

Expertos Invitados

LAS CELULAS POSITIVAS PARA CITOQUERATINA EN MEDULA OSEA EN LOS PACIENTES TRATADOS POR CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO PARECEN SER DE MAL PRONOSTICO



**Columnista Experto de SIIC
Dr. Wolfgang Lilleby**

Senior Consultant. Radiotherapy. Medical Oncology.

Introducción

No existe un tratamiento único que sea reconocido como el mejor para el cáncer de próstata localizado (CPL). Las opciones actuales para el tratamiento del CPL son la cirugía, la terapia por radiación y la observación, así como la combinación de ellas.¹

Sin embargo, se lograrán 5 años de supervivencia libre de parámetros bioquímicos de enfermedad en 70% a 80% de pacientes tratados radicalmente mediante prostatectomía o con radioterapia definitiva para CPL (T1- 3pN0M0).^{2,3} De este modo, 20% a 30% de estos pacientes habrán sufrido una recidiva durante cinco años de seguimiento. A diferencia de lo que sucede con el tratamiento quirúrgico, los niveles séricos del antígeno prostático específico (APE) luego de la radioterapia no siempre caen a valores indetectables, aun después de un tratamiento exitoso.⁴ Por lo tanto, es difícil realizar comparaciones precisas entre los resultados de la cirugía y los de la radioterapia. La falta de control local del tumor primario puede ser una de las razones de estos resultados desfavorables. La diseminación a distancia, no reconocida en el momento del diagnóstico, puede ser otra explicación.⁵ Dado que el esqueleto es el sitio más frecuentemente afectado por la diseminación a distancia del CP, la médula ósea (MO, figura 1) es propensa a convertirse en un lugar importante de diseminación temprana a distancia, mediada por la circulación periférica (SP).⁶

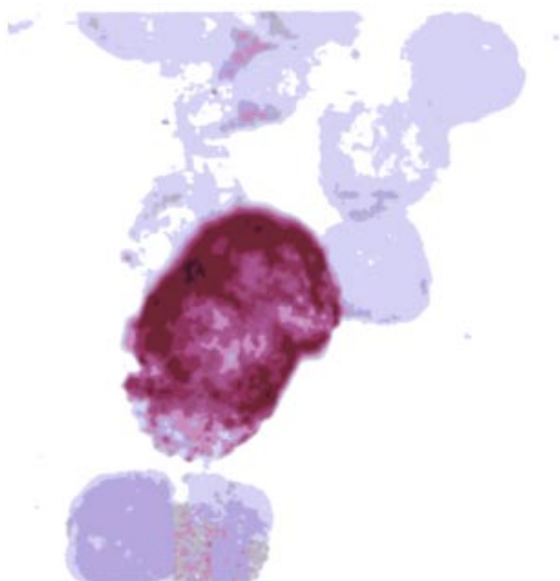


Figura 1. Colonia de células positivas para citoqueratina detectada en médula ósea.

Pacientes y métodos

En nuestro estudio reciente aplicamos un método de enriquecimiento inmunocitoquímico (ICC) utilizando anticuerpos monoclonales pancitoqueratínicos (AE1/ AE3, Sanbio, Uden, Países Bajos) y técnicas de tinción antifosfatasa alcalina para detectar células tumorales correspondientes a micrometástasis ocultas en MO y SP.⁷ Brevemente, se resuspendieron muestras de $1-2 \times 10^7$ MO/SP CMN (células mononucleares) a 2×10^7 CMN/ml y se incubaron con granos inmunomagnéticos cubiertos con anticuerpos monoclonales anti-CD45 (Dynal, Oslo, Noruega). El Grupo de Trabajo Europeo ISHAGE para la Estandarización en la Detección de Células Tumorales estableció lineamientos para el análisis y la evaluación de las células positivas para citoqueratina (CQ+) en MO y SP.^{8,9} Estos lineamientos han sido la base para la detección de células CQ+ en MO y SP en el *Norwegian Radium Hospital* (NRH).

Los pacientes fueron derivados al NRH para recibir radioterapia definitiva. A todos los pacientes se les administró radioterapia, mediante técnica en caja con 4 campos (2 campos opuestos anteroposteriores y 2 portales laterales) que utiliza un acelerador lineal con fotones de 10 a 15 megavoltios. La dosis prescrita para el volumen blanco fue generalmente de 66 Gy de acuerdo con el punto de referencia ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*). Ningún paciente recibió tratamiento hormonal previo o durante la radioterapia y cualquier manipulación hormonal ulterior fue diferida hasta la evaluación de la progresión clínica.

La mediana de edad de los 66 pacientes fue 66 años (intervalo 52-74). En más de dos tercios de los pacientes la clasificación clínica correspondió a tumores en estadio T3 (67%). La inmensa mayoría de los pacientes habían tenido niveles serológicos de APE > 10 ng/ml antes del tratamiento. El puntaje biescalonado de Gleason asignó 31 pacientes al grupo de bajo riesgo y 35 pacientes al grupo de alto riesgo. Durante la mediana de observación de 65 meses, 30 pacientes de la cohorte completa evolucionaron con progresión de su enfermedad, en tanto que 36 pacientes estaban sin signos de recurrencia de la enfermedad en la última observación.

Resultados

Sesenta y seis pacientes consintieron someterse a la toma de muestra de MO y SP para la determinación de células CQ+ antes del tratamiento y 60 pacientes acordaron una segunda evaluación MO y SP por lo menos 2 años después de éste. El principal criterio de valoración de nuestro análisis fue la progresión, definida como el crecimiento detectable del tumor intrapélvico o la aparición de metástasis a distancia.

Antes de la radioterapia, 21% de los pacientes tenían células CQ+ en MO y 8 de 66 pacientes (12%) tenían CQ+ en SP. No se encontró asociación entre la presencia de células CQ+ en MO o SP previa a la radioterapia y la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. Por otra parte, la presencia de células CQ+ en MO en 12 de los 60 pacientes (20%) al momento de la segunda aspiración de MO tuvo una relación significativa con menor supervivencia libre de progresión ($p = 0.02$).

Adicionalmente, el hallazgo postratamiento tanto de células CQ+ en MO como de niveles de APE > 10 ng/ml se asoció con reducción en la supervivencia libre de progresión ($p = 0.0007$, figura 2). La presencia de células CQ+ antes del tratamiento no se asoció con variables pronósticas establecidas, como el puntaje biescalonado de Gleason, niveles séricos pretratamiento de APE o estadio T.

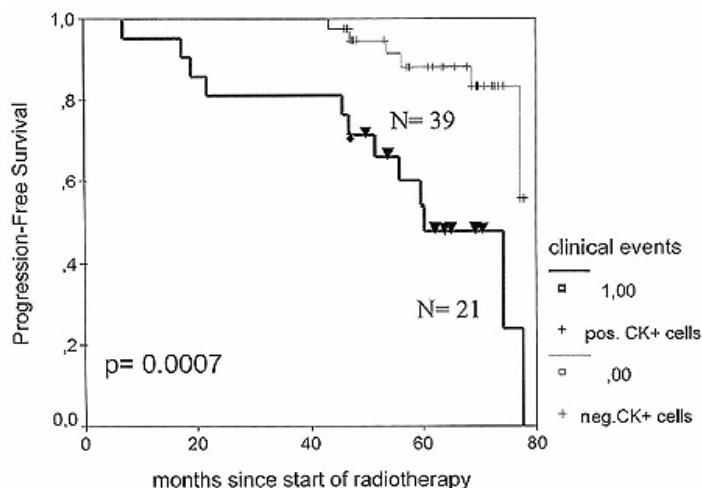


Figura 2. Supervivencia libre de progresión en los pacientes con células CQ+ y sin células CQ+ en MO.

Discusión

El papel de las células CQ+ en MO y SP no se investigó antes en pacientes con CP sometidos a radioterapia definitiva. Nuestros resultados se corresponden con los hallazgos en los pacientes con cáncer de mama en estadio pN0, en quienes la presencia de células CQ+ en MO luego del tratamiento se asoció con mal pronóstico.¹⁰

La presencia de células CQ+ en MO en el momento del diagnóstico se asocia con malos resultados en CPL tratado quirúrgicamente.¹¹ Weckermann y col. mostraron en un estudio reciente que la células CQ+ en MO podrían ser relevantes en el pronóstico y podrían incluso constituir un factor pronóstico independiente de la recidiva bioquímica.¹²

Nuestros resultados contrastan con esos hallazgos. Ellos indican que la presencia de células CQ+ en MO antes del tratamiento y especialmente en SP en el momento del diagnóstico, podrían representar un acontecimiento transitorio, erradicado por el propio sistema inmune del paciente o posiblemente por apoptosis.¹³

El *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel* (ASTRO) publicó lineamientos para la identificación de pacientes con recidiva bioquímica posterior a un tratamiento definitivo con radioterapia.¹⁴ Nosotros no hemos podido aplicar esos lineamientos a nuestro estudio debido a que no contábamos con los valores séricos de APE antes y durante el seguimiento de nuestros pacientes. Sin embargo, un incremento en los valores de APE señala la progresión de la enfermedad luego de una terapia con intención curativa, aunque esos hallazgos no distinguen el fracaso del tratamiento local del de la enfermedad a distancia.

Suponemos que la detección de micrometástasis en médula ósea más probablemente indica recidiva sistémica que fracaso local. De acuerdo con ello, recientemente iniciamos un nuevo seguimiento a largo plazo que fue aprobado por el comité de ética local para pacientes con CPL. Sólo series más extensas pueden confirmar nuestros hallazgos y la utilidad para los resultados de la detección de proteínas marcadoras epiteliales. Deberían realizarse intentos adicionales para identificar el papel de las micrometástasis. La caracterización exhaustiva de las células CQ+ podría identificar subgrupos de pacientes en quienes podría aplicarse terapia dirigida. De este modo, este conocimiento podría ser implementado en el tratamiento sistémico temprano de pacientes con células CQ+ en MO para aumentar su supervivencia a largo plazo. Existen algunas indicaciones de que la supervivencia específica al cáncer en pacientes con CP avanzado aumenta si se administra terapia de supresión androgénica (SA) temprana, incluso en pacientes asintomáticos.^{15,16} La SA resulta en cambios citológicos y en una reducción en la proporción de células tumorales que evolucionan hacia el estado latente y la apoptosis.¹⁷ Pantel y col. pudieron demostrar que mediante SA administrada a pacientes con cáncer de próstata en estadio C se erradicaron micrometástasis diseminadas en MO en la mayoría de los casos.¹⁸ La aplicación de una terapia de vacuna dendrítica por pulsaciones podría ser otro abordaje promisorio. Murphy y col. demostraron que células dendríticas autólogas con péptidos antigénicos de membrana específicos de próstata podrían ser administrados a los pacientes en forma segura y comunicaron un índice de respuesta del 30% en los pacientes con enfermedad metastásica refractaria a la terapia hormonal.¹⁹ Nuestro grupo está investigando los efectos de la terapia de vacuna dendrítica en los pacientes con CP refractario a la terapia hormonal en un ensayo de fase I/II. Especialmente los pacientes con niveles séricos de APE < 100 ng/ml parecen responder a la inmunoterapia (Kvalheim G, comunicación personal). Hasta el momento, no se encontraron efectos adversos serios adjudicables a la vacuna. La familia de genes MAGE se expresa frecuentemente en las células positivas para citoqueratina, pero no en los tejidos normales excepto por el testículo y la placenta. Considerar el receptor MAGE como blanco del tratamiento podría ser un abordaje interesante. De todos modos, aún existen aspectos desconocidos en relación con las vacunas. Por ejemplo, la vacuna contra el cáncer debe demostrar una respuesta inmune antitumoral sostenida para que sea aplicable a los tumores en todas sus localizaciones.

Conclusión

En resumen, en nuestra limitada serie de pacientes con CPL en estadio pN0M0, se encontró asociación significativa entre la presencia de células CQ+ en MO luego del tratamiento y la supervivencia libre de progresión tumoral, en tanto que la presencia de células CQ+ en MO antes del tratamiento no se asoció con los resultados. Se detectaron células CQ+ en 16% de las MO después del tratamiento, a pesar de que había niveles séricos de APE < 10 ng/ml. El método de enriquecimiento inmunocitoquímico (ICC) de MO es un método estandarizado de gran sensibilidad, superior a los métodos radiológicos actuales como la centellografía o las imágenes por RMN. Sin embargo, nuestros resultados deben ser confirmados en una cohorte más grande de pacientes,

antes de que puedan ser utilizados rutinariamente en la práctica médica.
El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fowler FJ, Jr., McNaughton Collins M et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *Jama* 2000;283(24):3217-22.
2. Scardino PT, Hanks GE. A comparison of prostate cancer treatments: are therapeutic implications justified? *Cancer J Sci Am* 1997;3(2):70-2.
3. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B et al. Dose response in prostate cancer with 8- 12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):427-35.
4. Schellhammer PF, El-Mahdi AM, Kuban DA et al. Prostate-specific antigen after radiation therapy. Prognosis by pretreatment level and post-treatment nadir. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):407-14.
5. Lange PH, Vessella RL. Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17(4):331- 6.
6. Pantel K, Otte M. Occult micrometastasis: enrichment, identification and characterization of single disseminated tumour cells. *Semin Cancer Biol* 2001;11(5):327-37.
7. Naume B, Borgen E, Nesland JM et al. Increased sensitivity for detection of micrometastases in bone-marrow/peripheral-blood stem-cell products from breast- cancer patients by negative immunomagnetic separation. *Int J Cancer* 1998;78(5):556-60.
8. Borgen E, Beiske K, Trachsel S et al. Immunocytochemical detection of isolated epithelial cells in bone marrow: non-specific staining and contribution by plasma cells directly reactive to alkaline phosphatase. *J Pathol* 1998;185(4):427-34.
9. Borgen E, Naume B, Nesland JM et al. Use of automated microscopy for the detection of disseminated tumor cells in bone marrow samples. *Cytometry* 2001;46(4):215-21.
10. Funke I, Schraut W. Bone marrow metastases in breast cancer. *N Engl J Med* 2000;343(8):577; discussion 578.
11. Wood DP Jr, Banerjee M. Presence of circulating prostate cells in the bone marrow of patients undergoing radical prostatectomy is predictive of disease-free survival. *J Clin Oncol* 1997;15(12):3451-7.
12. Weckermann D, Muller P, Wawroschek F et al. Disseminated cytokeratin positive tumor cells in the bone marrow of patients with prostate cancer: detection and prognostic value. *J Urol* 2001;166(2):699-703.
13. Mehes G, Witt A, Kubista E et al. Circulating breast cancer cells are frequently apoptotic. *Am J Pathol* 2001;159(1):17-20.
14. ASTRO. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-41.
15. Bolla M, De Reijke TM, Zurlo A et al. Adjuvant hormone therapy in locally advanced and localized prostate cancer: three EORTC trials. *Front Radiat Ther Oncol* 2002;36:81-6.
16. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):617-27.
17. Pollack A, Joon DL, Wu CS et al. Quiescence in R3327-G rat prostate tumors after androgen ablation. *Cancer Res* 1997;57(12):2493-500.
18. Pantel K, Enzmann T, Kollermann J et al. Immunocytochemical monitoring of micrometastatic disease: reduction of prostate cancer cells in bone marrow by androgen deprivation. *Int J Cancer* 1997;71(4):521-5.
19. Murphy GP, Tjoa BA, Simmons SJ et al. Phase II prostate cancer vaccine trial: report of a study involving 37 patients with disease recurrence following primary treatment. *Prostate* 1999;39(1):54-9.

VALOR DE LOS ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES DESPUES DE TIROIDECTOMIA TOTAL



Columnista Experto de SIIC
Dra. Carmen Campino Johnson

Jefa Laboratorio de Endocrinología. Campo de especialización. Endocrinología.

Introducción

La tiroglobulina (Tg) es el marcador de elección para detectar persistencia o recidiva tumoral en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) luego de ser sometidos a tiroidectomía total y dosis ablativa con ^{131}I . Esto se debe a que el tejido tiroideo, tanto normal como neoplásico, es el único capaz de sintetizar y secretar Tg. En consecuencia, a los pocos meses de efectuada una tiroidectomía total exitosa, la concentración de Tg circulante debería ser indetectable y concentraciones de Tg mayores a 1 ng/ml serían sugerentes de recidiva tumoral.¹ Un problema frecuente es la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (Ac-Tg) que se encuentran entre 10% y 30% de los pacientes con CDT. Estos anticuerpos pueden interferir en la medición de Tg, ya sea subestimando o sobrestimando el valor real de Tg existente en el suero y, por ende, invalidar su medición.²

Teóricamente, si los pacientes en quienes se detecta Ac-Tg en el suero, al ser sometidos a tiroidectomía total y dosis ablativa con ^{131}I , quedan libres de enfermedad, deberían reducir la producción de Ac-Tg debido a la falta de estímulo antigénico tanto del tejido normal como neoplásico. Sobre esta base, algunos autores sugirieron que los Ac-Tg podrían ser utilizados como marcadores indirectos de persistencia o recidiva tumoral.^{3,4}

El objetivo de este trabajo fue investigar si en nuestros pacientes con carcinoma papilar de tiroides, tratados con tiroidectomía total y dosis ablativa de ^{131}I , la concentración de Ac-Tg y su perfil temporal se correlacionan con la presencia de recidiva tumoral.

Pacientes y métodos

Se analizaron retrospectivamente 44 pacientes (43 mujeres y 1 hombre) en quienes se realizó tiroidectomía total y posterior ablación de remanente con ^{131}I por carcinoma papilar de tiroides, de acuerdo con el estudio histológico realizado en la pieza operatoria. En todos ellos se detectó luego de la cirugía la presencia de anticuerpos Ac-Tg que subestimaban las concentraciones de Tg medidas por RIA² (Diagnostic Product Corporation, EE.UU.). Los pacientes fueron seguidos desde 1 hasta 8 años después de la tiroidectomía total. Al menos 4 semanas después de la cirugía, teniendo TSH ≥ 30 $\mu\text{UI/ml}$, se administró una dosis ablativa de ^{131}I (50-150 mCi) con el fin de eliminar el tejido tiroideo remanente. La exploración sistémica realizada con esa misma dosis terapéutica mostró ausencia de captación del trazador. Todos los pacientes fueron tratados con dosis supresoras de L-tiroxina hasta alcanzar TSH ≤ 0.1 $\mu\text{UI/ml}$. El control del seguimiento consistió en evaluación clínica, ecotomografía cervical, determinación de TSH y Ac-Tg cada 6 a 12 meses. En los casos en que se observaron imágenes ecotomográficas sospechosas de recidiva tumoral se realizó, previa suspensión de L-tiroxina por 4 semanas, una exploración sistémica con 5 mCi de ^{131}I o biopsia del tejido anormal. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: con recidiva tumoral y sin recidiva tumoral.

Las determinaciones de Ac-Tg se hicieron por RIA^{2,5} con una sensibilidad de 2 UI/ml.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como mediana. Para analizar en el tiempo los cambios globales e individuales de la concentración de Ac-Tg se usó un modelo lineal generalizado no paramétrico.⁶

Resultados

Durante los 8 años de seguimiento que tiene esta serie de pacientes con Ac-Tg en el posoperatorio, 15 presentaron recidiva y 29 fueron considerados libres de enfermedad. La recidiva fue del tipo ganglionar cervical. Dado que las concentraciones de Ac-Tg expresadas en UI/ml se encontraron en un amplio rango de valores se expresaron como mediana y valores mínimo y

máximo. Estas concentraciones fueron significativamente más bajas ($p < 0.05$) en los pacientes sin recidiva que en los pacientes con recidiva, como se observa en la tabla 1. Al tercer año luego de la tiroidectomía, 10 de los 24 pacientes (43%) evaluados como libres de enfermedad presentaron valores de Ac-Tg inferiores a 7 UI/ml que fueron considerados como negativos. En cambio sólo 1 de los 13 pacientes (7.6%) con recidiva alcanzó valores bajo 7 UI/ml. Estos resultados sugieren que la persistencia de concentraciones elevadas de Ac-Tg podría ser un marcador útil de persistencia o recidiva de enfermedad tumoral.

Tabla 1. Curso temporal de la concentración de Ac-Tg (UI/ml), en pacientes con cáncer papilar de tiroides con y sin recidiva tumoral, después de la tiroidectomía total.

Pacientes	Con recidiva				Sin recidiva			
	Años posttiroidectomía total	n	mediana	mínimo	máximo	n	mediana	mínimo
1	15	91	7.0	652.0	29	43.0	2.0	151.0
2	14	56	5.0	4340.0	26	17.0	2.0	118.0
3	13	115	2.0	8600.0	24	15.0	2.0	220.0
4	15	74	2.0	824.0	17	11.0	2.0	100.0
5	11	46	2.0	940.0	9	7.0	2.0	44.0
6	6	13.5	2.0	264.0	4	17.5	2.0	28.0
7	1	37	37.0	37.0	2	12.0	6.0	18.0
8					1	26.0	26.0	26.0

Discusión

En esta serie de 44 pacientes con carcinoma papilar de tiroides seguidos hasta 8 años después de la tiroidectomía total encontramos una asociación entre la concentración de Ac-Tg y la presencia de recidiva tumoral. Nuestros resultados muestran que la concentración de Ac-Tg se mantiene en el tiempo en los pacientes con recidiva tumoral mientras que ésta disminuye en los pacientes sin recidiva. Existen pocos trabajos que logren comprobar este hallazgo. Nuestra serie inicial de 24 pacientes con CDT seguidos, con la concentración de Ac-Tg, durante 3 años después de la tiroidectomía, no alcanzó la significación estadística entre los pacientes con recidiva y sin recidiva, posiblemente porque el número de pacientes era pequeño o porque el tiempo de seguimiento fue corto.⁵ Actualmente hay solo otras dos series de pacientes con CDT en las que se midió el curso temporal de los Ac-Tg. Uno de ellos, comunicado por Spencer y col.³ pero fue realizado sólo en 13 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) y Ac-Tg positivos. En esta serie los pacientes fueron seguidos durante un tiempo similar al alcanzado en este estudio, encontrando que todos los diagnosticados libres de enfermedad ($n = 6$) mostraron descenso en la concentración de Ac-Tg, que llegó a ser indetectable después de 30 meses. En cambio, en los pacientes con enfermedad persistente o recurrente ($n = 7$), la concentración de Ac-Tg se mantuvo elevada. La otra serie, comunicada por Chung y col.,⁷ tiene un número mayor de pacientes que fueron seguidos midiendo la concentración de Ac-Tg cada 6 meses durante sólo 3.5 años. En esta serie de pacientes 73.1% de los sujetos considerados libres de enfermedad mostraron un descenso espontáneo y significativo de las concentraciones de Ac-Tg, al igual que los pacientes con recidiva de enfermedad tumoral y que respondieron al tratamiento (cirugía o ^{131}I). En cambio, los pacientes con persistencia o con recidiva de enfermedad tumoral mantuvieron sus concentraciones de Ac-Tg. Dado que la vida media de los Ac-Tg no se conoce, cabe destacar que la determinación de una concentración aislada de Ac-TG es difícil de interpretar, ya que no hay una concentración límite que permita establecer la persistencia o la presencia o ausencia de recidiva tumoral, lo importante es seguir el curso temporal de la concentración de Ac-Tg. En los pacientes con CDT el alza de la concentración de Ac-TG debe interpretarse con cautela ya que ésta podría indicar aparición de recidiva, pero también es factible pensar que podría deberse a una respuesta inespecífica y anamnésica del sistema inmunológico frente a enfermedades infecciosas u otros estímulos. En suma, la evolución temporal de los Ac-TG en esta serie de pacientes, muestra un significativo descenso en los pacientes sin recidiva tumoral. Estos resultados sugieren que la persistencia de elevadas concentraciones de Ac-Tg podría ser un marcador útil de persistencia o recidiva de enfermedad tumoral.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, y col. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1433-1441.
2. Campino C, Arteaga E, Valdivia L y col. Autoanticuerpos anti-tiroglobulina: detección y posible interferencia en la medición de tiroglobulina en suero. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 667-674.
3. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, y col. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1121-1127.
4. Rubello D, Casara D, Girelli ME y col. Clinical meaning of circulating anti- thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *The Journal of Nuclear Medicine* 1992; 33: 1478-1480.
5. Quevedo I, Campino C, Rodriguez Portales JA y col. Anticuerpos anti- tiroglobulina en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides: ¿Marcadores de enfermedad residual o recidivante? *Rev Méd Chile* 2002; 130: 167-172.
6. The general lineal model (GLM) procedure. En SAS Institute Inc., *SAS/STAT User's Guide*, Version 6, 4ta. Edición, volumen 2, Cary, NC:SAS Institute Inc. USA pag. 891-996, 1989.
7. Chung J-K, Park YJ, Kim TY y col. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clinical Endocrinology* 2002; 57: 215-221.

Trabajos Distinguidos, Oncología , integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación Médica
Continuada