Tratamiento y seguimiento post quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides 2020

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

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

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

EndoDrChen.com

Agenda

- Estratificación de riesgo
- Cuándo dar I131
- Métodos de seguimiento
- Nivel de supresión

EndoDrChen.com

Caso #1

- Paciente femenina de 44 años, se le realizó tiroidectomía derecha por CA papilar clásico de 1.2 cm, no tiene otros criterios de riesgo. Tiene un ganglio peritiroideo que se extrajo con la pieza quirúrgica y no tiene metástasis. Ultrasonido de cuello preoperatorio mostraba LTI normal y no se visualizan adenopatías sospechosas.
- Mi recomendación sería…
- 1. Completar tiroidectomía y no dar I131
- 2. completar tiroidectomía y dar ablación con I131 100 mCi
- 3. completar tiroidectomía, disección compartimento central y dar ablación con I131 100 mCi
- 4. observación y seguimiento

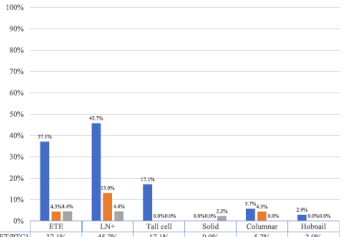
Extensión de la cirugía

Extensión de cirugía

- Lobectomía:
  - Tumores 1-4 cm
  - Sin extensión extratiroidea macroscópica
  - Sin enfermedad ganglionar macroscópica
- Sobrevida es igual a TTB con menor tasa de complicaciones
  - Sobrevida a 10 años 90.4% vs 90.8%
  - Sobrevida a 10 años específico a la enfermedad 96.8% vs 98.6%
- Tasa de recurrencia local 1-4% y no impacta sobrevida

Lechner MG. Surg Pathol. 2019;12:931

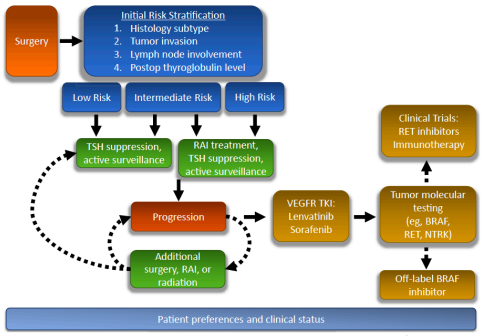
Extensión de cirugía según mutaciones



	ETE	LN+	Tall cell	Solid	Columnar	Hobnail
Group 1: BRAF V600E, TERT, RET/PTC1	37.1%	45.7%	17.1%	0.0%	5.7%	2.9%
Group 2: Other mutations	4.3%	13.0%	0.0%	0.0%	4.3%	0.0%
Group 3: No mutations	4.4%	4.4%	0.0%	2.2%	0.0%	0.0%

Kasner JR. Journal Otolaringol Head Neck Surg. 2019;48:51

Estratificación de riesgo



Lechner MG. Surg Pathol. 2019;12:931

Estratificación de riesgo… usando una analogía

	Eventos cardiovasculares	Mortalidad cardiovascular	Intervención
Bajo riesgo	<7-10%	bajo	No
Intermedio	10-20%	medio	Algunos casos
Alto riesgo	>20%	Alto?	Todos

Estratificación de riesgo… usando una analogía

	Eventos cardiovasculares	Mortalidad total	Intervención (estatinas)	Recurrencia	Mortalidad (10 años)	Intervención (I131)
Bajo riesgo	<7-10%	bajo	No	<10%	0.5%	No
Intermedio	10-20%	Medio	Algunos casos	10-20%	5.3-5.9%	Algunos casos
Alto riesgo	>20%	alto	Todos	>20%	33.4%	Todos

A la hora de estratificar, debemos diferenciar mortalidad de recurrencia

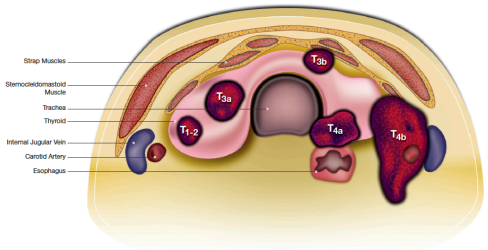


Fig. 2. Tumor staging of differentiated thyroid cancer by AJCC eighth edition. T1, intrathyroidal less than 2 cm; T2, intrathyroidal less than 2 to 4 cm; T3a, intrathyroidal greater than 4 cm; T3b, gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size; T4a, gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size; T4b, gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size.

Lechner MG. Surg Pathol. 2019;12:931

AJCC 7th Edition (Age ≥ 45 years old)					AJCC 8th Edition (Age ≥ 55 years old)			
STAGE	T	N	M	DESCRIPTION	T	N	M	DESCRIPTION
I	T1	N0	M0	≤ 2 cm tumor confined to the thyroid	T1, T2	N0	M0	≤ 4 cm tumor confined to the thyroid
II	T2	N0	M0	2-4 cm tumor confined to the thyroid	T1, T2 T3a,T3b	N1 Any N	M0 M0	Tumors of any size with central or lateral neck lymph nodes Or >4 cm tumor or gross extrathyroidal extension into strap muscles
III	T3 T1,T2,T3	N0 N1a	M0 M0	>4 cm tumor or minimal extrathyroidal extension. Or central neck lymph node metastasis	T4a	Any N	M0	Tumors of any size with gross extrathyroidal extension into subcutaneous tissue, larynx, trachea, esophagus, recurrent laryngeal nerve
IV a	T4a T1,T2,T3,T4a	N0,N1a N1b	M0 M0	Tumors of any size with gross extrathyroidal extension into subcutaneous tissue, larynx, trachea, esophagus, recurrent laryngeal nerve Or lateral neck lymph node metastasis	T4b	Any N	M0	Tumors of any size or lymph node status with gross extrathyroidal extension into prevertebral fascia, encasing major vessels
IV b	T4b	Any N	M0	Tumors of any size or lymph node status with gross extrathyroidal extension into prevertebral fascia, encasing major vessels	Any T	Any N	M1	Distant metastasis
IV c	Any T	Any N	M1	Distant metastasis				

Factores que impactan mortalidad

1. Metástasis a distancia
   1. Hombres: OR 1.79
   2. >45 años: OR 3.49 (aún más en >60 años)
   3. >4 cm: OR 3.29
   4. Multifocalidad: OR 1.96
   5. Invasión vascular: OR 4.83
   6. Metástasis ganglionar lateral: OR 5.75
2. Invasión extratiroidea macroscópica

Voung HG. World J Surg. 2018;42:1005

Riesgo de recurrencia

Ganglios

- Depende de número, tamaño, localización y extensión extratiroidea
- Factores que aumentan el riesgo de recurrencia:
  - Ganglios clínicamente aparentes visualizado en el transoperatorio o por imágenes preoperatorias, sobre todo los de compartimento lateral

Patología	Característica específica	Mediana	Rango
N1 Patológico	N0 clínico	2%	0-9%
	<5 ganglios metastásicos	4%	3-8%
	>5 ganglios metastásicos	19%	7-21%
	N1 clínico	22%	10-42%
	Invasión extranodal	24%	15-32%

Randolph GW. Thyroid. 2012;22:1142

Ganglios

- Clasificación según ATA:
  - Bajo riesgo:
    - N0
    - <5 ganglios y todas las metástasis <2 mm
  - Riesgo intermedio:
    - >5 ganglios
    - Ganglios clínicamente evidentes
    - Metástasis ganglionar <3 cm
  - Alto riesgo
    - Metástasis ganglinoar >3 cm
    - Invasión extraganglionar en >3 ganglios

Otras características

- Invasión vascular
  - Especialmente en carcinoma folicular y Hurthle, >4 focos
- Variante histológica: sólo 3 reconocidos por OMS como alto riego:
  - Células altas
    - Personas mayores
    - Mayor incidencia de invasión extratiroides y metástasis a distancia
    - Mayor riesgo de desdiferenciación y refractariedad a I131
  - Columnar
  - Hobnail (”célula en tachuela)

Otras características

- Nivel de tiroglobulina postoperatoria
  - No está claro el nivel de corte
- Marcadores moleculares:
  - BRAF: 78-95% de las recurrencias se producen en portadores de esta mutación

	Papillary Carcinoma	Follicular Carcinoma
Low Risk	• T1-2,N0,M0 • Complete resection • No aggressive histology • No vascular invasion • Clinically N0 or <5 nodes all with less than 2mm deposits • Multifocal microcarcinoma	• <4 foci vascular invasion
Intermediate Risk	• Microscopic extra thyroidal extension • Aggressive histology • Vascular invasion • Clinically N1 (no nodes >3cm) • RAI-avid metastatic nodes in neck on post treatment scan	• Microscopic extra thyroidal extension • Clinically N1 (no nodes >3cm) • RAI-avid metastatic nodes in neck on post treatment scan
High Risk	• Gross extra thyroidal extension • Incomplete resection • M1 (structural of thyroglobulin suggestive) • N1 disease and node >3cm • Follicular carcinoma with >4 foci of vascular invasion	

Nixon IJ. Eur J Surg Oncol. 2020, online Jan 6

Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)

Modified 2009 Risks

High Risk
Gross extrathyroidal extension, incomplete tumor resection, distant metastases, or lymph node >3 cm

Intermediate Risk
Aggressive histology , minor extrathyroidal extension, vascular invasion, or > 5 involved lymph nodes (0.2-3 cm)

Low Risk
Intrathyroidal DTC
≤ 5 LN micrometastases (< 0.2 cm)

*While analysis of BRAF and or TERT status is not routinely recommended for initial risk stratification, we have included these findings to assist clinicians in proper risk stratification in cases where this information is available.

- FTC, extensive vascular invasion (= 30-55%)
- pT4a gross ETE (= 30-40%)
- pN1 with extranodal extension, >3 LN involved (= 40%)
- PTC, > 1 cm, TERT mutated ± BRAF mutated* (>40%)
- pN1, any LN > 3 cm (= 30%)
- PTC, extrathyroidal, BRAF mutated*(= 10-40%)
- PTC, vascular invasion (= 15-30%)
- Clinical N1 (=20%)
- pN1, > 5 LN involved (=20%)
- Intrathyroidal PTC, < 4 cm, BRAF mutated* (=10%)
- pT3 minor ETE (= 3-8%)
- pN1, all LN < 0.2 cm (=5%)
- pN1, ≤ 5 LN involved (=5%)
- Intrathyroidal PTC, 2-4 cm (= 5%)
- Multifocal PMC (= 4-6%)
- pN1 with extranodal extension, ≤ 3 LN involved (2%)
- Minimally invasive FTC (= 2-3%)
- Intrathyroidal, < 4 cm, BRAF wild type* (= 1-2%)
- Intrathyroidal unifocal PMC, BRAF mutated*, (= 1-2%)
- Intrathyroidal, encapsulated, FV-PTC (= 1-2%)
- Unifocal PMC (= 1-2%)

Estratificación dinámica

Structural Response	Biochemical Response	Risk Estimate
Neck Exam: Palpable Disease Imaging: Positive	Suppressed Tg: >1 ng/mL Stimulated Tg: >10 ng/mL Tg Trend: Persistent/Increasing Tg Ab: Persistent/Increasing	Increased
Neck Exam: Normal Imaging: Insignificant	Suppressed Tg: <1 ng/mL Stimulated Tg: <10 ng/mL Tg Trend: Decreasing Tg Ab: Absent/Decreasing	Stable
Neck Exam: Normal Imaging: Negative	Suppressed Tg: <0.2 ng/mL Stimulated Tg: <1 ng/mL Tg Trend: Low Tg Ab: Absent	Decreased

Lechner MG. Surg Pathol. 2019;12:931

Cuándo dar I131?

Indicaciones de tratamiento con I131

- Ablación de remanente
- Terapia adyuvante: eliminar metástasis microscópicas
- Terapia primaria para metástasis
- Se debe considerar para pacientes en riesgo intermedio y alto
- En pacientes de riesgo bajo-intermedio, 30 mCi fue similar a 100 mCi a 6 años de seguimiento

Lechner MG. Surg Pathol. 2019;12:931

Microcarcinomas

- 4 series identificadas:
  - Arabia Saudí: sobrevida libre de enfermedad a 5 años 95.7% (I131) vs 92.2% (no I131) p=0.04 (no ajustado)
    - 10 años: 90.9% vs 84%, p=0.04 no ajustado
  - SEER: sobrevida media I131 204.3 meses vs 197.5 meses no I131, p<0.001
    - Sobrevida específico al cáncer de tiroides 214 vs 212 meses, NS
  - Kim en 740 casos en Corea, no diferencias
  - Kwon en 1932 casos en Corea, no diferencias

Verburg FA. Eur J Nucl Med. 2020;47:78

Carcinomas >1 cm sin metástasis a distancia

- SEER: 8601 pacientes
  - Análisis multivariado no demostró diferencias en sobrevida
- National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group: 4941 pacientes
  - Mejoría de sobrevida únicamente en pacientes estadio III
- United States National Cancer Database: 21870 pacientes en riesgo intermedio (<4 cm N1 ó >4 cm No)
  - I131 29% menor de RR en muerte
- Memorial Sloan Katering Center: 1129 pacientes. No diferencias
- Registro francés: 1298 pacientes, no diferencias

Verburg FA. Eur J Nucl Med. 2020;47:78

Metástasis a distancia

- National Cancer Database: 11832 pacientes
  - Mortalidad 2x mayor a 5 y 10 años en pacientes que no recibieron I131
  - Análisis multivariado muestra beneficio en todos los grupos de estadio IV y subgrupos histológicos

Verburg FA. Eur J Nucl Med. 2020;47:78

Seguimiento

Caso #2

- Masculino 50 años, TTB hace 2 años, con CA papilar clásico de 2 cm, sin otros criterios de riesgo. No recibió I131. Ahora en ultrasonido control hay un ganglio redondeado de 8x6 mm en nivel III izquierdo hipoecoico, sin hilio. TSH 0.3 mUI/ml, Tiroglobulina 0.20 ng/dl, AAT negativos.
- Mi recomendación sería…
- 1. Observación y repetir ultrasonido en 6 meses
- 2. BAAF con lavado de de Tg en la aguja
- 2. Referencia para disección de cuello

Monitoreo con imágenes (ATA)

- Ultrasonido cada 6-12 meses (recomendación fuerte)
- Biopsiar ganglios >8-10 mm (en el diámetro menor) si un resultado positivo va a cambiar el manejo con medición de Tg en el lavado del aspirado (recomendación fuerte)
- Ganglios <8-10 mm pueden ser monitorizados sin biopsiar (recomendación débil)

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

Cómo hacer diagnóstico en ganglios?

Test	RDOR	*P*	95% CI
FNA-Tg versus FNAC	3.54	.0309	1.13–11.07
FNAC + FNA-Tg versus FNAC	16.01	.0001	4.61–55.60
FNAC + FNA-Tg versus FNA-Tg	3.22	.0325	0.89–10.88

CI = confidence interval, FNA = fine needle aspiration thyroglobulin, FNAC = fine needle aspiration cytology, RDOR = relative diagnostic odds ratio, Tg = thyroglobulin.

Método	Sensibilidad	Especificidad	Probabilidad ratio positivo	Probabilidad ratio negativo
FNAC	0.813 (0.742-0.868)	0.964 (0.852-0.992)	22.812 (5.271-98.711)	0.194 (0.141-0.267)
FNA-Tg	0.945 (0.905-0.969)	0.888 (0.761-0.952)	8.411 (3.79-18.66)	0.062 (0.037-0.105)
FNAC + FNA-Tg	0.968 (0.942-0.983)	0.932 (0.856-0.969)	14.172 (6.49-30.912)	0.034 (0.018-0.064)

Xu Y. Medicine. 2019;98:45(e17859)

Consideraciones

- Parece que los niveles de Tg en BAAF no son afectados por AAT circulante
  - Podría estar midiendo el nivel de Tg intracelular
  - La dilución hace que los niveles de AAT bajen dramáticamente
- Cuál debe ser el nivel de corto de Tg?
  - Valor de corte propuesto
    - <0.9 ng/ml preoperatorio
    - <32.04 ng/ml postoperatorio
  - Mayoría de estudios usan 1 ó 10 ng/ml

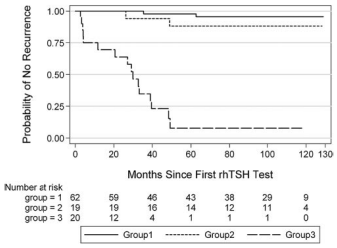
Xu Y. Medicine. 2019;98:45(e17859)

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.

Valor predictivo de Tg estimulada



Klopp-B. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2541

Dosis de LT4

TSH

- TSH <0.35, prevalencia de fibrilación auricular fue de 17.5% en mayores de 60 años
- TSH <0.03 RR de FA fue de 1.37 (1.17-1.60)

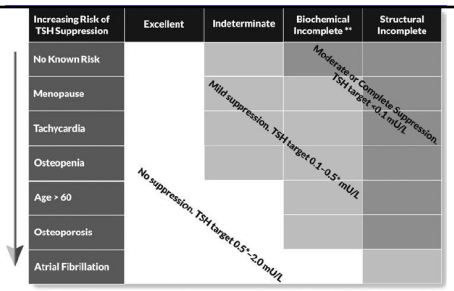
- TSH <0.1 en mujeres mayores de 60 años
  - RR fractura de cadera 3.6 (1.0-12.9)
  - RR fractura vertebral 4.5 (1.3-15.6)
- TSH <0.03 en adultos en general se asoció a RR de fracturas 2.02 (1.55-2.62)

Lechner MG. Surg Pathol. 2019;12:931

Recomendaciones de TSH

- Bajo riesgo: 0.5-2.0 mUI/ml
- Riesgo intermedio 0.1-0.5 mUI/ml
- Alto riesgo <0.1 mUI/ml
- Ser más conservador con las metas de TSH en adultos mayores, enfermedad cardíaca y/o osteoporosis

Lechner MG. Surg Pathol. 2019;12:931



* 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3–0.5 mU/L depending on the specific assay

** TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression

Haugen BR. Thyroid. 2016;1:1.

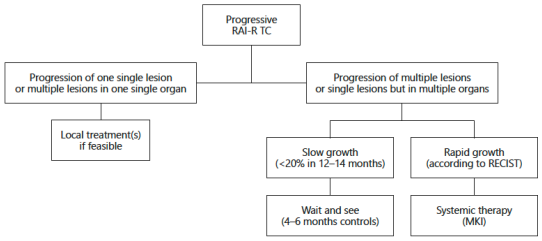
Pacientes con enfermedad avanzada

Enfermedad localmente avanzado

- Los sitios más frecuentes de invasión son:
  - Músculo 53%
  - Nervio recurrente laríngeo 47%
  - Tráquea 37%
  - Esófago 21%
  - Laringe 12% (cartílago cricoide y tiroideo)
- Cirugía
  - Traqueotomía (hasta 4-5 anillos traqueales), laringectomía
  - Esófago: se puede remover sólo la porción invadida, es raro que necesiten esofaguectomía

Metere A. Thyroid Res. 2019;12:10

Guías enfermedad avazanzada ETA



Fugazzola L. Eur Thyr J. 2019;8:227

Tratamiento local de enfermedad avanzada

- Por sus efectos adversos e impacto en calidad de vida, TKI debe ser usado sólo en enfermedad multimetastásica progresiva
- En caso de ser posible, siempre se debe preferir terapia local

Fugazzola L. Eur Thyr J. 2019;8:227

Radioterapia

- Objetivo primario es parar el crecimiento o reducir la tasa de crecimiento con el fin de tratar o prevenir síntomas
- Tumor primario irresecable o recurrente
- Enfermedad ganglionar recurrente después de múltiples cirugías
- Metástasis óseas para disminuir dolor
- Metástasis cerebrales

Fugazzola L. Eur Thyr J. 2019;8:227

Infiltración o compresión traqueal

- Tratamiento ablativo con láser cuando hay invasión de lumen traqueal
- Se puede repetir cada 6 meses
- Se debe preferir sobre la radioterapia en pacientes tomando TKI (RT aumenta riesgo de fístula)
- Stent endotraqueal si no hay infiltración sino compresión progresiva

Fugazzola L. Eur Thyr J. 2019;8:227

Técnicas percutáneas

- Técnicas vasculares: para metástasis viscerales u óseas
  - Embolización arterial
  - Quimio embolización arterial: efetivo si <3 cm y compromiso <30% hígado
- Técnicas ablativas: necrosis completa o parcial del tejido neoplásico al aumentar (>55 grados) o disminuir (-40 grados) la temperatura intratumoral
  - También puede ser con inyección de alcohol para metástasis ganglionares
- Técnicas consodilativas: para metástasis líticas para prevenir fracturas patológicas.
  - cementoplastía

Fugazzola L. Eur Thyr J. 2019;8:227

Cuándo iniciar TKI?

- Debe considerarse únicamente en casos de enfermedad refractaria a I131 y que además es progresivo
- Carga tumoral "considerable"
- Cuando un grupo multidisciplinario considere que el no darle tratamiento con TKI llevaría a daño/complicaciones clínicas a corto plazo
- Siempre debe considerarse terapia local

Fugazzola L. Eur Thyr J. 2019;8:227

[R22] MKI treatment should be continued as long as there is evidence of clinical benefit.

[R23] MKI should be stopped only when another therapeutic option is available or the side effects are intolerable or treatment is no longer providing clinical benefit or at patients' request.

[R24] In case of side effects, MKI daily dose should be reduced to maintain a balance between a good quality of life and control of disease.

[R25] Patients must be strictly followed during the first 2 months of therapy with blood tests, ECG, and clinical monitoring.

[R26] After 2–3 months of therapy, a first imaging evaluation should be performed to verify the effectiveness of MKI.

[R27] Follow-up visits should be performed every 2 weeks during the first 2 months of MKI therapy, and then every month until the first 6 months, every 3 months within the first year, and after that every 4 months.

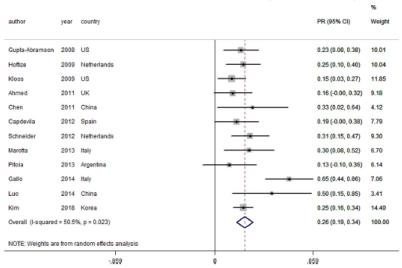
Fugazzola L. Eur Thyr J. 2019;8:227

Side effect	Grade	Frequency on sorafenib, %[a]	Frequency on lenvatinib, %[a]
Hypertension	Any grade Grade 3–4	41/31 (19–42) 10/20 (2–38)	68/75 (67–80) 42/32 (10–49)
Diarrhoea	Any grade Grade 3–4	69/54 (47–63) 6/7 (1–13)	59/58 (45–67) 8/25 (1–42)
Weight loss	Any grade Grade 3–4	47/30 (1–58) 6/9 (0–17)	46/68 (46–92) 10/11 (5–17)
Fatigue	Any grade Grade 3–4	50/50 (30–69) 6/7	59/55 (44–61) 9/8 (5–10)
Anorexia/nausea	Any grade Grade 3–4	32/13 (7–21) 2/1	41/50 (18–75) 2/4 (1–8)
Mucositis/stomatitis	Any grade Grade 3–4	23/38 (27–48) 1/20	36/41 (24–58) 4/5 (2–8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia	Any grade Grade 3–4	76/72 (69–76) 20/26 (20–32)	32/29 (26–33) 3/2 (1–3)
Proteinuria	Any grade Grade 3–4	– –	31/44 (32–64) 10/12 (10–13)
Skin rash	Any grade Grade 3–4	50/38 (25–55) 5/16 (3–29)	16/16 0.4/1
Alopecia	Any grade Grade 3–4	67/38 (31–52) –	– –
Increased TSH		33/26	–/44 (21–67)

[a] Registration/real life (range).

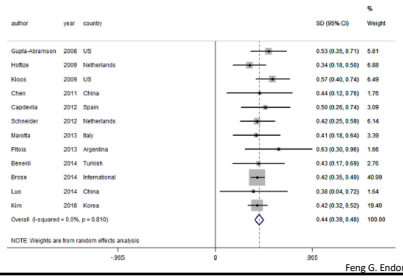
Fugazzola L. Eur Thyr J. 2019;8:227

Metanálisis sorafenib: OR respuesta parcial



Feng G. Endocrine. 2020; online Jan 18

Metanálisis sorafenib: OR enfermedad estable



Feng G. Endocrine. 2020; online Jan 18

Enfermedad progresiva

- Inhibidores de mTOR combinado con TKI
  - Everolimus está en las guías del NCCN indicando que debe considerarse en caso de que no se pueda enrolar en ensayos clínicos
- Inmunoterapia: pembrolizumab
  - Fase II en 22 pacientes: tasa de respuesta parcial de 9.1% y sobrevida libre de progresión a 6 meses de 58.7%

Huang J. Surg Pathoo. 2019;12:943

Conclusiones

- Para pacientes de bajo riesgo, muchas veces lobectomía es suficiente
- Se debe diferenciar la estratificación de riesgo entre mortalidad y recurrencia
- I131 es beneficioso sobre todo en pacientes de alto riesgo de mortalidad y recurrencia y en algunas situaciones de riesgo intermedio
- La dosis de LT4 y meta de TSH se debe individualizar según riesgo y comorbilidades
- Para enfermedad ganglionar, parece que BAAF + Tg en lavado de aguja es el mejor método
- Para enfermedad avanzada y refractaria se debe considerar primero terapia local antes de TKI

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com