Estableciendo nuevos estándares en el cáncer diferenciado de tiroides

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Genzyme
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche

Agenda

- A quién darle I131?
- Cómo preparar para I131?
- Monitoreo y seguimiento

Quién debe recibir ablación con I131?

- Cambio de paradigma
- Estratificación de riesgo
- La gran mayoría de los pacientes van a tener una evolución favorable y no requieren tratamiento con I131

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

A quiénes no se les da tratamiento con I131 bajo el protocolo nuevo?

- Menores de 45 años con lesiones entre 1.5 y 4 cm
- Mayores de 45 años con lesiones entre 1.5 y 2 cm
- Características histológicas:
  - Multifocalidad
  - Invasión de cápsula
  - Invasión linfática
  - Invasión vascular
  - Invasión extratiroidea microscópica

Chen-Ku CH, Cob-Sánchez A et al. XIII Congreso Centroamericano de Endocrinología. 2014

Característica	Casos (n=98)	Controles (n=117)	P
Edad promedio	43.89 años	43.16 años	0.67
% mujeres	90.7%	94.8%	0.185
Tamaño de lesión	1.64 cm	1.72 cm	0.495
Invasión linfática microscópica	14.4%	12.6%	0.409
Invasión de cápsula (microscópica)	51.7%	21.6%	<0.001
Invasión vascular (microscópica)	20.3%	12.4%	0.084
Multifocalidad	28%	28.9%	0.502
Invasión extratiroidea microscópica	33.9%	22.7%	0.12
Tiempo seguimiento	33.4 meses	76.5 meses	<0.001
Recidiva clínica	3.1%	17.8%	0.047

Chen-Ku CH, Cob-Sánchez A et al. XIII Congreso Centroamericano de Endocrinología. 2014

Impacto cambio en protocolo

- Dado que el tiempo de seguimiento fue diferente en ambos grupos, si se ajusta a un período de 3 años en el grupo control para tener un tiempo comparable, en ese período 6.83% tuvieron recidiva, lo que hace que la diferencia sea no significatvia.
- El tiempo promedio para la aparición de recidiva clínica fue de 809 ± 579 días en los controles y de 874 ± 555 días en los casos, diferencia que no fue significativa (p=0,888)

Chen-Ku CH, Cob-Sánchez A et al. XIII Congreso Centroamericano de Endocrinología. 2014

TG <2, 2-10 Y >10

Table 1. General characteristics and recurrence rate and site.

	Group 1 (n=88)	Group 2 (n=68)	Group 3 (n=61)	P
Age ± SD	46.89 ± 11.51	45.35 ± 12.24	40.61 ± 14.54	0.011
% female	83.8%	86.9%	88.6%	0.68
% with neck dissection	12.5%	14.7%	26.2%	0.037
TNM stage 1	77.3%	61.8%	62.3%	
TNM stage 2	12.5%	8.8%	16.4%	
TNM stage 3	9.1%	20.6%	9.8%	
TNM stage 4	1.1%	8.8%	11.5%	0.459

Chen-Ku CH, Cambronero-Moraga E. American Head and Neck Surgery 2013 Annual Meeting.

Table 1. General characteristics and recurrence rate and site.

	Group 1 (n=88)	Group 2 (n=68)	Group 3 (n=61)	P
% patients that received I^{131}	81.8%	76.5%	95%	0.024
Average I^{131} dose ± SD	65.56 ± 44.04	61.91 ± 46.14	87.83 ± 42.58	0.002
Recurrence rate	5.7%	5.9%	32.8%	<0.001
Recurrence site	100% locoregional	75% locoregional, 25% distant	70% locoregional, 30% distant	
Average follow up (years) ± SD	4.18 ± 2.03	3.84 ± 1.99	4.61 ± 1.45	0.069

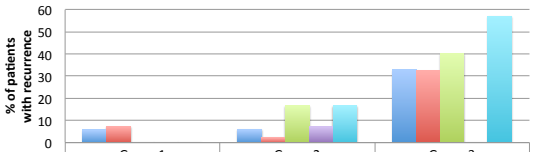
Chen-Ku CH, Cambronero-Moraga E. American Head and Neck Surgery 2013 Annual Meeting.

Table 2. Recurrence rates in each group if radioiodine was given

Group	Received I^{131} ablation	Did not receive I^{131} ablation	p
Group 1	6.9%	0%	0.357
Group 2	1.9%	6.2%	0.363
Group 3	35.1%	0%	0.194

Chen-Ku CH, Cambronero-Moraga E. American Head and Neck Surgery 2013 Annual Meeting.

Graph 1. Recurrence rate in each group by TNM staging



	Group 1	Group 2	Group 3
Overall	5,7	5,9	32,8
TNM 1	7,4	2,4	32,6
TNM 2	0	16,7	40
TNM 3	0	7,1	0
TNM 4	0	16,7	57,1

Chen-Ku CH, Cambronero-Moraga E. American Head and Neck Surgery 2013 Annual Meeting.

INVASIÓN EXTRATIROIDEA MICROSCÓPICA

Invasión microscópica extratiroidea pura

- De los 11 pacientes que tuvieron recurrencia
  - 8 tenían invasión ganglionar
  - 2 tenían niveles elevados de tiroglobulina estimuladas post operatorio
  - Sólo 1 paciente no tenía criterios de alto riesgo
- Por lo tanto, estos pacientes con recurrencia reunían otros criterios de riesgo

PROTOCOLO 2015 EN COSTA RICA

Candidatos a ablación I131

- Protocolo 2015 de Costa Rica:
  - Tamaño mayor a 4 cm en <45 años
  - Tamaño mayor a 2 cm en >45 años
  - >5 ganglios microscópicos, ó > 1 cm o invasión extranodal
  - Invasión extratiroidea macroscópica
  - Metástasis a distancia

Tratamiento ablativo con I131

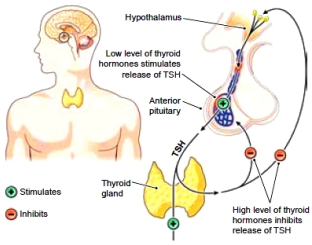
- Considerar tratamiento con I131 si reúne al menos 2 de los siguientes criterios:
  - Invasión extratiroidea microscópica
  - Invasión vascular
  - Invasión linfática
  - Tiroglobulina >5 ng/ml suprimida ó >10 ng/ml estimulada (luego de tiroidectomía total)
  - Invasión ganglionar microscópica ó < 5 ganglios
  - Variantes histológicas de alto riesgo

TRATAMIENTO: CUÁNTO Y CÓMO?

Objetivos de la dosis inicial de I^{131}

- Destrucción de tejido tiroideo sano residual
  - Facilita seguimiento de tiroglobulina y rastreo
- Facilita estadiaje con el rastreo post dosis
- Potencialmente destruir células malignas microscópicas residuales
- Destrucción de tejido metastásico

Eje tiroideo y estímulo TSH



Ablación

Suspensión LT4

- 4-6 semanas de preparación
- Hipotiroidismo y su morbilidad
- Caída de función renal y aumento de vida media de I131
- Aumento de retención corporal I131
- Mayor expresión de NIS?

rhTSH

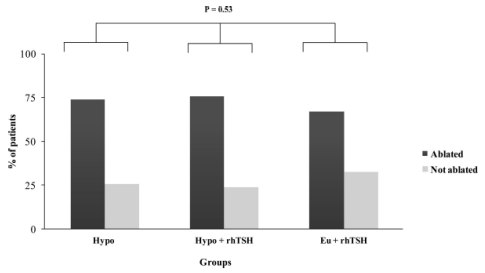
- 2 dosis IM
- No suspensión de LT4
- No hipotiroidismo
- Puede llevar vida normal
- No caída de función renal

Comparación cinética y dosimétrica entre THW y rhTSH en enfermedad metastásica

Parámetro	Suspensión de LT4	rhTSH	P
T ½ I^{131}	35.48 h	29.49 h	0.056
Captación 24 horas	4.84%	3.56%	0.301
Radiación absorbida por mCi	8.68 rad/mCi	6.04 rad/mCi	0.049
Escala de síntomas	45.25	13.59	<0.001
Días hospitalización	3	2	0.007
Creatinina	0.85 mg/dl	0.95 mg/dl	0.013

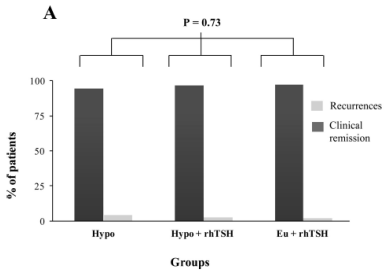
Rani D. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:1767

Tasa de éxito ablación



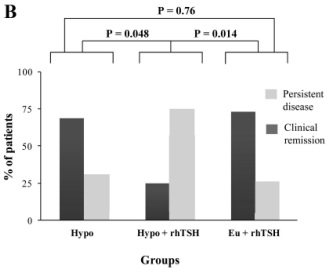
Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

Seguimiento a 10 años: pacientes con ablación exitosa



Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

Seguimiento a 10 años: pacientes donde ablación no fue exitosa



Molinaro E. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:2693

Metanálisis rhTSH en ablación

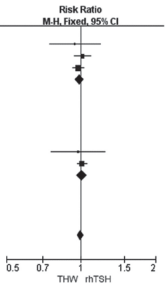
First author	Stimulation methods of TSH at follow-up	Tg cutoff value (ng/mL)	Definition of negative I^{131}-WBS at follow-up	Ablation success criteria
Pacini F (6)	rhTSH	1 or 2	No visible uptake or uptake < 0.1%	Tg + I^{131}-WBS
Chianelli M (7)	Thyroid hormone withdrawal	1	No visible uptake	Tg + I^{131}-WBS
Taieb D (11)	rhTSH	0.8	No visible uptake or uptake < 0.1%	Tg + I^{131}-WBS
Lee J (12)	Thyroid hormone withdrawal	1	No visible uptake or uptake < 0.1%	Tg + I^{131}-WBS + US
Mallick U (14)	rhTSH	2	No visible uptake or uptake < 0.1%	Tg + I^{131}-WBS
Schlumberger M (13)	rhTSH	1		Tg + US

rhTSH, recombinant human thyroid stimulating hormone; Tg, thyroglobulin; WBS, whole-body scan; US, ultrasonography.

Pak K. J Korean Med Sci. 2014;29:811-817

Metanálisis rhTSH: Tg <1 ng/ml

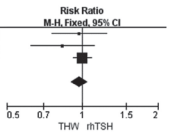
Study or Subgroup	rhTSH Events	rhTSH Total	THW Events	THW Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Yr
1.1.1 low dose							
Chianelli M 2009	17	20	18	20	4.2%	0.94 [0.75, 1.19]	2009
Lee J 2010	64	69	203	222	22.4%	1.01 [0.94, 1.10]	2010
Schlumberger M 2012	149	158	146	152	34.6%	0.98 [0.93, 1.03]	2012
Subtotal (95% CI)		**247**		**394**	**61.2%**	**0.99 [0.95, 1.03]**	
Total events	229		367				
Heterogeneity: Chi² = 0.83, df = 2 (P = 0.66); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)							
1.1.2 high dose							
Pacini F 2006	20	24	18	21	4.5%	0.97 [0.76, 1.25]	2006
Schlumberger M 2012	155	160	142	148	34.3%	1.01 [0.97, 1.05]	2012
Subtotal (95% CI)		**184**		**169**	**38.8%**	**1.01 [0.96, 1.05]**	
Total events	175		160				
Heterogeneity: Chi² = 0.11, df = 1 (P = 0.74); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.22 (P = 0.83)							
Total (95% CI)		**431**		**563**	**100.0%**	**0.99 [0.96, 1.03]**	
Total events	404		527				
Heterogeneity: Chi² = 1.49, df = 4 (P = 0.83); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.30, df = 1 (P = 0.59), I² = 0%							



Pak K. J Korean Med Sci. 2014;29:811-817

Metanálisis: éxito ablación con Tg <1 ng/ml más rastreo negativo

Study or Subgroup	rhTSH Events	rhTSH Total	THW Events	THW Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Yr
Pacini F 2006	20	24	18	21	14.4%	0.97 [0.76, 1.25]	2006
Chianelli M 2009	15	20	18	20	13.5%	0.83 [0.62, 1.12]	2009
Lee J 2010	63	69	203	222	72.1%	1.00 [0.92, 1.09]	2010
Total (95% CI)		**113**		**263**	**100.0%**	**0.97 [0.90, 1.05]**	
Total events	98		239				
Heterogeneity: Chi² = 1.46, df = 2 (P = 0.48); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)							



Pak K. J Korean Med Sci. 2014;29:811-817

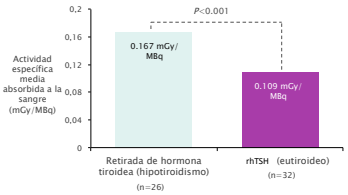
La rhTSH es bien tolerada

- Más de 800.000 pacientes han recibido rhTSH[1] y se ha comprobado que es bien tolerado
- En una encuesta multinacional muy grande a pacientes/sobrevivientes (n = 995) de cáncer, casi el 80% de los encuestados informó que no hubo efectos adversos[2]
- En general, los efectos adversos que se han reportado en asociación con rhTSH son de menor importancia (es decir, aquellos que no son potencialmente mortales o que no requieren hospitalización)[3]
- Los efectos adversos reportados más comunes con rhTSH son:[4,5]
  - náuseas (≥1/10)
  - Cefaleas (≥1/100 a <1/10)

[1]Información de Genzyme Corporation Company ; [2]Banach R et al. Hormonas 2013; en prensa; [3]Haugen BR *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84(11):3877-85; [4]Estados Unidos prospecto Thyrogen. Versión aprobada julio 2012; [5]Unión Europea Thyrogen Resumen de las Características del Producto. Versión aprobada julio 2012

Se reduce la exposición a la radiación de los compartimentos corporales no objetivos con la rhTSH

- La retirada de la hormona tiroidea induce al hipotiroidismo, deteriorando la función renal y disminuyendo la excreción renal de yodo radioactivo[1]
- La rhTSH preserva la función renal, lo que conduce a una eliminación más rápida de yodo radiactivo

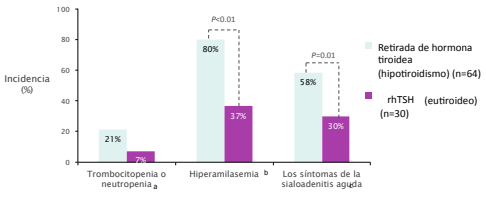


Actividad de radioyodo absorbida por la sangre en los pacientes sometidos a la ablación[1]

[1]Hänscheid H *et al.* J Nucl Med 2006;47(4):649-54

Los pacientes experimentan una menor toxicidad de yodo radioactivo con la rhTSH

Incidencia de yodo radiactivo-efectos adversos relatados[1]



a=trombocitopenia (100,000 / mm3) o neutropenia (1500 / mm3) (cuenta mínima) hasta 60 días después de la ablación, b = hiperamilasemia hasta 48 horas después de la ablación, c = sialoadenitis aguda hasta siete días después de la ablación
[1]Rosário PW *et al.* J Nucl Med 2008;49(11):1776-82

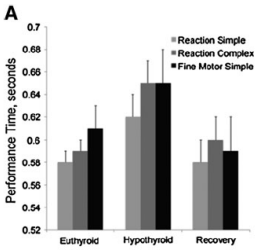
Suspensión de LT4: más allá de sentirse cansado

Reversible Cognitive, Motor, and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism

Charles D. Smith,[1] Richard Grondin,[2] William LeMaster,[1] Barbara Martin,[1] Brian T. Gold,[2] and Kenneth B. Ain[3,4]

THYROID
Volume 25, Number 1, 2015

Tiempo de reacción en actividad motora fina



Resultados en un simulador de manejo

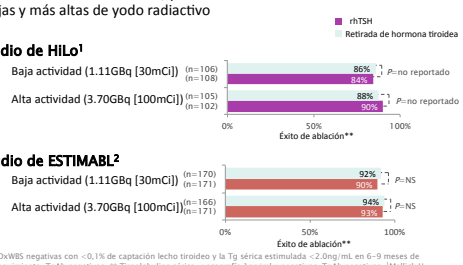
- Tiempo de frenado de emergencia se retardó en un 8%
- Tiempos de manejo para llegar a una dirección se prolongaron
- Equivalente a manejar con un nivel de alcohol en sangre de 0,82 g/L

Límite legal de alcohol en sangre

	R. DEL ECUADOR	0,3	NA	0'1	1. Para el efecto del cumplimiento de la Ley Orgánica de Transporte, y del Reglamento, se consideran como niveles máximos de alcohol permitidos: 0.3 gl de alcohol por litro de sangre o 0.3 mgl de alcohol en aire expirado para quién conduzca un vehículo automotor. (Art. 245 – RGTO. GRAL. PARA LA APLICACIÓN DE LA LEY ORGÁNICA DE TRANSPORTE TERRESTRE, TRÁNSITO Y SEGURIDAD VIAL)
	R. EL SALVADOR	0,49			Lo permitido es hasta 49mg/dl de alcohol en aliento, mayor o igual de 50mg/dl y menor de 100mg/dl, hay sanción y se considera una pre-ebriedad, si la concentración de alcohol es mayor de 100mg/dl, está tipificado como Conducción Peligrosa.
	ESPAÑA	0,50	0,30 *	0,30	* Hasta 2 años de experiencia
	R. DE GUATEMALA				No existe norma vigente; se utiliza 184,3 del Reglamento de Tránsito (AG 273-98) en forma subsidiaria.
	R. DE HONDURAS	0'7			
	E.U. MEXICANOS	0,8	NA	0,2	Hay diferentes niveles a nivel municipal.
	R. DE NICARAGUA	0,5			0,5 gl sangre.
	R. DE PANAMÁ	0,51-0,85			0,10-0,50 gl advertencia.
	R. DEL PARAGUAY	0,0			Se prohíbe a toda persona o conductor a conducir vehículos, incluidos motocicletas y ciclomotores, estando bajo la influencia de estupefacientes o cualquieras a la concentración de alcohol por litro en sangre.
	R. DEL PERÚ	0,5	0,5	0,25	El 0,25 es para los conductores profesionales que se encuentren prestando servicio público de personas, carga o mercancías en general.
	R. DOMINICANA				
	R. ORIENTAL DEL URUGUAY	0'3	0'3	0	Estos niveles son únicos para todo el país, fijados por Ley nacional. Para los conductores que se detecten con valores superiores a estos límites se les aplica sanción administrativa (multa) y la suspensión del permiso por un período de 6 meses la primera vez y superior a ese en caso de reincidencia.

La rhTSH es igualmente eficaz a la retirada de la hormona tiroidea en las actividades de alta y baja de yodo radiactivo

- Los ensayos clínicos han demostrado altas tasas de éxito de la ablación con el tratamiento de rhTSH, y la eficacia con las dos actividades más bajas y más altas de yodo radiactivo



*DxWBS negativas con <0,1% de captación lecho tiroideo y la Tg sérica estimulada <2.0ng/mL en 6–9 meses de seguimiento. TgAb negativos. ** Tiroglobulina sérica ≤ ecografía 1ng/ml y negativos. TgAb negativos. [1]Mallick U *et al.* N Engl J Med 2012;366(18):1674–85. [2]Schlumberger M *et al.* N Engl J Med 2012;366(18):1663–73; [3]Clerc J *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2012;97(3):871–80

39

Characteristic	Thyrotropin Alfa		Thyroid Hormone Withdrawal	
	Low-Dose Radioiodine (N=110)	High-Dose Radioiodine (N=109)	Low-Dose Radioiodine (N=110)	High-Dose Radioiodine (N=109)
Age — yr				
Median	44	44	45	43
Range	20–82	21–76	17–73	18–77
Sex — no. (%)				
Male	33 (30)	17 (16)	30 (27)	31 (28)
Female	77 (70)	92 (84)	79 (72)	78 (72)
Not reported	0	0	1 (1)	0
Tumor stage — no. (%)				
T1	32 (29)	31 (28)	33 (30)	32 (29)
T2	52 (47)	53 (49)	53 (48)†	51 (47)
T3	25 (23)	25 (23)	24 (22)	26 (24)
Not reported	1 (1)	0	0	0
Nodal stage — no. (%)				
N0	66 (60)	62 (57)	66 (60)	63 (58)
N1	17 (15)	18 (17)	17 (15)	17 (16)
NX	27 (25)	29 (27)	27 (25)	29 (27)
Previous thyroid surgery — no. (%)				
Near-total thyroidectomy	2 (2)	0	0	1 (1)
Total thyroidectomy	46 (42)	34 (31)	31 (28)	49 (45)
Completion thyroidectomy	62 (56)	72 (66)	75 (68)	58 (53)
Not reported	0	3 (3)	4 (4)	1 (1)

[1]Mallick U *et al.* N Engl J Med 2012;366(18):1674–85

Low and intermediate Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A systematic review of the literature

Livia Lamartina[1], Cosimo Durante[1], Sebastiano Filetti[1], David S. Cooper [2]

- No beneficios en bajo riesgo
- Controversial en riesgo intermedio
- Efectos adversos
- A pesar de ello, el uso de I131 ha ido en aumento en USA paralelo al aumento de casos de bajo riesgo

Lamartina L. J Clin Endocrinol Metab. 2015. Epub.

SEGUIMIENTO Y MONITOREO

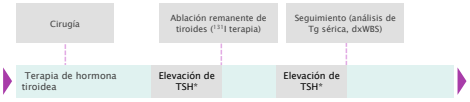
Seguimiento

- Objetivos:
  - Ajuste de la dosis supresiva
    - Alto riesgo (ablación): TSH entre 0.01 y 0.10 uUI/ml
    - Bajo riesgo (sin ablación): TSH entre 0.10 y 0.40 uUI/ml
  - Detección de recurrencia/persistencia clínica relevante
    - US cuello
    - Tiroglobulina estimulada y suprimida

Se requiere el retiro de la Hormona Tiroidea durante varias semanas antes de la ablación remanente y el seguimiento

- Retirada de la hormona tiroidea suele durar 2-6 semanas[1,2]
- Después de la reanudación de la hormona tiroidea, puede tardar 3-4 semanas para el regreso a las concentraciones basales y para la disminución de la TSH elevada

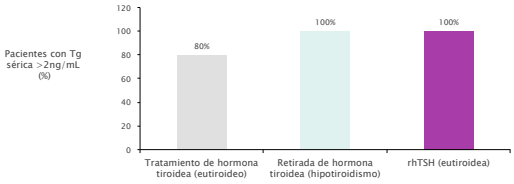
Elevación de TSH durante el curso del manejo de CDT[2]



*Elevación de la TSH endógena requiere un período de retirada de la hormona tiroidea
[1]Yoo J *et al.* Curr Oncol 2009;16(5):23–31; [2]Cooper DS *et al.* Thyroid 2006;16(2):109–42

La rhTSH es tan eficaz como la retirada de la hormona tiroidea en el seguimiento

La detección de Tg sérica elevada (> 2ng/ml) en pacientes con captación de yodo radioactivo indicativo de enfermedad metastásica[1]



[1]Haugen BR *et al.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84(11):3877–85

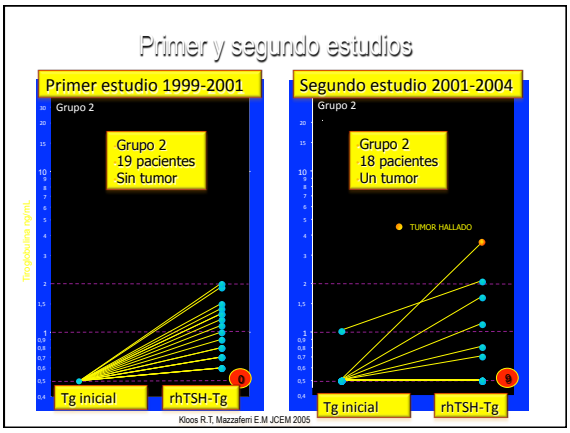
Pruebas en serie de Tg estimulada con rhTSH tienen un excelente valor predictivo para CDT persistente/recurrente

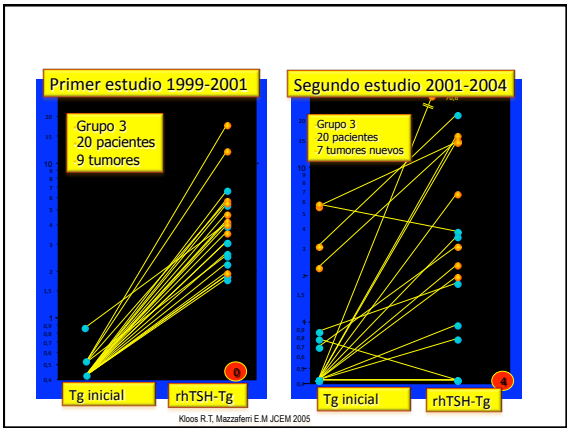
Valor predictivo de las pruebas repetidas de Tg estimuladas por rhTSH para la detección de CDT persistente/recurrente[1]

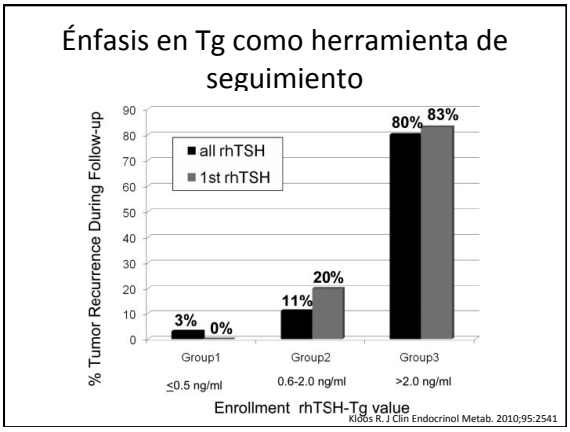
Prueba de Tg en seguimiento	Valor predictivo negativo*	Valor predictivo positivo**
Primero (n=278)	97.8% (272/278)	N/A (0/0)
Segundo(n=278)	99.6% (268/269)	55.5% (5/9)
Tercero (n=78)	100% (75/75)	66.6% (2/3)
Cuarto (n=51)	100% (50/50)	100% (1/1)

*(negativos verdaderos / falsos negativos (+ verdaderos negativos)); ** (verdaderos positivos / (falsos positivos + verdaderos positivos))
[1]Klubo-Gwiezdzinska J *et al.* Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74(1):111–7

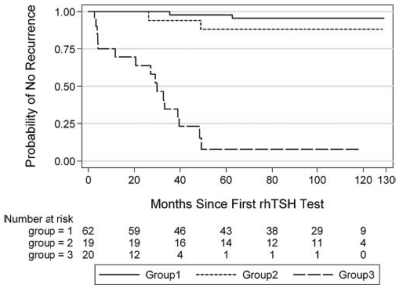
46


Primer y segundo estudios
Primer estudio 1999-2001
Grupo 2
Grupo 2
19 pacientes
Sin tumor
Tg inicial
rhTSH-Tg
Segundo estudio 2001-2004
Grupo 2
Grupo 2
18 pacientes
Un tumor
TUMOR HALLADO
Tg inicial
rhTSH-Tg
Kloos R.T, Mazzaferri E.M JCEM 2005


Primer estudio 1999-2001
Grupo 3
20 pacientes
9 tumores
Tg inicial
rhTSH-Tg
Segundo estudio 2001-2004
Grupo 3
20 pacientes
7 tumores nuevos
Tg inicial
rhTSH-Tg
Kloos R.T, Mazzaferri E.M JCEM 2005


Énfasis en Tg como herramienta de seguimiento
% Tumor Recurrence During Follow-up
all rhTSH
1st rhTSH
3%
0%
11%
20%
80%
83%
Group1
≤0.5 ng/ml
Group2
0.6-2.0 ng/ml
Group3
>2.0 ng/ml
Enrollment rhTSH-Tg value
Kloos R. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2541

Valor predictivo de Tg estimulada



Kloos R. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2541

Tg estimulada en el seguimiento

- Una Tg única estimulada por la rhTSH < 0,5 ng/mL en ausencia de anticuerpos anti-Tg tiene una probabilidad del 98-99,5% de identificar a pacientes completamente libres de tumor durante el seguimiento
- Existen evidencias importantes de que unaTg > 2 ng/mL es altamente sensible en la identificación de pacientes con enfermedad persistente

Cooper, D. S. et. al. Lineamientos de manejo revisados de la Asociación Norteamericana de la Tiroides para pacientes con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado. Thyroid 19(11), 1167-1214. 2009.

Protocolo de seguimiento en CR

- En pacientes que recibieron ablación (alto riesgo)
  - Tg estimulada al año
  - Rastreo cuerpo entero (#1)
  - US cuello anual
  - Si al año todo negativo, después Tg suprimida y US cuello anualmente
- En pacientes sin ablación
  - Tg suprimida anual
  - US cuello cada 1-2 años

Conclusiones

- La individualización en el tratamiento de cáncer de tiroides:
  - No todos requieren tratamiento con I131
  - Hay diferentes formas de preparación para ablación con I131
  - La tiroglobulina estimulada es fundamental en el seguimiento de estos pacientes, puede realizarse tanto por rhTSH como suspensión de LT4

Preguntas…
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com