



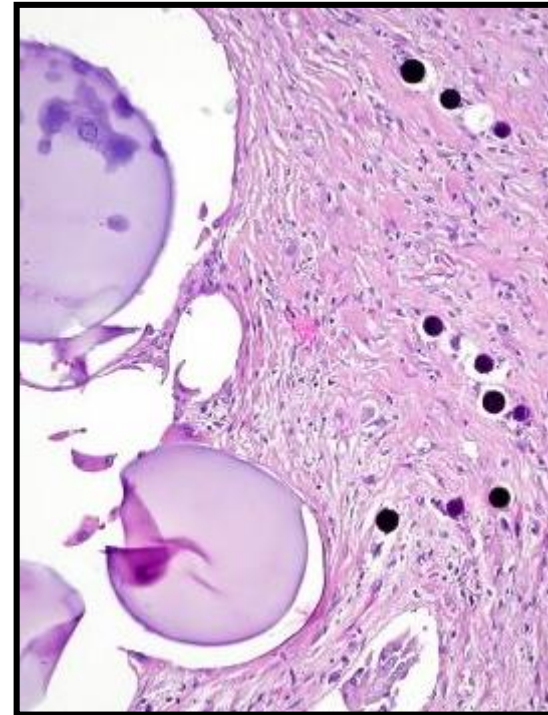
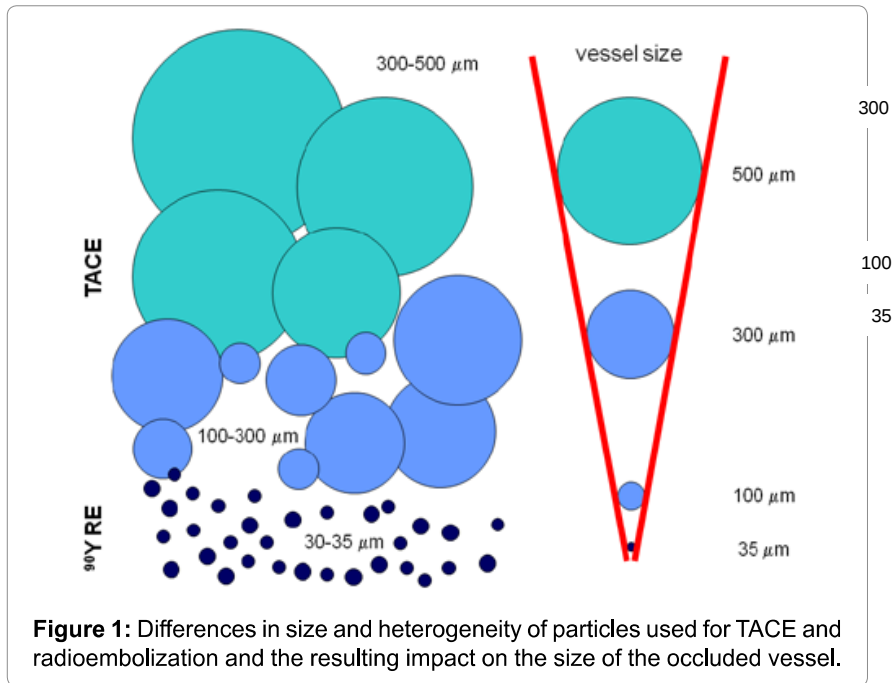
7-9 OCTUBRE

Málaga

Radioembolización Y^{90} Downstaging y tratamiento en lista del HCC

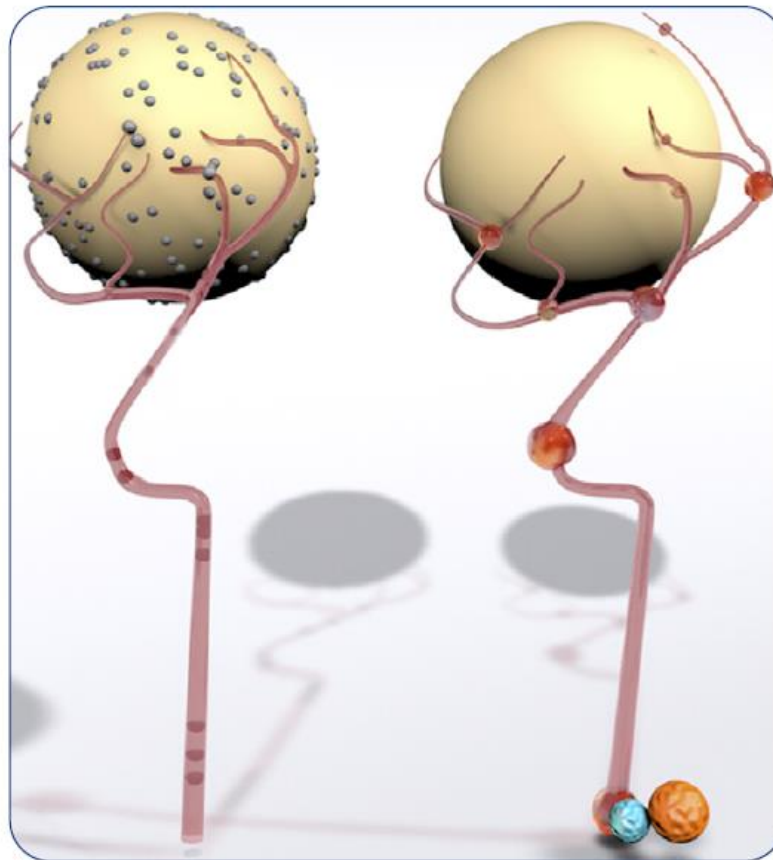
Fernando Pardo
Clínica Universidad de Navarra

Embolizing Particles for Intraarterial Therapy

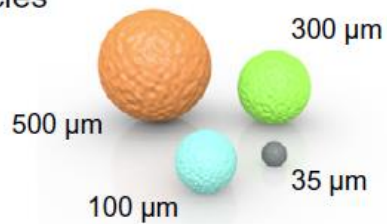


	Resin	Glass
Mean Diameter	35 μm	25 μm
Activity/sphere	50 Bq	2,500 Bq

Sangro B, et al. J Nucl Med Radiat Ther 2011



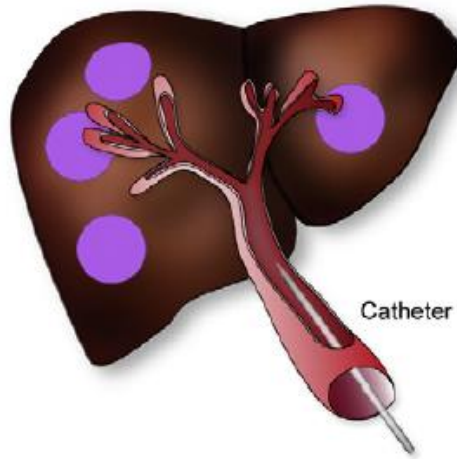
Particles



Sangro B et al. J Hepatol 2012

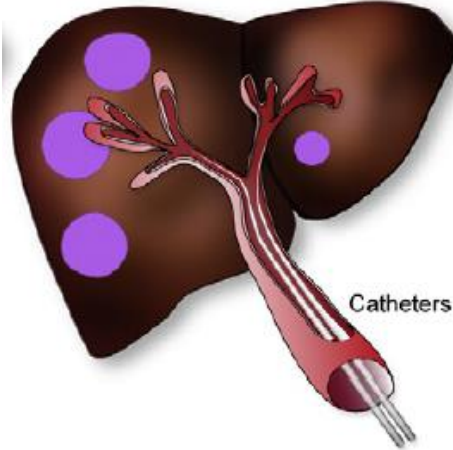
Tratamiento transarterial del HCC

Whole liver



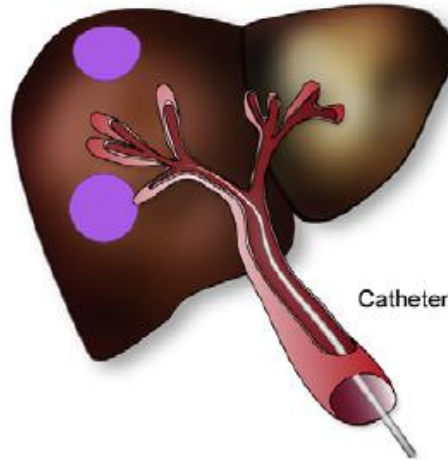
RE

Bilobar



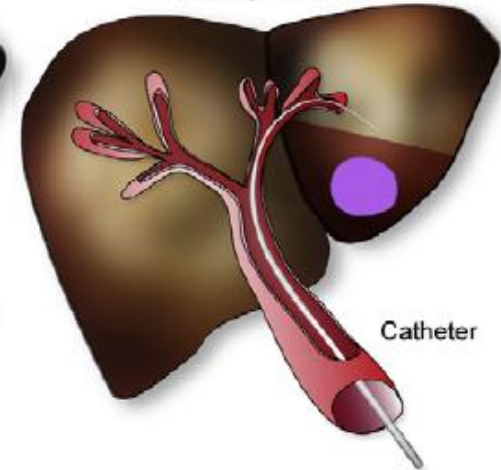
RE

Lobar or segmental



RE

Subsegmental



TACE
RE

Sangro B et al. J Hepatol 2012

Tto transarterial del HCC

Características

TACE

- Isquemia $\pm$ fármaco
- Partículas medias-grandes
- Selectiva o superselectiva
- Varias sesiones
- Grandes diferencias entre Centros en dispositivos y procedimientos

RE

- Irradiación
- Partículas muy pequeñas
- Global a superselectiva
- Sesión única
- Procedimientos altamente reproducibles

Tratamiento intra-arterial del HCC

Niveles de evidencia

TACE

- Ensayos randomizados controlados (2 positivos)
- Metaanalysis (3 positivos)
- Nivel 1

RE

- Grandes series prospectivas de cohortes
- Nivel 2

Factores de mal pronóstico

	TACE	RE
Paciente	• Child-Pugh B o C • Ascitis • Bilirrubina > 3 mg • Performance status > 1	• Child-Pugh B o C • Ascitis • Bilirrubina > 2 mg • Performance status > 1
Tumor	• Tumor $\geq$ 5 cm • > 3 lesiones • Multi-nodular/difuso • Bilobar • AFP $\geq$ 400 ng/mL • Trombosis portal	• > 5 lesiones • Multi-nodular/difuso • Bilobar • AFP $\geq$ 400 ng/mL • Trombosis portal
Técnica	• Procedimiento poco selectivo (lobar o bilobar)	• Procedimiento poco selectivo (lobar o bilobar)

Raoul J-L, et al. Cancer Treat Rev. 2011;37:212

Goin J, et al. JVIR 2005;16:195
Salem R, et al. Gastro. 2010;138:52
Geschwind JF, et al. Gastro 2004;127:S194
Sangro B, et al. Hepatology. 2011;54:868

Candidatos a tratamiento intra-arterial

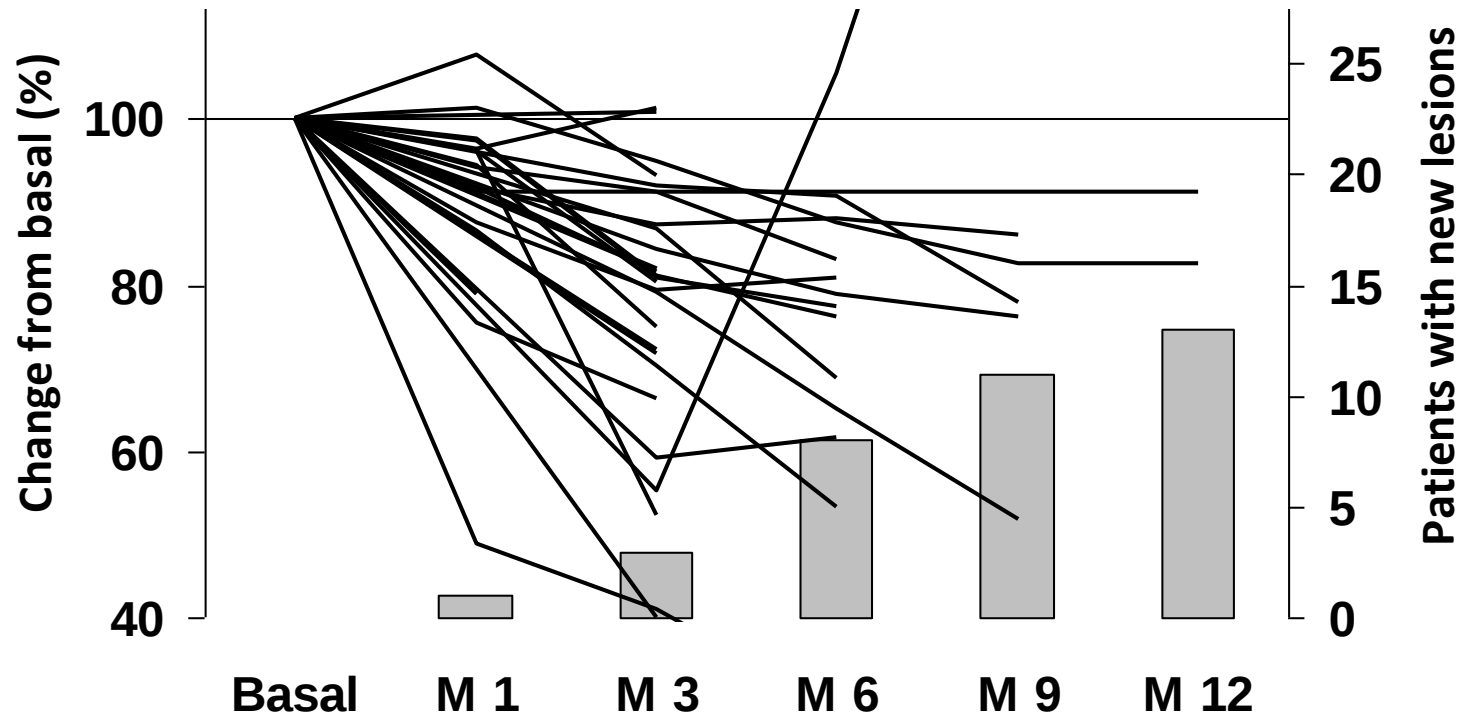
- Estadio precoz a intermedio
 - Lista de espera para trasplante
 - Irresecable por localización (downstaging)
 - Tumor único no accesible a RFA
 - Tumores pequeños tratables superselectivamente
- Estadio intermedio o avanzado
 - Tumor grande o múltiple no tratable superselectivamente
 - Invasión portal sin enfermedad extrahepática

Radioembolización en HCC

Suma de diámetros máximos (RECIST)

30 pacientes evaluables

Tasa de control: 78% Tasa de respuesta: 21 %



TACE & RE en HCC precoz a intermedio

Tratamiento en lista

- Baja evidencia, amplia implantación
- Recomendado con tiempo de espera estimado > 6 meses
- Objetivo: evitar la progresión > criterios de Milan (u otros)

Tiempo a progresión tras TACE y RE
pacientes en estadio intermedio

Tratamiento	RE ¹	RE ²	cTACE ³	DEB-TACE ⁴
Nº de pacientes	65	17	31	153
Criterios respuesta	EASL	EASL	Otros	mRECIST
Tº medio a prog. (m)	13.3	13	4.9	5.5

1. Salem R, et al. Gastroenterology. 2011; 2. Mazzaferro V, et al. Hepatology 2013.
3. Sansonno D, et al. Oncologist. 2012; 4. Lencioni R, et al. GI 2012

A Comparative Analysis of Transarterial Downstaging for Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Versus Radioembolization

Análisis retrospectivo de 86 pacientes UNOS T3 (2000-2008)

	TACE (43)	RE (43)
HTP	77%	74%
Único	53%	47%
Child–Pugh A	53%	56%
BCLC B	85%	79%
Tto selectivo	56%	46%
Toxicidad biliar	26%	7%
MELD Pre/Post	9/9	8/9.5

	TACE (43)	RE (43)
Ds T3 → T2	31%	58%*
Tº a progresión	12.8	33.3*
Transplantados	26%	21%
RFA	23%	42%*
Med SPV (cens)	18.7	35.7
Med SPV (no cens)	19.2	41.6*
Recidiva	18%	22%

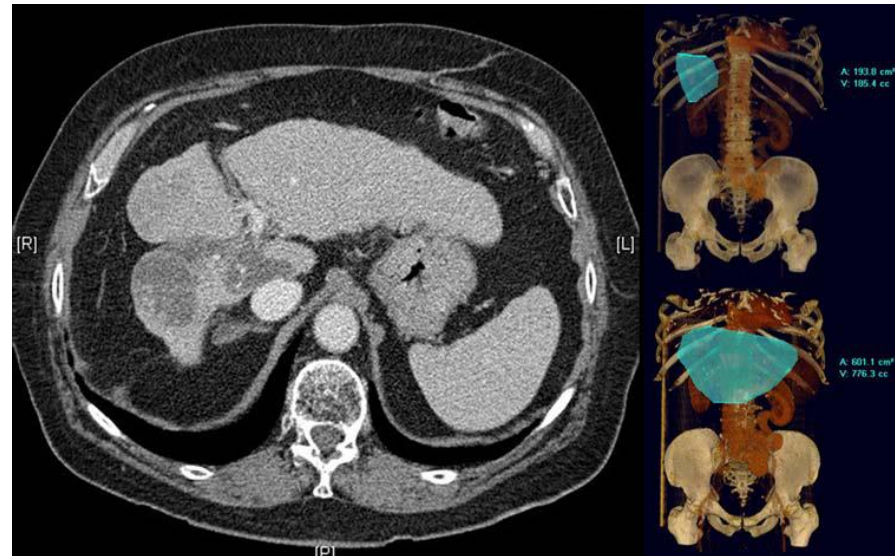
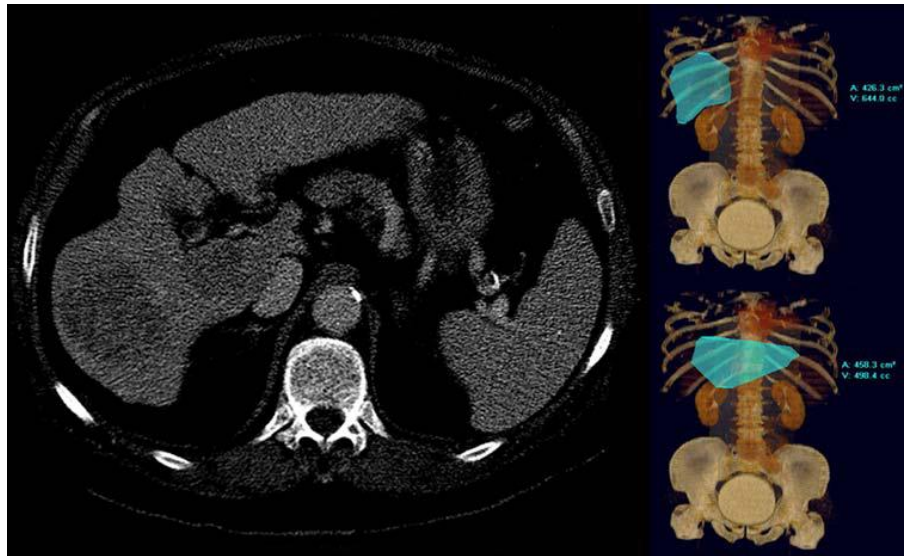
* p<0.05

“Radiation Lobectomy”

315 tratados por RE con
microesferas

101 tumor único derecho

20 pacientes desarrollaron imágenes sugestivas de lobectomía por radiación (*marcada reducción de volumen ipsilobar y aumento de volumen contralateral*)



“Radiation Lobectomy”

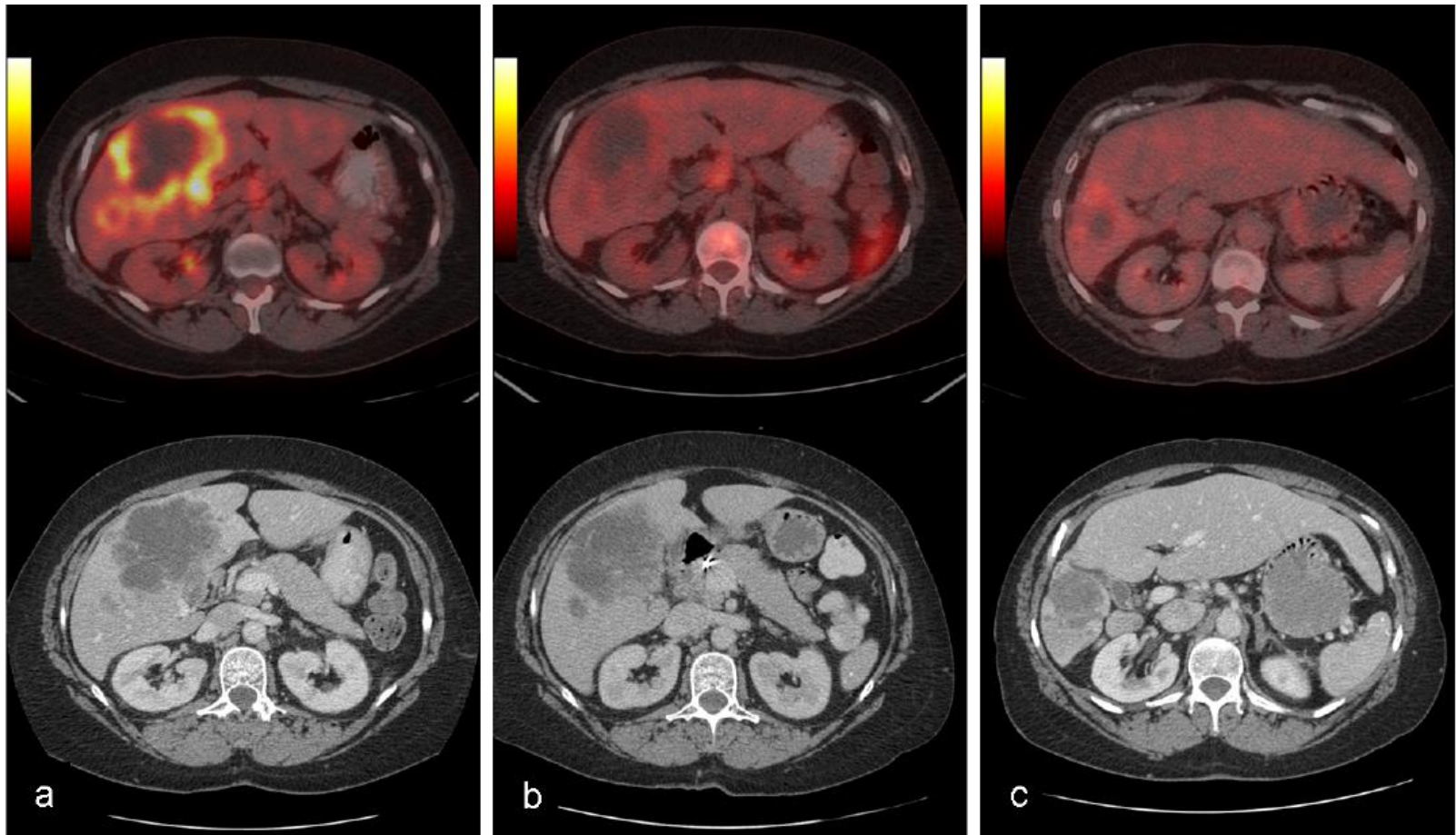
# patients		# patients	
Male Sex	16	No. of sessions	
Cirrhosis	12	1	11
HCC / ICC	17 / 3	2	6
Child A / B	11 / 6	3	2
Portal vein thrombosis	5	5	1

Changes in lobar volumes at mean 18-months follow-up (range 2-49 months)

		Median (ml)	Range (ml)	% of total	Change
Right Lobe	Pre	962	644-1842	57	
	Post	386	185-948	31	-52%
Left Lobe	Pre	676	328-1387	43	
	Post	950	560-1558	69	40%

4/15 patients (27%) had bilirubin > 2 mg/dl after 6-12 months

First Case Report: PET/CT imaging

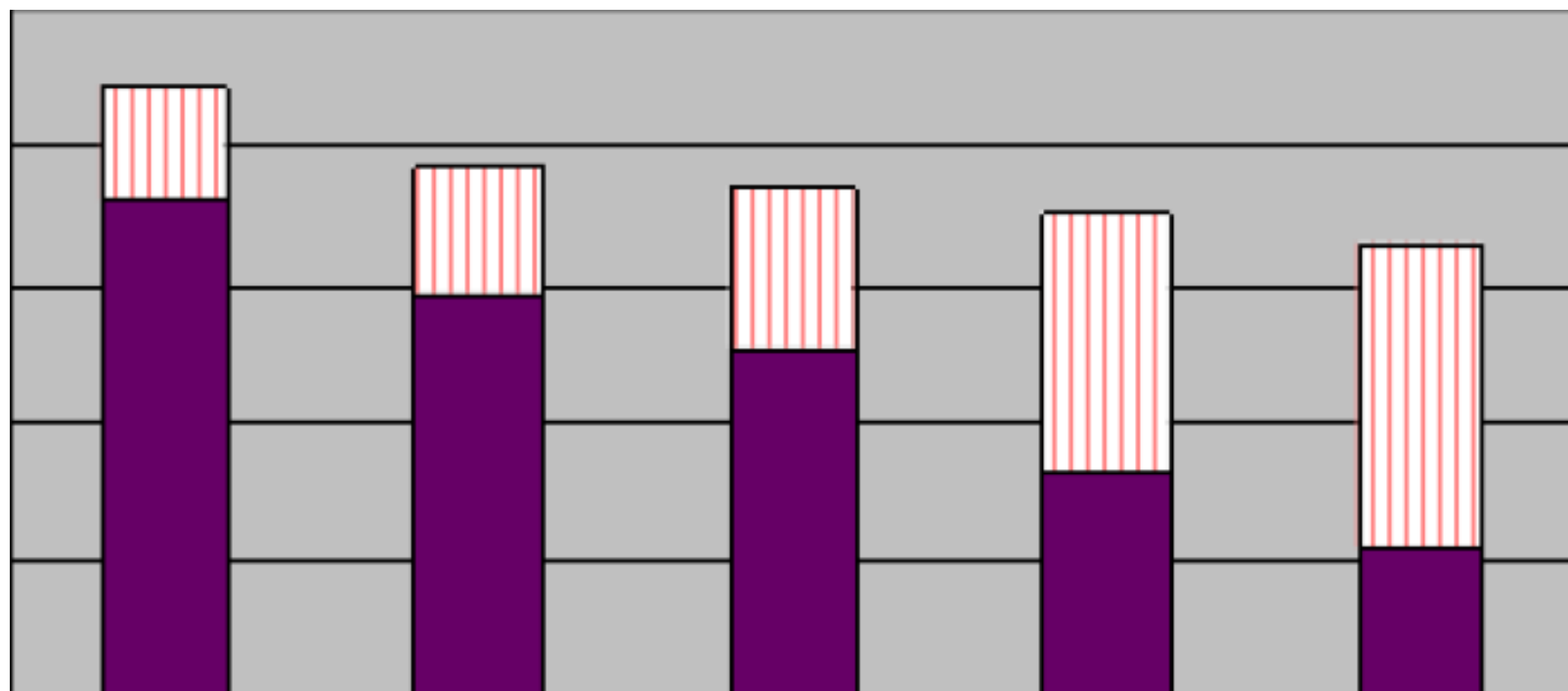


Baseline

4 weeks
post first SIRT

3 months
post second SIRT

First Case Report: liver volumes



Baseline

Post-1st RE
~1.5 months

Post-1st RE
3 months

Post-2nd RE
~4.5 months

Post-2nd RE
6 months



Left lobe
volume (mL) 418.48



Right lobe
volume (mL) 1084.89

465.59

579.11

944.48

1114.81

1461.39

1267.68

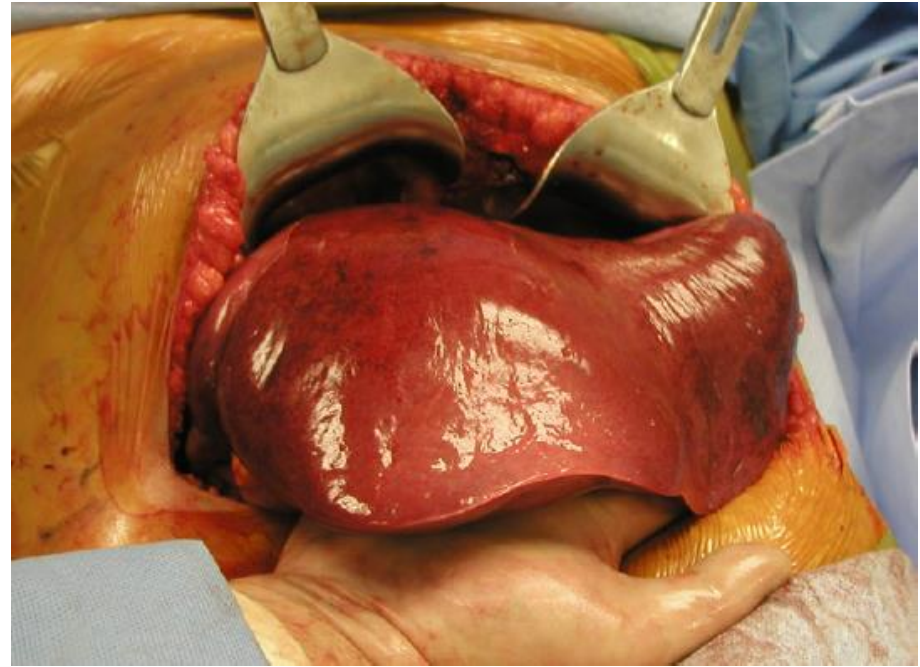
811.52

537.23

First Case Report: intra-operative observations



Atrophied right lobe with
down-sized tumour / scarring

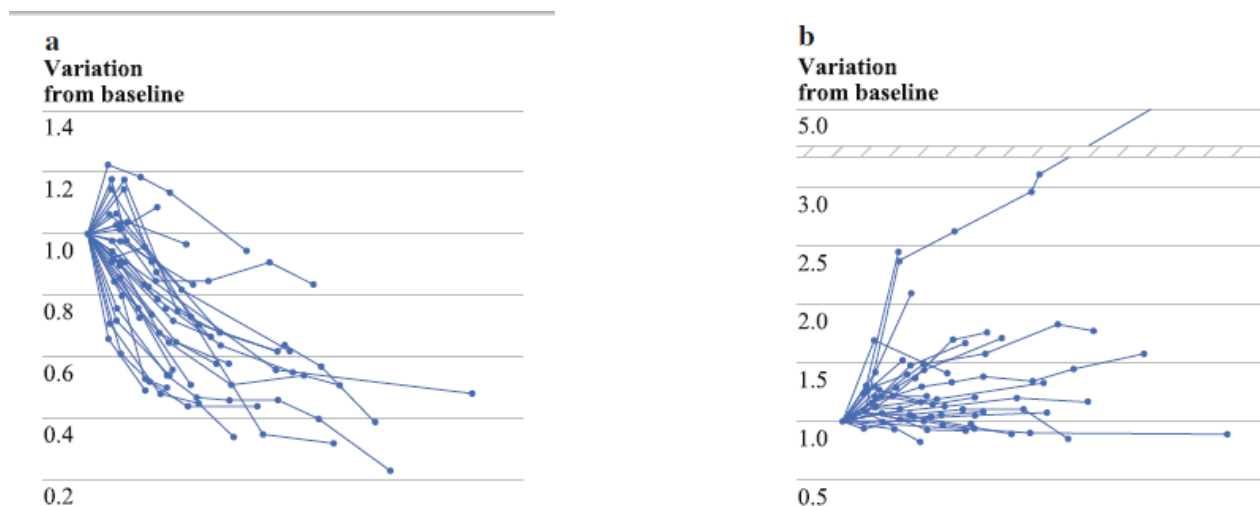


2.7x hypertrophy of the left lobe

Gulec SA et al. WJSO 2009

Volumetric Changes after ^{90}Y Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: An Option to Portal Vein Embolization in a Preoperative Setting?

Julien Edeline, MD^{1,2,3}, Laurence Lenoir, MD^{2,3,4}, Karim Boudjema, MD, PhD^{3,5}, Yan Rolland, MD^{2,6}, Anne Boulic⁷, Fanny Le Du¹, Marc Pracht, MD^{1,2}, Jean-Luc Raoul, MD, PhD⁸, Bruno Clément, PhD², Etienne Garin, MD, PhD^{2,3,4}, and Eveline Boucher, MD¹



	Basal (n=35)	3 months (n=28)	Maximum (n=35)
Liver Volumes			
Treated Lobe (ml)	1038	838	794
Untreated Lobe (ml)	734	953	955

Partial liver volume radioembolization induces hypertrophy in the spared hemiliver and no major signs of portal hypertension

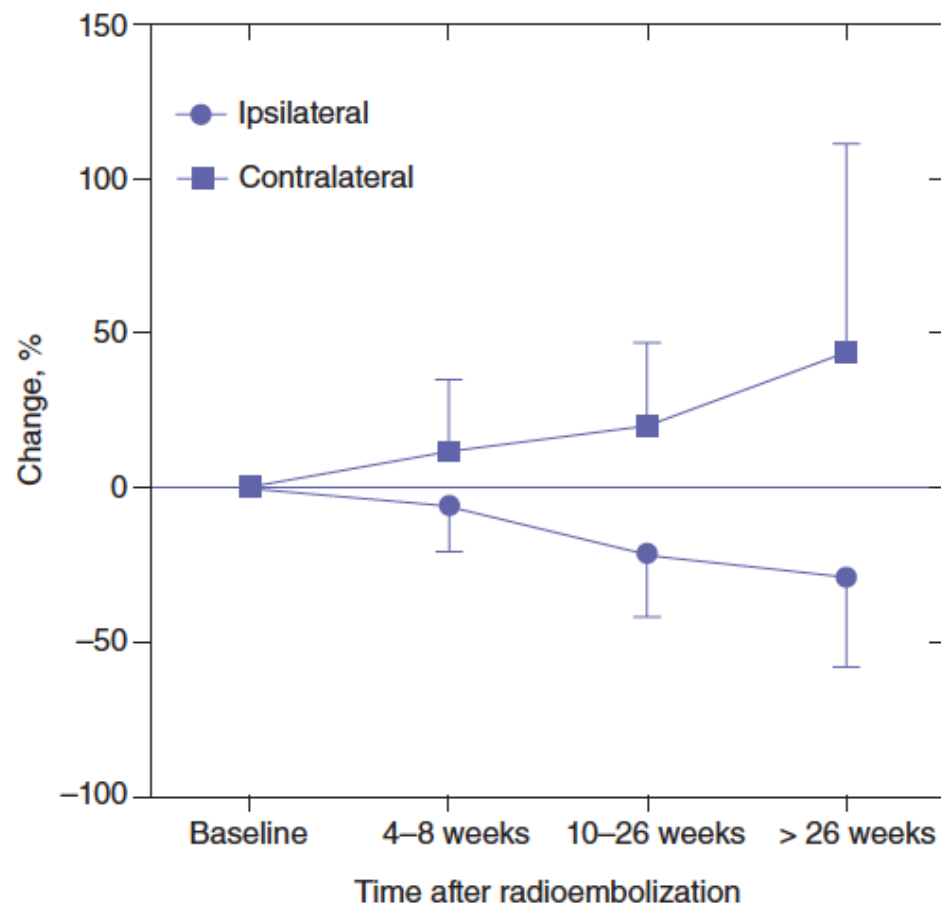
Nerea Fernández-Ros^{1*}, Nuno Silva^{2*}, Jose Ignacio Bilbao^{2,5}, Mercedes Iñarrairaegui^{1,5,6}, Alberto Benito^{2,5}, Delia D'Avola^{1,6}, Macarena Rodriguez^{5,3}, Fernando Rotellar^{5,4}, Fernando Pardo^{5,4} & Bruno Sangro^{1,5,6}

- 83 pts con HCC (63%), metástasis (32%) o CC (5%).
- Edad media: 66 años
- Cirrosis: 53%
- Media plaquetas: $163 \times 10^9/L$
- Media bilirrubina: 0.92 mg/dL
- Trombosis portal: 8.4%
- Lóbulo tratado: 79.5% dcho/ 20.5% izqdo

HPB (Oxford) 2013

- **Volumen hepático**

* $p < 0.001$



- Independiente del lóbulo tratado
- Incluso incluyendo a los pacientes con progresión contralateral
- No cambios significativos en el volumen hepático total

Fernández-Ros N et al. HPB (Oxford) 2013

71 años, varón

Cirrosis VHC (tratado con Telaprevir-PEG-Riba)

Diciembre 2013: HCC de 35 mm segm V-VIII:
ablación por microondas

Julio 2014: progresión tumoral (7 x 6 cm nódulo
difuso)

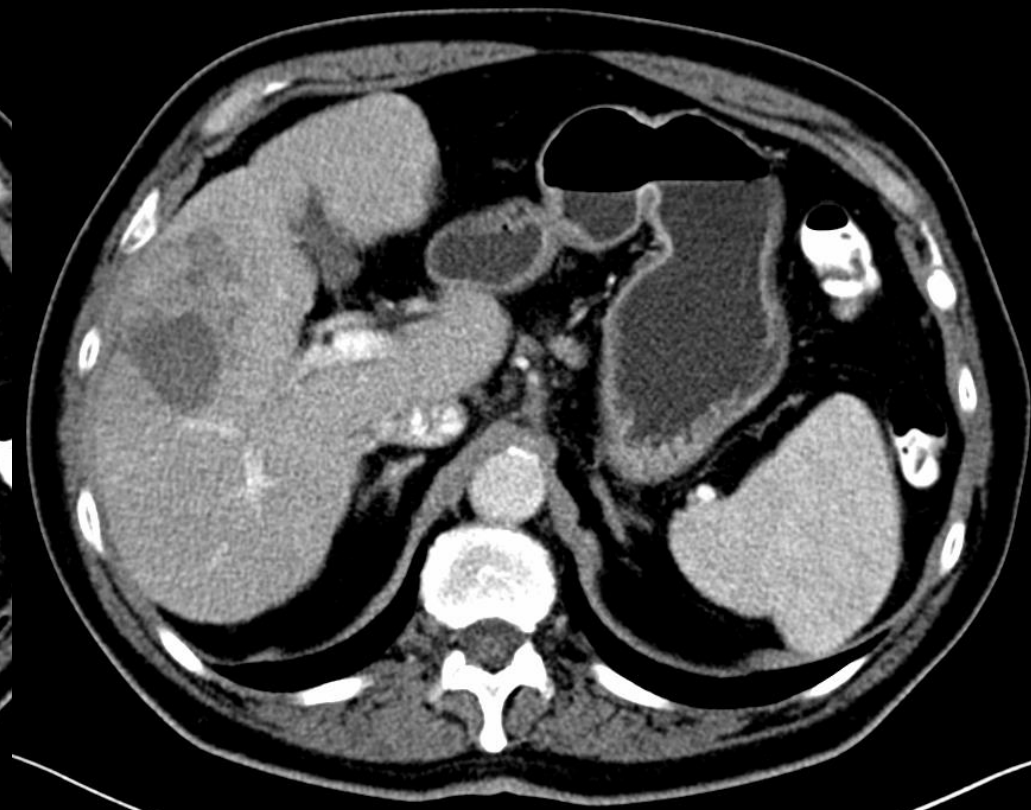
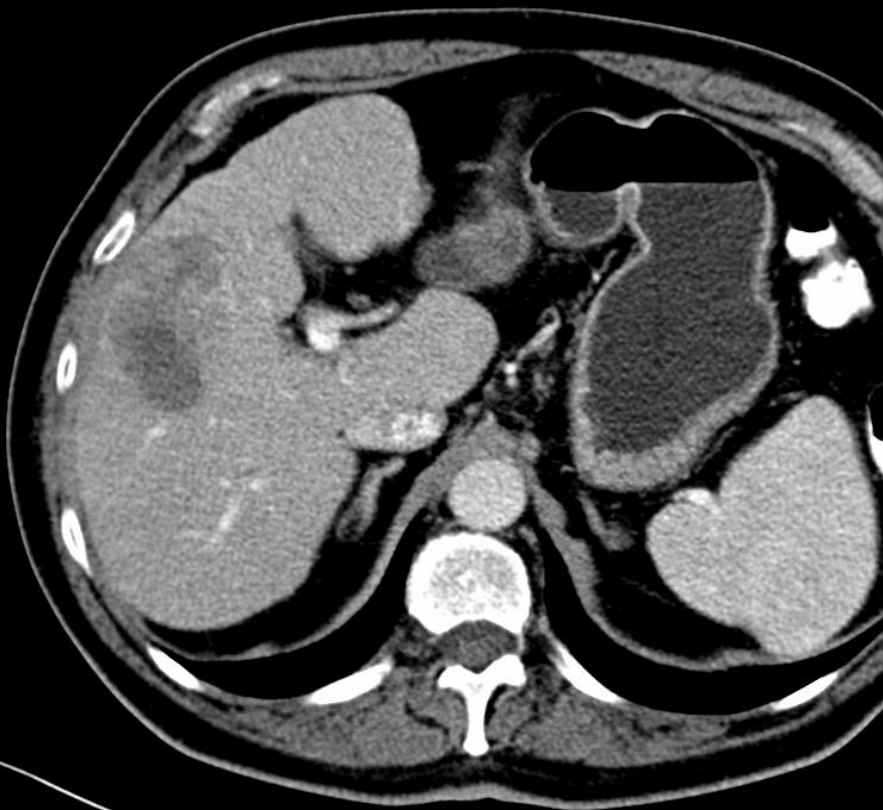


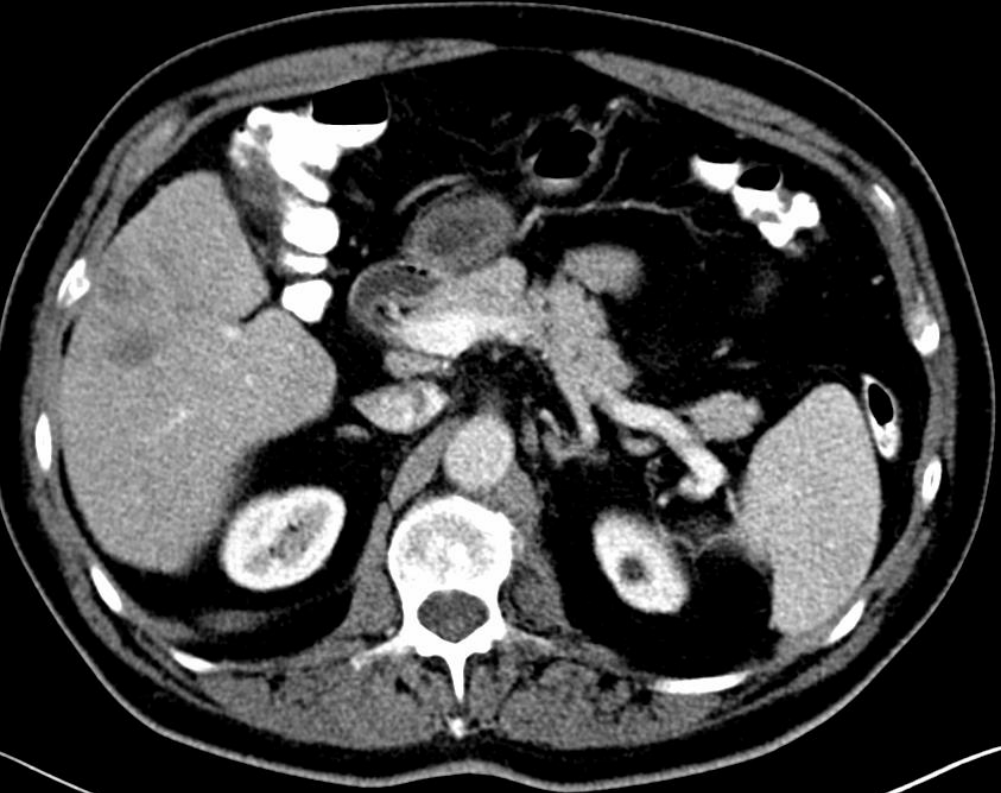
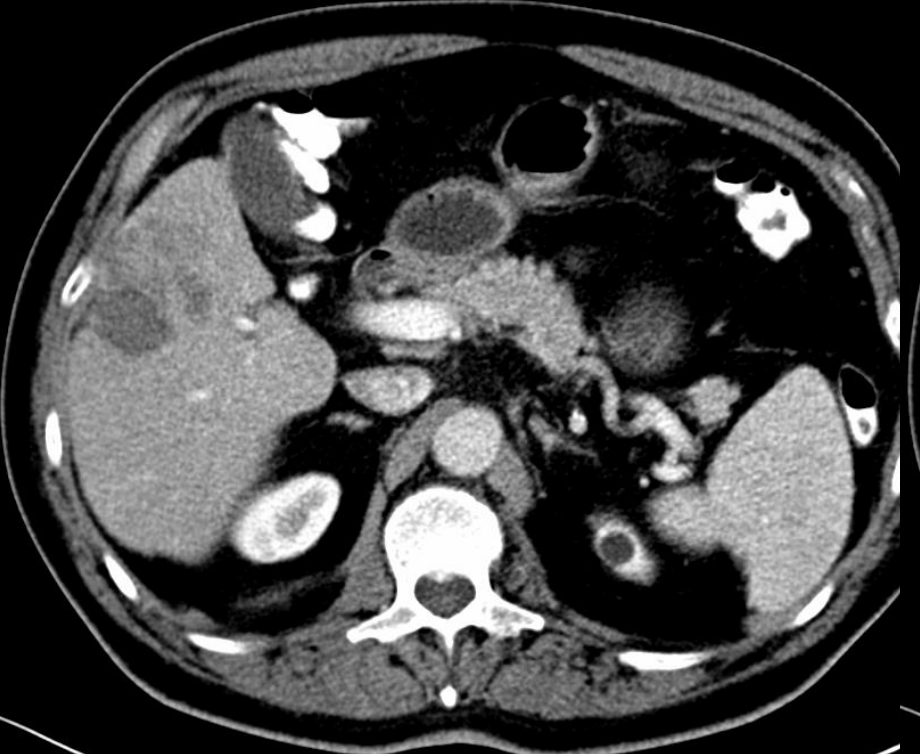
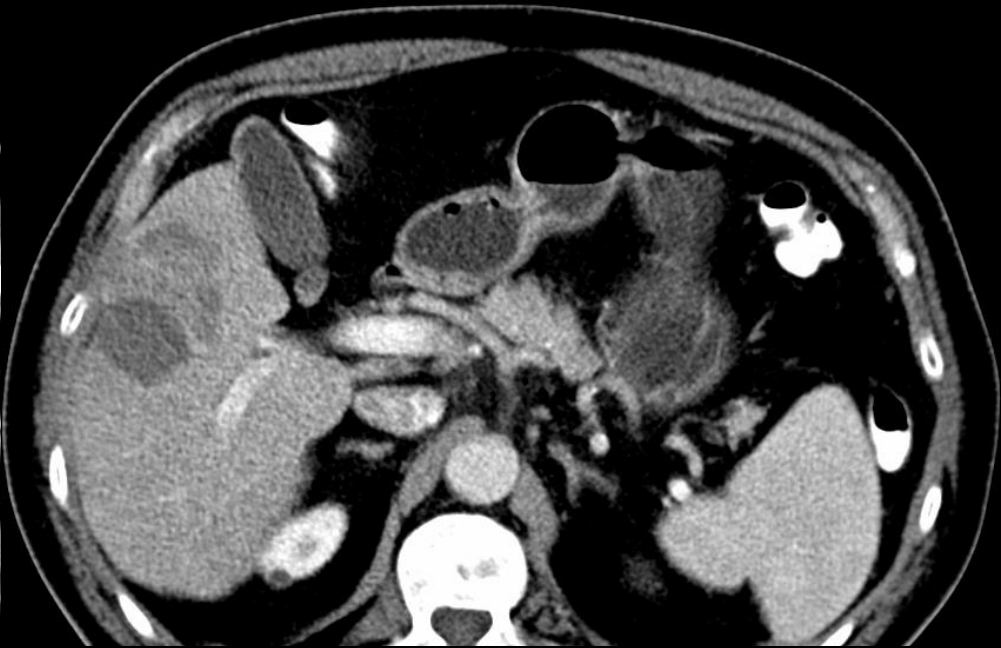
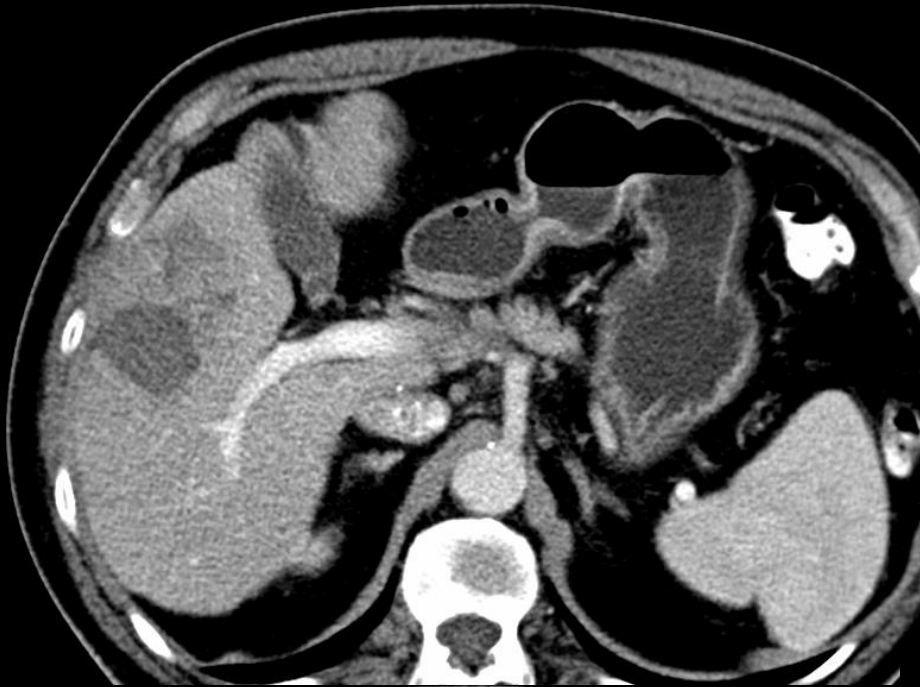
Lesión 7 x 4,7 x 6,5 cm.

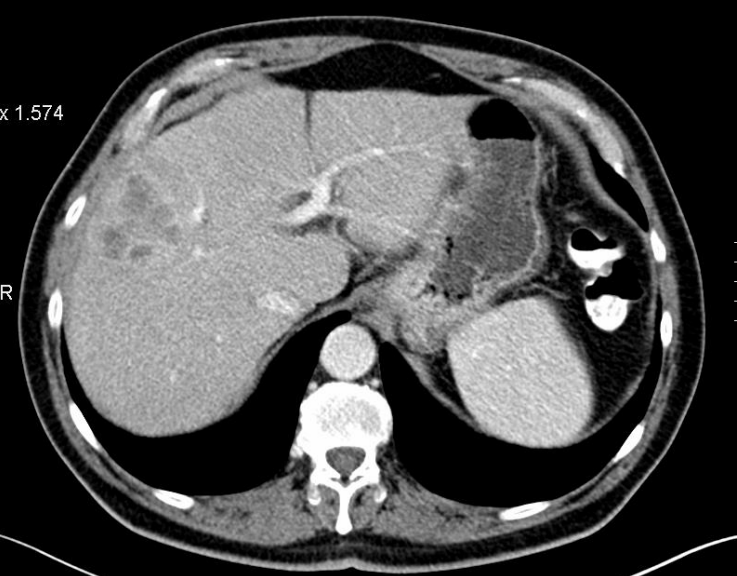
Áreas sólido quísticas en relación con tratamiento previo.

Periferia de la lesión áreas nodulares con captación de contraste y lavado en fase portal.

HCC tratado, con áreas activas

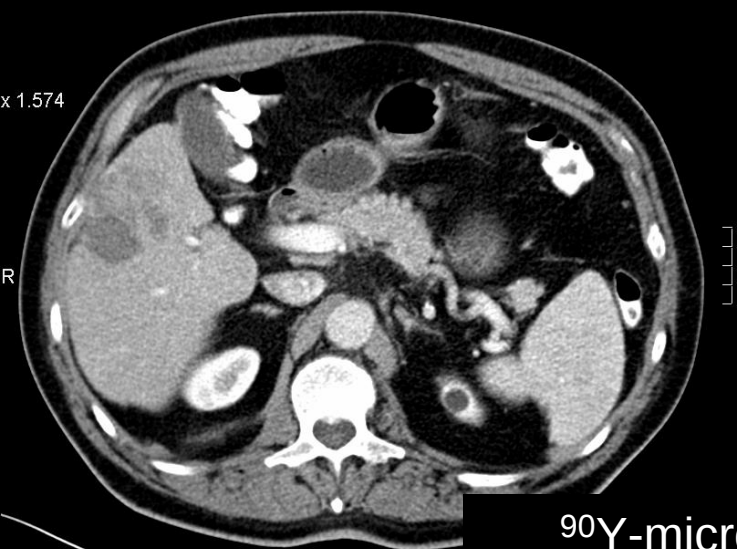
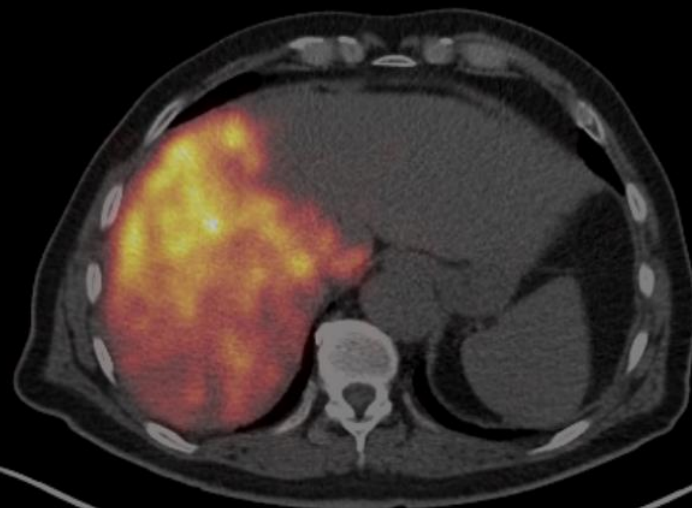






x 1.574

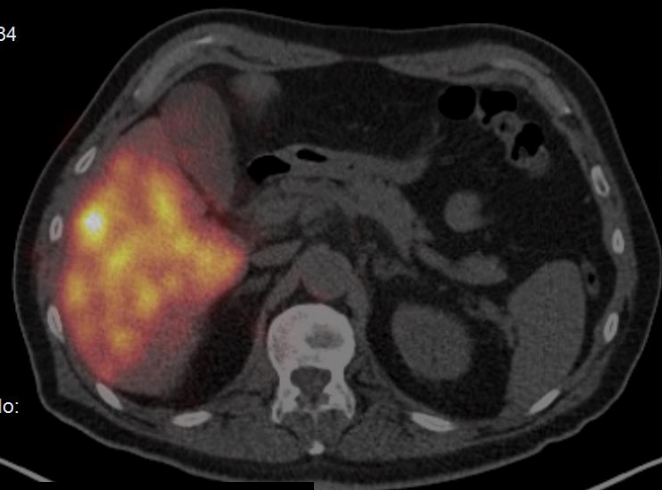
R



1.984

R

AcqNo:



⁹⁰Y-microspheres PET/CT distribution

single dose trans-arterial ⁹⁰Y microspheres administered activity 1,8GBq.



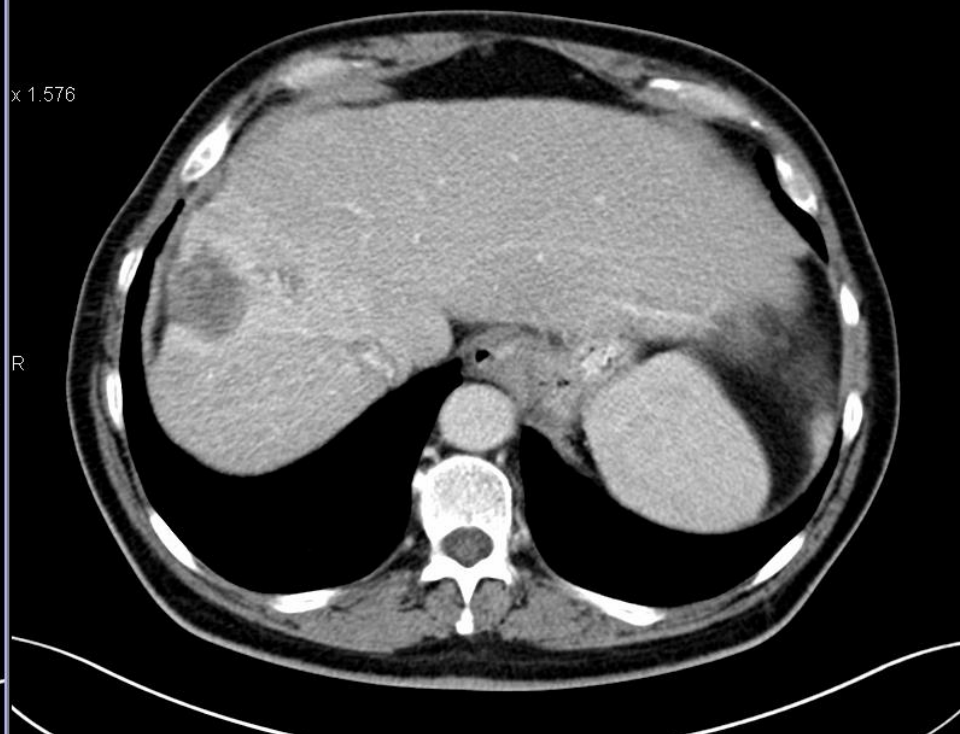
Julio 2014

Volumen hepático total: 1423,6

Derecho: 987,7 (69,4 %)

Izquierdo: 435,9 (30,6 %)

Tumor: 7 x 6,5 cm



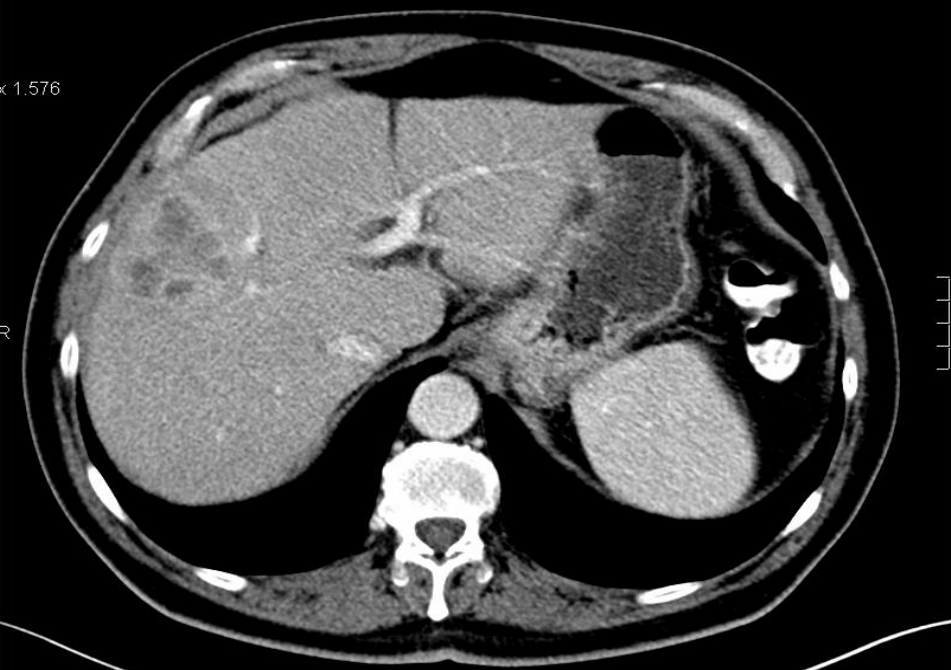
Enero 2015

Volumen hepático total: 1603,6

Derecho: 475,2 (30 %)

Izquierdo: 1128,4 (70 %)

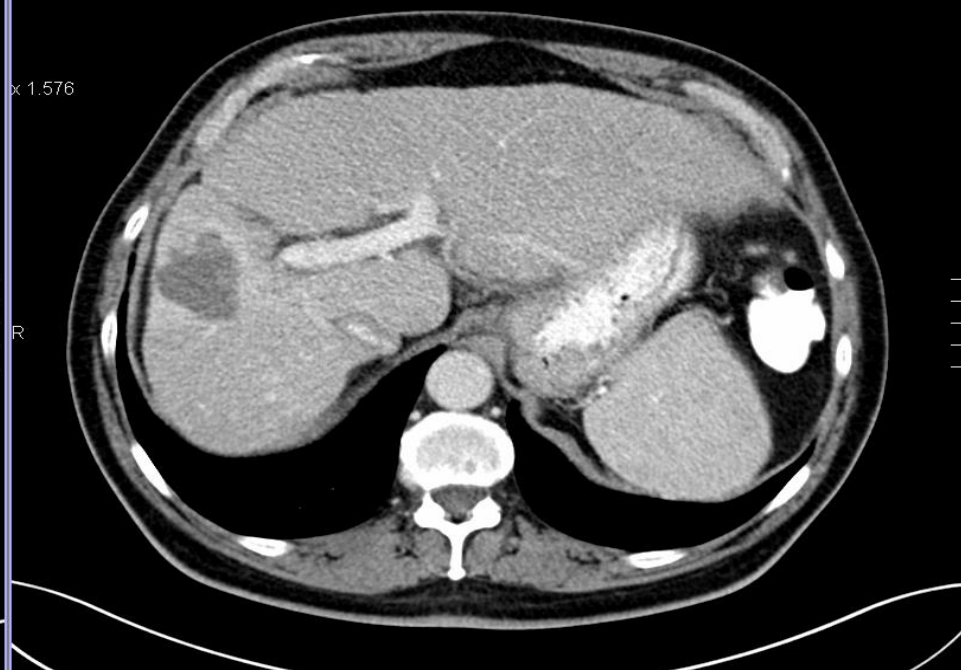
Tumor: 4,5 x 3,5 cm



Julio 2014

Volumen hepático total: 1423,6
Derecho: 987,7 (69,4 %)
Izquierdo: 435,9 (30,6 %)

Tumor: 7 x 6,5 cm

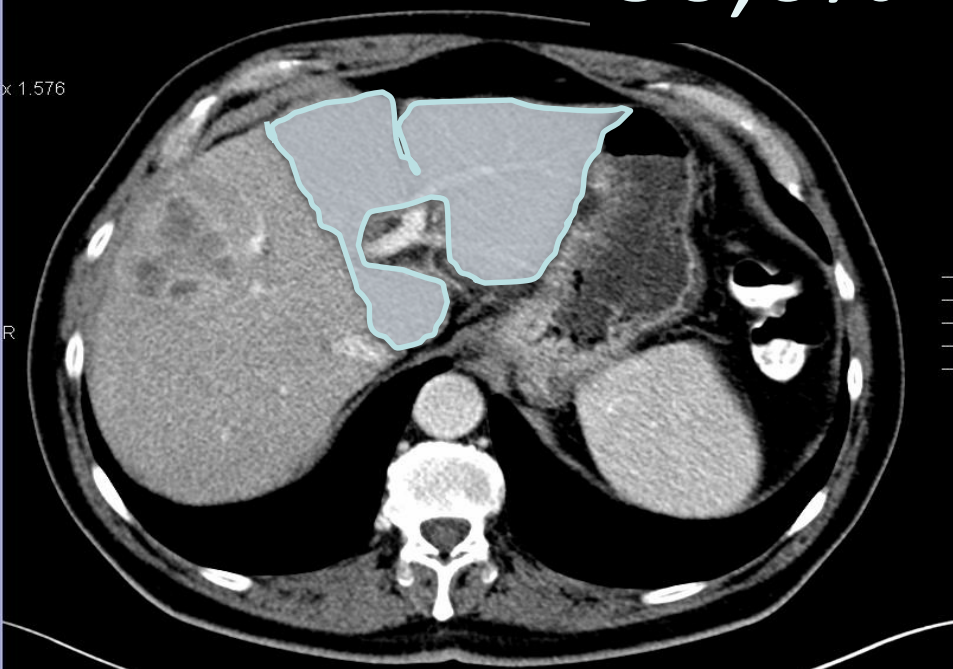


Enero 2015

Volumen hepático total: 1603,6
Derecho: 475,2 (30 %)
Izquierdo: 1128,4 (70 %)

Tumor: 4,5 x 3,5 cm

30,6%

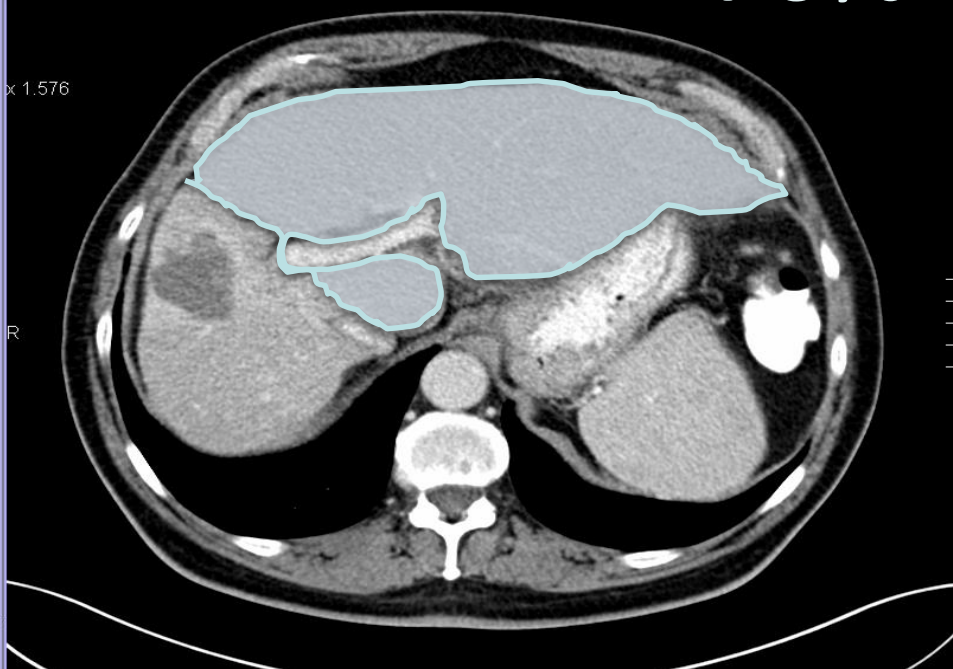


July 2014

Total liver volume: 1423,6
Right: 987,7 (69,4 %)
Left: 435,9 (30,6 %)

Tumor: 7 x 6,5 cm

70%

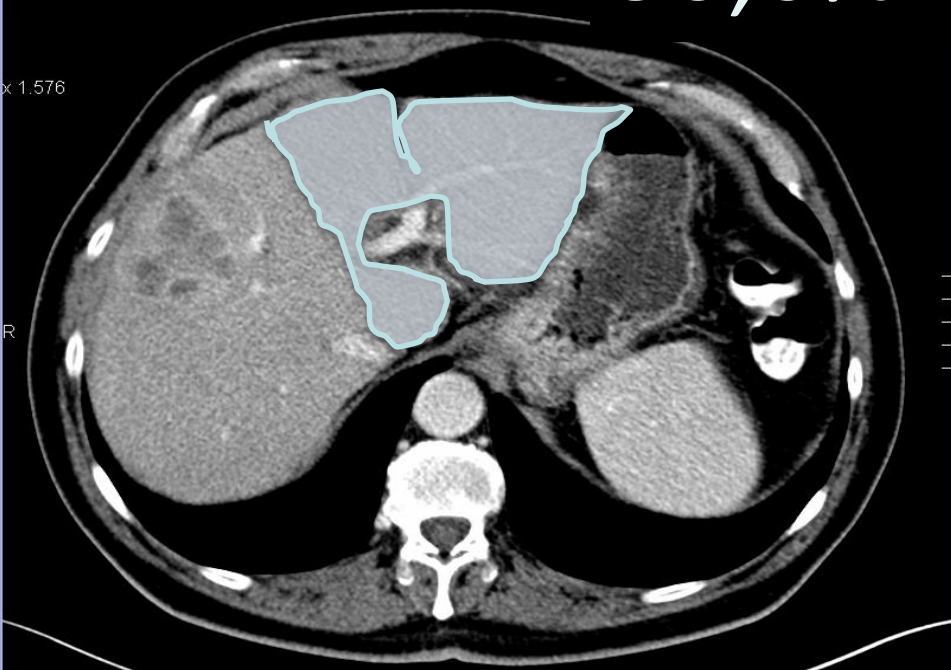


January 2015

Total liver volume: 1603,6
Right: 475,2 (30 %)
Left: 1128,4 (70 %)

Tumor: 4,5 x 3,5 cm

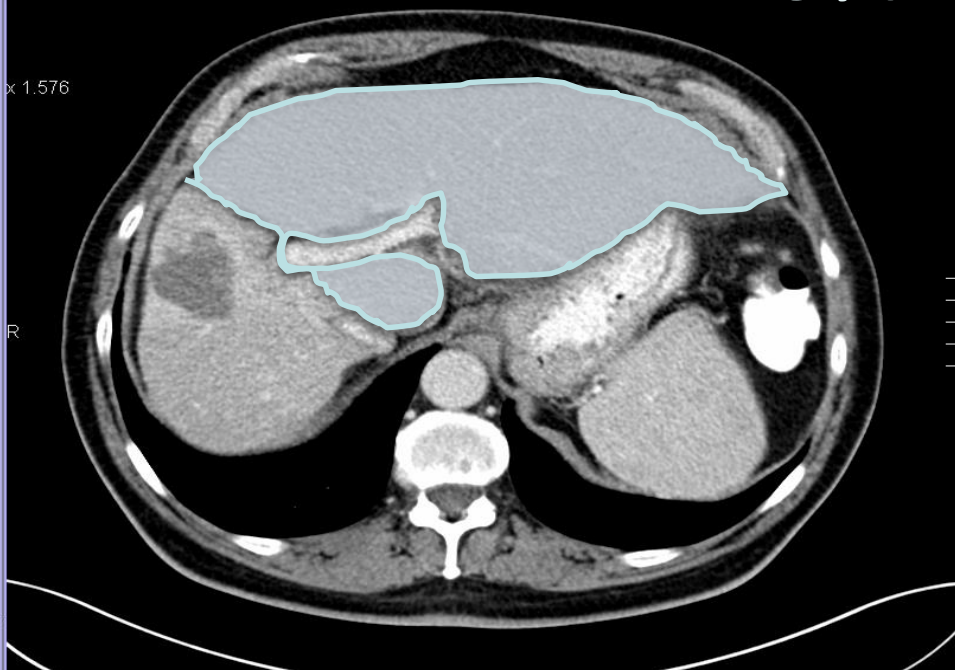
30,6%



Julio 2014

Volumen hepático total: 1423,6
Derecho: 987,7 (69,4 %)
Izquierdo: 435,9 (30,6 %)

70%



Enero 2015

Volumen hepático total: 1603,6
Derecho: 475,2 (30 %)
Izquierdo: 1128,4 (70 %)

ICG clearance test:
PDR: 11,2% R 15: 18,6%
(allow for a 30% resection)

Local therapies
TACE
DCBeads



Disease control

SIRT



PVE



Hypertrophy FLR

Hepatectomía derecha laparoscópica

Tiempo: 328 min

Clampaje portal: 26 min

Transfusion (intra/post): no/no

Estancia: 3 days

No morbilidad precoz ni tardía

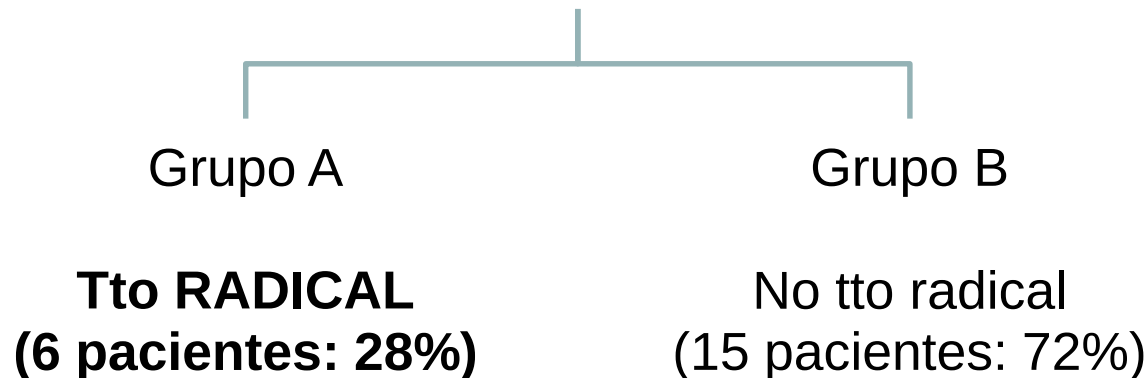
Seguimiento: 9 meses tras resección /34 meses del diagnóstico

Vivo sin enfermedad

Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma

M. Iñarrairaegui ^{a,b,*}, F. Pardo ^c, J.I. Bilbao ^d, F. Rotellar ^c, A. Benito ^d, D. D'Avola ^{a,b},
J.I. Herrero ^{a,b}, M. Rodriguez ^e, P. Martí ^c, G. Zozaya ^c, I. Dominguez ^e, J. Quiroga ^{a,b},
B. Sangro ^{a,b}

Pacientes con HCC UNOS T3 tratados RE
Sep 2003-Ago 2010



Down-Staging HCC con Y⁹⁰-Radioembolización

	Grupo A 6 pacientes	Grupo B 15 pacientes	p
Edad (años)	62	73	0.006
Sexo (hombres)	100%	73%	0.2
Cirrosis	67%	73%	1
Bilirrubina (mg/dL)	1.0	0.9	0.3
Tratamientos previos	50%	27%	0.1
Volumen Tumoral (mL)	583	137	0.01
Sesión única	83 %	73 %	0.7
Enfermedad unilobar	100%	73%	0.2
Actividad/vol tumor (GBq/mL)	0.37	0.89	0.34

Down-Staging HCC con Y⁹⁰-Radioembolización

Grupo A: 6 pacientes (28.5%)

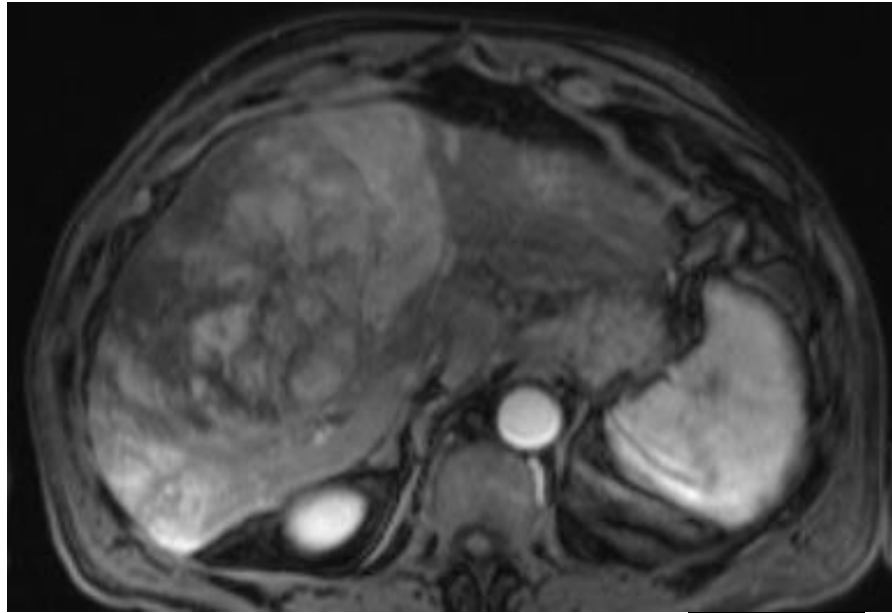
Pt	Edad	Cirrosis	Bil (mg/dl)	# nódulos	Tamaño (cms)	AFP (UI/ml)
1	72	Sí	0.94	1	8.4	11
2	63	Sí	1.20	1	14.2	17
3	56	Sí	1.28	2	5.5	2
4	66	No	0.88	1	11.5	2
5	62	Sí	1.03	1	13.0	2
6	60	No	0.94	1	11.0	51463

Down-Staging HCC by Y90-Radioembolization

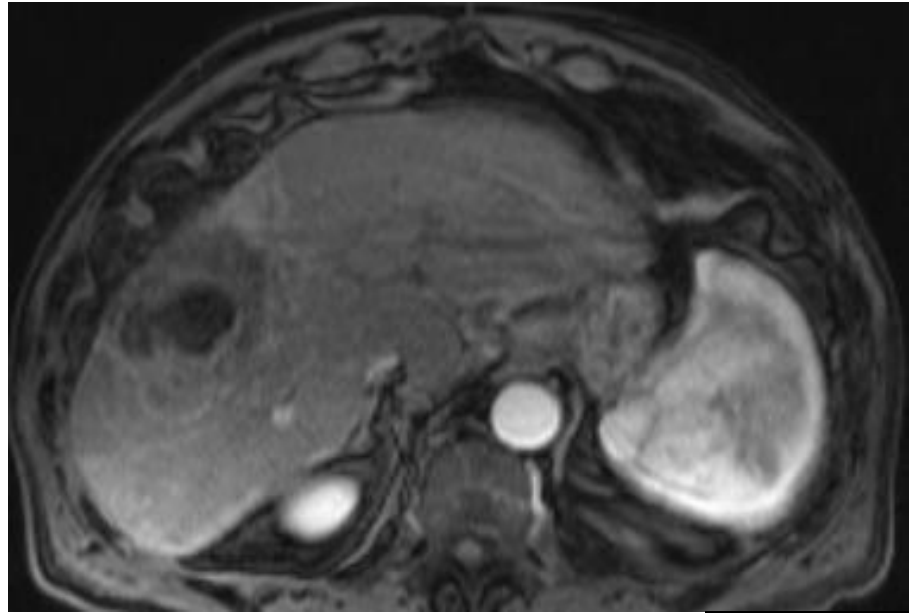
	Dose (GBq)	Treated area	Radical therapy	Interval (months)	Status	Time from radical therapy
1	2.80	VII-VIII	RFA+ Resection	22	Alive FOD	20 mo
2	3.25	RHL	LDLT	10	Alive FOD	49 mo
3	2.05	RHL	DDLT	35	Alive FOD	52 mo
4	3.02	RHL	Resection	2	Alive FOD	49 mo
5	3.00; 2.00	RHL	Resection	14	Alive FOD	24 mo
6	1.42	RHL	Resection	11	DWD	34 mo

Iñarrairaegui M, et al. Eur J Surg Oncol 2012

Downstaging HCC by Y90-RE



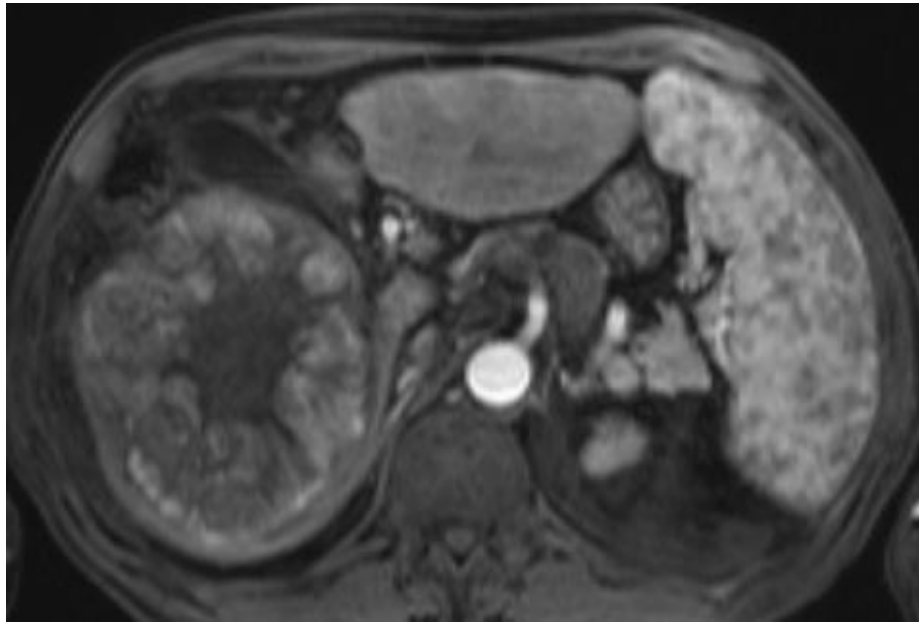
BASAL



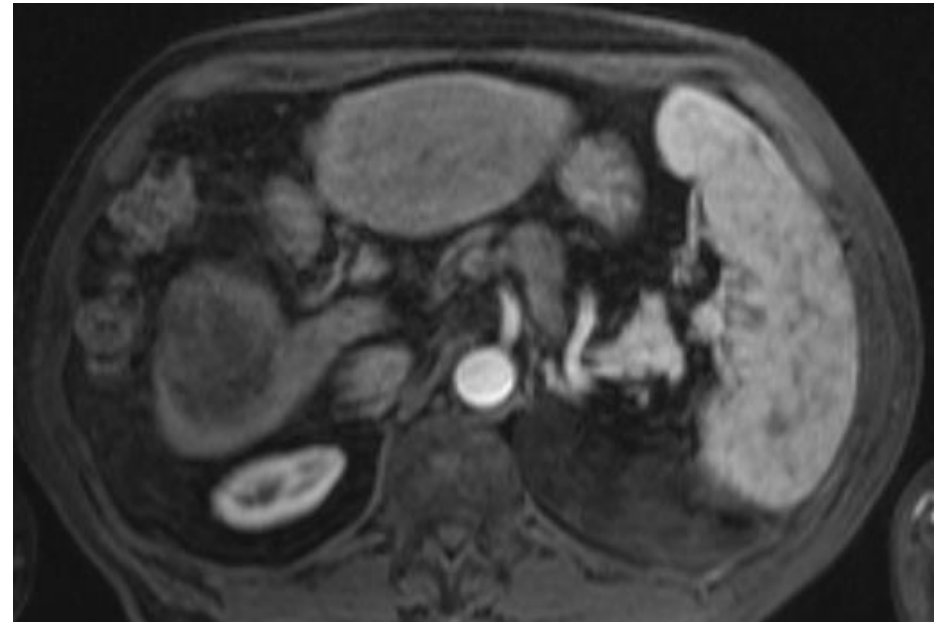
+32 mo

Iñarrairaegui M, et al. Eur J Surg Oncol 2012

Downstaging HCC by Y90-RE

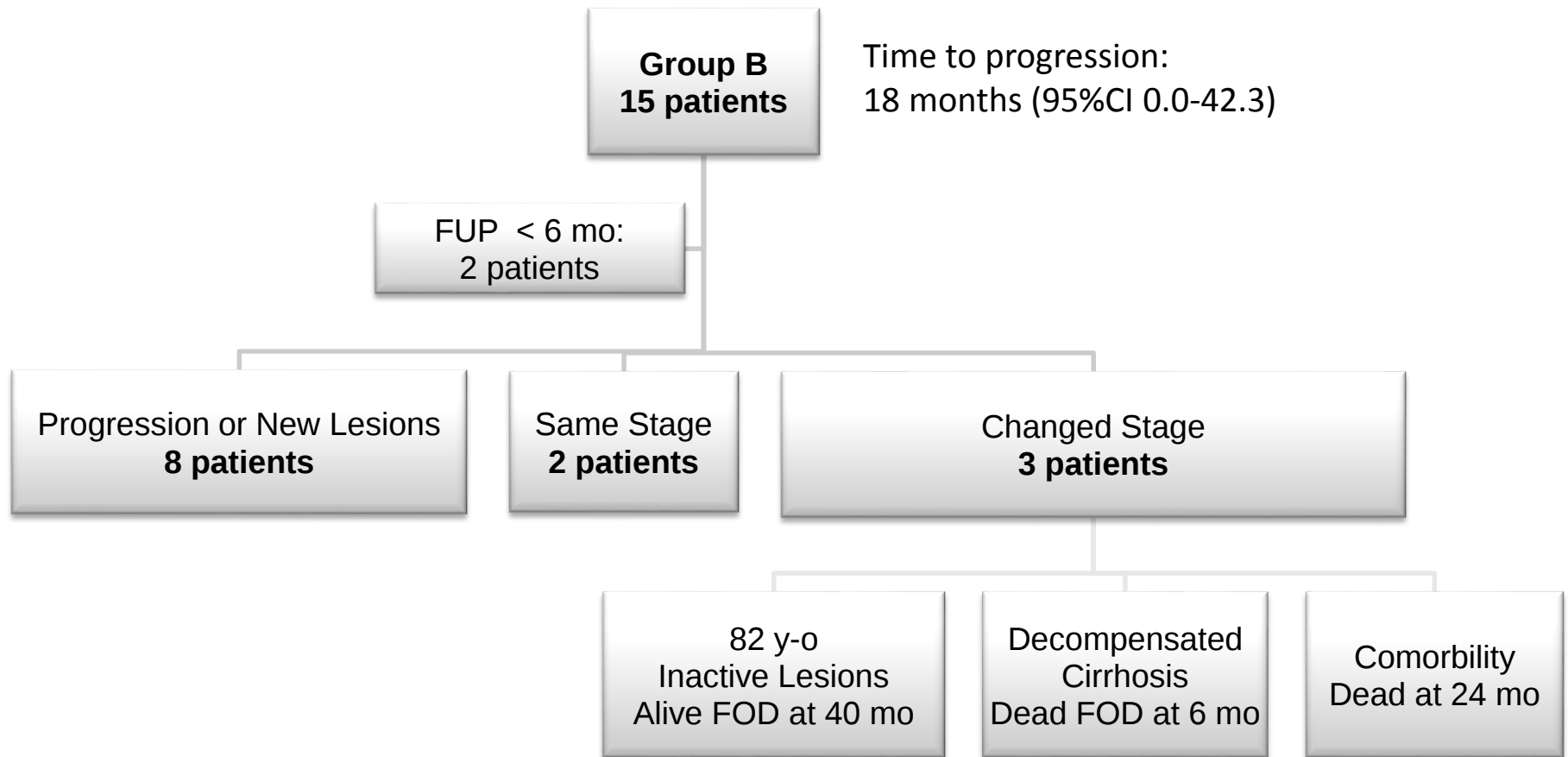


BASAL

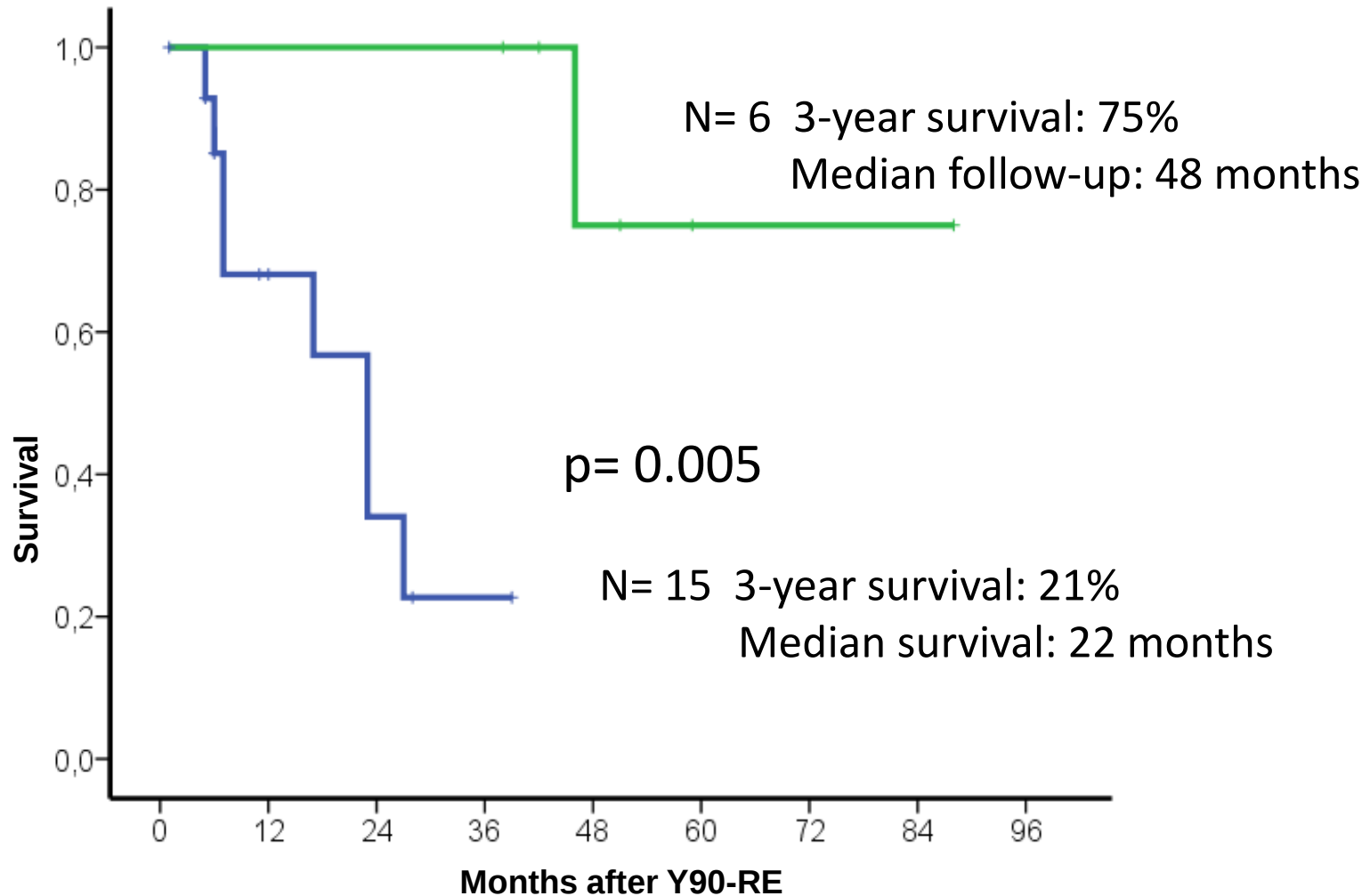


+10 mo

Down-Staging HCC by Y90-Radioembolization



Down-Staging HCC by Y90-Radioembolization



Successful Embolization of Hepatocellular Carcinoma With Yttrium-90 Glass Microspheres Prior to Liver Transplantation

Dean Y. Kim, M.D., David S. Kwon, M.D., Riad Salem, M.D., M.B.A., Chan K. Ma, M.D., Marwan S. Abouljoud, M.D.

J Gastrointest Surg 2006

Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma After Yttrium Therapy: A Case Report

G.C. Sotiropoulos, P. Hilgard, G. Antoch, K.M. Nowak, J. Ertl, I. Fouzas, E.P. Molmenti, G. Sgourakis, S. Beckebaum, A. Paul, C.E. Broelsch, and H. Lang

Transpl Proc 2008

Liver transplantation after radioembolization in a patient with unresectable HCC

Laura E. Moreno Luna, Paul Y. Kwo, Lewis R. Roberts, Teresa A. Mettler, Denise N. Gansen, James C. Andrews, Gregory A. Wiseman, and Vijay Laxmi Misra

Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009

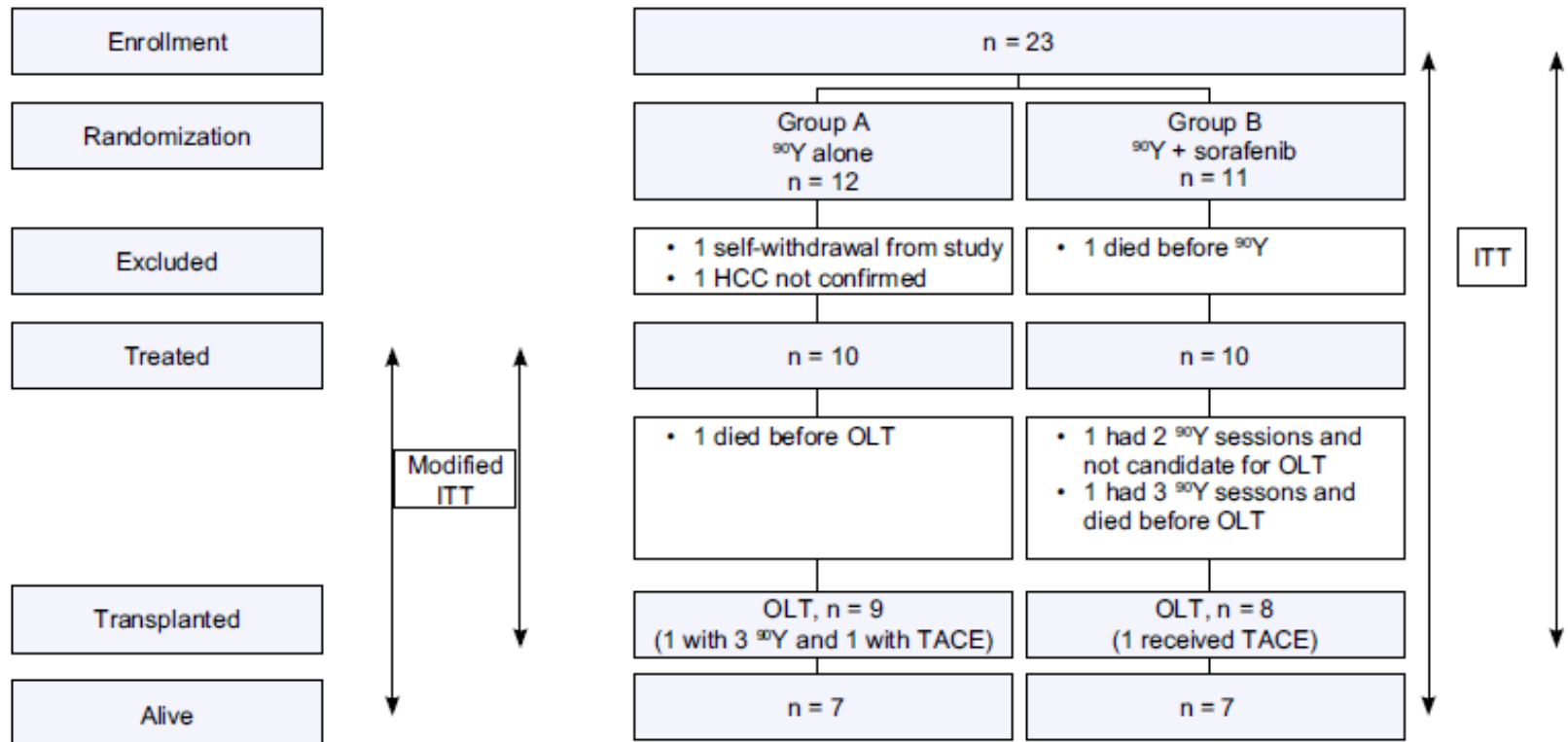


Clínica
Universidad
de Navarra



Prospective randomized pilot study of Y90 +/- sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma

Laura Kulik¹, Michael Vouche², Sean Koppe¹, Robert J. Lewandowski^{2,3}, Mary F. Mulcahy³, Daniel Ganger¹, Ali Habib², Jennifer Karp², Patrice Al-Saden¹, Mario Lacouture⁴, Jonathan Cotliar⁵, Michael Abecassis⁶, Talia Baker⁶, Riad Salem^{2,3,6,*}



Journal of Hepatology 2014

Prospective randomized pilot study of Y90 +/- sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma

Laura Kulik¹, Michael Vouche², Sean Koppe¹, Robert J. Lewandowski^{2,3}, Mary F. Mulcahy³, Daniel Ganger¹, Ali Habib², Jennifer Karp², Patrice Al-Saden¹, Mario Lacouture⁴, Jonathan Cotliar⁵, Michael Abecassis⁶, Talia Baker⁶, Riad Salem^{2,3,6,*}

		⁹⁰ Y	⁹⁰ Y + sorafenib	Total	
Biliary complications*	Yes	0	4	4	0.029
	No	9	4	13	
Acute cellular rejection*	Yes	0	3	3	0.082
	No	9	5	14	

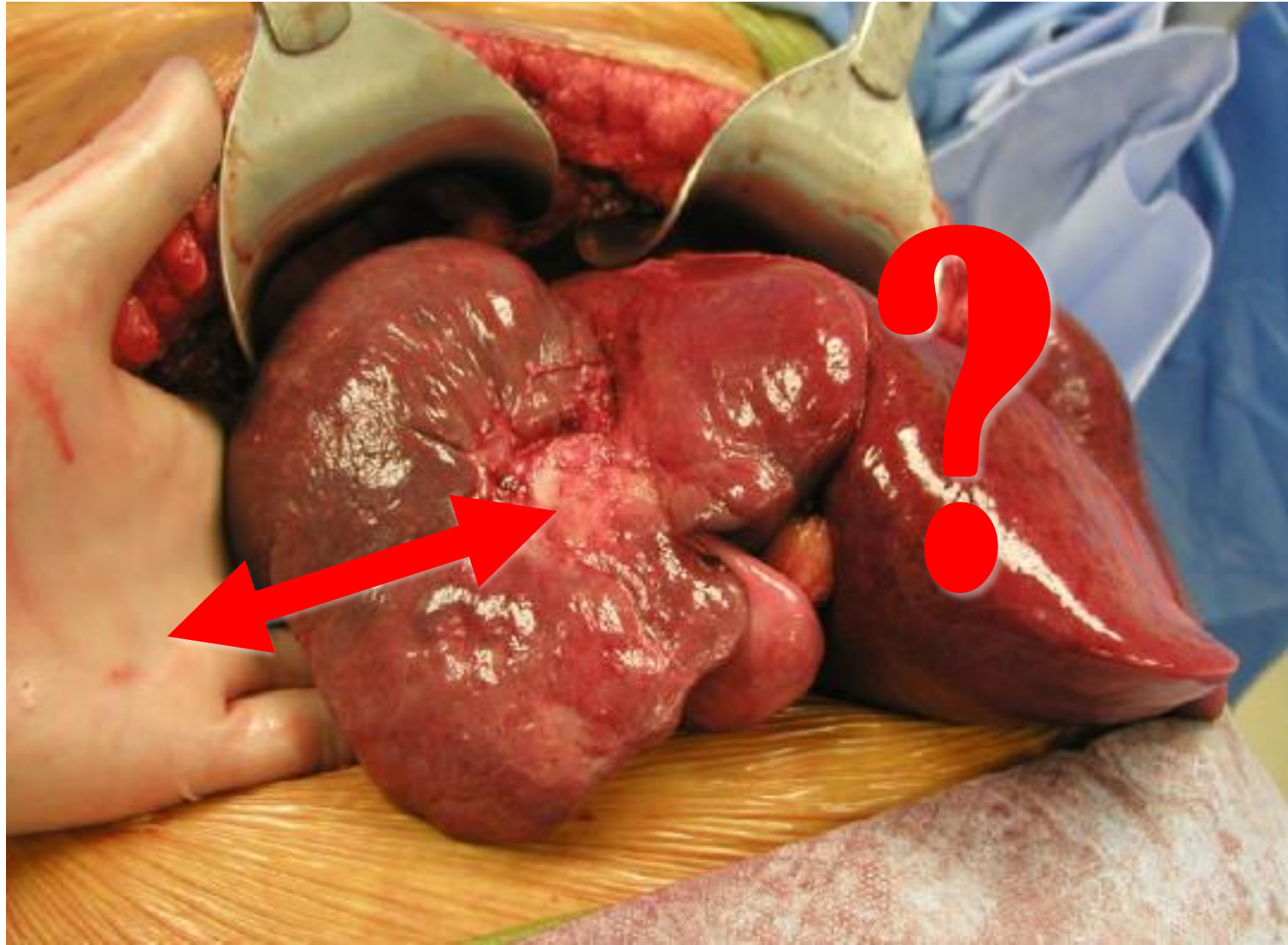
RE como puente al trasplante

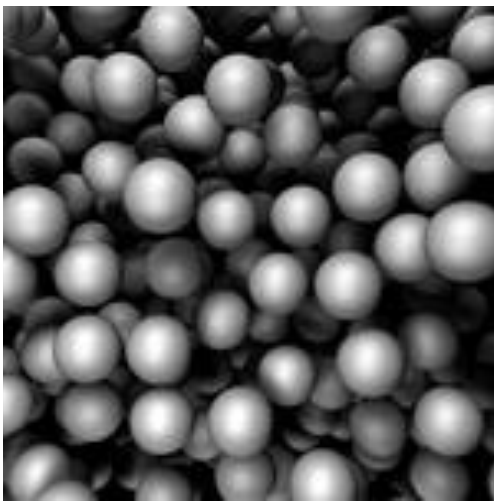
	Dosis (GBq)	Área tratada	Intervalo (meses)	Estado	Time from LTx
1	0.3	RHL	7	VSE	97 m
2	0.4	LHL	7	VSE	78 m
3	0.5	VI-VII	11	MSE (ACVA)	62 m
4	0.6	RHL	3	VSE	61 m
5	0.4	RHL	3	VCE (recidiva)	41 m
6	0.4	VIII	9	VSE	32 m
7	0.3	RHL	3	VSE	23 m
8	0.3	RHL	4	MSE (ACVA)	21 m
9	0.3	II-III	6	VSE	21 m
10	0.5	VI-VII	13	MCE (recidiva)	20 m
11	0.4	VI	7	VSE (Ca urotelio)	19 m

Seguridad de la cirugía post-SIRT

- Seguro para el cirujano?
- Seguro para el paciente?

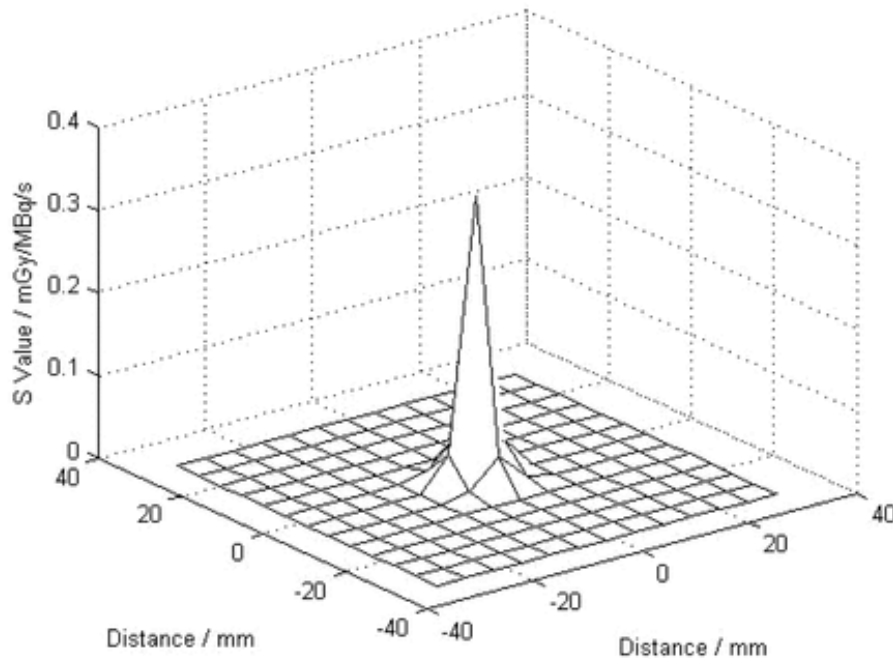






SIR-Spheres® biocompatible microspheres

Rango máximo de emisión en tejido: 11 mm (media 2.5 mm)



- Vida media 64.1 horas.
 - 94% de la radiación emitida **en 11 días**
- ... dejando solo radiación de fondo.

Selwyn RG. J Appl Clin Med Physics 2013

Safety of Hepatic Resection in Metastatic Disease to the Liver After Yttrium-90 Therapy

Ryan Whitney, B.S., Cliff Tatum, M.D., Mike Hahl, M.D., Susan Ellis, R.N., Charles R. Scoggins, M.D., M.B.A., Kelly McMasters, M.D., Ph.D., and Robert C. G. Martin, M.D., Ph.D.¹

J Surg Res 2011

ORIGINAL ARTICLE

Hepatectomy after hepatic arterial therapy with either yttrium-90 or drug-eluting bead chemotherapy: is it safe?

Russell E. Brown¹, Matthew R. Bower¹, Tiffany L. Metzger¹, Charles R. Scoggins¹, Kelly M. McMasters¹, Michael J. Hahl², Cliff Tatum³ & Robert C.G. Martin¹

HPB 2011

Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma

M. Iñarrairaegui^{a,b,*}, F. Pardo^c, J.I. Bilbao^d, F. Rotellar^c, A. Benito^d, D. D'Avola^{a,b}, J.I. Herrero^{a,b}, M. Rodriguez^e, P. Martí^c, G. Zozaya^c, I. Dominguez^e, J. Quiroga^{a,b}, B. Sangro^{a,b}

EJSO 2012

The safety of resection post-selective internal radiation therapy

Fernando Rotellar^{*,1}, Fernando Pardo¹ & Patricia Martínez-Ortega¹

Future Oncol. 2014

The **Post-SIR-Spheres Surgery Study (P4S)**: Analysis of Outcomes following Hepatic Resection or Transplantation in 100 Patients Previously Treated with Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)

Fernando Pardo, Michael Schön, Rheun-Chuan Lee, Derek Manas,
Rohan Jeyarajah, Georgios Katsanos, Geert Maleux, Bruno Sangro.

P4S Study

Post SIR-Spheres Surgery

Estudio retrospectivo multicéntrico internacional para valorar los resultados del trasplante y la resección después de tratamiento con microesferas Y⁹⁰ en pacientes con

- Tumores primarios hepáticos
- Metástasis hepáticas

- Objetivos primarios:
 - Morbilidad peri y postoperatoria a 90 días
 - Mortalidad postoperatoria a 90 días
- Objetivos secundarios:
 - Estancia postoperatoria
 - Supervivencia global
 - Tiempo entre SIRT y cirugía

P4S Study

Center	City	Country	PI	Entered Patients	Clean patients
Clinica Universidad de Navarra	Pamplona	Spain	Fernando Pardo	30	30
Klinikum Karlsruhe	Karlsruhe	Germany	Michael Schöen	11	10
UZ Gasthuisberg	Leuven	Belgium	Geert Maleux	5	5
Institut Jules Bordet	Brussels	Belgium	Vincent Donckier	7	7
Newcastel Hospital	Newcastle	UK	Derek Manas	7	7
S Orsola Malpighi	Bologna	Italy	Daniele Pinna	5	5
EUROPE				65	64
St. Francis Hospital	Tulsa	USA	Kevin Fisher	2	2
Carolinas MC	Charlotte	USA	Samuel Baker	5	5
Methodist Dallas MC	Dallas	USA	Rohan Jeyarajah	7	7
USA				14	14
Chinese Univ Hong Kong	Hong Kong	China	Joseph Lau	9	
Singapore General Hospital	Singapore	Singapore	Pierce Chow	4	4
Taipei Veterans General Hospital	Taipei	Taiwan	Lee Rheun-Chuan	8	8
Wakefield Gastro Clinic	Wakefield	New Zealand	Richard Stubbs	4	4
Austin Hospital	Austin	Australia	Paul Gow	2	2
St Vincent Hospital	Sydney	Australia	Francis Chu	5	5
ASIA-OCEANIA				32	23

111

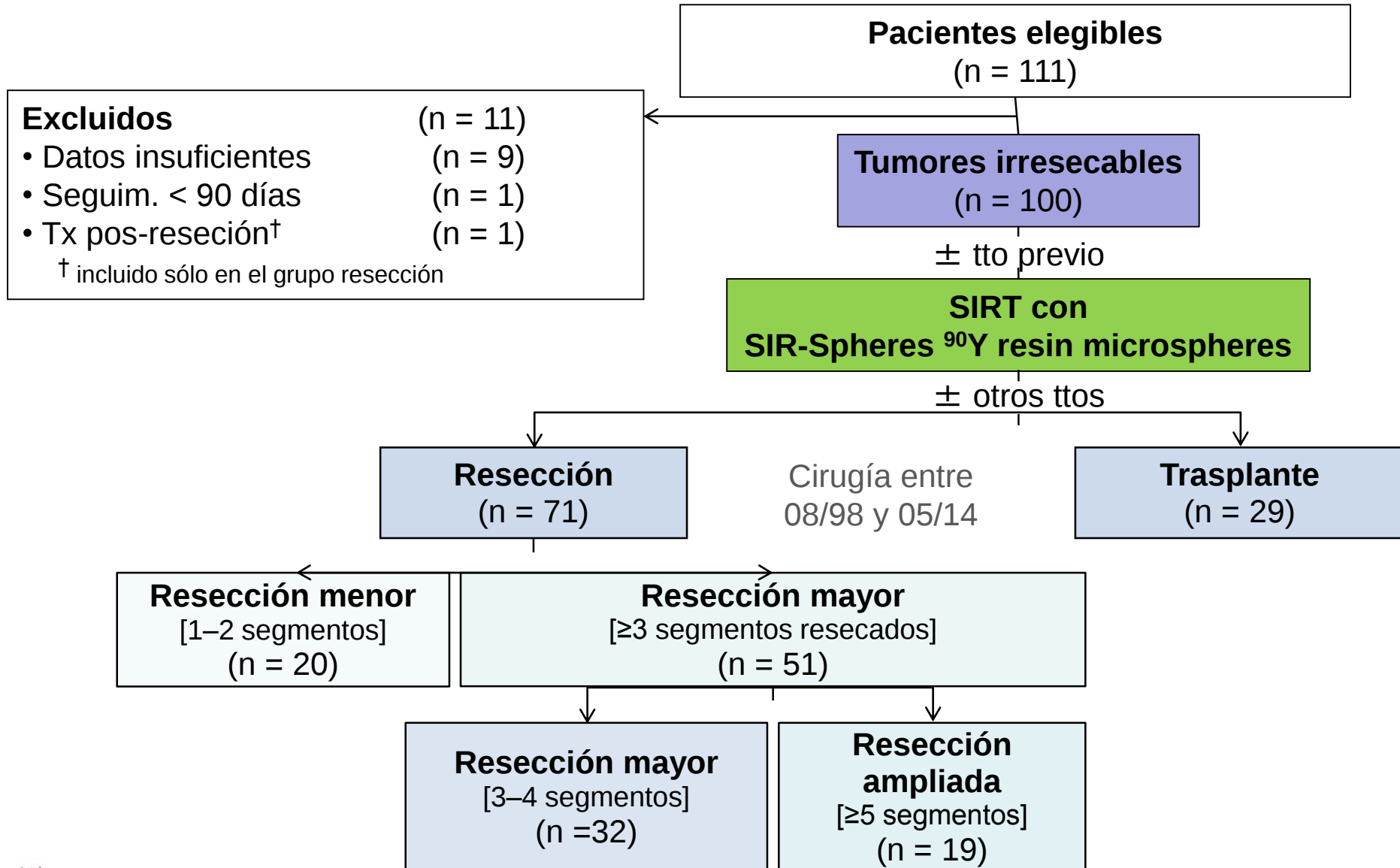
101



Clínica
Universidad
de Navarra



P4S Study



Pacientes

Características		Resección (N = 71)	Trasplante (N = 29)
Tumor:	HCC	23 (32.4%)	26 (89.7%)
	CCR	30 (42.3%)	0
	Colangiocarcinoma	7 (9.9%)	0
	Neuroendocrino	4 (5.6%)	3 (10.3%)
	Otros	7 (9.9%)	0
Bilobar:		31 (43.7%)	13 (44.8%)
Primario <i>in situ</i> (en no-HCC):		21 (44.7%)	3 (10.3%)
Cirrosis:		16 (22.5%)	25 (86.2%)

SIRT Pre-cirugía

Características		Trasplante (N = 29)		
Intención de tto:			ASA score: Media (IQR)	3.0 (1.0)
Puente al trasplante		23 (79.3%)	ASA score ≥3	22 (78.6%)
	Down-sizing	5 (17.2%)		
	Paliativo	1 (3.4%)	Bilirrubina total ≥1:	17 (60.7%)
Nº de SIRT :			Comorbilidades pre-cirugía:	22 (75.9%)
	1	24 (82.8%)	(Cardiopatía, EPOC, Diabetes,	
	2	5 (17.2%)	Hipertension, Insuficiencia renal,	
	3	0	Otras)	
SIRT “whole liver”:		10 (34.5%)	Tª medio desde SIRT (IQR), :	8.3 m (7.6)
Actividad media SIRT (IQR)		1.3 (1.4)		
[rango], GBq :		[0.3 – 3.5]	>6 meses, N (%):	19 (65.5%)

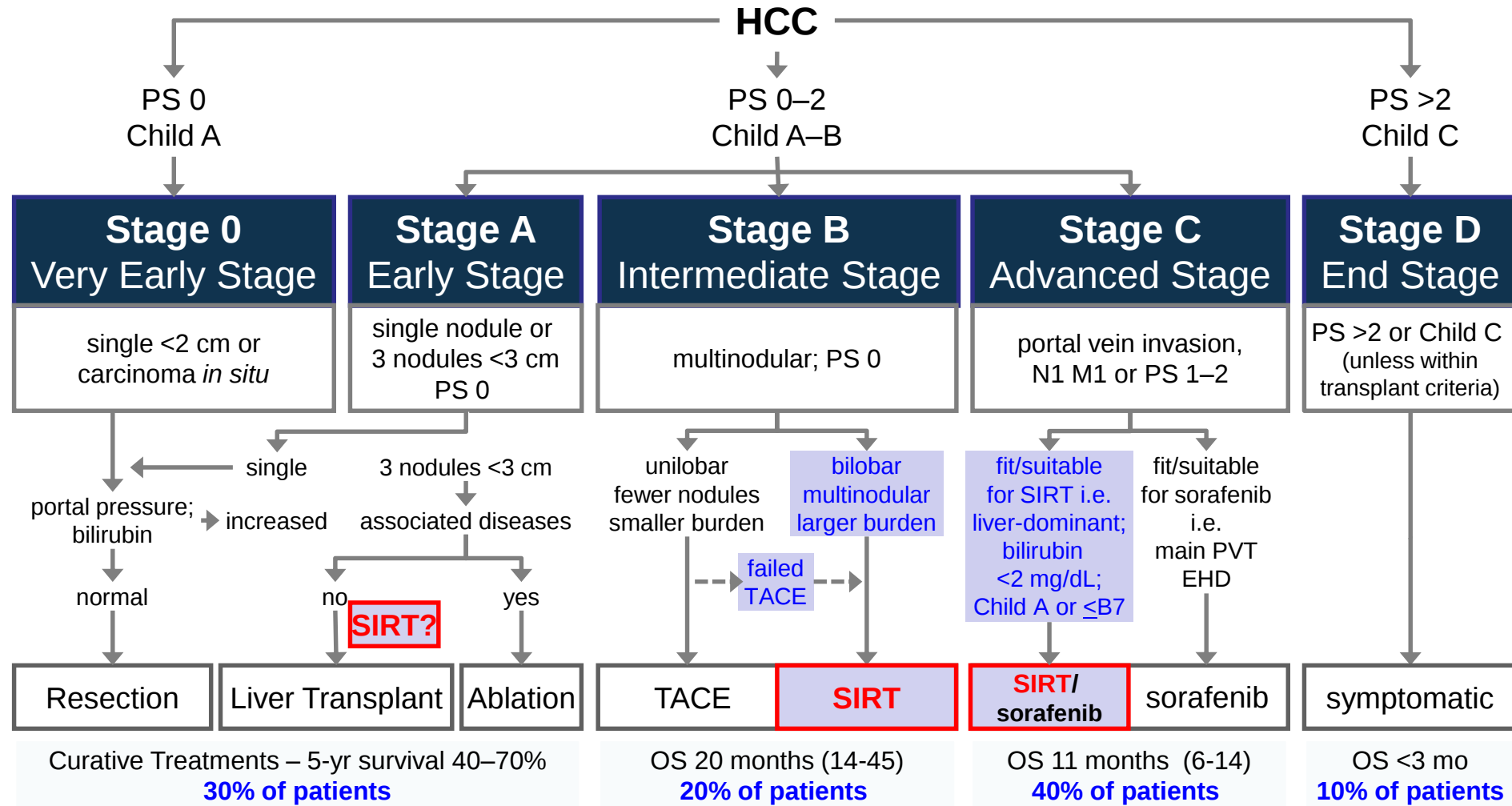
Complicaciones peri-postoperatorias y resultados

Complicaciones		Trasplante	Evolución	
		(N = 29)		
Total:	CD ≥ 1	15 (51.7%)	Estancia media	
	CD ≥ 3	4 (13.8%)	días (IQR):	11.0 (10.0)
Fallo hepático:	CD ≥ 1	1 (3.4%)	Reingreso a 90 días:	
	CD ≥ 3	0		9 (31.0%)
Herida:	CD ≥ 1	1 (3.4%)	Mortalidad	30 días 0
	CD ≥ 3	0		90 días 0
Cardiovascular	CD ≥ 1	1 (3.4%)	Seguimiento medio:	
	CD ≥ 3	0		
Pulmonar	CD ≥ 1	1 (3.4%)	SIRT	48.3 meses
	CD ≥ 3	0	Cirugía	40.2 meses
Renal	CD ≥ 1	2 (6.9%)		
	CD ≥ 3	0		

Conclusiones Estudio P4S

- El perfil de seguridad del Tx post-SIRT es similar a lo publicado en trasplante
- No hay muertes relacionadas con SIRT

Integration of SIRT in the HCC BCLC staging classification and treatment schedule





¡Muchas gracias!



Clínica
Universidad
de Navarra

