

**Dra. O'Brien:**

Esto es Formación continua en ReachMD. Soy la Dra. Barbara O'Brien, neurooncóloga del MD Anderson Cancer Center de Houston, Texas. Hoy voy a comentar las estrategias de tratamiento para las metástasis cerebrales, centrándome en el cáncer de mama y el cáncer de pulmón no microcítico.

Las metástasis cerebrales son cada vez más frecuentes tanto en el cáncer de mama como en el cáncer de pulmón no microcítico y el tratamiento está evolucionando rápidamente. Hoy me centraré en la toma de decisiones prácticas del día a día, en particular en cómo integramos la terapia sistémica con los enfoques locales.

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes en adultos y afectan hasta al 40 % de los pacientes con cáncer.

El cribado de las metástasis cerebrales es complejo. En el cáncer de mama, las directrices no recomiendan el cribado rutinario de los pacientes asintomáticos, pero este es un tema candente y puede cambiar más adelante. Mantenemos siempre un umbral bajo para el cribado, especialmente en el cáncer de mama HER2 positivo y el cáncer de mama triple negativo, debido al aumento del riesgo para estos pacientes.

En el cáncer de pulmón no microcítico, se recomienda realizar una RM en los casos de enfermedad avanzada y, en la práctica, cualquier síntoma neurológico nuevo debería dar lugar a la realización de pruebas de imagen cerebral, independientemente del momento en que se produzca.

Las directrices siguen favoreciendo en gran medida el tratamiento local, pero el gran cambio radica en el papel cada vez más importante que desempeña el tratamiento sistémico con acción sobre el SNC. Al evaluar a un paciente, primero considero si existe una opción sistémica y, si es así, si es el momento adecuado para utilizar esa opción. Una de las conclusiones que se extraen de las directrices actuales es que, si la enfermedad sistémica se encuentra estable, no es necesario

cambiar el tratamiento sistémico. Podemos optar por tratar el cerebro de forma local. Sin embargo, si la enfermedad está avanzando, conviene considerar la posibilidad de dar prioridad a un tratamiento con acción sobre el SNC, si está disponible.

En cuanto al tratamiento sistémico, aquí es donde las cosas han cambiado realmente de manera drástica para algunos subgrupos de pacientes. En la enfermedad HER2-positiva, el TKI tucatinib, en combinación con trastuzumab y capecitabina, y el trastuzumab deruxtecán —al que me referiré como T-DXd, el conjugado anticuerpo-fármaco— mostraron respuestas intracraneales significativas tanto en las metástasis cerebrales como en la LMD.

También están surgiendo nuevos datos sobre el T-DXd en pacientes con enfermedad con niveles bajos de HER2, lo que amplía las opciones de tratamiento sistémico para las metástasis cerebrales a un grupo mucho más amplio de pacientes con cáncer de mama. Y, de nuevo, en el cáncer de pulmón no microcítico, osimertinib y los inhibidores de ALK tienen una excelente penetración en el SNC y son la primera línea que hay que considerar en pacientes seleccionados.

Hay varios factores que tenemos en cuenta al considerar la modalidad de tratamiento y secuenciar estas modalidades de tratamiento. Entre ellos se encuentran, en primer lugar, la biología del tumor, en particular el subtipo molecular del cáncer del paciente y si se trata de uno que pueda abordarse con un tratamiento dirigido. También tenemos en cuenta el número, el tamaño y la localización de las metástasis cerebrales, si se encuentran en lo que llamamos un área elocuente del cerebro o en un área del cerebro que podría tolerar cierto crecimiento de una metástasis cerebral sin crear síntomas.

Tenemos en cuenta los síntomas y déficits neurológicos, el estado sistémico de la enfermedad, si el paciente tiene cáncer activo sistémicamente o si las cosas son estables; sus antecedentes de tratamiento, si ha sido tratado previamente con

cualquier forma de radiación del SNC o si ha estado expuesto previamente a TKI, CAF o cualquier tratamiento con penetración en el cerebro.

En lo que respecta a la secuencia entre el tratamiento sistémico y el local, nuestra forma de pensar al respecto está evolucionando. Sin embargo, el tratamiento sistémico que actúa sobre el SNC, cuando está disponible y resulta adecuado, puede, en algunos casos, posponer o sustituir al tratamiento local. Y este es un momento en el que el debate multidisciplinar, la alineación multidisciplinar es realmente esencial.

En cuanto al momento de administración del tratamiento sistémico y la radiación, tendemos a evitar el tratamiento concomitante porque, teóricamente, esto puede aumentar el riesgo de necrosis sintomática por radiación. De nuevo, algo que justifica el debate multidisciplinar.

Así que, por fin, el tratamiento de las metástasis cerebrales está avanzando. Cada vez hay más opciones sistémicas dirigidas que han supuesto un gran avance en el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales. El cribado tiene matices. De nuevo, los tratamientos sistémicos cambian el paradigma. Las opciones de secuenciación están evolucionando, y la atención multidisciplinar es fundamental.

Espero que esta breve charla les ayude a mantenerse a la vanguardia en su práctica diaria. Gracias por su atención.

---

**Dra. O'Brien:**

Esto es Formación continua en ReachMD, y soy la Dra. Barbara O'Brien, neurooncóloga en el MD Anderson Cancer Center de Houston, Texas.

**Dra. Harbeck:**

Hola, soy la Dra. Nadia Harbeck. Soy la directora del Centro de Mama del Hospital Universitario de la LMU en Múnich, Alemania.

Comencemos el debate con un caso. Tenemos a una mujer de 34 años con cáncer de mama HER2 positivo y receptor hormonal negativo en el lado izquierdo. Desde el punto de vista clínico, se trataba de un tumor cT2, de unos 3 cm, con afectación de los ganglios linfáticos. Descubrimos que tenía múltiples metástasis hepáticas pequeñas y varias metástasis cerebrales, pero pequeñas y asintomáticas. Empezamos con T-DXd más P, y tuvimos que garantizar el reembolso por parte del seguro médico basándonos en el DB-09 y en la autorización de la FDA, pero consideramos que se trataba de una situación de tal riesgo que queríamos ofrecerle el mejor tratamiento de primera línea posible.

Entonces, Dra. O'Brien, ¿cómo abordaría este caso?

**Dra. O'Brien:**

Bueno, se trata de una mujer joven con lo que parece un estado funcional excelente. No ha recibido tratamiento previo. Presenta metástasis cerebrales muy pequeñas y asintomáticas, y estamos tratando la enfermedad tanto a nivel sistémico como en el SNC. Por lo tanto, en este caso, yo también me inclinaría por un tratamiento sistémico, concretamente con trastuzumab deruxtecán —que actúa sobre el SNC— más pertuzumab, en lugar de un tratamiento local como la radioterapia y, desde luego, en lugar de recomendar una intervención quirúrgica seguida de radioterapia.

Y me alegra mucho que ahora dispongamos de esta opción gracias al ensayo DESTINY-9, respaldada por el DESTINY-12 y los datos de los que disponemos sobre las metástasis cerebrales en concreto.

**Dra. Harbeck:**

Sí, estoy totalmente de acuerdo. Creo que lo que pensamos cuando vimos a esta paciente era que necesitaba tratamiento sistémico. Las metástasis cerebrales eran pequeñas y asintomáticas, por lo que consideré que el tratamiento con T-DXd más P era la mejor opción posible.

Y creo que, si se analizan los datos del estudio DB09, es evidente que no presentábamos metástasis cerebrales activas, pero sí metástasis cerebrales estables, en torno al 6 %, y estas pacientes se beneficiaron realmente del tratamiento. Y la SSP, si no recuerdo mal, tampoco dependía de la presencia de metástasis cerebrales.

Y, por supuesto, también tenemos el ensayo DB12, al que tengo un especial cariño. Tengo un conflicto aquí. Yo era uno de los coinvestigadores. Pero me pareció que observamos una actividad excelente del T-DXd en las metástasis cerebrales activas, con tasas de respuesta objetiva de entre el 70 % y el 80 %, independientemente de si dichas metástasis cerebrales eran activas o estables. Y si se observa la curva del estudio DB12 en la que se compara la supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales y los que no las padecen, aunque no se tratara de un ensayo aleatorizado, ambos grupos presentaron una supervivencia global al año del 90 %. Y pensé que estos datos eran realmente alentadores para los pacientes, pero también para nosotros como médicos.

Los otros datos que tenemos son los de tucatinib. Es un fármaco activo, y es activo en las metástasis cerebrales estables. Sin embargo, habría sido una situación en una línea de tratamiento posterior, ya que el ensayo HER2CLIMB se llevó a cabo después de que los pacientes hubieran recibido tratamiento con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1. Y la combinación de tucatinib, trastuzumab y capecitabina resulta, de hecho, bastante eficaz, independientemente de la presencia de metástasis cerebrales. Sin embargo, también en los pacientes con metástasis cerebrales activas se observó una prolongación significativa de la mediana de la supervivencia global.

Se trata, pues, de una combinación eficaz, pero en el caso de esta paciente, consideré que no era adecuada, ya que se trata de un tratamiento de línea posterior. Y en nuestras directrices actuales de la ESMO, tenemos T-DXd como opción de primera línea. Entonces, ¿estarían de acuerdo con eso?

**Dra. O'Brien:**

Sí, sin duda. Y creo que es muy probable que en algún momento esta paciente también reciba tucatinib. Y creo que, teniendo en cuenta los datos de los que disponemos, pero también el hecho de que el trastuzumab deruxtecán haya pasado a la primera línea de tratamiento, esto tiene todo el sentido del mundo.

Lo que quiero decir es que me hago eco de lo dicho: es fantástico disponer de ambas opciones para nuestros pacientes y poder constatar estos beneficios. Y siempre supone un rayo de esperanza cuando observamos metástasis cerebrales o incluso metástasis leptomenígeas en pacientes que presentan cierta expresión de HER2 y podemos recurrir a estos fármacos.

**Dra. Harbeck:**

Sí. Quiero decir, es interesante que mencione la enfermedad leptomenígea. Disponemos de menos datos sobre nuestros fármacos, pero creo que hay indicios, tanto para el T-DXd como para el tucatinib, de que también podrían ser activos. Pero creo que la mayoría de nuestros pacientes acuden, evidentemente, sin síntomas, ya que realizamos un mejor cribado, o bien con metástasis cerebrales sintomáticas.

Por tanto, si la paciente hubiera tenido metástasis cerebrales sintomáticas, ¿habría hecho algo diferente en el contexto del tratamiento de primera línea?

**Dra. O'Brien:**

Sí, es una gran pregunta. Por lo tanto, si los síntomas hubieran sido leves, probablemente no habría actuado de forma muy diferente; tal vez le habría recetado una dosis baja de esteroides para ver si lográbamos aliviar algo los síntomas, y a continuación habría seguido adelante con el plan de T-DXd.

Pero si presentaran más síntomas, fueran de mayor tamaño o se encontraran en una zona cerebral elocuente, entonces me inclinaría por un tratamiento local, ya

sea con radioterapia o con cirugía seguida de radioterapia, ya que disponemos de más datos que respaldan ese enfoque, sobre todo si lo que se busca es controlar la enfermedad.

**Dra. Harbeck:**

Sí. Quiero decir, ¿qué pasa si la paciente hubiera tenido progresión aislada en el SNC?

**Dra. O'Brien:**

Sí, estas son las preguntas, ¿no? Quiero decir, creo que la forma más sencilla sería tratarlo solo con terapia local. Pero, por otra parte, creo que esto también nos remite a la cuestión más amplia del control a distancia en el SNC y, en última instancia, de la prevención, sobre la que aún estamos aprendiendo. Pero creo que se trata de aspectos importantes a considerar.

Creo que la cuestión más sencilla es si, en el caso de que un paciente que recibe T-DXd y presenta control sistémico desarrolle una, dos o varias metástasis cerebrales, en lugar de cambiar de T-DXd a otro tratamiento sistémico, se debe continuar para mantener dicho control sistémico. Y si, además, se debe aplicar un tratamiento local mediante RCE a esas metástasis cerebrales.

**Dra. Harbeck:**

Eso me lleva a otra cuestión más. Si decidiéramos optar por la radiocirugía estereotáxica, en ocasiones se produce radionecrosis, que resulta muy difícil de distinguir de la oligoprogresión o de estas metástasis irradiadas. ¿Puede contarnos un poco sobre esto y cómo lo abordaría?

**Dra. O'Brien:**

Sí, bueno, este es un escenario muy habitual. Esto pasa constantemente, no solo en cuanto a qué hacer con la necrosis por radiación, sino también, cuando analizamos las imágenes diagnósticas, ¿qué es lo que estamos viendo? ¿Se trata de

una progresión tumoral real o de necrosis por radiación? Pero el contexto nos da pistas.

Una de ellas es que, por lo general, la necrosis por radiación se observa a los 6 o 12 meses, o incluso más tiempo, tras el tratamiento. Sin embargo, en ocasiones tenemos que recurrir a técnicas de diagnóstico por imagen avanzadas para intentar aclarar la situación o, simplemente, esperar un tiempo para ver cómo evoluciona el cuadro en las pruebas de imagen. Pero no es un problema poco habitual. Entonces, hasta un 25 % de los pacientes que han recibido RCE pueden desarrollar necrosis por radiación, y es más frecuente en lesiones de mayor tamaño, y sin duda en aquellas que han sido tratadas más de una vez.

Y en términos de prevención, es una buena pregunta. Lo que quiero decir es que, sin duda, hay un aspecto relacionado con las técnicas de radioterapia y con la optimización de dichas técnicas. El momento de administración de algunos de estos tratamientos sistémicos en relación con la administración de la radiación también puede tener su importancia. Y, en cuanto al tratamiento, si un paciente no tiene síntomas, normalmente solo lo monitorizamos. Normalmente, solo monitorizamos esas imágenes diagnósticas para ver cómo evolucionan las cosas.

Pero si es sintomática, normalmente empezaremos con un ciclo corto de corticoides. Y luego, si el paciente no tolera los esteroides o, desde luego, si estos no surten efecto, podemos plantearnos el uso del inhibidor del VEGF bevacizumab, que puede dar lugar a respuestas muy satisfactorias, incluso en lo que respecta a los síntomas, o bien la cirugía o una técnica de ablación con láser denominada LITT.

**Dra. Harbeck:**

Sí, gracias. Creo que este es el ejemplo perfecto de que siempre debemos comunicarnos en estos entornos multidisciplinares, ya que hay muchos aspectos que tener en cuenta en el caso de los pacientes con metástasis cerebrales, sobre todo ahora que también contamos con estas terapias sistémicas tan potentes.

**Dra. O'Brien:**

Estoy de acuerdo. Bueno, se nos ha acabado el tiempo por hoy. Gracias por su atención. Esperamos que esta revisión del caso les haya resultado útil.

---

**Dra. O'Brien:**

Esto es Formación continua en ReachMD, y soy la Dra. Barbara O'Brien, neurooncóloga en el MD Anderson Cancer Center de Houston, Texas, en Estados Unidos.

**Dra. Harbeck:**

Hola, soy la Dra. Nadia Harbeck. Soy la directora del Centro de Mama del Hospital Universitario de la LMU en Múnich, Alemania.

Comencemos el debate con un caso. Tenemos una mujer de 42 años. Su diagnóstico inicial se realizó en octubre de 2021: cáncer de mama lobulillar en fase temprana, con receptores hormonales positivos, HER2 bajo (1+), y grado 3. Se sometió a cirugía conservadora de la mama; el tumor resultó ser un T2N1, con 2 de 3 ganglios centinela y una puntuación de recurrencia de alto riesgo. Así que le administramos 6 ciclos de quimioterapia TC, radioterapia en la mama derecha y en los ganglios linfáticos regionales, GnRH más AI y abemaciclib adyuvante hasta junio de 2024.

Aproximadamente 1,5 años más tarde, volvió. Presentaba cefaleas intermitentes. La estadificación reveló múltiples metástasis hepáticas, niveles elevados de transaminasas y de bilirrubina, metástasis óseas diseminadas y 2 pequeñas lesiones intracraneales de 3 y 4 mm. La biopsia hepática reveló cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 2+ y un resultado de FISH no amplificado.

Por lo tanto, consideramos que se trataba de una crisis aguda y que no había tiempo para seguir la vía de tratamiento dirigido basado en el sistema endocrino,

por lo que, basándonos en los datos del estudio DB06, decidimos que debía comenzar con T-DXd como tratamiento de primera línea y administrarle bisfosfonatos. La reestadificación inicial, realizada al cabo de tres meses, reveló una buena remisión sistémica. Las transaminasas hepáticas descendieron, las lesiones del SNC ya no eran visibles y no refirió más dolores de cabeza.

Entonces, Dra. O'Brien, ¿cómo abordaría este caso? ¿Cree que hicimos lo correcto?

**Dra. O'Brien:**

Pues sí, estoy totalmente de acuerdo con ese enfoque. Creo que esto pone de relieve algunos aspectos importantes a la hora de atender a pacientes con una enfermedad con receptores hormonales positivos y lo que denominamos "HER2-bajo". Tuvo lo que parece ser un periodo relativamente breve antes de que la enfermedad entrara en una fase progresiva, y presenta una grave afectación hepática y, por supuesto, metástasis del SNC.

Y, aunque en realidad no disponemos de pruebas directas sólidas y de alto nivel que respalden este enfoque concreto en las metástasis cerebrales, si extrapolamos lo que sabemos del estudio DESTINY-12 y los beneficios del T-DXd en las metástasis cerebrales, junto con lo que sabemos del estudio DESTINY-6 para pacientes con enfermedad con niveles bajos de HER2, creo que esto tiene todo el sentido del mundo. Y, de hecho, podemos observar que, gracias a este seguimiento a intervalos tan cortos, la paciente ha experimentado lo que parece ser la resolución de esas dos metástasis pequeñas y asintomáticas, lo que nos da una mayor confianza de que vamos por buen camino.

Dra. Harbeck, ¿puede revisar algunos de los datos clínicos recientes que demuestran la actividad intracraneal de los CAF en el cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2-bajo?

**Dra. Harbeck:**

Bueno, sin duda, a diferencia de lo que ocurre en el contexto del cáncer de mama

HER2-positivo, la evidencia en el ámbito del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2-bajo es limitada en lo que respecta a la actividad de estos CAF, no porque yo piense que no funcionan, sino porque los estudios no se diseñaron con ese objetivo.

Tenemos 3 CAF registrados y aprobados en el ámbito del cáncer de mama tipo luminal. Sería trastuzumab deruxtecán, según los datos de DB06, ya que tratamos a nuestros pacientes en el contexto de primera línea, pero también DB04 mostró una actividad sustancial en el marco de segunda línea. A continuación, tenemos el datopotamab deruxtecán, que está autorizado para el tratamiento de segunda línea y posteriores según los resultados del estudio TROPION-Breast01. Y tenemos sacituzumab govitecán basado en el estudio TROPiCS-02, también en el contexto de segunda línea.

Disponemos de los análisis por subgrupos de los ensayos, pero creo que, en el caso de T-DXd, la mejor evidencia de la que disponemos procede del contexto HER2-positivo, el DB12. Y creo que no hay motivo para creer que no funcionaría igual en el ámbito HER2-bajo. Así que podemos hablar de esto más tarde.

En el caso del datopotamab deruxtecán, hay algunos datos interesantes del ensayo TUXEDO-2 en metástasis cerebrales activas triple negativas, con una tasa de respuesta de aproximadamente el 37 %, pero solo hay unos pocos pacientes, por lo que no es una evidencia muy sólida, aunque muestra cierta actividad; pero, obviamente, estos datos tampoco son tan buenos como los de T-DXd en general.

Y después, el sacituzumab, hay un análisis de subgrupos del estudio TROPiCS-02, pero el conjunto principal de evidencia también sería del entorno triple negativo del ensayo ASCENT, donde que contamos con unos 12 pacientes con metástasis cerebrales, y presentan una SSP más prolongada, aunque en general es muy breve; sin embargo, la supervivencia global es similar. Por tanto, en resumen, parece que la eficacia intracraneal del sacituzumab govitecán es limitada en comparación con su actividad sistémica.

Pero creo que, en el caso del T-DXd, se puede recurrir al amplio conjunto de datos disponibles en el ámbito del cáncer HER2-positivo, y esa es también la razón por la que elegimos este tratamiento para nuestra paciente.

Dra. O'Brien, ¿está de acuerdo con eso? ¿O piensa de forma diferente sobre estos CAF en la enfermedad con receptores hormonales positivos y HER2-bajo?

**Dra. O'Brien:**

Sí, completamente de acuerdo. Creo que los datos más convincentes son los del T-DXd. Lamentablemente, a pesar de tener un estudio sobre la ventana de oportunidad que demuestra que el sacituzumab puede llegar a las metástasis cerebrales, los resultados en la práctica clínica han sido dispares. Y, por supuesto, tal y como ha mencionado en relación con el ensayo ASCENT, la verdad es que no observamos nada especialmente convincente en él.

Pero creo que esto abre la puerta a una mayor exploración de los CAF en metástasis cerebrales. Y hubo un momento en el que realmente no esperábamos que los conjugados anticuerpo-fármaco, debido a su tamaño, tuvieran mucho beneficio en el SNC, pero resulta que lo estamos viendo. Y creo que otro ejemplo de esto es el patritumab deruxtecán, que recientemente está mostrando cierta actividad temprana pero interesante en las metástasis en el SNC, incluida la LMD.

**Dra. Harbeck:**

Sí, creo que tiene toda la razón. Creo que ahora tenemos más confianza en que estas moléculas de mayor tamaño podrían ser eficaces contra las metástasis cerebrales, y considero que es un paso adelante que, en la actualidad, incluyamos en estos ensayos al menos a pacientes con metástasis cerebrales estables, lo que, en mi opinión, nos ayuda a obtener datos que lo respalden.

Pero analicemos un poco más este caso, Dra. O'Brien: si la paciente hubiera presentado una enfermedad con niveles ultrabajos de HER2, ¿habría cambiado este

enfoque terapéutico? ¿Quizás optar más por un tratamiento local? ¿O cree usted que el T-DXd también es eficaz en casos de enfermedad ultrabaja en el cerebro?

**Dra. O'Brien:**

Es una gran pregunta. En el caso de estos pacientes con enfermedad con niveles ultrabajos de HER2, solo observamos esta tinción de la membrana; creo que, a juzgar por algunos de los datos de los que disponemos —aunque, repito, no se trata de evidencia directa de alto nivel—, sí que hay datos que permiten deducir que estos pacientes podrían, de hecho, obtener algún beneficio.

Dra. Harbeck, tengo curiosidad: ¿cuál sería su enfoque para HER2 ultrabajo?

**Dra. Harbeck:**

No, estoy totalmente de acuerdo. Ya se trate de una enfermedad del SNC o de una enfermedad sistémica, yo no haría nada diferente, y además creo firmemente que, en el caso de la enfermedad sistémica, deberíamos tratar los casos de expresión ultrabaja del mismo modo que tratamos los de expresión baja de HER2.

Dra. O'Brien, si esa paciente se hubiera sometido previamente a radiocirugía estereotáxica, ¿hay algo que deberíamos hacer de forma diferente?

**Dra. O'Brien:**

Creo que depende de si se trataron las mismas lesiones con RCE o si ahora se encuentran en una localización diferente. Creo que, si la paciente ya se ha sometido a RCE, esto nos indica que está desarrollando nuevas metástasis cerebrales; por lo tanto, podría plantearme la velocidad a la que se desarrollan estas metástasis cerebrales, y esto podría, en mi opinión, constituir un argumento más convincente a favor del uso de un fármaco sistémico.

**Dra. Harbeck:**

Sí, estoy totalmente de acuerdo. Creo que el T-DXd también es una muy buena opción para esos pacientes. Puede volver y someterse a una radiocirugía

estereotáctica tras otra. En realidad, no hay ningún límite, ¿verdad? Si las lesiones son pequeñas y se pueden tratar con precisión, también se puede volver a intervenir.

**Dra. O'Brien:**

Cuando pienso en esta conversación que estamos manteniendo, hace solo unos años no habríamos podido hablar sobre la secuencia de las terapias sistémicas con las terapias locales, y creo que eso es algo maravilloso. Es realmente agradable poder sentarse en una sala con un paciente y tener esa charla.

Bueno, esto ha sido todo por hoy, y esperamos que este debate les resulte útil en su práctica profesional. Muchas gracias por su atención.

**Dr. Levy:**

Esto es Formación continua de ReachMD, y soy el Dr. Benjamin Levy.

**Dr. Khandekar:**

Soy el Dr. Melin Khandekar.

**Dr. Levy:**

Melin, es un placer tenerle hoy aquí. Así que empecemos con un caso. Un paciente varón de 64 años que inicialmente presenta tos y dificultad para respirar y que, por desgracia, en el estudio, se le detecta adenocarcinoma pulmonar avanzado. El paciente es exfumador.

Se realiza la biopsia y no revela ninguna alteración genómica, pero, lo que es más importante, revela sobreexpresión de HER2 3+. A este paciente, que no presenta ninguna alteración susceptible de ser diana terapéutica, se trata inicialmente con quimioterapia e inmunoterapia. El PD-L1, digamos que es del 10 %. En el momento del diagnóstico, antes de la quimioinmunoterapia, el paciente presentaba algunas metástasis cerebrales asintomáticas. Así pues, el paciente recibe quimioinmunoterapia, pero, lamentablemente, la enfermedad progresa por debajo

del cuello y en el tórax; además, ahora estas metástasis cerebrales están más activas y también se observa cierta progresión en el SNC.

En resumen, estos son los enfoques generales. Melin, ¿cómo abordaría a un paciente como este? ¿Cuál sería su enfoque ante un paciente con progresión del SNC que se encuentra aquí en tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia iniciales?

**Dr. Khandekar:**

Muchas gracias, Ben. Creo que, por desgracia, esta es una situación frecuente que vemos en el cáncer de pulmón, y depende de muchos factores diferentes. Diría que la primera pregunta es: ¿el paciente está empezando a presentar síntomas por estas lesiones? Porque eso influye de manera decisiva en el debate sobre si debemos seguir con un enfoque terapéutico sistémico o con uno local. Ha sido maravilloso comprobar, desde una perspectiva local, que existen opciones terapéuticas sistémicas realmente buenas, y creo que, en el caso de las personas con metástasis cerebrales pequeñas asintomáticas, es una excelente opción comenzar con la quimioinmunoterapia como tratamiento de primera línea.

Si el paciente empieza a presentar síntomas, consideramos la posibilidad de aplicar un tratamiento local, ya sea radioterapia o, en algunos casos, cirugía, dependiendo del grado de efecto de masa, el tamaño del tumor y el número de focos.

Y luego, el otro factor importante es cuál es la evolución de su enfermedad extracraneal. Por lo tanto, si hay una rápida progresión extracraneal, también debemos priorizarlo. Y, en realidad, se trata de un debate entre los oncólogos médicos y los terapeutas locales, los neurocirujanos o los oncólogos radioterapeutas, sobre cómo combinar estos tratamientos y cuál es la probabilidad de respuesta que podríamos observar con la terapia sistémica.

**Dr. Levy:**

Sí, eso es estupendo. Creo que la interrelación y la colaboración van a ser

realmente importantes cuando empezamos a abordar cómo tratar a estos pacientes con progresión del SNC.

**Dr. Khandekar:**

Sí, creo que ese es realmente uno de los mensajes principales que esperamos que la gente pueda llevarse, y es que el manejo de las metástasis cerebrales es realmente un esfuerzo en equipo. Y eso incluye la oncología médica, la oncología radioterápica, la neurocirugía y la neurooncología. A menudo solicitamos la opinión de nuestro equipo de neuropsicología sobre las posibles repercusiones de nuestros tratamientos locales en la función neurológica y la calidad de vida, ya que, en última instancia, todos estos aspectos pueden verse afectados por el tratamiento del cerebro. Y eso se reduce a la localización de la metástasis, el tamaño, la cantidad de edema, la necesidad de esteroides, y estas son decisiones que es mejor tomar en grupo porque hay interacciones entre todas las opciones que tenemos.

**Dr. Levy:**

Sí, y creo que también debemos recordar que este paciente tenía sobreexpresión de HER2 3+, y la pregunta es: ¿cómo entra en juego el trastuzumab deruxtecan? Y, como ha mencionado, se trata de una conversación entre la oncología médica y la oncología radioterápica. Actualmente se dispone de datos sólidos sobre el uso de trastuzumab deruxtecan tras quimioinmunoterapia en pacientes con HER2 3+. Y esto es algo que hay que tener en cuenta.

Disponemos de datos del estudio DESTINY-Lung01, así como del estudio DESTINY-Lung03 y del estudio DESTINY-PanTumor, que muestran que la conclusión fundamental es que los pacientes con tumores que sobreexpresan HER2 en grado 3+ presentan tasas de respuesta superiores al 50 % en el sistema subcraniano tras el tratamiento sistémico, y también estamos observando respuestas en el cerebro en estos pacientes. Por eso creo que es realmente importante que este fármaco [trastuzumab deruxtecan] sea eficaz y, además, penetre en el SNC. Necesitamos más datos al respecto, pero esto nos lleva al debate sobre si debemos recurrir a la

radioterapia. ¿Utilizamos el trastuzumab deruxtecán? ¿Cómo podemos poner todo esto en práctica?

Melin, si este paciente se hubiera sometido previamente a radiocirugía estereotáxica, o si, por ejemplo, en el momento del diagnóstico presentara varias metástasis cerebrales, la decisión habría sido aplicar primero la RCE a dichas metástasis cerebrales; ahora bien, dado que tras la quimioterapia intratumoral se ha producido una progresión en el SNC, ¿cómo cambia esto su valoración?

**Dr. Khandekar:**

Sí, es algo en lo que ciertamente pensaríamos, y depende realmente de la naturaleza de la progresión del SNC. Entonces, si se produce una progresión local y estamos convencidos —y esto suele suscitar dudas—: ¿lo que estamos observando a nivel local es un efecto del tratamiento o una radionecrosis? ¿Es una verdadera progresión de la enfermedad? ¿Hay múltiples lesiones nuevas? Si ya se ha sometido a radiocirugía, tiendo a pensar que no tiene sentido realizar más radiocirugía, y tenemos que pensar en enfoques alternativos frente a las nuevas lesiones.

**Dr. Levy:**

¿Con qué frecuencia recurre a la radioterapia de cerebro completo en lugar de esforzarse realmente por aplicar otras estrategias para evitarla? ¿Con qué frecuencia ocurre esto en su consulta?

**Dr. Khandekar:**

Es una gran pregunta, y diré que esto ha ido cambiando durante la última década o más.

Recientemente se publicó en la revista *JAMA* un ensayo clínico del Dr. Ayal Aizer, del Instituto Oncológico Dana-Farber y del Hospital Brigham and Women's, en el que se estudió a pacientes con hasta 20 metástasis cerebrales, asignándolos aleatoriamente a un tratamiento de radioterapia de cerebro completo que evitaba el hipocampo o a radiocirugía. Los resultados demostraron que la elección de la

radiocirugía, al evitar la radioterapia de cerebro completo, no reducía la supervivencia y, además, se observó una mejora significativa en diversos indicadores de calidad de vida.

Debo decir que eso ha justificado el hecho de alejarnos lo más posible del enfoque del cerebro completo. Creo que todavía hay pacientes en los que sí consideramos la radioterapia de todo el cerebro, cuando hay muchas metástasis. He tratado a personas con 40, 50, 60, 70 metástasis cerebrales.

**Dr. Levy:**

Sí, compartimos en cierto modo su recorrido. Creo que nuestros oncólogos radioterápicos comparten, desde luego, esa evitación si es posible. No es que pueda evitarse todo el tiempo, pero se trata de intentar de verdad aplicar otras estrategias para evitarlo.

Esto también está cobrando un papel protagonista en la oncología médica, ya que sabemos que, en el caso de algunas de las mutaciones que estamos descubriendo en el cáncer de pulmón, si administramos terapias dirigidas, la penetración en el SNC es tan precisa que realmente podemos intentar evitar este problema.

Podríamos complicar un poco este asunto. Aquí hay muchas preguntas para la oncología médica. Si este paciente tuviera una mutación HER2, ¿qué haríamos? Desde luego, eso cambia mucho las cosas para nosotros. Para un paciente que presenta progresión del SNC con posible quimioinmunoterapia o incluso trastuzumab deruxtecán, esto sería una oportunidad para algunos de estos nuevos inhibidores de la tirosina quinasa que se han aprobado en este ámbito. Y, sin duda, las tasas de respuesta del SNC son del 40 %, el 50 % y el 60 %, por lo que esto podría evitar la necesidad de recurrir a tratamientos con radioterapia. Por lo tanto, está claro que una mutación en el gen HER2 es algo distinto a una sobreexpresión de HER2.

Y, luego, algunas cuestiones en caso de que este paciente presentara una amplificación de HER2; es solo una pequeña reflexión para el oncólogo médico presente, ya que no estoy seguro de que sepamos realmente cómo tratar el cáncer de pulmón con amplificación de HER2. Desde luego, sabemos que, con una sobreexpresión de HER2 3+, el trastuzumab deruxtecán es una opción. Tiene una posible penetración en el SNC. Sabemos que, en el cáncer de pulmón con mutación de HER2, el trastuzumab deruxtecán es sin duda una opción, pero hay otros ITK que también entran en juego y pueden ofrecer una mejora significativa, así como penetración en el SNC.

Un momento muy emocionante. Melin, ¿algún comentario final sobre este caso?

**Dr. Khandekar:**

Creo que ha dado en el clavo cuando dice que ahora estamos en una nueva era en la que podemos utilizar el tratamiento sistémico para tratar la enfermedad microscópica y de pequeño tamaño en el cerebro de forma muy eficaz, y eso realmente nos ha permitido mitigar algunas de las toxicidades que veíamos con grandes campos de radiación. Así que, de nuevo, destaca el enfoque colaborativo, creo, y ahí es donde es tan importante tener un debate multidisciplinar sobre estos pacientes para intentar optimizar, para ese paciente en particular, tanto el control de la enfermedad como los resultados en cuanto a calidad de vida.

**Dr. Levy:**

Ha sido un buen resumen. Con eso, se nos acaba el tiempo. Esperamos que esta discusión del caso le haya resultado útil y muchas gracias por su atención.

---

**Dr. Levy:**

Esto es Formación continua de ReachMD, y soy el Dr. Benjamin Levy.

**Dr. Khandekar:**

Soy el Dr. Melin Khandekar.

**Dr. Levy:**

Melin, es un placer tenerle hoy aquí. Melin, empecemos con un caso para poner en contexto nuestra conversación. Se trata de una persona de 64 años que nunca ha fumado y que acude a su médico de atención primaria con tos y una pérdida de peso involuntaria de unos 4,5 kg. Por desgracia, el estudio revela una masa en el lóbulo superior derecho, así como metástasis óseas y hepáticas. La resonancia magnética cerebral es negativa. Se realiza una biopsia y esta revela una mutación sensibilizadora al EGFR, por lo que, basándose en este resultado, se decide iniciar un tratamiento con osimertinib más quimioterapia, siguiendo el régimen del ensayo FLAURA2.

La paciente responde bastante bien a este régimen, pero por desgracia presenta progresión no solo en los pulmones y el hígado, sino que también desarrolla nuevas metástasis cerebrales.

Así que, Melin, se trata de un escenario muy habitual. ¿Cómo aborda este caso? Y hablaremos de que la siguiente línea de tratamiento aquí podría ser el datopotamab deruxtecán, que es para lo que está aprobado. Pero tiene a esa paciente en su consulta que ha tenido progresión intracraneal, sin metástasis cerebrales al principio. ¿Cómo aborda esta toma de decisiones con su paciente?

**Dr. Khandekar:**

Gracias, Ben. Creo que esta es una pregunta que, por desgracia, surge mucho, y siempre intentamos pensar en cómo maximizar los beneficios generales de nuestros tratamientos y minimizar el daño. ¿Y necesitamos añadir múltiples tratamientos, o podemos elegir un tratamiento que tenga actividad en ambas áreas? Y creo que, en parte, esto depende de los síntomas que presente el paciente.

Así que se trata de un escenario en el que consultamos con el equipo de oncología médica, con nuestros neurólogos y neurocirujanos, y elaboramos un plan conjunto.

Pero quizá, Ben, podría revisar los datos clínicos de la actividad de los conjugados anticuerpo-fármaco en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutación del EGFR; eso nos proporcionaría una referencia básica de los datos que necesitamos desde el punto de vista de la terapia local para fundamentar nuestras decisiones.

**Dr. Levy:**

Y, en primera línea en lo que respecta a los CAF en el cáncer de pulmón con mutación del EGFR, está el datopotamab deruxtecán. Se trata de un CAF TROP2 que se ha estudiado ampliamente en el cáncer de pulmón y que realmente ha dado resultados en el ámbito del EGFR. Y los datos de los que disponemos sobre el datopotamab deruxtecán en el ámbito del cáncer de pulmón con EGFR proceden de un análisis combinado de los estudios denominados TL05 y TL01.

La conclusión es que aquí se agruparon los pacientes de dos estudios distintos, todos ellos positivos para el EGFR, que habían recibido datopotamab deruxtecán en monoterapia, y se evaluó a unos 117 pacientes. Y en el análisis combinado, las tasas de respuesta de Dato-DXd en monoterapia en pacientes positivos para EGFR que habían tenido progresión de la enfermedad con un TKI y quimioterapia fueron superiores al 40 %. La SSP fue de unos 6 meses y la SG fue superior a un año; fue de 15 meses. Y, por lo tanto, debido a estos datos del análisis combinado, el datopotamab deruxtecán está aprobado para pacientes que presentan mutaciones sensibilizadoras del EGFR y que han tenido progresión de la enfermedad con un TKI de tercera generación y quimioterapia.

Hay un nuevo fármaco en el mercado, un CAF emergente llamado sacituzumab tirumotecán. Se trata de otro CAF TROP2 que se está estudiando en el ámbito del EGFR. Y, en realidad, hay que mencionar 2 estudios. Uno es el estudio OptiTROP-Lung03, que estaba estudiando este compuesto frente a docetaxel en tercera línea para pacientes con adenocarcinoma pulmonar avanzado con mutación del EGFR, y que mostró mejoras en la SSP y tendencias hacia la SG.

Y luego, más recientemente, el estudio OptiTROP-Lung04, que evalúa sac-TMT frente a quimioterapia en segunda línea para pacientes positivos para EGFR que tienen progresión de la enfermedad con un TKI de tercera generación. Y, una vez más, aquí vemos tendencias muy interesantes: mejoras en la SSP, y estamos viendo mejoras o tendencias en la SG. Este fármaco ha recibido una revisión prioritaria por parte de la FDA, por lo que habrá que ver cómo se integra el sac-TMT y cómo se aprovecha en comparación con el uso que hacemos del datopotamab deruxtecán. Así que aquí hay mucho que analizar.

Pero, sin duda, tal y como ha mencionado, Melin, tenemos que hablar entre nosotros sobre cómo abordaría usted esto, en lugar de limitarnos a informarle de que estos agentes podrían penetrar en el SNC, y profundizar realmente en el tema.

**Dr. Khandekar:**

Sí, creo que es un punto muy acertado. Además, nos ha entusiasmado mucho observar que, en muchos CAF, se están produciendo respuestas intracraneales, aunque hay que señalar que necesitamos datos para saber un poco más sobre quiénes son los pacientes con mayores probabilidades de responder.

Si podemos minimizar la toxicidad utilizando solo un tratamiento que necesiten para ambos lugares [intracraneal y extracraneal], esa es la mejor opción. Pero también estamos listos para intervenir con radiación según sea necesario.

**Dr. Levy:**

Sí, retrocedamos y volvamos al caso y a otra conversación entre oncología médica y oncología radioterápica. Si esta paciente tuviera metástasis cerebrales al inicio — ahora, recuerde que en el caso que presenté no había metástasis cerebrales al inicio—, pero imaginemos que fuera una paciente EGFR positivo con metástasis cerebrales al inicio. ¿Existen aún posibilidades de aplicar radioterapia como tratamiento inicial en estos pacientes con EGFR positivo? ¿Sigue habiendo situaciones en las que lo haría?

**Dr. Khandekar:**

Es una gran pregunta. Y, tal y como usted ha señalado, este es un ejemplo paradigmático de cómo se ha producido un cambio radical en el tratamiento de estos pacientes en lo que respecta a la toxicidad, hasta el punto de que nos sentimos muy seguros al iniciar el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) dirigidos contra el EGFR, por ejemplo. Disponemos de muchos datos.

Creo que la cuestión es que muchas de estas personas seguirán necesitando radiación en algún momento. ¿Cuál es el momento óptimo para intervenir con radioterapia?

Dr. Levy, ¿qué haría si esta paciente hubiera recibido amivantamab lazertinib como tratamiento de primera línea?

**Dr. Levy**

Creo que, si la paciente hubiera recibido este régimen de amivantamab y lazertinib del estudio MARIPOSA, es evidente que probablemente preferiríamos administrar primero la quimioterapia. Y en ese caso, si hubiera progresión del SNC al mismo tiempo, sin duda me apoyaría en mi oncólogo radioterápico porque la quimioterapia, como sabemos, Melin, no penetra muy bien en el cerebro, y por lo tanto sería una oportunidad en la que querría trabajar con el oncólogo radioterápico.

Retrocedamos. ¿Y si esta paciente se hubiera sometido previamente a una radiocirugía estereotáxica? Esto es algo que se plantea muy a menudo; usted lo ha mencionado antes en relación con los CAF. ¿Qué necesita saber sobre el riesgo de necrosis por radiación?

**Dr. Khandekar:**

Es una pregunta difícil y la vemos en los pacientes porque las personas están mejorando con los tratamientos sistémicos y viven más tiempo. Pero lo que sabemos sobre la necrosis por radiación es que este es un efecto tardío que

podemos ver después de la radiocirugía cerebral. Hay informes de que aumenta en las personas que reciben CAF, aunque no está claro si este es un efecto de clase en todos los CAF. ¿Depende del objetivo o de la carga que se administre?

Diría que la otra gran área de interés es: ¿cómo lo diagnosticamos? Porque a menudo esta es una pregunta que surge. ¿Es progresión del tratamiento o efecto de la radiación? ¿Se trata de necrosis o enfermedad? ¿Y cómo lo determinamos? Se han estudiado muchas técnicas de diagnóstico por imagen diferentes.

Desafortunadamente, no hay una modalidad que nos lo diga con certeza, y a menudo es la prueba del tiempo y el comportamiento clínico, aunque estamos estudiando modalidades más recientes para intentar evaluar esto; no obstante, se trata de un trabajo en curso para el que necesitamos mejores herramientas de diagnóstico.

Dr. Levy, ¿cómo abordaría el tratamiento de segunda línea si el objetivo del tratamiento es un control sistémico rápido frente al control intracraneal?

**Dr. Levy:**

Es una pregunta muy difícil, y es de lo que hemos estado hablando. ¿Cómo se prioriza el cáncer por debajo del cuello y el del cerebro? Y aquí es donde tengo conversaciones con oncólogos radioterapeutas todo el tiempo. ¿Qué hacemos aquí?

Si tengo la sensación de que necesitamos controlar mejor lo que sucede en el hígado y los pulmones, es claramente una oportunidad para aprovechar un CAF, un CAF TROP2 como el datopotamab deruxtecán, con la esperanza de que pueda haber cierta penetración en el cerebro. Sin embargo, para mí el SNC tiene prioridad.

Quiero decir, si el paciente tiene enfermedad del SNC no controlada, independientemente de lo que esté sucediendo por debajo del cuello, en los pulmones y el hígado, realmente dependo de los enfoques de radiación aquí para ayudar a controlar lo que está sucediendo en el cerebro. Eso tiene prioridad.

**Dr. Khandekar:**

Estaría totalmente de acuerdo con eso, en que se trata de un debate, y nos basamos en esa comunicación abierta para intentar maximizar el beneficio para el paciente. Y en estos escenarios difíciles, cada persona es diferente, cada paciente es diferente y simplemente intentamos discutirlo.

**Dr. Levy:**

Bueno, se nos ha acabado el tiempo por hoy. Esperamos que esta discusión del caso les haya resultado útil y muchas gracias por su atención.

---

**Dr. Levy:**

Esto es Formación continua de ReachMD, y soy el Dr. Benjamin Levy. Hoy voy a hablar sobre las estrategias de tratamiento en el marco de un enfoque multidisciplinar para las metástasis cerebrales.

Ahora, debemos recordar que las metástasis cerebrales han aumentado en todo el mundo, y se ha informado de que el 25 % de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis intracraneales. Ahora bien, esto se debe en parte a que hemos obtenido muy buenos resultados con las terapias dirigidas y las inmunoterapias, que han prolongado la supervivencia; sin embargo, paradójicamente, esto se ha asociado a un aumento de la incidencia de metástasis cerebrales. Así pues, esto es lo más importante a la hora de gestionar esta situación.

Ahora, cuando pensamos en el tratamiento de las metástasis cerebrales, hay una serie de aspectos que debemos considerar. Tenemos que pensar en el tamaño, el número y la localización de las metástasis cerebrales, los síntomas asociados y la presencia o ausencia de mutaciones susceptibles de ser dianas terapéuticas y, lo que es más importante, recordar la toma de decisiones compartida con el paciente. Así que no es tan fácil como antes. Es más complejo, más matizado y más personalizado, pero, por supuesto, esto está dando lugar a mejores resultados.

Y, por supuesto, cuando pensamos en esto, se necesita un equipo y un enfoque multidisciplinar, que incluye oncología médica, oncología radioterápica, neurocirugía, neurooncología y, lo que es más importante, disciplinas de apoyo para ayudar a los pacientes a superarlo.

En el pasado, por supuesto, todo giraba en torno a los enfoques de la oncología radioterápica, así como la cirugía, pero la llegada de nuevos tratamientos ha cambiado el panorama. Desde el punto de vista de la oncología médica, debemos recordar que distintos fármacos tienen diferente penetración en el SNC y diferente actividad en el SNC. Por supuesto, a la vanguardia se encuentran las terapias dirigidas. Las terapias dirigidas han revolucionado el algoritmo terapéutico y el paradigma de tratamiento para pacientes con metástasis cerebrales. Sabemos que estos fármacos —estos inhibidores de moléculas pequeñas— tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y obtener respuestas significativas y duraderas en el cerebro. Pero una salvedad es que no todas las terapias dirigidas son iguales. Algunas tienen mejor penetración en el SNC que otras. Y creo que es importante tenerlo en cuenta cuando se plantea utilizar estos tratamientos concretos en su consulta.

Lo segundo que hay que tener en cuenta es que algunos de estos nuevos fármacos que no son terapias dirigidas, como los fármacos biespecíficos, los conjugados anticuerpo-fármaco, e incluso las inmunoterapias, sí tienen la capacidad de penetrar en el SNC o han demostrado tasas de respuesta intracraneal. Ahora bien, por lo general, no son tan altas como las de las terapias dirigidas, pero recuerde que algunos de ellos llegan al cerebro y pueden evitar la necesidad de radiación.

Por eso es muy importante que consulte esa información cuando esté pensando en administrarlos. A menudo recibo segundas opiniones al respecto, y tanto a mí como al oncólogo principal nos sorprende lo bien que pueden funcionar algunos de estos fármacos en el cerebro. De nuevo, esto siempre va a ser una conversación con el oncólogo radioterapeuta y el neurocirujano.

Desde el punto de vista de la oncología radioterápica, debemos recordar que también existen diferentes modalidades. Está la radiocirugía estereotáxica. Hay una forma sofisticada de radiocirugía estereotáxica llamada Gamma Knife. Y también hay radioterapia de todo el cerebro. Ahora bien, la radioterapia de todo el cerebro no es algo que utilicemos mucho, pero también hay radioterapia de todo el cerebro con preservación del hipocampo, lo que puede preservar la neurocognición. Por lo tanto, es realmente importante, de nuevo, comprender que también hay diferentes modalidades de oncología radioterápica.

Por último, con la neurocirugía, estas técnicas también han avanzado. Debemos tener en cuenta que algunos pacientes pueden ser candidatos para neurocirugía en función de la ubicación y las estructuras adyacentes.

Por lo tanto, todo esto es una decisión individual, personalizada y matizada para el paciente. La selección de pacientes es importante para decidir quién va a recibir qué. Necesitamos priorizar los resultados, pero sin dejar de tener en cuenta la toxicidad y la seguridad del paciente. De nuevo, hará falta todo un equipo para comprender cuál es la mejor manera de tratar a estos pacientes. Debemos recordar que, después del tratamiento, sea cual sea, tenemos que manejar la toxicidad de esas modalidades, ya sea necrosis por radiación o una posible progresión de la enfermedad con un TKI que no esté funcionando. Todas estas son consideraciones realmente importantes. Y también, ¿cómo hacemos ambas cosas? ¿Vamos a aplicar tanto radioterapia como tratamientos sistémicos? En realidad, estos son los casos en los que se requiere un enfoque multidisciplinar.

Y con eso, se nos ha acabado el tiempo. Espero haberles dado algo en lo que pensar. Gracias por su atención.