam (7,3%), tuổi từ 27 đến 74, trung bình 51 ± 10 tuổi; 89 bệnh nhân (59,3%) < 55 tuổi, 61 bệnh nhân (40,7%) trên 55 tuổi. Tỷ lệ xóa mô tuyến giáp thành công ở 120 bệnh nhân (80%), thyroglobulin huyết thanh trước điều trị là $2,33 \pm 7,07$ ng/ml, sau điều trị là $1,20 \pm 6,77$, mức giảm thyroglobulin huyết thanh trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$. **Kết luận:** Liều 30mCi I-131 có hiệu quả tốt trong việc xóa bỏ mô tuyến giáp còn lại sau phẫu thuật cho những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thấp.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp, I-131, xóa mô giáp.

Summary

Objective: To evaluate the efficacy of low-dose of 30mCi I-131 (outpatient dose) to ablate residual thyroid tissue and serum thyroglobulin reduction in patients with low-risk differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy at K Hospital. **Subject and method:** Retrospective study on 150 patients treated with 30mCi I-131 dose from January 2020 to June 2021. **Result:** The study included 139 female patients (93.7%), 11 male patients (7.3%), 27 to 74 years old, average 51 ± 10 years olds, 89 patients (59.3%) < 55 years old, 61 patients (40.7%) over 55 years old. Successful thyroid tissue ablation was achieved in 120 patients (80%), serum thyroglobulin before treatment was 2.33 ± 7.07 ng/ml, after treatment was 1.20 ± 6.77 , the reduction of serum thyroglobulin before and after treatment was statistically significant ($p=0.006$). **Conclusion:** Dose of 30mCi has a good efficacy for thyroid tissue remnant ablation for patients with low risk factors.

Keywords: Thyroid cancer, I-131, thyroid remnant ablation.

Ngày nhận bài: 25/8/2023, ngày chấp nhận đăng: 25/9/2023

Người phản hồi: Dương Đức Bình, Email: ddbinhm@gmail.com - Bệnh viện K

1. Đặt vấn đề

Ung thư tuyến giáp (UTTG) chỉ chiếm 1-2% trong tất cả các loại ung thư, tuy nhiên, đối với ung thư các tuyến nội tiết, ung thư tuyến giáp là bệnh ác tính thường gặp nhất, chiếm khoảng 90%. Theo Globocan 2020, ung thư biểu mô tuyến giáp đứng hàng thứ 9 trong các loại ung thư với tần suất là 586.000 ca mới mắc hàng năm với 43.650 ca tử vong, đứng thứ 5 trong các loại ung thư ở nữ giới và đứng thứ 15 ở nam giới, tỷ lệ nam/nữ là 1/3. Hiện nay, cho dù tỉ lệ mắc có xu hướng tăng, việc điều trị UTTG thể biệt hóa có kết quả khả quan so với những ung thư khác. Việc điều trị đa mô thức bao gồm phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, nạo vét hạch cổ, sau đó điều trị bổ trợ với I-131.

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được điều trị với cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp, nạo vét hạch cổ, lấy bỏ mô giáp còn lại sau phẫu thuật bằng iod phóng xạ và sử dụng hormon liệu pháp.

Bệnh nhân được xem là xóa mô giáp thành công nếu xạ hình chẩn đoán 5mCi sau 6 tháng điều trị âm tính, thyroglobulin huyết thanh $\leq 1\text{ng/ml}$, siêu âm vùng cổ không phát hiện hạch bất thường. Những xét nghiệm thường quy như X-quang lồng ngực, xét nghiệm sinh hóa, huyết học, siêu âm bụng không phát hiện bất thường.

Hiện tại vẫn chưa có sự thống nhất về liều iod phóng xạ để xóa mô giáp còn lại sau phẫu thuật cũng như điều trị di căn. Tỷ lệ xóa mô giáp thành công dao động từ 10-80% tùy theo trung tâm. Nhiều nghiên cứu không thể kết luận được tỷ lệ xóa mô giáp với liều iod phóng xạ thấp (30mCi) để điều trị ngoại trú có tỷ lệ xóa mô giáp thành công tương tự với liều cao (100mCi) hay không.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới khuyến cáo dùng liều cao iod phóng xạ sẽ cho tỷ lệ xóa mô giáp thành công cao hơn. Tuy nhiên cũng có những nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tái phát của nhóm dùng iod liều thấp không cao hơn so với dùng liều cao, và tỷ lệ xóa mô giáp thành công giữa các nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao không có sự khác biệt.

Ung thư tuyến giáp biệt hóa nguy cơ thấp theo Hiệp hội Tuyến giáp Mỹ (ATA) năm 2015 là ung thư tuyến giáp thể nhú hoặc thể nang chưa phá vỡ vỏ, không có thể mô bệnh học xâm lấn (biến thể tế bào

cao, tế bào cột hoặc hobnail...), kích thước của khối u $< 4\text{cm}$, di căn hạch với số lượng ít hơn 5 hạch (kích thước hạch $< 0,2\text{cm}$), chưa di căn xa.

Hướng dẫn điều trị năm 2007 ở Anh khuyến khích điều trị iod liều cao, hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ 2009, NCCN 2010 và châu Âu 2006 khuyến cáo bác sĩ lâm sàng có thể lựa chọn giữa liều thấp và liều cao tùy thuộc vào giai đoạn bệnh.

Việc sử dụng iod phóng xạ liều thấp có những ưu điểm quan trọng. Người bệnh không cần phải điều trị nội trú trong khu cách ly. Iod phóng xạ liều thấp cũng làm giảm chi phí tài chính mà người bệnh phải chi trả.

Từ khi Khoa Y học hạt nhân Bệnh viện K triển khai điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa vào cuối năm 2019, đến nay đã có hơn 2.500 người bệnh điều trị nội và ngoại trú. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để tổng kết tỷ lệ diệt giáp thành công với liều điều trị ngoại trú 30mCi, xem xét tỷ lệ giảm của thyroglobulin trong quá trình điều trị, từ đó có khuyến cáo hợp lý vào việc điều trị ngoại trú cho bệnh nhân.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Các bệnh nhân điều trị ngoại trú với liều 30mCi I-131 trong 18 tháng qua được đưa vào nghiên cứu.

Các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được phẫu thuật cắt giáp toàn bộ, vét hạch cổ triệt căn tại được chuyển đến điều trị tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân đã cắt giáp toàn bộ, nạo vét hạch dựa vào biên bản phẫu thuật, giấy ra viện.

Giải phẫu bệnh sau mổ: Thể nhú, nang hoặc nhú-nang, không có di căn hạch/di căn xa.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

Ung thư giáp do di căn từ nơi khác đến.

Bệnh nhân thể trạng quá yếu hoặc các bệnh nặng phối hợp, không thể tiến hành điều trị.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2020 đến tháng 7/2021 tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện K.

Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu

Mẫu được chọn mang tính thuận tiện: Người bệnh điều trị ngoại trú tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện K trong khoảng thời gian 18 tháng như đã đề cập trên sẽ được chọn vào mẫu nghiên cứu.

Chúng tôi đã chọn 150 người bệnh điều trị với liều xóa mô giáp với liều 30mCi để đánh giá hiệu quả xóa mô giáp và sự sụt giảm của Tg huyết thanh.

2.2. Phương pháp

Đây là nghiên cứu hồi cứu, mô tả được thực hiện sau khi người bệnh đã được điều trị ngoại trú liều thấp. Chỉ số thyroglobulin được xét nghiệm lại sau 6 tháng khi chuẩn bị cho đợt điều trị tiếp theo. Bệnh nhân sẽ được xạ hình chẩn đoán với 5mCi I-131.

Bệnh nhân được khai thác tiền sử bệnh, xem xét các hồ sơ, tài liệu (sổ khám bệnh, giấy ra viện, biên bản phẫu thuật, kết quả giải phẫu mô bệnh học sau phẫu thuật cắt giáp...) và khám xét lâm sàng tỷ mỉ, giải thích mục đích và quy trình điều trị và theo dõi định kỳ.

Bệnh nhân được hướng dẫn ngừng uống hormon tuyến giáp (thyroxin) ít nhất 4-6 tuần sau phẫu thuật. Một số bệnh nhân đang sử dụng T4 (L-thyroxin) có thể chuyển sang T3 (Cynomel) rồi ngừng thuốc 2 tuần. Không dùng thực phẩm và các chế phẩm chứa nhiều iode trước điều trị I-131 từ 2-4 tuần.

Bệnh nhân được làm các xét nghiệm về miễn dịch FT4, TSH (ít nhất $\geq 30\mu\text{UI/ml}$), thyroglobulin huyết thanh (Tg) và kháng thể kháng thyroglobulin (Anti-Tg).

Chụp xạ hình tuyến giáp và toàn thân liều 2mCi trước điều trị để xác định mô giáp còn lại sau phẫu thuật và di căn (nếu có).

3. Kết quả

3.1. Giới tính và tuổi

Bảng 1. Phân bố theo giới tính và tuổi

	Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Nữ/nam	Độ tuổi	Trung bình	Trung vị $\pm$ SD
Nam	11	7,3%	13,29	50-62	52,09	53 $\pm$ 11,19
Nữ	139	92,7%		27-74	51,28	54 $\pm$ 10,7

Bệnh nhân được điều trị I-131 ngoại trú với liều 30mCi, được hướng dẫn cách ly bảo đảm an toàn phóng xạ cho bản thân và gia đình trong khoảng 1 tuần. Dùng hormon thay thế (L-thyroxin) với liều 02 $\mu\text{g/kg/ngày}$ (trung bình 100-200 $\mu\text{g/ngày}$), uống liên tục, không tự ý ngưng thuốc. Sau 3 tháng, kiểm tra lại TSH và FT4 để điều chỉnh liều L-thyroxin thích hợp.

Người bệnh được xem là ổn định khi xét nghiệm Tg $\leq 1\text{ng/ml}$ (theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ và Hội Y học Hạt nhân Hoa Kỳ), xạ hình tại chỗ và toàn thân âm tính với 05mCi I-131, siêu âm vùng cổ không phát hiện hạch bất thường, các xét nghiệm thường quy như X-quang tim phổi, siêu âm bụng, xét nghiệm máu, nước tiểu ... không phát hiện bất thường.

Quy trình nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa và điều trị ngoại trú tại Khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện K trong khoảng thời gian nói trên (từ tháng 01/2020 đến tháng 07/2021) được đưa vào danh sách nghiên cứu. Những số liệu liên quan đến mô bệnh học của bệnh, giai đoạn bệnh, xạ hình chẩn đoán với I-131 và xạ hình sau điều trị, chỉ số thyroglobulin huyết thanh đều được ghi nhận lại và so sánh.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Dự kiến số liệu sẽ được phân tích dựa trên Excel và phần mềm SPSS. Các chỉ số trung bình (average), trung vị (median), độ lệch chuẩn (SD: Standard Deviation) được thu thập, chỉ số Tg trước và sau điều trị được đánh giá bằng dependant t-test với SPSS. Chỉ số p nhỏ hơn 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

3.2. Phân bố độ tuổi theo mức ở cả hai giới**Bảng 2. Phân bố độ tuổi theo mức tuổi**

	Số lượng (n)	Độ tuổi	Trung bình	Trung vị $\pm$ SD
Tuổi < 55	89	27-54	43,46	44 $\pm$ 6,97
Tuổi $\geq$ 55	61	55-74	60,26	60 $\pm$ 4,37

3.3. Tỷ lệ xóa mô giáp còn lại thành công với liều 30mCi

Theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ và Hội Y học hạt nhân Hoa Kỳ, người bệnh được xem là ổn định khi xét nghiệm Tg $\leq$ 1ng/ml, xạ hình tại chỗ và toàn thân âm tính với 5mCi I-131, siêu âm vùng cổ không phát hiện hạch bất thường, các xét nghiệm thường quy như X-quang tim phổi, siêu âm bụng, xét nghiệm máu, nước tiểu ... không phát hiện bất thường.

Bảng 3. Tỷ lệ thành công xóa mô giáp

	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ %
Thành công	120	80
Không thành công	30	20

3.4. Sự giảm Tg huyết thanh trước và sau điều trị liều 30mCi I-131**Bảng 4. Sự giảm Tg có ý nghĩa thống kê**

	Phân bố	Trung bình	Trung vị $\pm$ SD	p value
Tg trước điều trị	0,02-67,5	2,34	2,33 $\pm$ 7,07	= 0,006
Tg sau điều trị	0,0-78,5	1,2	1,2 $\pm$ 6,77	

3.5. Tỷ lệ xóa mô giáp thành công liên quan đến Tg huyết thanh**Bảng 5. Tỷ lệ thành công xóa mô giáp liên quan đến Tg**

	Thành công (n)	Không thành công (n)	Số trường hợp (n)
Tg > 5ng/mL	10	4	14
Tg > 10ng/mL	0	4	4

4. Bàn luận

Ung thư tuyến giáp thể nhú là bệnh lý ác tính tuyến giáp phổ biến nhất. Cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ tuyến giáp sau đó xóa bỏ mô tuyến giáp còn lại bằng I-131 được coi là phương pháp điều trị lý tưởng cho ung thư tuyến giáp thể nhú và làm cho kết quả của thyroglobulin huyết thanh (Tg) đáng tin cậy hơn. Mặc dù I-131 đã được sử dụng trong nhiều năm để lấy xóa phần còn lại của tuyến giáp sau phẫu thuật, vẫn chưa xác định được liều lấy bỏ tối ưu duy nhất. Các báo cáo khác nhau về liều I-131 cần thiết để xóa mô giáp thành công, các tiêu chí để

xóa mô giáp sót thành công, tỷ lệ sống sót của bệnh về lâu dài và tỷ lệ tái phát cho thấy có sự khác biệt đáng kể. Không có nhóm đơn lẻ nào đạt được tỷ lệ xóa mô 100% sau liều iod phóng xạ đầu tiên, với tỷ lệ xóa mô hoàn toàn thay đổi tùy theo nhiều yếu tố. Trong ung thư tuyến giáp biệt hóa, tỷ lệ xóa mô giáp khoảng 80% sau một liều I-131 duy nhất được xem là tốt. Những bệnh nhân không thể xóa mô thành công sau liều I-131 đầu tiên, cần điều trị lần hai để xóa mô hoàn toàn.

Bệnh nhân được xem là xóa mô giáp thành công nếu xạ hình chẩn đoán 5-10mCi sau 6 tháng điều trị âm tính, thyroglobulin huyết thanh $\leq$

1ng/ml, siêu âm vùng cổ không phát hiện hạch bất thường. Những xét nghiệm thường quy như X-quang lồng ngực, xét nghiệm sinh hóa, huyết học, siêu âm bụng không phát hiện bất thường.

Wagieh SH và cộng sự trong một nghiên cứu năm 2012 về tỷ lệ xóa mô giáp còn lại trên 100 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, có 91% bệnh nhân là nữ trong độ tuổi 17-68 (trung bình 42 ± 23 tuổi), tương đối giống với kết quả nghiên cứu của Bệnh viện K.

Tỷ lệ lấy bỏ mô giáp sót thành công với liều điều trị ngoại trú 30mCi ở ung thư tuyến giáp thể biệt hóa trong nghiên cứu của chúng tôi là 80%. Tỷ lệ này tương đương đối với nghiên cứu của Rong-Bin năm 2017 với tỷ lệ thành công với liều điều trị 30mCi là 77,6%.

Dina R Ibrahim và cộng sự trong một nghiên cứu năm 2016 với 50 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa dùng liều 30mCi và 80mCi cho thấy tỷ lệ xóa mô giáp thành công lần lượt là 57,7% và 78,9%.

Liều 30mCi I-131 có ưu điểm là ít tác dụng phụ hơn, thời gian nhập viện ngắn hơn và chi phí thấp hơn ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa có nguy cơ thấp.

Tuy nhiên, liều lượng phóng xạ sau phẫu thuật còn gây tranh cãi. Có xu hướng sử dụng thuốc phóng xạ liều thấp cho những bệnh nhân có tiên lượng tốt. Liều cao hơn có nghĩa là chi phí cao hơn do phải nhập viện và gây bất tiện cho bệnh nhân, đồng thời có liên quan đến buồn nôn, khó chịu vùng cổ, thay đổi vị giác và khô miệng. Do đó, các hướng dẫn gần đây do Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) (2015) đặt ra đã nhấn mạnh việc sử dụng liều lượng tối thiểu hiệu quả của iod phóng xạ.

Thyroglobulin (Tg) là một dạng lưu trữ của thyroxine (T4) và triiodothyronine (T3). Nó chỉ được tổng hợp bởi các tế bào nang giáp và được giải phóng vào huyết thanh cùng với các hormone tuyến giáp. Với tính đặc hiệu tế bào của Tg, việc phát hiện ra nó trong các mẫu sinh thiết cung cấp bằng chứng về nguồn gốc tuyến giáp của mô. Ngoài ra, các phép đo Tg huyết thanh cung cấp thông tin quan trọng về sự hiện diện hoặc không của bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa còn sót lại, tái phát hoặc di căn.

Theo báo cáo của Mazzaferri và cộng sự năm 2003, đã có sự đồng thuận về vai trò của thyroglobulin huyết thanh như một phương pháp giám sát cho bệnh nhân có nguy cơ thấp mắc ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú của Cơ quan Ung thư Hoa Kỳ/Liên minh Quốc tế chống ung thư (AJCC/UICC). Thyroglobulin huyết thanh là yếu tố dự báo mạnh mẽ cho sự tái phát của ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa.

Trong nghiên cứu của Bệnh viện K, nồng độ thyroglobulin huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê ($p=0,006$) sau điều trị xóa mô giáp liều thấp 30mCi. Nồng độ Tg trước điều trị là $2,33 \pm 7,07$ ng/ml, nồng độ Tg sau điều trị là $1,2 \pm 6,77$ ng/ml. Điều này có nghĩa liều xóa mô giáp 30mCi hiệu quả trong việc điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa.

Vì vai trò quan trọng trong ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, giá trị của thyroglobulin huyết thanh sau phẫu thuật có thể dự đoán được khả năng di căn xa của bệnh. Thyroglobulin huyết thanh được sử dụng như một phần của đánh giá sớm sau phẫu thuật đối với ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (DTC) vì có mối liên hệ rõ ràng giữa giá trị thyroglobulin sau phẫu thuật tăng cao và sự tăng nguy cơ tái phát, di căn xa của bệnh. Tg huyết thanh tăng cao được xem là một yếu tố dự báo độc lập về tiên lượng xấu của bệnh. Những bệnh nhân có di căn phổi, di căn xương thường có Tg tăng cao.

Couto JS và cộng sự trong nghiên cứu năm 2020 đã chứng minh Tg huyết thanh ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp có thể dự đoán di căn xa. Tg sau mổ của người bệnh > 30 ng/ml được xem là một dự báo độc lập về tiên lượng xấu của bệnh. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$) về Tg huyết thanh giữa bệnh nhân có và không có di căn. Giá trị cut-off của Tg là 117,5ng/ml đối với những người bị di căn phổi và là 150,5ng/ml đối với những người bị di căn xương, giá trị dự đoán âm tính là 93,7%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 14 bệnh nhân có nồng độ Tg huyết thanh trước điều trị ≥ 5 ng/ml, trong đó 10/14 (71,4%) bệnh nhân điều trị xóa mô giáp thành công với liều 30mCi. Đối với 4 bệnh nhân có nồng độ Tg huyết thanh ≥ 10 ng/ml, tất cả đều thất bại với liều xóa mô giáp kể trên. Nhưng vì cỡ mẫu còn bé, cần được nghiên cứu thêm

với cỡ mẫu lớn hơn để tìm ra giá trị cut-off có ý nghĩa về mặt thống kê.

5. Kết luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xóa thành công mô giáp sót với liều điều trị ngoại trú 30mCi là 80%.

Tỷ lệ giảm của thyroglobulin trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p=0,006$). Điều này có nghĩa liều xóa mô giáp 30mCi hiệu quả trong việc điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa.

Tài liệu tham khảo

- Vardarli I, Weidemann F, Aboukoura M, Herrmann K, Binse I, Görges R (2020) *Longer-term recurrence rate after low versus high dose radioiodine ablation for differentiated thyroid Cancer in low and intermediate risk patients: A meta-analysis*. BMC Cancer 20: 550. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07029-3>.
- Li F, Li W, Gray KD, Zarnegar R, Wang D, Fahey TJ 3rd (2020) *Ablation therapy using a low dose of radioiodine may be sufficient in low-to intermediate-risk patients with follicular variant papillary thyroid carcinoma*. DOI: 10.1177/0300060520966491.
- Chung SR, Baek JH, Choi YJ, Lee JH (2019) *Longer-term outcomes of radiofrequency ablation for locally recurrent papillary thyroid cancer*. European Society of Radiology. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06063-5>.
- Jeong SY, Lee SW, Kim WW et al (2019) *Clinical outcomes of patients with T4 or N1b well-differentiated thyroid cancer after different strategies of adjuvant radioiodine therapy*. Scientific Reports 9:5570. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42083-3>.
- Jimenez Londoño GA, Garcia Vicente AM, Sastre Marcos J, Pena Pardo FJ, Amo-Salas M, Moreno Caballero M, Talavera Rubio MP, Gonzalez Garcia B, Disotuar Ruiz ND, Soriano Castrejón AM (2018) *Low-dose radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer*. European Thyroid Association, DOI: 10.1159/000489850.
- Peiris AN, Medlock D, Gavin M (2019) *Thyroglobulin for monitoring for thyroid cancer recurrence*. JAMA 321(12): 1228. doi:10.1001/jama.2019.0803.
- Indrasena BS (2017) *Use of thyroglobulin as a tumour marker*. World J Biol Chem 8(1): 81-85.
- Lv RB, Wang QG, Liu C, Liu F, Zhao Q, Han JG, Ren DL, Liu B, Li CL (2017) *Low versus high radioiodine activity for ablation of the thyroid remnant after thyroidectomy in Han Chinese with low-risk differentiated thyroid cancer*. OncoTargets and Therapy 10: 4051-4057.
- Wagieh Sh, Al Salman Kh, Munshy T, El Refaei Sh, Abd- El Kareem M, and Abd-El Razek Sh (2012) *Successful complete ablation rate post a second ablation dose of 30mCi radioactive Iodine (I-131) in patients with papillary thyroid cancer*. Egyptian J. Nucl. Med 5(1).
- Ibrahim DR, Kelany MR, Michael MM, and Elsayed ZM (2016) *Low-dose versus high-dose radioactive iodine ablation of differentiated thyroid carcinoma: A prospective randomized study*. International Journal of Cancer Therapy and Oncology, December.
- Yasmin T, Adnan S, Younis MN, Fatima A, Shahid A (2021) *Comparing high and low-dose radio-iodine therapy in thyroid remnant ablation among intermediate and low-risk papillary thyroid carcinoma patients single centre experience*. Dose-response: An international journal: 1-7.
- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A (2003) *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 & Metabolism 88(4): 1433-1441. doi: 10.1210/jc.2002-021702.
- Couto JS, Almeida MFO, Trindade VCG, Marone MMS, Scalissi NM, Cury AN, Ferraz C, Padovani RP (2020) *A cutoff thyroglobulin value suggestive of distant metastases in differentiated thyroid cancer patients*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 53(11): 9781.