

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/advances-in-the-care-of-patients-with-msi-hdmmr-or-her2-colorectal-cancers/14480/>

Released: 11/04/2022

Valid until: 11/04/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Advances in the Care of Patients with MSI-H/dMMR or HER2+ Colorectal Cancers

Presentador:

Bienvenido a CME en ReachMD. Esta actividad, titulada «Avances en el cuidado de los pacientes con cánceres colorrectales MSI-H/dMMR o HER2+» es proporcionada por Prova Education.

Antes de comenzar, asegúrese de revisar las declaraciones de profesionales y la información sobre apoyo comercial, además de los objetivos de aprendizaje.

Dra. Parikh:

Bienvenidos al capítulo 1 de esta serie. Hoy vamos a hablar de los biomarcadores para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCR). Sabemos que entre el 12 % y el 15 % de todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico presentan inestabilidad microsatelital (IMS) o deficiencia de proteínas de reparación de errores de emparejamiento (mismatch repair, MMR). También sabemos que en el estadio 4, la falta de proteínas MMR es en realidad un biomarcador de mal pronóstico, mientras que en los estadios más tempranos de la enfermedad, los pacientes con alto nivel de IMS evolucionan bastante bien. También estamos aprendiendo que la amplificación del gen HER2 es un biomarcador importante en el CCR metastásico. El valor pronóstico de HER2 es más dudoso que el de pacientes con IMS alto. No obstante, estos biomarcadores son muy importantes para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Así que hoy vamos a comenzar a pensar en cómo podemos utilizar estos biomarcadores actuales para optimizar los resultados de pacientes con estas alteraciones.

Esto es CME en ReachMD, y soy la Dra. Aparna Parikh del Centro de Cáncer MGH, y hoy me acompañan el Dr. Dustin Deming y el Dr. Scott Kopetz.

Dr. Deming:

Hola. Gracias por incluirme.

Dr. Kopetz:

Lo mismo digo. Encantado de estar aquí. Gracias.

Dra. Parikh:

Muy bien, comencemos. Entonces, Dr. Deming, le agradecería que nos planteara el escenario de este curso organizado por capítulos. Además, sería ideal que nos explicara cómo podemos identificar los tratamientos adecuados para pacientes con CCR metastásico de IMS alto, en especial sobre la base de las guías actuales de la NCCN.

Dr. Deming:

Gracias. Por eso, ahora es muy importante entender que el cáncer colorrectal no es una sola enfermedad y que, en cuanto se diagnostica a una persona con este tipo de cáncer, resulta imprescindible conocer su nivel de inestabilidad microsatelital —o IMS— o su estado de reparación de errores de emparejamiento, ya que los pacientes con cánceres de alto nivel de IMS o con deficiencia de reparación de errores de emparejamiento tienen muchas más probabilidades de padecer cánceres relacionados con el síndrome de Lynch, es decir, que tienen una predisposición hereditaria al cáncer. Además, esto está cambiando la forma en que tratamos a los pacientes, siendo candidatos a las opciones de inmunoterapia.

Existen múltiples formas de realizar estas pruebas. Se pueden hacer de forma habitual observando la inmunohistoquímica de las proteínas de reparación de errores de emparejamiento. Además, hay pruebas bien validadas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) que indican la inestabilidad microsatelital, y lo que ocurre hoy con bastante frecuencia es que los médicos obtienen paneles de secuenciación de próxima generación (next generation sequencing, NGS), que pueden proporcionar esta información de múltiples maneras diferentes. Esto incluye el estado microsatelital, además de detectar cambios mutantes en algunos de los genes de reparación de errores de emparejamiento, y también obtener una noción de la carga de mutaciones tumorales, lo que puede ser útil para identificar a pacientes con inestabilidad microsatelital. Todas estas pruebas tienen ventajas y desventajas, y, de hecho, recomiendo que se realicen en general más de una de estas pruebas para estos pacientes, porque, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada, existen importantes implicaciones clínicas para la detección del estado de IMS alto o del estado deficiente de reparación de errores de emparejamiento. Así pues, en general, en las consultas, se realiza una inmunohistoquímica de reparación de errores de emparejamiento, además de un panel de NGS. Ese panel de NGS también puede proporcionarnos mucha información adicional que necesitamos para tratar a estas pacientes, incluyendo el estado de KRAS, NRAS, BRAF y HER2, entre otros.

Dra. Parikh:

Eso es excelente. Muchas gracias por este gran resumen.

Dr. Kopetz, en su opinión, ¿cuáles son algunas de las mejores prácticas para las pruebas de la enfermedad con IMS alto? Hemos hablado mucho hasta ahora sobre la IHQ (inmunohistoquímica), la NGS, así como la PCR, pero ¿hay algo más que le gustaría debatir con respecto a las pruebas?

Dr. Kopetz:

Sí, creo que el método clave, solo para reiterar, es que realmente todos los pacientes deben ser examinados. Además, no se trata únicamente de la enfermedad metastásica, sino de cualquier fase de la enfermedad. Así que las guías actuales sugieren que esto debería ser lo primero; una de las primeras pruebas que debemos hacer cuando un paciente es diagnosticado de cáncer.

Esto es diferente de lo que a muchos de nosotros aprendimos en la universidad, donde nos enseñaron los criterios de Ámsterdam o Bethesda para tratar de identificar a pacientes en los que la prueba de reparación de errores de emparejamiento era conveniente. Estos criterios ya no son relevantes en nuestra práctica clínica. En realidad, deberíamos hacer pruebas a todo el mundo.

Ahora, el tipo de prueba, como mencionó el Dr. Deming, es probablemente menos fundamental. En nuestra consulta, utilizamos la inmunohistoquímica simplemente por su rapidez y facilidad para obtener esta información, pero estoy de acuerdo en que las pruebas complementarias son, sin duda, recomendables.

El otro tema que se plantea es si hay que volver a realizar pruebas más adelante durante el transcurso de la enfermedad, o si hay que realizar pruebas en la zona metastásica si las pruebas iniciales se realizaron en el tumor primario. En nuestra experiencia, estas pruebas son muy consistentes, por lo que si se realizan pruebas en un paciente en una muestra, en un momento dado, eso suele ser suficiente. Creo que, como mencionó el Dr. Deming, si hay una sospecha muy alta de que existe un historial familiar marcado, igualmente conviene que los pacientes se hagan pruebas genéticas, incluso en ausencia de un hallazgo de IMS alto, e incluso algunas veces se justifica la repetición de las pruebas con otras metodologías.

Dra. Parikh:

Sí, todos esos son puntos muy importantes, y no tengo más palabras para sumar a esos comentarios. Creo que ahora tenemos las pruebas confirmatorias en cada nuevo diagnóstico de CCR. Hay muchos conjuntos de datos del mundo real que han demostrado que todavía no se hacen suficientes pruebas a pesar de las opciones terapéuticas increíblemente eficaces para estos pacientes, así que me hago eco de los comentarios del Dr. Deming y del Dr. Kopetz sobre la realización de pruebas universales para esto como la mejor práctica.

Así pues, les agradezco, y ahora pasaremos al capítulo 2. En el capítulo 2, hablaremos de cómo definir las expectativas de los pacientes en el tratamiento del CCR con IMS, puesto que ya hemos hablado de las pruebas. Estén atentos al próximo capítulo.

Dra. Parikh:

Bienvenidos al capítulo 2. Estuvimos hablando de cómo identificar el tratamiento adecuado para el paciente indicado con las pruebas de biomarcadores para la inestabilidad microsatelital. Ahora hablaremos sobre cómo tratar a pacientes con un alto nivel de IMS.

Dr. Kopetz, en los últimos dos años hemos recibido una enorme cantidad de información, tanto sobre el cáncer de colon como sobre el cáncer de recto, neoadyuvante, metastásico y adyuvante, que realmente han aumentado los datos en este ámbito en términos de ensayos clínicos para pacientes con IMS. No obstante, en el caso del CCR metastásico, ¿cuáles son algunos de aquellos datos más destacados, o qué datos más destacados ha obtenido usted en términos de ensayos clínicos para pacientes con IMS en la enfermedad

metastásica?

Dr. Kopetz:

Así pues, para pacientes con cáncer colorrectal con IMS alto, la inmunoterapia podría cambiar las reglas del juego. En la actualidad, contamos con muchos años de información que sugiere que, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico de segunda y tercera línea o posterior, la inmunoterapia con pembrolizumab, nivolumab, o nivolumab e ipilimumab puede proporcionar respuestas muy importantes que pueden ser duraderas. Cuando observamos las curvas de supervivencia libre de progresión (SLP) a uno (1) y dos (2) años, ahora complementadas con más de cinco (5) años de seguimiento, podemos decir que un subconjunto de estos pacientes podría curarse con esta inmunoterapia. También tenemos datos que demuestran la ventaja de supervivencia del inicio del tratamiento en primera línea con pembrolizumab, que ahora se considera el estándar de atención para pacientes con enfermedad metastásica. En el caso de pacientes con terapia localizada, hay datos nuevos que indican que la inmunoterapia en el entorno neoadyuvante para el cáncer de colon o de recto, como el estudio NICHE-2 o el estudio sobre el cáncer de recto del Memorial Sloane-Kettering, puede demostrar tasas de respuesta muy altas y sugiere que es posible evitar la cirugía en un subconjunto de estos pacientes.

Dra. Parikh:

Así es, y creo que la biología de la enfermedad localizada frente a la metastásica y las diferentes respuestas son algo fascinante. Antes de dejar las preguntas al Dr. Deming para que hable de la toxicidad, considero que un comentario importante sobre la toxicidad se refiere a las combinaciones de CTLA-4 y PD-1. Dr. Kopetz, le agradecería que nos comentara brevemente su opinión sobre el uso del doblete. ¿Lo considera siempre en primera línea, o lo hace en la progresión para tratar de salvar o recapturar las respuestas a la inmunoterapia? Luego hablaremos de algunos de los desafíos de la toxicidad que observamos, en particular, con los tratamientos dobles.

Dr. Kopetz:

Sí, digamos que, con las dosis de CTLA-4 que se han utilizado, existe una toxicidad un poco más alta, pero todavía se puede controlar. En mi consulta, prefiero utilizar el doblete que el inhibidor de PD-1 solo. Esto se basa en una comparación limitada entre ensayos y cohortes, lo que realmente sugiere una meseta más alta en la curva de la SLP. Los estudios aleatorios plantean la interrogante de si existe una diferencia entre el PD-1 o el PD-1 y el CTLA-4 actuales, y eso nos proporcionará información más concluyente sobre la estrategia que deberíamos utilizar.

Dra. Parikh:

Totalmente de acuerdo. Dr. Deming, el Dr. Kopetz se refirió brevemente a algunas de las toxicidades, en particular del doblete comparado con la monoterapia. ¿Podría hablar un poco sobre algunos de estos efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario que vemos habitualmente y sobre la mejor manera de tratarlos, teniendo en cuenta que esto podría ser un capítulo aparte?

Dr. Deming:

Es correcto. Los efectos adversos inmunológicos pueden ser un gran problema para pacientes que se someten a la terapia con los inhibidores de puntos de control inmunológico. Afortunadamente, hemos aprendido, de la manera más difícil, que podemos dosificar muchos de estos inhibidores a una dosis mucho más baja que la que utilizábamos inicialmente, por lo que los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario eran mucho más importantes a dosis mucho más altas, especialmente en el caso de fármacos como el ipilimumab, cuando utilizábamos dosis mucho más altas. Ahora, con las estrategias de tratamiento más comunes de dosis más bajas, esos efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario son mucho menos frecuentes y también mucho menos graves. Así pues, ahora, con la terapia combinada anti-PD-1 y anti-CTLA-4, observamos que hasta el 20 % de los pacientes presentan efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario de carácter importante. Los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario pueden ser de diferente grado. Por lo general, vemos casos de prurito, sarpullido y fatiga. A menudo, se pueden controlar con intervenciones sencillas. A veces, un retraso de la dosis resulta útil. A veces, para casos como una erupción leve, utilizamos esteroides tópicos. A medida que los efectos adversos se vuelven más importantes, como una diarrea causada por una colitis inmunitaria o una hepatitis inmunitaria, consideramos intervenciones más intensas, como los esteroides. La clave para la mayoría de estos efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario es detectarlos a tiempo. Cuanto antes descubramos que el sistema inmunitario está reaccionando de una forma no deseada, y cuanto antes intervengamos, especialmente con esteroides sistémicos, mejor será la evolución de los pacientes. Sin embargo, todavía se dan casos en los que los pacientes desarrollan endocrinopatías bastante graves o, en raras ocasiones, podemos observar que el sistema inmunitario afecta a los pulmones o al corazón, etc., y, algunas veces, los esteroides no son suficientes y tenemos que recurrir a fármacos como el infliximab para suprimir aún más el sistema inmunitario.

Resulta interesante que, debido a la frecuencia con la que se utilizan las terapias inmunológicas, ahora existen recursos excelentes para los médicos oncólogos que utilizan estos agentes. La NCCN ha elaborado unas guías de efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario que son muy útiles y también acaba de publicar, a partir de los efectos adversos relacionados con el sistema

inmunitario, una guía para pacientes que es una versión de estas guías adaptada a ellos y que puede ser muy útil para que comprendan a qué deben prestar atención y, al menos, los aspectos básicos de cómo manejar algunos de estos efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario.

Dra. Parikh:

Así que tenemos el diagnóstico temprano, la gestión multidisciplinaria y las mejores prácticas para comprobar los análisis de referencia, por ejemplo, para entender de dónde parten los pacientes al abordar estos efectos adversos. Pero creo que el campo de la oncología gastrointestinal se está volviendo cada vez más experto, es decir, muy por detrás de algunos de nuestros colegas especialistas en melanoma y pulmón, pero continuamos y apreciamos enormemente su orientación y el hecho de que sean pioneros en este ámbito.

Así que, con esto, concluiremos el capítulo 2, y ahora pasaremos al CCR metastásico HER2-positivo, así que estén atentos al próximo capítulo.

Dra. Parikh:

Para aquellos que recién se unen, están escuchando CME en ReachMD. Soy la Dra. Aparna Parikh, y hoy me acompañan los doctores Dustin Deming y Scott Kopetz. Ya hemos hablado de los avances en el cuidado de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con microsatélites, así como del cáncer colorrectal con amplificación de HER2.

Bienvenidos al capítulo 3. Después de hablar de algunos datos recientes y eventos adversos en términos de inmunoterapia e inestabilidad microsatelital, vamos a pasar a hablar de algunas terapias dirigidas y, en particular, de los tratamientos emergentes en el espacio del CCR HER2, que es realmente interesante. También hemos visto algunos datos importantes en los últimos dos años que están cambiando la forma en que consideramos este importante biomarcador.

Dr. Deming, ¿podría comentar algunos de los ensayos en curso, pero también finalizados, sobre la enfermedad de HER2?

Dr. Deming:

Por supuesto, se han realizado muchos trabajos muy interesantes, específicamente en relación con la población con amplificación de HER2. Solo entre el 3 % y el 5 % del total de pacientes con metástasis tienen amplificación de HER2, pero en este caso, especialmente en ausencia de una mutación concomitante de KRAS, los pacientes pueden responder muy bien a las terapias dirigidas a HER2. Uno de los primeros estudios que mostraron un beneficio significativo de la terapia dirigida a HER2 fue el estudio MyPathway, en el que se analizó la combinación de trastuzumab y pertuzumab, específicamente para el cáncer colorrectal con mutación de HER2, y se observó que esta terapia era muy bien tolerada, y que aproximadamente entre el 30 % y el 40 % de los pacientes tenían una respuesta parcial a este tratamiento. Además, el estudio DESTINY-CRC01 ha demostrado que trastuzumab deruxtecan también tiene eficacia en este contexto.

Esta terapia es un poco diferente de una combinación dirigida al receptor de progesterona (RP), como el trastuzumab/pertuzumab, ya que este anticuerpo conjugado a fármaco (ACF) tiene efectos secundarios más graves, puesto que se trata de una quimioterapia real, además de estar dirigida a los cánceres amplificados con HER2, y conlleva el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, que puede ser mortal, aunque, afortunadamente, es bastante poco frecuente. Recientemente, estamos viendo los datos del ensayo clínico de fase 2 MOUNTAINEER, en el que se ha demostrado una actividad importante de la combinación de tucatinib y trastuzumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico amplificado con HER2. En este estudio, se observó una tasa de respuesta similar a la observada en el estudio MyPathway, pero lo interesante es que en este estudio se observa una prolongación considerable de la supervivencia libre de progresión, de hasta ocho (8) meses, con esta combinación. No se trata de un estudio aleatorio, ni se comparó directamente con trastuzumab/pertuzumab, por lo que no se conoce el beneficio potencial de estos dos regímenes en comparación con el otro, pero ambos son ahora opciones muy aceptables para pacientes con cáncer colorrectal metastásico amplificado con HER2.

Además, se están realizando estudios, como el MOUNTAINEER-03, en el que se estudia la combinación de tucatinib y trastuzumab, específicamente en pacientes de primera línea, en combinación con quimioterapia FOLFOX, y se compara con el tratamiento estándar. También es interesante el estudio SWOG 1613, en el que se compara el tratamiento estándar con cetuximab e irinotecan para este tipo de pacientes con el trastuzumab/pertuzumab. Este será un estudio de gran importancia a la hora de determinar en qué lugar de las líneas terapéuticas debemos situar las terapias dirigidas a HER2.

Dra. Parikh:

Sí, es excelente tener tantas opciones, y creo que otro comentario es que observamos más amplificaciones de HER2, más en los cánceres de recto que en los de colon, aunque las pruebas son las mismas para ambos, y, en las guías de la NCCN, también teníamos la opción antes para Herceptin, lapatinib, y creo que lo fundamental que se logrará con los anticuerpos y las moléculas pequeñas es que Herceptin por sí solo realmente no tenía actividad como agente único. Así que es excelente que ahora tengamos estas opciones más un ACF para poder pensar en cómo secuenciar el cuidado de estas pacientes.

Dr. Kopetz, ¿qué opina de las nuevas pruebas, ya sean de primera línea o de la posibilidad de secuenciación, sobre el lugar que ocupa el HER2 en el panorama del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico?

Dr. Kopetz:

Creo que es muy bueno tener estas opciones, y ahora este es un espacio, una población que está claramente bien definida. Pensamos en estas poblaciones de forma un poco diferente. Ahora mismo, la mayoría de las terapias dirigidas a HER2 se están realizando en segunda línea o posterior, aunque, como se ha mencionado, hay un estudio aleatorio de primera línea que analizará la función de tucatinib y trastuzumab en primera línea.

Es importante reconocer que las terapias dirigidas arrojan los mejores resultados en pacientes que tienen un tumor con RAS salvaje. Aunque KRAS no se ve con tanta frecuencia en la población con amplificación de HER2, aún se encuentra. No obstante, consideramos que estos pacientes no obtienen tan buenos resultados con las terapias dirigidas. Por el contrario, el ACF, por su mecanismo de acción, es realmente activo, en nuestra opinión, en ambas poblaciones, aunque, repito, los datos clínicos no son aún concluyentes. Incorporo el estado de RAS para tratar de elegir los mejores tratamientos para los pacientes, y realmente, en este momento, la utilización está en la segunda o tercera línea.

Dra. Parikh:

Además, podríamos comentar algo antes de terminar esta sección. Así que creo que la conclusión A es que las pruebas son importantes, y, de la misma manera que hablamos de las pruebas de IMS alto como algo universal, el HER2 debe ser verificado absolutamente en todos los pacientes con enfermedad metastásica.

En fin, ha sido un gran capítulo 3, y ahora vamos a pasar al capítulo 4. En este último capítulo, hablaremos de las consideraciones regionales para las pruebas y el tratamiento de la enfermedad con IMS alto. Sigamos atentos al capítulo 4.

Dra. Parikh:

Bienvenidos otra vez. Después de hablar del futuro del CCR con amplificación de HER2, retomaremos el tema de las consideraciones regionales sobre las pruebas y el tratamiento de la enfermedad con IMS alto.

Dr. Kopetz, usted es obviamente un oncólogo residente en los Estados Unidos, pero agradecería que nos diera su opinión sobre su comprensión y sus impresiones sobre las pruebas de IMS alto fuera de los Estados Unidos, y si existen guías globales que puedan variar o quizás un exceso de pruebas o una insuficiencia de estas, supongo que no existe tal cosa como un exceso de pruebas, pero solo para que podamos pensar en el contexto global de las pruebas de IMS alto fuera de los Estados Unidos.

Dr. Kopetz:

Este es un mensaje clave con el que esperamos concluir este capítulo, y es que las pruebas de IMS deberían realizarse de forma universal. Cuando pensamos en las guías globales, reconocemos que existe una desviación en lo que está disponible, y que los tratamientos y las terapias varían mucho en todo el mundo. Afortunadamente, hay bastante consenso sobre lo que deberíamos hacer en cuanto a las pruebas de biomarcadores. Las guías actuales recomiendan que los pacientes se sometan a las pruebas de IMS. Esto se debe a la asociación con el síndrome hereditario y la detección de este, pero también a la oportunidad, cuando está disponible, de tratar a los pacientes con una terapia de PD-1. Sin embargo, vemos que la aceptación es variable. En parte, esto se debe al acceso a las pruebas y a la concienciación, pero la aceptación es variable a pesar de que existe una recomendación casi universal de realizar la prueba de IMS.

Dra. Parikh:

Dr. Deming, ¿puede hablarnos un poco de las recientes aprobaciones de inmunoterapia fuera de los Estados Unidos?

Dr. Deming:

El pembrolizumab ha recibido la aprobación en la Unión Europea para el cáncer colorrectal metastásico con alto nivel de IMS o que presenta deficiencias en la reparación de errores de emparejamiento. Así pues, como también está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) en los Estados Unidos, esta aprobación es un gran avance para los pacientes. La clave que es asegurarse de que las pruebas se realicen.

Para poder utilizar estas terapias en el ámbito de la primera línea, donde realmente queremos utilizarlas para estos pacientes, tenemos que hacer esas pruebas por adelantado y antes de que se inicie el tratamiento. En el caso del cáncer colorrectal, a menudo es bastante fácil ver a un paciente, recibir el diagnóstico de cáncer de colon metastásico y querer comenzar con FOLFOX o FOLFIRI, pero realmente estamos haciendo un daño a estos pacientes con cánceres de alto IMS al no darles inmunoterapias en el entorno de primera línea. Además, resulta bastante impresionante lo mal que les puede ir a estos pacientes con la quimioterapia estándar. Esto no solo se observa en el entorno metastásico, sino también en el entorno neoadyuvante. Es verdaderamente importante que estos pacientes se sometan a pruebas tempranas y empiecen a recibir terapias en ese entorno de primera línea.

Dra. Parikh:

Todos los puntos son excelentes, y el mensaje que espero que recuerden una y otra vez es que hay que hacer pruebas para la enfermedad con IMS alto. Las pruebas son útiles solamente si se dispone de las terapias que acompañan a la prueba, y la exposición a la inmunoterapia es realmente un cambio decisivo para estos pacientes. Por ello, hay que hacer pruebas para detectar estos biomarcadores, como la enfermedad con IMS alto. Es especialmente satisfactorio conocer la aprobación de la Unión Europea, por lo que esperamos que más pacientes de todo el mundo tengan acceso a los inhibidores de puntos de control para este segmento de pacientes.

Desafortunadamente, ese es todo el tiempo que tenemos hoy, así que quiero agradecer a nuestra audiencia por escuchar, y agradecerle a mis amigos y colegas, Dr. Deming y Dr. Kopetz, por acompañarme y por compartir sus valiosos conocimientos. Un placer hablar hoy con ustedes, como siempre.

Dr. Deming:

Muchas gracias. Fue un gusto.

Dr. Kopetz:

Gracias. El placer es mío.

Presentador:

Esto fue CME en ReachMD. Esta actividad es proporcionada por Prova Education.

Para recibir sus créditos CME gratuitos o descargar esta actividad, visite ReachMD.com/Prova. Gracias por escuchar.