



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Octubre 2019

Punto Farmacológico nº 137



Cáncer de mama

CÁNCER DE MAMA

SUMARIO

Justificación

Introducción y clasificación

Epidemiología

Etiopatogenia

Aspectos clínicos

Pronóstico

Tratamiento

- Estrategias de tratamiento
- Fármacos antitumorales

Prevención

El papel asistencial del farmacéutico

Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Cada día **19 de octubre**, por iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se conmemora el **Día Internacional de la Lucha Contra el Cáncer de Mama**, con el principal objetivo de centrar la atención internacional y concienciar a la población, a fin de promover que cada vez más mujeres (y hombres) accedan al oportuno control médico y a los diagnósticos y tratamientos eficaces, en su caso.



Los datos epidemiológicos más recientemente divulgados sobre esta patología ponen de manifiesto que se trata de un problema de salud de una creciente importancia. De hecho, es el tipo de tumor más frecuente en el sexo femenino (representa el 20-30% de todos los casos de cáncer en mujeres) y el segundo si se consideran ambos sexos, estimándose que 1 de cada 8 mujeres tendrá cáncer de mama a lo largo de su vida. Constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel global y, si bien menos del 1% de los casos tiene lugar en hombres, no debe ser desdeñada su relevancia. Dado que su incidencia aumenta con la edad, el envejecimiento progresivo de la población está haciendo crecer las cifras, y solo en 2019 se estima que en España se diagnosticarán más de 32.500 nuevos casos.

Por todo ello, resulta fundamental fomentar la detección precoz, ya que un diagnóstico en estadios tempranos permite en la mayoría de casos un tratamiento quirúrgico conducente a altas tasas de curación y supervivencia a largo plazo. Cabe destacar también que la farmacoterapia de esta patología ha tenido una notable evolución, con la aparición de fármacos dirigidos a dianas específicas de este tipo de tumor, y ha contribuido enormemente a ese mejor pronóstico. En todo caso, una actitud proactiva hacia la realización de pruebas diagnósticas periódicas (mamografías), sobre todo a partir de los 40 años, es considerada como la piedra angular de la lucha contra este cáncer.

Así pues, en torno a esta efeméride, diversas organizaciones e instituciones promueven una serie de actos y actividades de sensibilización e información que, en definitiva, pretenden generar una mayor implicación por parte de las mujeres. En la conmemoración de esta fecha en 2019, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos quiere participar con la divulgación de este informe técnico, que consiste en una revisión acerca del estado actual de la epidemiología y el conocimiento de los factores de riesgo y pronóstico, centrando el foco en su prevención. Se revisan de forma detallada los distintos grupos de fármacos empleados en su terapéutica y se pone en relieve el papel clave que puede jugar el profesional farmacéutico en la educación sanitaria a la población y en su labor asistencial para con el paciente afectado.

INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN

El **cáncer de mama** es el *crecimiento desenfrenado de células malignas en el tejido mamario con capacidad invasora y metastatizante*. Ocurre en mujeres en más del 99% de los casos, pudiendo considerarse el padecimiento de esta patología por los varones como de incidencia marginal.

Según su origen histológico, los 2 tipos principales de cáncer de mama son el **carcinoma ductal** (el más frecuente), que comienza en los conductos que llevan leche desde la mama hasta el pezón, y el **carcinoma lobulillar**, que comienza en los lobulillos que producen la leche materna (Figura 1).

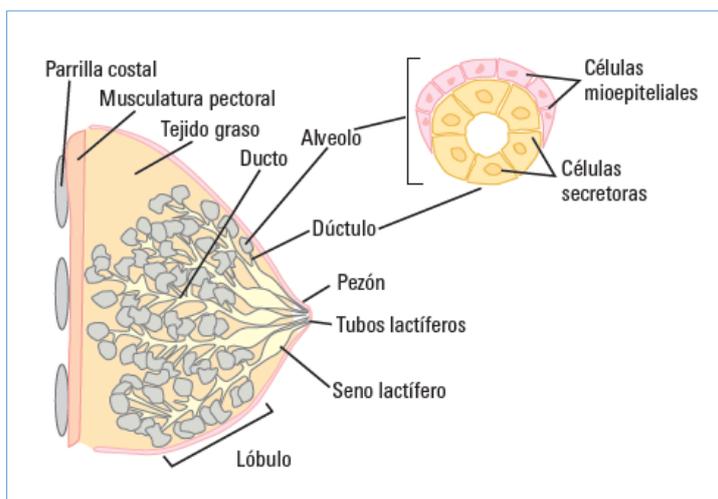


Figura 1. Esquema de la anatomía de la mama y el alveolo mamario.

Como en muchos otros trastornos neoplásicos, el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama dependen, en gran medida, de la etapa de desarrollo o estadio en que se encuentre el tumor. Si bien el concepto “clásico” de estadificación ha valorado fundamentalmente el tamaño del tumor y su extensión a los ganglios linfáticos regionales u otras partes del cuerpo, en los últimos años esta concepción está cambiando hacia la inclusión como factor fundamental de la agresividad, esto es, el *perfil genético* del tumor.

De hecho, el cáncer o carcinoma de mama ha constituido uno de los primeros ejemplos de la aplicación de la oncogenómica¹ en la práctica clínica. Dada la heterogeneidad de la patología, los perfiles moleculares y genéticos han contribuido a una mejor clasificación de los tumores, permitiendo una revolución en el enfoque terapéutico, orientado hacia una mayor

¹ La determinación de los perfiles de expresión génica busca definir patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes muy bien definidos. La enorme cantidad de datos que generan estos estudios debe ser evaluada con modelos matemáticos y estadísticos, para determinar aquellos grupos de genes que discriminan, empleando diferentes plataformas genómicas.

personalización del mismo. Así, con la aplicación temprana de los fármacos dirigidos a las nuevas dianas terapéuticas, el cáncer de mama representa una patología en la que se han conseguido grandes avances farmacoterapéuticos, con aumentos significativos en la supervivencia y calidad de vida de las pacientes.

Como se ha sugerido, tradicionalmente se ha empleado en la estadificación del cáncer de mama el **sistema TNM**, del Comité Estadounidense sobre el Cáncer (*American Joint Committee on Cancer*), que atiende al tamaño el tumor (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M) para clasificar el estadio de la enfermedad en cuatro niveles, entre I (local) y IV (metastásico). Las características de dichos estadios se resumen en la **Tabla 1**. El principal problema de esta clasificación es que muchas veces no se sabe la extensión hasta después de la cirugía y el análisis del patólogo (Martínez *et al.*, 2017).

TABLA 1. ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA. SISTEMA TNM.	
Estadio	Características
Estadio 0 o carcinoma <i>in situ</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>: presencia de células anómalas en el revestimiento del lobulillo. Raramente se convierte en cáncer invasor, pero aumenta el riesgo de padecer cáncer tanto en la mama de la lesión como en la contralateral. - Carcinoma ductal <i>in situ</i> o carcinoma intraductal: presencia de células anómalas en el revestimiento del conducto. No es una lesión invasiva pero, si se deja evolucionar, puede convertirse en un carcinoma infiltrante o invasor.
Estadio I	El tumor mide menos de 2 cm y no se ha diseminado fuera de la mama.
Estadio II	<p>Incluye cualquiera de los siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tumor mide menos de 2 cm pero ha afectado a ganglios linfáticos de la axila. - El tumor mide de 2 a 5 cm (con o sin diseminación ganglionar axilar). - El tumor mide más de 5 cm pero no ha afectado a los ganglios linfáticos axilares.
Estadio III	<p>Estadio IIIA. Incluye los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tumor mide menos de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares de forma palpable. - El tumor mide más de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares. <p>Estadio IIIB. Es un tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared del tórax o a la piel de la mama.</p> <p>Estadio IIIC. Es un tumor de cualquier tamaño con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afectación de más de 10 ganglios axilares. - Afectación de ganglios axilares y de ganglios situados detrás del esternón. - Afectación de ganglios situados por debajo o por encima de la clavícula.
Estadio IV	<p>El tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cáncer metastásico).</p> <p>Cáncer inflamatorio de mama: el tumor se ha diseminado hasta la piel de la mama que aparece enrojecida, hinchada y caliente. Se produce porque las células tumorales bloquean los vasos linfáticos de la piel. A veces puede tener una apariencia de hoyos que se compara con la “piel de naranja”. Puede corresponderse con un estadio IIIB, IIIC o IV.</p>

EPIDEMIOLOGÍA

Considerando los dos sexos, el cáncer de mama es el **segundo en frecuencia en el mundo** después del cáncer de pulmón. No obstante, el cáncer de mama es el **tumor más frecuente en la mujer**, representa el 20-30% de todos los casos de cáncer en el sexo femenino y continúa siendo la **primera causa de muerte** por cáncer en todo el mundo: las estimaciones oficiales más recientes apuntan a que, en el año 2018, representó el 24,2% de todos los nuevos casos de cáncer y el 15,0% de muertes por cáncer en mujeres a nivel global.

Se calcula que, ya en 2012, aproximadamente 1,67 millones de mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama en todo el mundo y 522.000 murieron por esa causa (Ferlay *et al.*, 2015). En las últimas décadas se ha confirmado un aumento de la incidencia de este tipo de tumor, alcanzando en el último año (2018) la estimación a nivel mundial de 2,09 millones de nuevos casos de cáncer de mama, que supone una tasa de incidencia estandarizada por edad de 46,3 nuevos casos/100.000 habitantes. Además, la mortalidad de este tipo de cáncer no es baja, como demuestra el número estimado de 626.700 muertes (13,0 muertes/100.000 habitantes) en 2018. Todo ello se traduce en una estimación de riesgo acumulado del 5,03% de que una mujer padezca la enfermedad y del 1,41% de que muera por dicha causa a la edad de 75 años (Ferlay *et al.*, 2019).

En este sentido, España no es una excepción. El cáncer de mama es también el cáncer más frecuente en la mujer española, suponiendo casi el 30% (29%) de todos los casos de cáncer en el sexo femenino en nuestro país. En 2012 se diagnosticaron 25.215 casos de cáncer de mama (50,9 casos/100.000 habitantes/año), y esa cifra ha ido progresivamente en aumento. La Sociedad Española de Oncología Médica estima que en 2018 casi 130.000 mujeres vivían en España con cáncer de mama y que a lo largo del año 2019 se diagnosticarán más de 32.500 nuevos casos. A pesar de que la mortalidad por este tipo de tumor ha descendido notablemente en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, sigue siendo también la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres. En 2012, 6.075 mujeres fallecieron por esta causa en nuestro país, cifra que se ha incrementado hasta las casi 6.500 muertes descritas en 2017², situándose como causa mayoritaria por delante del cáncer de pulmón y bronquios (4.848 muertes) y el de colon (4.820) (SEOM, 2019).

En cualquier caso, la incidencia de cáncer de mama en España es relativamente baja en comparación con otros países, menor que la de Estados Unidos y Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia o Suiza, pero similar al resto de los países de Europa Mediterránea (Grecia, Italia), centroeuropeos, Portugal e Irlanda. En nuestro país existe, además, una distribución geográfica de incidencia notablemente variable según provincias. Así, por ejemplo, la tasa de incidencia estimada en Cataluña en 2012 –la más elevada– era de 83,9

² El Instituto Nacional de Estadística (INE), en su publicación anual de *Defunciones Según la Causa de Muerte* indica que en el año 2017 se produjeron en España 6.573 muertes registradas por cáncer de mama, de las cuales solo 84 fueron varones y el resto (6.489) correspondieron a mujeres. Datos disponibles en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2017.pdf

casos/100.000 habitantes, mientras que la media nacional se situaba en 50,9 casos/100.000 habitantes.

Algunos autores han sugerido que la incidencia aumenta con el nivel económico y que el lento pero progresivo incremento tanto en el número de casos como en las tasas de incidencia a nivel nacional y mundial puede ser probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. El aumento de la incidencia se estima en un 1-2% anual y el riesgo de padecer cáncer de mama es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres.

Con respecto a los grupos etarios principalmente afectados, se debe subrayar que la edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años: la mayoría de casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Sin embargo, aproximadamente un 6-10% de los casos se diagnostica en mujeres menores de 35-40 años. Por el momento, no se dispone de un registro nacional de tumores para conocer las cifras exactas.

Con todo, el pronóstico del cáncer de mama es relativamente bueno (en comparación con otros tipos de tumores) y la **supervivencia** media relativa de las pacientes **tras 5 años** es del **89,9%** de forma global, según datos del *National Cancer Institute* de Estados Unidos. En Europa, también se habla de cifras de supervivencia a los 5 años cercanas al 80%. El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer es crucial en la supervivencia: en el estadio I es de más del 98% y, en cambio, en los estadios III-IV, la supervivencia a 5 años desciende al 27%.

ETIOPATOGENIA

Conforme ha avanzado el estudio epidemiológico y fisiopatológico, se han identificado ciertos **factores de riesgo** para el desarrollo de cáncer de mama, entre los que destacan fundamentalmente los siguientes:

- Edad: el riesgo se incrementa al aumentar la edad, y la mayoría de los casos acontecen en mujeres mayores de 50-60 años. Es el principal factor que determina la conveniencia de estrategias de cribado.
- Raza: es más frecuente en mujeres de raza blanca.
- Alcohol: su consumo excesivo aumenta el riesgo.
- Aparición temprana de la primera regla (menarquia precoz).
- Menopausia tardía.
- Primer embarazo tardío o nuliparidad (ausencia de embarazo previo).
- Historia familiar: aumenta el riesgo si existe un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) que haya padecido la enfermedad; si la enfermedad apareció en familiares más lejanos, el riesgo es menor. Esto obliga a descartar un cáncer de mama familiar, en cuyo padecimiento los genes más comúnmente involucrados son: *BRCA1* en 20% de los casos,

BRCA2 en 20%, *CHEK2* en 5%, *TP53* en 1%; sin embargo, en más del 50% de los casos se desconoce el gen asociado (Goodwin *et al.*, 2012).

- Antecedentes personales: una mujer que ha sufrido un cáncer de mama tiene más riesgo de padecer otro tumor en la mama contralateral. A los 10 años después del diagnóstico de cáncer en una de las mamas, el riesgo de un tumor primario en la mama contralateral está entre un 3% y un 10%, y se asocia con un mayor riesgo de recurrencia distal.
- Enfermedades previas de la mama: algunas enfermedades –benignas– de la mama como la hiperplasia atípica o el carcinoma lobulillar *in situ* pueden aumentar el riesgo.
- Terapia hormonal sustitutiva prolongada. Las mujeres que reciben actualmente, o recibieron hace poco tiempo, una terapia de reemplazo hormonal (TRH) –especialmente, aquellas compuestas por estrógenos más progestágenos– tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Antes de que se determinara la relación entre la TRH y el riesgo de padecer cáncer de mama, muchas mujeres posmenopáusicas se sometían a TRH durante muchos años para aliviar los síntomas menopáusicos y reducir la pérdida ósea. La cantidad de mujeres que se somete a TRH ha disminuido drásticamente desde 2002, cuando las investigaciones determinaron la relación de la TRH con el riesgo de cáncer de mama.
- Otros factores que se han relacionado con un aumento del riesgo son la obesidad posmenopáusica y la exposición del pecho o la mama a la radiación (radioterapia).

De todos ellos, al factor que actualmente se presta una mayor atención por su relevancia es quizá el de la historia familiar o **componente genético**. De todas las mujeres con cáncer de mama, se estima que el 5-10% pueden tener una mutación en la línea germinal de los genes *BRCA1*³ y *BRCA2*, alcanzando mayores porcentajes en mujeres de ascendencia judía. Se estima que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con mutaciones en dichos genes es del 40 al 85% y, en el caso de mujeres portadoras de mutaciones que tienen antecedentes de cáncer de mama, el riesgo de padecer enfermedad contralateral se incrementa hasta un 5% por año. Incluso los varones que portan una alteración de *BRCA2* también tienen un riesgo incrementado. Adicionalmente, las mutaciones en *BRCA1/2* confieren un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de ovario u otros cánceres primarios, por lo que existen indicaciones precisas para la determinación del gen *BRCA* en pacientes con historia familiar (o personal) de cáncer de mama y ovario (NCI, 2019).

No obstante, en el cáncer de mama, la expresión excesiva de formas normales de receptores de factores de crecimiento es mucho más frecuente que las mutaciones de los protooncogenes que codifican su expresión. El ejemplo mejor conocido es el de los **receptores de los factores de crecimiento epidérmico** (HER: *human epidermal growth factor receptor*, o ErbB: *eukaryotic ribosome biogenesis protein type B*), de los que se conocen cuatro variantes: HER-1 (ErbB-1, también conocido como EGFR o *Epidermal Growth Factor Receptor*), HER-2 (ErbB-2), HER-3 (ErbB-3) y HER-4 (ErbB-4).

³ El *BRCA1* es un gen localizado en el cromosoma 17q21, supresor de tumor, involucrado en la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN dañado, el mantenimiento de la estabilidad genómica y la regulación de la transcripción.

Los receptores de la familia HER se encuentran en la membrana celular y su sobreexpresión o sus anomalías y/o mutaciones están involucradas en el complicado proceso de carcinogénesis que incluye, entre otras, la proliferación celular incontrolada, la migración celular, invasión del estroma, la angiogénesis tumoral y la resistencia a la apoptosis. La sobreexpresión de HER está presente en células de muchos tipos de tumores sólidos humanos: se detecta en el 40-80% de los cánceres no microcíticos de pulmón, en el 95-100% de los cánceres de útero, en el 40-50% de los cánceres renales, en el 25-80% de los tumores colorrectales y en el 20-25% de los cánceres invasivos de mama, en este caso, específicamente como *HER-2*⁴ (Tolaney, 2014).

De hecho, en el cáncer de mama parece existir una clara relación entre la sobreexpresión de *HER-2* y su capacidad de invasión, las metástasis a distancia, el desarrollo de resistencia tumoral a determinados antineoplásicos, el fenotipo agresivo, las mutaciones en *p53* y los estadios avanzados de la enfermedad. Así, los cánceres de mama *HER-2* positivos tienen un comportamiento especialmente agresivo y empeoran el pronóstico general.

ASPECTOS CLÍNICOS

El cáncer de mama puede ser multicéntrico y bilateral, siendo la enfermedad bilateral algo más común en los pacientes con carcinoma lobular infiltrante. Se debe mencionar que muchos casos de cáncer de mama se diagnostican en mujeres asintomáticas en estadios iniciales, gracias a la extensión de los programas de cribado o porque se ha realizado una mamografía de control como seguimiento de otro problema distinto en la mama. No obstante, no siempre es así, y las **manifestaciones clínicas** más frecuentes por los que la mujer acude al médico y guían al diagnóstico son:

- Dolor en la mama a la palpación.
- Irregularidades en el contorno.
- Aparición de un nódulo en la mama que previamente no existía.
- Cambios de tamaño de alguna de las mamas.
- Alteraciones en la piel de la mama, tales como: aparición de úlceras, cambios de color y aparición de la llamada *piel de naranja* (por su aspecto similar a la piel de dicha fruta).
- Menor movilidad de una de las mamas al levantar los brazos.
- Cambios en el pezón; por ejemplo, la retracción del mismo (hundimiento) o secreción por él.
- Aparición de un nódulo en la axila.
- Otros síntomas, como el cansancio o el dolor óseo localizado, pueden aparecer en las fases más avanzadas de la enfermedad.

⁴ El receptor del factor de crecimiento epidérmico de tipo 2 (*HER2*) es una proteína de membrana que desempeña un papel clave en el crecimiento y desarrollo de las células epiteliales. Su dominio extracelular (*p105*) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero. El gen responsable está localizado en la región 17q21.1, en el brazo grande del cromosoma 17; codifica para una glicoproteína con actividad tirosina cinasa en su dominio intracitosólico.

Con el objetivo de conseguir un **diagnóstico** precoz (factor más importante de mejora del pronóstico, ya que permite el uso de tratamientos menos agresivos de forma temprana para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes), en el Sistema Nacional de Salud se han establecido pautas de revisión anuales que permiten realizar un *screening* sistemático de la patología oncológica en ginecología.

La **mamografía** –imagen de la mama tomada con rayos X (**Figura 2**)– es la técnica de detección más ampliamente utilizada, ya que cuenta con pruebas sólidas de su beneficio clínico en mujeres de 40 a 74 años. Así, se ha contrastado una disminución de la mortalidad por cáncer de mama en torno al 13-17% en mujeres de 50 a 69 años que se someten a mamografías periódicas. Algunos trabajos, por ejemplo uno con datos de la población británica de 2007, apuntan a que de cada 1.000 mujeres a partir de 50 años que se someten a una mamografía cada 2 años durante 20 años, en dos de cada tres mujeres se previene la muerte por cáncer de mama.

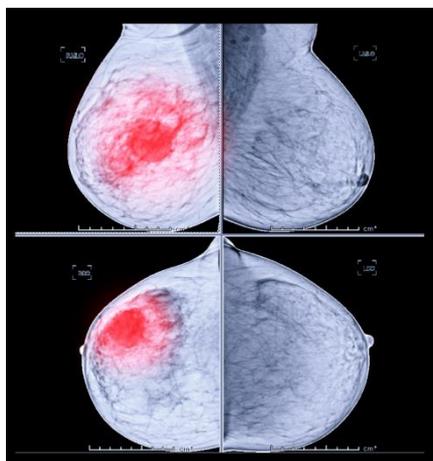


Figura 2. Ejemplo de una imagen digital obtenida en una prueba de mamografía.

A pesar de que el beneficio aportado por esta técnica queda fuera de toda duda, el principal inconveniente asociado a los programas de *screening* mediante mamografía es el sobrediagnóstico, esto es, el diagnóstico de tumores o alteraciones que de otra forma nunca hubieran causado síntomas o muerte a lo largo de la vida y que, en ocasiones, ha conllevado la exposición de la mujer a posibles riesgos inmediatos del tratamiento (deformidad quirúrgica o toxicidades de la radio-, hormono- o quimioterapia), secuelas físicas (linfedema) y psicológicas (estrés, ansiedad, etc.), y efectos tardíos de la radiación terapéutica⁵ (nuevos tumores, cicatrización o toxicidad cardíaca).

⁵ En todos los casos en que se realice, la propia prueba de mamografía implica un cierto riesgo de inducción de cáncer de mama por radiación, si bien este es realmente bajo. La dosis de radiación dirigida a la mama de un mamograma común es de aproximadamente 4 mSv, por lo que resulta extremadamente poco probable que cause cáncer: estadísticamente, se estima que los mamogramas anuales en mujeres de 40 a 80 años pueden causar hasta un cáncer de mama por cada 1.000 mujeres sometidas a dicho programa de *screening* (Hendrick *et al.*, 2010).

Aunque hace años la tasa de sobrediagnóstico de cáncer de mama a través de exámenes con mamograma llegaba hasta el 54% (Zahl *et al.*, 2004), las estimaciones más recientes sugieren que el sobrediagnóstico se sitúa en torno al 31%, es decir, se produce un tratamiento innecesario en 15 de cada 1.000 mujeres sometidas a mamografía bianual desde los 50 años y durante 20 años (Gøtzsche *et al.*, 2013; Løberg *et al.*, 2015). Además, el problema de la fiabilidad se asocia a un riesgo acumulativo anual de un 7% de presentar un falso positivo en una biopsia de mama en aquellas mujeres que se someten a una mamografía al año desde la edad de 40 años, y de un 4,8% si la periodicidad de la prueba es bianual (Myers *et al.*, 2015).

Por otra parte, otras pruebas diagnósticas utilizadas con frecuencia son la ecografía, las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN), la tomosíntesis y la imaginología molecular de la mama, generalmente de forma complementaria al examen clínico y al autoexamen (por la propia mujer) de la mama.

Sobre estos dos últimos métodos diagnósticos, aunque se emplean mucho, existe cierta incertidumbre respecto al potencial beneficio preventivo. La especificidad de los **exámenes clínicos** en las mujeres de 50 a 59 años va del 88% a 99%, lo que implica una tasa de resultados positivos falsos de 1 a 12%. Asimismo, entre un 17% y un 43% de las mujeres que realmente tienen cáncer de mama, obtiene un resultado negativo a través de un simple examen clínico, aunque ello varía, obviamente, con el nivel de experiencia del médico (IARC, 2016).

El **autoexamen de la mama** es recomendado de forma general, no tanto por su fiabilidad (que es escasa), como por la predisposición de la mujer al autocuidado y a la realización de pruebas periódicas en el ámbito sanitario. En cualquier caso, si no se dispone de la posibilidad de hacer mamografías, el autoexamen y el examen clínico son alternativas aceptables, aunque los resultados difieren notablemente. Un estudio (Ma *et al.*, 2012) encontró que los tumores mamarios detectados por autoexamen y por examen clínico son mayores que los detectados mediante mamografía (2,4 vs. 1,2 cm), de grado superior, con más frecuencia ER negativos (estrógeno-independientes) (29 vs. 16%) y positivo para los nódulos linfáticos (39 vs. 18%). En cualquier caso, la capacitación formal y la motivación para realizarse un autoexamen tienden a aumentar el número de biopsias de mama y los diagnósticos de más lesiones mamarias benignas.

PRONÓSTICO

En los estadios iniciales del cáncer de mama, las probabilidades de curación completa son elevadas, pues puede tratarse quirúrgicamente con éxito. Afortunadamente, la mayoría de pacientes se diagnostican en estas etapas de cáncer “resecable”. En esos casos, así como en la totalidad de las pacientes afectadas, los **factores pronósticos** –relacionados con los citados factores de riesgo– marcan el riesgo de tener una recaída de la enfermedad tras completar el tratamiento. La mayoría de ellos dependen de las características anatomopatológicas del tumor, si bien algunas son dependientes del propio paciente.

Los factores pronósticos “clásicos” **dependientes del tumor** más importantes son:

1. **Estadio clínico:** tamaño tumoral y, principalmente, la afectación ganglionar axilar. Ambos siguen considerándose el factor más importante: tamaños superiores a 1 cm y la adenopatía regional son determinantes de alto riesgo. La supervivencia a 5 años es prácticamente del 100% en el estadio I y de aproximadamente el 20% en el estadio IV.
2. **Grado de diferenciación celular:** cuanto menos diferenciado sea el tumor (grado nuclear II-III) es de peor pronóstico.
3. **Receptores hormonales:** las pacientes con tumores dependientes de hormona se consideran de mejor pronóstico, pues son sensibles a los tratamientos hormonales disponibles, ampliando el arsenal terapéutico. De todos los nuevos casos diagnosticados anualmente en el mundo, entre el 60-65% expresan receptores de hormonas. La negatividad del tumor para los receptores de estrógenos y de progestágenos se considera un factor de alto riesgo de recidiva.
4. **Expresión de HER-2:** las pacientes con sobreexpresión de HER-2 (20-25% de casos) tenían, en principio, peor pronóstico (aún se considera así), si bien la introducción en terapéutica de los fármacos anti-HER-2 ha permitido atenuar este mal pronóstico.

Con respecto a los factores pronósticos **relacionados con el paciente**, destaca la **edad** (el pronóstico es peor en pacientes menores de 35 años y premenopáusicas) y el **perfil genético tumoral**. Los perfiles de expresión génica buscan determinar patrones que permitan predecir la evolución clínica que tendrán grupos de pacientes muy bien definidos (actualmente desarrollado solo para tumores luminales, receptores hormonales positivos y HER-2 negativo⁶).

En el lado contrario, entre los **factores protectores** se ha resaltado el valor de la realización de **actividad física**, que en cualquier cuantía reduce el riesgo de padecer cáncer de mama. Esa es la principal conclusión de un meta-análisis de 16 estudios de cohortes (totalizando 42.602 pacientes con cáncer de mama), en el que el que la actividad física, en cualquier grado, redujo

⁶ El uso de las (bio)tecnologías de *microarrays* de ADN tiene un gran potencial en la detección de marcadores diagnósticos, pronósticos y predictores de respuesta al tratamiento del cáncer de mama y pueden permitir el estudio simultáneo de interacciones entre multitud de genes, proporcionando una visión más completa de los procesos biológicos implicados en la carcinogénesis. Todas esas aplicaciones se podrían lograr mediante un test de diagnóstico sobre el tejido tumoral de las pacientes. Actualmente, existen multitud de plataformas genómicas que describen el comportamiento del cáncer de mama, siendo las de mayor uso y distribución mundial EndoPredict®, Pam50®, MammaPrint® y Oncotype DX®.

en un 18% el riesgo de muerte por cáncer de mama (RR= 9,82; IC_{95%} 0,74 a 0,91) frente a aquellas físicamente inactivas (Zhong *et al.*, 2014; Kraschnewski *et al.*, 2017).

Otro meta-análisis, en este caso realizado sobre 30 estudios prospectivos de casos y controles o de cohorte (totalizando más de 32.000 casos y 6.092 pacientes con cáncer de mama) parece sugerir que la existencia de **altos niveles de formas hormonales de vitamina D** se asocia con un ligero descenso del riesgo de cáncer de mama, pero en mayor medida con una mayor supervivencia de estas pacientes. En concreto, el riesgo relativo de incidencia de cáncer de mama entre las mujeres con mayores niveles de formas hormonales de vitamina D (25(OH)-vitamina D o calcifediol) es un 5% inferior que aquellas con bajos niveles (RR= 0,95; IC_{95%} 0,88 a 1,01) y del 8% para aquellas con elevado consumo frente a las de bajo consumo de vitamina D (RR= 0,92; IC_{95%} 0,83 a 1,02). La mortalidad tanto por cáncer de mama (RR= 0,58; IC_{95%} 0,40 a 0,85) como por cualquier causa (RR= 0,61; IC_{95%} 0,48 a 0,79) sí era claramente inferior entre aquellas con altos niveles de vitamina D (Kim *et al.*, 2014).

De igual modo, diversos estudios epidemiológicos y meta-análisis han sugerido una correlación inversa entre la mayor **ingesta de frutas, vegetales y fibra** en la dieta con la incidencia de cáncer de mama (Li *et al.*, 2017). A modo de ejemplo, un meta-análisis de 24 estudios epidemiológicos demostró que una adecuada ingesta dietética de fibra se asocia a una reducción del 12% en el riesgo de desarrollo de este tipo de tumor, estableciéndose una relación de dosis-dependencia tal que por cada 10 g/día de incremento en el consumo de fibra se produce una reducción del 4% del riesgo (Chen *et al.*, 2016).

Por último, a pesar del buen pronóstico general que tienen los cánceres de mama diagnosticados en estadios tempranos (en comparación con otros tipos de tumores), los **tumores metastásicos o diseminados de mama**, que se observan de inicio en un 10% de las pacientes, se consideran como una enfermedad incurable y con pronóstico pobre: presenta una mediana de supervivencia de entre 2 y 3 años, de forma que la supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico se reduce a aproximadamente un 25%. En el seguimiento de las pacientes diagnosticadas previamente de enfermedad local, se observan metástasis en el 50%, siendo las localizaciones más frecuentes los pulmones, el hígado, los huesos y el cerebro.

En todo caso, el perfil de expresión de biomarcadores también determina el pronóstico y la respuesta al tratamiento de los tumores localmente avanzados o metastásicos, definiendo subgrupos de pacientes con mejor o peor pronóstico. Por ejemplo, aquellos tumores que expresan el receptor de estrógenos (ER) pero no el HER-2, tienen una supervivencia ligeramente superior, con una mediana en torno a los 2,5-4 años. Aproximadamente un tercio de las pacientes actualmente con cáncer de mama metastásico RH+/HER2- están vivas más allá de los 5 años.

TRATAMIENTO

El carcinoma de mama es una enfermedad en la cual se han conseguido grandes avances farmacoterapéuticos en los últimos años, destacando, entre ellas, los fármacos dirigidos a las nuevas dianas terapéuticas, por ser un tumor donde se han aplicado de forma temprana con resultados terapéuticos contrastados.

A grandes rasgos, el tratamiento del cáncer de la mama es **multidisciplinar** y precisa la combinación de diversas modalidades terapéuticas para conseguir un control eficaz de la enfermedad. Estas modalidades son la cirugía, la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT), la hormonoterapia (TH) y la terapia biomolecular (TB).

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

El **tratamiento conservador** de la mama, de elección en las pacientes diagnosticadas de **cáncer de mama localizado no metastásico**, en estadios tempranos y/u operables, consiste en la **escisión quirúrgica** local del tumor (mastectomía de la mama y, en ciertos casos, también de los ganglios linfáticos cercanos afectados) **seguida de radioterapia**. La radioterapia suele proporcionarse para esterilizar las células tumorales que puedan quedar después de la cirugía y reducir así el riesgo de recidiva tumoral local; de hecho, la mayoría de las recidivas ocurre en el mismo cuadrante del tumor original. El **objetivo** terapéutico en este tipo de tumores debe ser alcanzar la **curación**.

Por el momento, no hay evidencia demasiado sólida que demuestre que la radioterapia total de la mama (en comparación con la irradiación parcial) proteja contra el desarrollo de un nuevo cáncer primario en otros cuadrantes de la mama (Hickey *et al.*, 2016). Un reciente meta-análisis (Korzets *et al.*, 2019) de 9 ensayos clínicos ha sugerido un mayor riesgo de recurrencia local y toxicidad con radioterapia parcial en comparación con la radioterapia completa, pero menor incidencia de muerte sin recurrencia de cáncer de mama. Se ha postulado que el balance beneficio-riesgo de la irradiación parcial (y, especialmente, con la radiación de haz externo) es óptimo en mujeres con tumores pequeños –y sin afectación nodular– positivos para el receptor de hormonas.

Las restantes opciones terapéuticas –**quimioterapia, hormonoterapia y terapia biomolecular**– actúan tanto a nivel local como sobre todo el organismo, en lo que se denomina **tratamiento sistémico**, y se utilizan de forma complementaria al tratamiento local con cirugía y/o radioterapia o como tratamiento de primera elección en la **enfermedad metastásica o diseminada**. En este último caso, los **objetivos** del tratamiento deben ser lograr una **prolongación de la supervivencia** y alcanzar un **alivio sintomático con mejora de la calidad de vida**.

QUIMIOTERAPIA

Las modalidades de aplicación de la QT en los pacientes con cáncer de mama se pueden clasificar en neoadyuvante, adyuvante y enfermedad metastásica o paliativa.

Se considera **quimioterapia neoadyuvante** a la que se administra **antes de la cirugía** con el objetivo principal de permitir la disminución del tamaño tumoral para practicar una cirugía conservadora con márgenes libres de enfermedad, en los tumores localmente avanzados e inflamatorios. Además, está indicada frente a los tumores que midan más de 2 cm o que tengan adenopatías axilares. En aquellos tumores que no sean operables de inicio, la administración de QT neoadyuvante busca reducir el volumen tumoral para poder realizar una cirugía –que no será ya conservadora– con márgenes libres de enfermedad. Los fármacos más utilizados son fundamentalmente las **antraciclinas** y los **taxanos**, en combinación con otros agentes (**ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, carboplatino...**).

Este tipo de QT aporta, como grandes ventajas, las tres siguientes: a) una tasa más elevada de conservación de la mama (68% vs. 60% con QT adyuvante); b) una mayor eficacia contra la enfermedad microscópica residual, que se traduce en una reducción de la tasa de recaída ipsilateral (7,6% vs. 10,7% con QT adyuvante); y c) la posibilidad de evaluar el tratamiento en el propio tumor y de medir la respuesta tumoral mediante muestras del mismo y de ganglios axilares (que no han sido aún resecaados), permitiendo tomar las decisiones terapéuticas más oportunas (por ejemplo, ante resistencia a fármacos).

Por todo ello, la QT neoadyuvante se ha convertido en una estrategia cada vez más utilizada (y recomendada en las principales guías clínicas) en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama y constituye, además, un marcador pronóstico de respuesta y un criterio de selección en el tratamiento posterior locorregional y/o sistémico del cáncer de mama localmente avanzado. Varios ensayos clínicos han indicado que la ausencia de tumor residual en la mama y en los ganglios linfáticos después de la QT neoadyuvante determina un excelente pronóstico a largo plazo.

En aquellos casos en que las pacientes presenten resistencia a los fármacos, determinada por la progresión del tumor durante la QT neoadyuvante, se debe interrumpir el tratamiento y pasar a un rescate quirúrgico con radioterapia o con segunda línea de QT, en cuya elección se debe tener presente la resistencia a los fármacos usados y la resistencia cruzada a otros fármacos (EBCTCG, 2018).

Por otro lado, la **quimioterapia adyuvante** es la que se administra **después de la cirugía**. A día de hoy, su indicación depende de los factores pronósticos más relevantes, tales como la edad, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar axilar, el grado de diferenciación celular o histológico, los receptores hormonales presentes y el perfil genético (se dispone de test genéticos para valorar el grado de agresividad y el potencial metastatizante del tumor). La QT utilizada se debe individualizar en base al riesgo de recaída a distancia, aunque en un 80% de los casos se utilizan **taxanos** y **antraciclinas**, descartando los taxanos en los casos de tumores

menores de 2 cm, grado I, sin afectación ganglionar y mujeres posmenopáusicas, ya que su utilización no ha evidenciado mejoría en la supervivencia libre de progresión.

Hace más de una década que se demostró que, en comparación con el tradicionalmente usado esquema de CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), una QT adyuvante de 6 meses de duración con esquemas basados en antraciclinas –como FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) y FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida)– reducen el riesgo anual de muerte por cáncer de mama en un 38% en las mujeres menores de 50 años y en casi el 20% en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y los 69 años, con independencia del uso de tamoxifeno, del estado de los receptores hormonales, de la afectación de los ganglios axilares o de otras características del tumor. El mismo meta-análisis demostró que los esquemas con antraciclinas disminuyen significativamente tanto la probabilidad de recidiva como el riesgo de muerte por cáncer de mama (Bria *et al.*, 2006).

En los casos con metástasis ganglionares, generalmente, la asociación de los taxanos (docetaxel o paclitaxel) a los esquemas de QT con antraciclinas mejora claramente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (Anampa *et al.*, 2015). De igual modo, como se verá más adelante, en los tumores que sobreexpresan HER-2, se debe asociar a la QT adyuvante un fármaco específico anti-HER-2, pues dicha asociación permite alcanzar reducciones de riesgo de recaída del 50% en pacientes operadas de cáncer.

En el último escalón se encontraría la **quimioterapia paliativa**. Se estima que un 20-30% de las pacientes presentan recaídas a distancia tras haber recibido un tratamiento locorregional y sistémico adecuado. Los **objetivos** del tratamiento paliativo del cáncer metastásico son lograr un **prolongación de la supervivencia** y alcanzar un **alivio sintomático** y una atención emocional, social y espiritual para el enfermo y la familia, utilizando un tratamiento oncoespecífico (QT, HT, RT) que haya demostrado en un análisis de riesgo-cost-beneficio previo la conveniencia de su empleo.

La elección de la quimioterapia paliativa en cada paciente depende de varios factores: si recibieron QT adyuvante y la recaída tiene lugar en menos de 1 año, no se vuelve a utilizar el régimen empleado en la adyuvancia; si la localización es crítica y la carga tumoral importante, se necesitan esquemas rápidamente activos y generalmente más tóxicos. La edad y las comorbilidades también son factores que se tienen en cuenta a la hora de elegir un tratamiento.

En resumen, la quimioterapia de primera línea se pauta ante tumores con receptores hormonales negativos, con enfermedad visceral, intervalo de recaída corto desde la cirugía o sintomatología relacionada con la recaída o la metástasis, o en pacientes Her-2 positivas. La tasa de respuesta puede variar entre el 25 y el 60% según las series, alcanzado las mejores tasas cuando se utiliza la *poli-QT*, si bien ésta se suele limitar a casos en que se requiere un rápido control de síntomas o una disminución rápida de la carga tumoral (por ejemplo, si hay enfermedad visceral), pues se ha demostrado que no modifica la supervivencia global en comparación con el empleo de *mono-QT*, pero sí aumenta los eventos adversos.

Así, diversos estudios han comparado la administración secuencial de quimio- y hormonoterapia frente a un tratamiento concomitante. Se ha demostrado que el *tratamiento secuencial* con anticiclina (doxorubicina) y taxanos (docetaxel) aporta los mismos beneficios en términos de tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión, pero se asocia con una menor toxicidad (Alba *et al.*, 2004; Francis *et al.*, 2008). Por todo ello, aunque los esquemas de poli-QT –con combinaciones muy diversas de agentes citotóxicos– parecen más activos, se debe individualizar el tratamiento, siendo la tendencia mayoritaria actualmente la aplicación de **monoterapia de forma secuencial** (Anampa *et al.*, 2015). La duración media de la respuesta está en torno a los 6 meses.

Otro aspecto a considerar es la duración del tratamiento. Hasta hace pocos años, se pautaba tratamiento hasta alcanzar la máxima respuesta y, posteriormente, se suspendía mientras no hubiese progresión de la enfermedad, momento en que se instauraba un nuevo tratamiento con otra línea de QT. A día de hoy disponemos de fármacos menos tóxicos que, utilizados en monoterapia, se pueden pautar hasta detectar la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

HORMONOTERAPIA

La QT antitumoral paliativa ha mostrado beneficio en el incremento de la supervivencia y de la calidad de vida en las pacientes con cáncer de mama, pero no siempre está indicada. En tales casos, entra en juego la hormonoterapia.

Grosso modo, el **tratamiento hormonal** (TH) del cáncer de mama se basa en la privación a las células cancerosas de las hormonas que activan y son necesarias para su crecimiento, de manera que se actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos o la progesterona sobre las células tumorales. Esta estrategia es de aplicación en aproximadamente las dos terceras partes de los cánceres de mama que son hormono-dependientes, es decir, que las células tumorales expresan *receptores de estrógenos* (RE), de *progesterona* (RP) o ambos y, por tanto, son candidatos al tratamiento con hormonoterapia.

De hecho, en los **tumores hormonosensibles** que expresan receptores de hormonas, **Her-2 negativos** de bajo riesgo, con afectación ósea o de partes blandas, y en pacientes asintomáticas, se plantea casi de forma obligada el tratamiento hormonal (HT) como tratamiento de primera línea con **inhibidores de la aromatasa** (exemestano, anastrozol o letrozol) o **antagonistas de receptores estrogénicos** (fulvestrant o, en menor medida, tamoxifeno). Este tratamiento se puede emplear tanto en adyuvancia a cirugía como en enfermedad metastásica.

Hasta hace poco, el TH era la única opción de tratamiento de los casos avanzados de este tipo de tumores de mama. En la selección del TH óptimo influye el estado hormonal de la paciente, debiéndose realizar una adecuada diferenciación entre la paciente pre-menopáusica y la posmenopáusica. No obstante, aproximadamente el 50% de las pacientes con tumores

positivos para los receptores de hormonas son resistentes al TH desde el inicio⁷ y la práctica totalidad de las que presentan respuesta desarrollan con el tiempo resistencias adquiridas. En ese momento, frecuentemente las pacientes reciben QT, con baja o moderada actividad clínica y habitualmente asociada a una toxicidad significativa (Drăgănescu *et al.*, 2017).

Por otro lado, hay cierta controversia sobre la mejor estrategia para alcanzar la eficacia del tratamiento hormonal en casos refractarios tras una primera línea de tratamiento (habiéndose valorado la monoterapia con fulvestrant y la combinación de everolimus y exemestano), lo cual ha motivado la búsqueda de nuevas dianas en el ciclo celular.

ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS

Las pacientes cuyos tumores sobreexpresan HER-2 (20-25%) son candidatas y deben recibir **tratamiento específico anti-HER-2** asociado a la QT adyuvante. En la actualidad, en nuestro país hay disponibles 4 fármacos: el **trastuzumab**, un anticuerpo monoclonal específicamente dirigido frente a este receptor; **pertuzumab**, un anticuerpo monoclonal que inhibe la dimerización de HER-2; **trastuzumab emtansina**, un conjugado del anticuerpo y el agente citotóxico antimicrotúbulos DM1, unidos mediante un enlace estable; y el **lapatinib**, que inhibe la actividad tirosina cinasa de HER-2.

Hay que mencionar también que las pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas se benefician de la adición de ácido zoledrónico (bisfosfonato intravenoso) o denosumab (anticuerpo monoclonal anti-RANKL de administración por vía subcutánea), por su capacidad para reducir los eventos óseos de tipo fractura y mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

Como se ha sugerido, la investigación de nuevas dianas en el tratamiento del cáncer de mama se ha visto materializada en el reciente desarrollo y comercialización de una nueva generación de fármacos **inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6**: inicialmente, palbociclib y ribociclib y, más recientemente, abemaciclib. Estos fármacos han demostrado actuar de forma sinérgica con los tratamientos hormonales habitualmente empleados (fulvestrant y letrozol) frente a tumores RE+ y/o RP+, incrementando significativamente la supervivencia de las pacientes –con una toxicidad importante pero clínicamente manejable– si se compara con el tratamiento con monoterapia hormonal.

Actualmente, la investigación también se ha dirigido a otras dianas, con la idea de pautar un tratamiento que actúe no sólo en las distintas fases de la replicación celular, sino en un aspecto crucial para los tumores como es la angiogénesis. Se han estudiado inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el anticuerpo monoclonal contra el VEGF (bevacizumab). En el cáncer de mama estadio IV, se han testado en estudios clínicos fase III sunitinib, sorafenib y bevacizumab. Solo el **bevacizumab** (Avastin®) ha demostrado en 3 estudios fase III que, en combinación con QT (paclitaxel, docetaxel y/o

⁷ Se dispone de evidencias de que algunas moléculas antineoplásicas que actúan sobre vías celulares relacionadas con el crecimiento de las células tumorales, como es el caso de los inhibidores de ciclinas (por ejemplo, palbociclib) o los inhibidores de m-TOR (por ejemplo, everolimus), pueden revertir la resistencia de los tumores al tratamiento hormonal.

capecitabina), mejora con significación estadística las tasas de respuesta y el tiempo hasta la progresión, y ha sido autorizado como primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada (Martínez *et al.*, 2017).

FÁRMACOS ANTITUMORALES

AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS

Hay un gran número de agentes citotóxicos activos en el cáncer de mama en monoterapia (Tabla 2), así como una gran variedad de combinaciones que pueden utilizarse en poli-QT.

Tabla 2. Fármacos citotóxicos empleados frente al cáncer de mama.	
Grupo terapéutico	Principios activos
Antraciclinas	Adriamicina, epirubicina y antraciclinas liposomales
Taxanos	Docetaxel, paclitaxel y nab-paclitaxel
Complejos de platino	Carboplatino, cisplatino
Antimetabolitos	Metotrexato, pemetrexed
Fluoropirimidinas	Capecitabina, 5-fluorouracilo
Alcaloides de la vinca	Vinorelbina, vinblastina y vinflunina
Agentes electrofílicos	Ciclofosfamida
Otros	Gemcitabina, etopósido y eribulina

ANTRACICLINAS

Tanto la **doxorubicina** (EFG, Farmoblastina®) como su isómero **epirubicina** (EFG, Farmorubicina®), son fármacos con una indicación establecida en primera línea del cáncer de mama, tanto en monoterapia, con tasas de respuesta global de entre el 35 y el 50%, como en combinación (Figura 3). Actúan intercalándose entre las parejas de bases de la doble hélice del ADN, promoviendo la deformación de la cadena y otros cambios químicos importantes (bloqueo de la topoisomerasa II) preferentemente en la fase S (y también durante la G2) del ciclo celular, y detienen así el crecimiento de las células tumorales. Otras antraciclinas como daunorubicina, mitoxantrona o idarubicina no se utilizan actualmente –o se utilizan de forma escasa– en el cáncer de mama.

Se incluyen en dos de los esquemas terapéuticos más empleados: ciclofosfamida-doxorubicina-5-fluorouracilo (esquema CAF) o 5-fluorouracilo-epirubicina-ciclofosfamida (FEC). Desde hace tiempo se conoce que el esquema CAF mejora las tasas de respuestas globales y el tiempo libre de progresión en comparación con el esquema CMF (ciclofosfamida-metotrexato-5-fluorouracilo) tanto en mujeres pre- como posmenopáusicas, aunque sin diferencias estadísticamente significativas en la SG (EBCTCG, 2005). Hay que tener en cuenta que la mayoría de las pacientes, hoy en día, han recibido antraciclinas como tratamiento adyuvante. Se podría plantear de nuevo este tratamiento si no se han sobrepasado las dosis máximas recomendadas o si el tiempo transcurrido desde la adyuvancia es mayor de 12 meses.

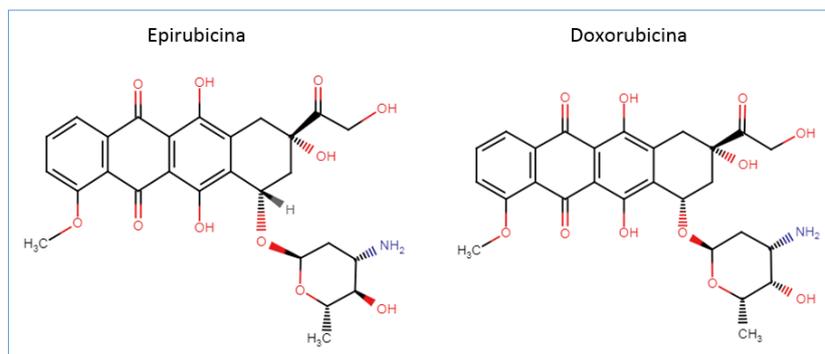


Figura 3. Estructuras químicas de la epirubicina y la doxorubicina.

Entre los efectos secundarios agudos de las antraciclinas destacan las náuseas, los vómitos y las arritmias cardiacas. También pueden producir neutropenia, así como alopecia completa. Cuando la dosis acumulada de doxorubicina alcanza los 550 mg/m² y de epirubicina 900 mg/m², el riesgo de desarrollar efectos secundarios cardiacos se incrementa notablemente. La cardiotoxicidad por doxorubicina se caracteriza por un declive dosis-dependiente en el número de mitocondrias y en la oxidación fosforilativa, provocando daño en los miocitos (células musculares cardiacas) de forma irreversible. Otro efecto secundario potencial es la eritrodisestesia palmo-plantar o síndrome mano-pie, caracterizado por erupciones cutáneas en las palmas de las manos y las plantas de los pies, con tumefacción, dolor, eritema y/o descamación de la piel en esas zonas.

Formulaciones más innovadoras, como la doxorubicina liposomal (Myocet®) y la doxorubicina liposomal pegilada (DLP) (Caelyx®), presentan una eficacia comparable con la de las antraciclinas convencionales, con mejores perfiles de seguridad y menor cardiotoxicidad. El mecanismo por el cual la cápsula de lípidos ayuda a reducir la cardiotoxicidad no se entiende completamente, pero se cree que es producto de la mayor permeabilidad de la microvasculatura de las células cancerosas. Así, el tejido canceroso se expone a mayores cantidades del fármaco, ya que presenta “más escapes” en sus vasos sanguíneos. Por otra parte, la cápsula liposomal libera lentamente el principio activo en el espacio vascular, con una menor distribución tisular y alcanzando una mayor área bajo la curva (AUC), lo que podría aumentar su eficacia en comparación con las fórmulas habituales. En el beneficio clínico que aportan estas formulaciones también destaca la reducción de efectos adversos como las náuseas, los vómitos, la alopecia y la toxicidad hematológica, que son más frecuentes con la doxorubicina convencional, mientras que la mucositis, la estomatitis y el síndrome palmo-plantar son más frecuentes.

TAXANOS

El **paclitaxel** (EFG, Taxol®) y el **docetaxel** (EFG, Docetaxel Hospira®, Taxotere®) (**Figura 4**) son fármacos muy activos en el cáncer de mama, con tasas de respuesta en monoterapia del 35 al 45% y del 35 al 60%, respectivamente. Ambos fármacos han demostrado ser eficaces en pacientes previamente tratadas, e incluso el docetaxel ha mostrado una respuesta del 25% en pacientes previamente tratadas con paclitaxel. En líneas generales, el efecto antitumoral de los

taxanos se debe a su unión a la beta-tubulina, la cual promueve su polimerización y la formación de microtúbulos anómalos no funcionales; además, provocan la estabilización de su estructura e impiden la disolución del huso mitótico que se produce al finalizar la mitosis, y detiene el proceso en la fase G2 mitótica.

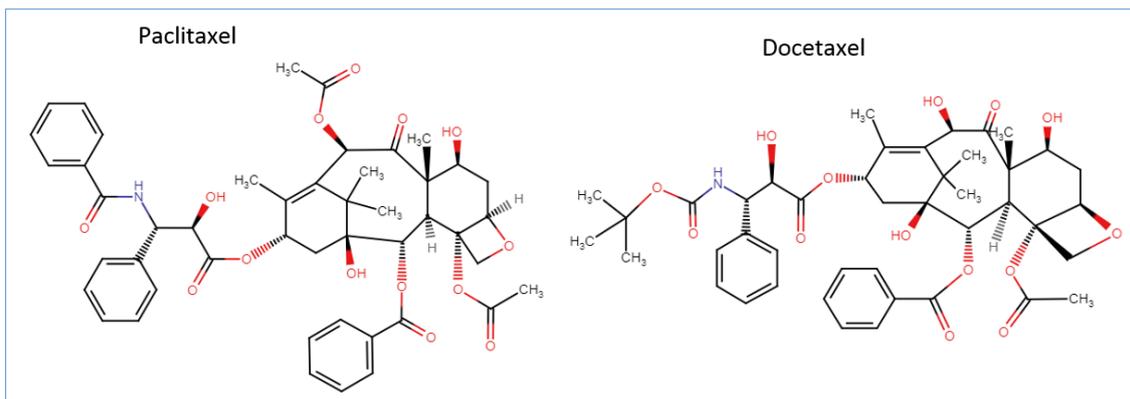


Figura 4. Estructuras químicas de paclitaxel y docetaxel.

En cuanto a la pauta posológica, parece que el paclitaxel es más eficaz en la administración semanal (80 mg/m²/semana) que cada 3 semanas (175 mg/m²), ya que al mecanismo de acción antimicrotúbulo se suma un efecto antiangiogénico, si bien la neurotoxicidad también es mayor con la pauta semanal. El docetaxel también puede ser administrado tanto de forma semanal (30-40 mg/m²/semana) como trisemanal (75-100 mg/m²), aunque parece que la eficacia es superior para la pauta trisemanal y el perfil de toxicidad diferente: la pauta semanal provoca menos mielosupresión pero se asocia a más lagrimeo, astenia y onicodistrofia (toxicidad ungueal). No se han observado diferencias significativas en la eficacia de ambos fármacos en términos de tasas de respuesta o supervivencia global.

Las **combinaciones de antraciclinas y taxanos**, como los fármacos más activos en el cáncer de mama, han sido adecuadamente estudiadas en ensayos clínicos, obteniéndose tasas de respuesta del 54-94% a expensas de una importante toxicidad hematológica y un aumento de la cardiotoxicidad. Con la combinación de paclitaxel con doxorubicina (<400 mg/m²), hasta un 20% de las pacientes desarrolló insuficiencia cardíaca. Con respecto a la combinación de docetaxel con doxorubicina, se consiguen tasas de respuesta en torno al 70%, con reducida toxicidad cardíaca pero con una importante toxicidad hematológica, que hace escasamente tolerable esta combinación. Por ello, el tratamiento con taxanos y doxorubicina puede hacerse de forma secuencial (ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y la global), reservando el tratamiento concomitante para pacientes con enfermedad visceral rápidamente progresiva que precisen una respuesta rápida (Mamounas *et al.*, 2005; De Laurentis *et al.*, 2008).

Entre los efectos secundarios –casi todos reversibles– que más frecuentemente se observan con la infusión intravenosa de los taxanos destacan las citopenias⁸ por mielosupresión (pancitopenia con paclitaxel y neutropenia grave con docetaxel) y otras reacciones sistémicas, como neuropatía periférica, mialgias, astenia, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), elevación de transaminasas hepáticas, retención de líquidos (edema en pies o tobillo) o alopecia. Para evitar la aparición de reacciones de hipersensibilidad (que suelen cursar con fiebre, escalofríos, eritema, etc.), el día anterior a la infusión de docetaxel se administran al paciente corticosteroides orales (o antihistamínicos), que se continúan durante 3 días

Por último, hay que destacar la disponibilidad de **nab-paclitaxel** (Abraxane®), una suspensión de nanopartículas de aproximadamente 130 nm de diámetro de paclitaxel –en estado amorfo, no cristalino– adsorbidas en albúmina sérica humana. Tras su administración intravenosa, las nanopartículas se disocian rápidamente liberando complejos solubles de paclitaxel unido a albúmina de un tamaño de aproximadamente 10 nm. El papel de la albúmina es favorecer el transporte del fármaco a través de las células endoteliales, para que llegue desde la sangre hasta el tumor, en un transporte mediado por dicha proteína y que permite que una penetración más efectiva en los tejidos.

Tal formulación no solo mejora la eficacia (tasas de respuesta de 38% vs. 29%) sino también el perfil de toxicidad de la solución tradicional de paclitaxel y proporciona una mayor facilidad de manejo (no hay incompatibilidades con los sistemas de administración). Hay numerosos estudios que avalan su utilización en cáncer de mama como tratamiento neoadyuvante, adyuvante y paliativo (Untch *et al.*, 2016). Se ha asociado con antraciclinas, carboplatino, gemcitabina, ciclofosfamida y, en las pacientes con HER-2 positivo, con trastuzumab.

OTROS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS

La **capecitabina** (Figura 5) es una fluoropirimidina oral que actúa como profármaco del 5-fluorouracilo: se activa por la acción de la timidina fosforilasa –presente en tejidos tumorales a niveles más elevados–, tras lo cual puede incorporarse como antimetabolito a la cadena de ADN en formación e interfiere en la síntesis de ADN (y también de ARN); provoca una deficiencia de timidina que resulta en crecimiento no equilibrado y muerte celular. Ha demostrado (a dosis de 1-1,25 g/m²/12 h, durante 14 días, cada 21 días) tasas de respuesta en monoterapia, como primera línea de tratamiento, del 20-40% y, en pacientes previamente tratadas con taxanos, del 20-27%. Su administración oral hace más cómodo el tratamiento para las pacientes, evita la frecuentación hospitalaria y el perfil de tolerancia es bastante aceptable.

En un estudio que incluyó casi 1.000 pacientes con tumores HER-2 negativos que no obtuvieron respuesta tras la QT pre-operatoria con antraciclinas y/o taxanos, la capecitabina como tratamiento adyuvante demostró –en comparación con la ausencia de QT adicional– una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión (de 74,1% vs. 67,6% a 5 años) y de la supervivencia global (89,2% vs. 83,6% a 5 años) (Masuda *et al.*, 2017).

⁸ En ocasiones, se recomienda la utilización de factores estimulantes de colonias (G-CSF, de tipo filgrastim) de forma profiláctica.

En cuanto a la seguridad clínica, la toxicidad más común de la capecitabina es la diarrea y, sobre todo, el síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), que es el efecto secundario limitante de dosis y del tratamiento. Este síndrome es generalmente leve, comienza 2 semanas tras iniciar el tratamiento y puede requerir ajustes posológicos a la baja.

Dentro de la familia de los **alcaloides de la vinca**, el fármaco más empleado es la **vinorelbina** (EFG, Navelbine®), un análogo semisintético de los alcaloides naturales (vinblastina), que ha mostrado mayores tasas de respuesta y mejor tolerancia respecto al resto. Como ellos, actúa uniéndose a la tubulina: impide la formación de los microtúbulos y favorece la disolución de los existentes, deteniendo la mitosis celular en la metafase y estimulando la apoptosis. Su tasa de respuesta en monoterapia oscila entre el 21% y el 44%, tanto como tratamiento de primera línea como en pacientes pretratadas. Hay numerosos estudios (mayoritariamente fase II) sobre vinorelbina en combinación con otros fármacos (gemcitabina, capecitabina, taxanos, cisplatino...) en los que las asociaciones mejoran las tasas de respuesta, a costa de un incremento de la toxicidad (NCI, 2019).

Es un fármaco bastante utilizado –fundamentalmente en segundas y terceras líneas de tratamiento– en pacientes con peor estado general, por el buen perfil de toxicidad (pocas náuseas, no produce alopecia, mielotoxicidad escasa y de grado I-II) y, además, porque se dispone también en formulación oral, mejorando la comodidad y evitando venopunciones. El evento adverso limitante de dosis es la neurotoxicidad (irreversible), que puede obligar a suspender el tratamiento. Además, disminuye la motilidad intestinal, ocasionando en muchos pacientes estreñimiento de grado I-II, con lo que suele ser necesario la asociación de laxantes. La vinorelbina suele administrarse a dosis de 60-80 mg/m² los días 1-8 cada 21 días, aunque en los últimos años se está postulando su uso en *pauta metronómica* oral, con dosis de 50 mg 3 días a la semana, que permite un igual control de la enfermedad metastásica y tiene un perfil de seguridad más favorable.

Por su parte, la **gemcitabina** (EFG) es un profármaco análogo de bases pirimidínicas que requiere (tri)fosforilación intracelular por nucleósido cinasas y, de forma similar a lo comentado para capecitabina, detiene la síntesis de ADN e induce la apoptosis. Es un fármaco que ha demostrado eficacia significativa, tanto en primera como en segunda línea, con una tasa de respuesta del 14-42%. Sus combinaciones, fundamentalmente con cisplatino, vinorelbina y sobre todo con taxanos, permiten lograr respuestas del 36-70%, incluso en pacientes pretratadas. Por otro lado, el perfil de toxicidad es aceptable; destaca la toxicidad hematológica (anemia y trombopenia), y puede también aparecer alopecia, mucositis, disnea, síntomas pseudogripales, astenia, náuseas, vómitos, anorexia y elevación de las enzimas hepáticas.

Entre los derivados del platino, **cisplatino** (EFG) y **carboplatino** (EFG) son sin duda los fármacos más activos en el cáncer de mama. Son agentes electrofílicos que actúan específicamente en la fase S del ciclo celular, reaccionan con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas (formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice) y provocan interferencias en la transcripción y replicación del ADN. Hay numerosos estudios en combinación con taxanos, capecitabina, etopósido, vinorelbina y gemcitabina, con buenas tasas de respuestas y de tiempo

hasta la progresión, pero que no han demostrado beneficios en la supervivencia. No obstante, su empleo es mayoritario en otros tipos de tumores, como el de ovario.

Por último, se puede destacar también a la **eribulina** (Halaven®), que es un análogo sintético simplificado de la halicondrina B, un principio activo con actividad antitumoral obtenido de la esponja marina *Halichondria okadai*: es un inhibidor no taxano de los microtúbulos que, sin afectar a su fase de crecimiento, secuestra la tubulina formando agregados no funcionales, y provoca la detención del ciclo (en fase G2/M), con disrupción de los husos mitóticos y apoptosis celular. Está autorizado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, 2 regímenes de QT, que deben haber incluido una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

En su relativamente reciente investigación clínica, eribulina demostró –en el ensayo clínico de fase 3 *EMBRACE/305*– superioridad clínica respecto al mejor tratamiento disponible (bien de QT, de hormonoterapia o fármacos específicos) seleccionado por los investigadores en mujeres que habían recibido 3-5 líneas de tratamiento (N=762). Las pacientes que recibieron eribulina (N=508) alcanzaron una supervivencia media de 13,6 meses frente a los 10,5 meses del resto de los tratamientos, si bien también tuvieron una mayor incidencia de eventos adversos, siendo los más frecuentes la astenia (54% vs. 30%) y la neutropenia (52% vs. 30%); la neuropatía periférica obligó a suspender el tratamiento en un 5% de los casos (Cortes *et al.*, 2011).

Sin embargo, otro ensayo clínico (301) aleatorizado no encontró diferencias significativas en términos de supervivencia –global o libre de progresión– entre eribulina y capecitabina en monoterapia tras 3 regímenes previos de QT. Un análisis combinado de los 2 estudios pivotaes del fármaco, estudios 301 y *EMBRACE*, identifica 2 grupos de tumores, HER-2-negativo y especialmente los triple negativo (los más agresivos y de peor pronóstico), como aquellos en los que eribulina prolonga de forma más destacada la supervivencia de las pacientes (Pivot *et al.*, 2016).

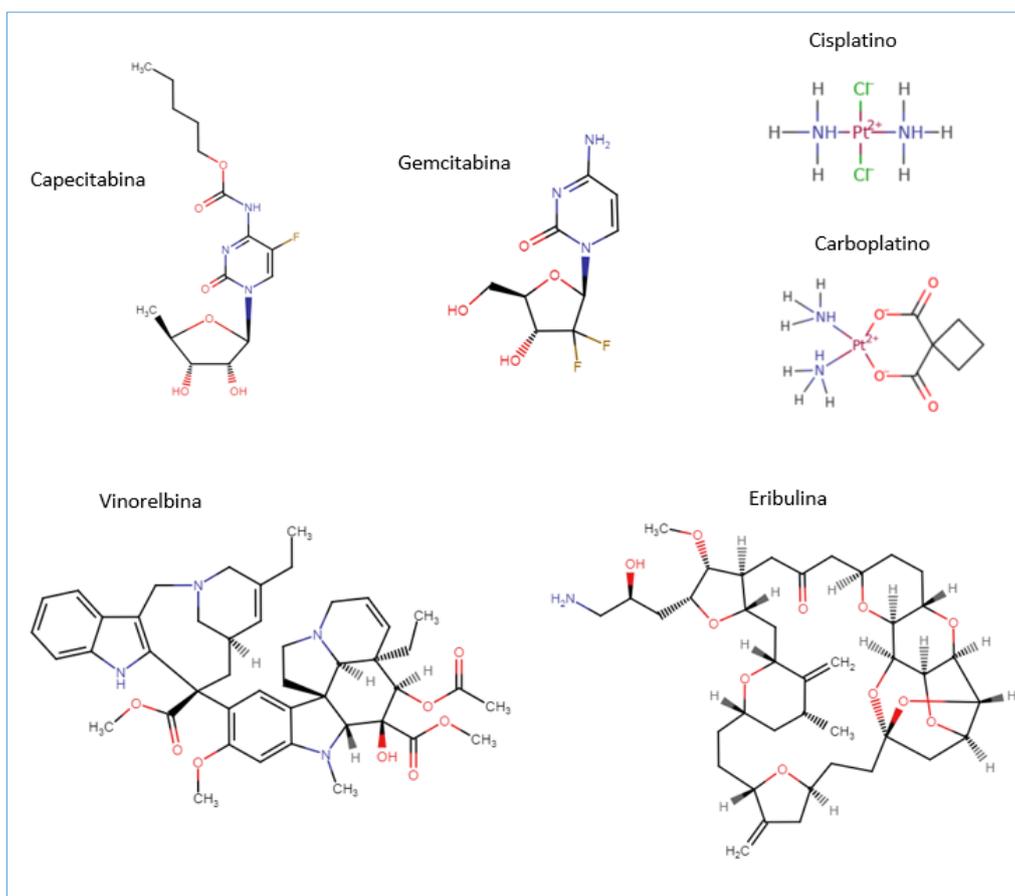


Figura 5. Estructuras químicas de algunos de los agentes quimioterapéuticos más empleados en el tratamiento del cáncer de mama.

FÁRMACOS DE HORMONOTERAPIA

Entre los **agentes antiestrogénicos** (Figura 6), el **tamoxifeno** (EFG, Novaldex®) ejerce su acción primariamente al competir con el estradiol en la unión al receptor de estrógenos (RE) y alterar su conformación. En el tejido mamario, inhibe la fosforilación del receptor, pero en el endometrio produce el efecto contrario, es decir, induce la fosforilación del receptor y actúa de manera similar al estrógeno. El tamoxifeno está autorizado en el tratamiento del cáncer de mama, siendo el único tratamiento hormonal adyuvante con eficacia e indicación en mujeres pre- y posmenopáusicas.

Por su parte, el **fulvestrant** (EFG, Faslodex®) tiene un mecanismo de acción similar, pero carece de actividad agonista estrogénica (antagonista puro). Es un antagonista competitivo del RE, con una afinidad considerablemente mayor que el tamoxifeno y, al carecer de efectos agonistas estrogénicos sobre el útero, no parece presentar riesgo de cáncer de endometrio; algunos datos sugieren incluso que podría prevenir el crecimiento tumoral en pacientes con cáncer de endometrio inducido por tamoxifeno. El fulvestrant se indica en el tratamiento de

mujeres posmenopáusicas (exclusivamente) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y positivo para RE, tanto en pacientes *naïve* para la terapia hormonal como aquellas cuya enfermedad progresa durante o después del tratamiento con tamoxifeno.

Dado que los estrógenos son sintetizados a partir de precursores androgénicos mediante la participación de la enzima aromatasa, la inhibición de ésta resulta también una vía eficaz para reducir la síntesis de estrógenos. En mujeres posmenopáusicas, la síntesis ovárica de estrógenos disminuye considerablemente y el estradiol se sintetiza principalmente por la conversión a estrona de los andrógenos adrenales androstenediona y testosterona a través de la aromatasa ubicada en tejidos periféricos (adiposo, músculo e hígado); posteriormente, la estrona se convierte en estradiol. La consecuente privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas.

Anastrozol (EFG, Arimidex®) y **letrozol** (EFG, Femara®, Loxifan®) son inhibidores competitivos de la aromatasa, mientras que el **exemestano** (EFG, Aromasil®) es un inhibidor irreversible, con lo cual, en su caso, la duración del efecto depende de la velocidad con que la enzima se recupera a través de su síntesis. El anastrozol y el letrozol no poseen actividad progestogénica, androgénica ni estrogénica, mientras que, por contra, el exemestano presenta una ligera actividad androgénica, que se manifiesta con aumento de peso e hirsutismo, especialmente a dosis elevadas. Los inhibidores de aromatasa solo se emplean en mujeres posmenopáusicas y frente a tumores positivos para los receptores hormonales, tanto en enfermedad avanzada como en la adyuvancia en estadios más precoces.

Por su parte, la administración crónica de **agonistas de la LHRH** se usa en el tratamiento de los diversos cánceres dependientes de hormonas sexuales, incluyendo el de mama, además del cáncer de próstata. En concreto, la **goserelina** (Zoladex®) se emplea, entre otras indicaciones, en el tratamiento del cáncer de mama en pre- y perimenopáusicas, como adyuvante o en algunos casos de recurrencias.

Finalmente, dentro de la hormonoterapia del cáncer de mama, es preciso citar a los **progestágenos**, cuyo mecanismo exacto de acción antineoplásica no ha sido completamente establecido, aunque se ha sugerido que podría deberse a la supresión de la LH por inhibición de la función hipofisaria. El **megestrol** (Megrefen®) y la **medroxiprogesterona** (Farlutal®) aumentan el metabolismo de los estrógenos, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, suprime el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes. Además, producen aumento del apetito y del peso corporal en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama metastásico, algo que puede resultar útil en cuadros de caquexia (estado de extrema desnutrición, que cursa con atrofia muscular, fatiga, debilidad y anorexia involuntaria) asociados a estadios avanzados de cáncer de mama.

En general, la duración media de la hormonoterapia está establecida en 1 año, con tasas de respuestas entre el 30% y el 50%. Las medianas de supervivencia libre de progresión oscilan desde los 10 a los 20 meses en función de la carga de la enfermedad, la localización del tumor y su nivel de sensibilidad a hormonas (AEMPS, 2018).

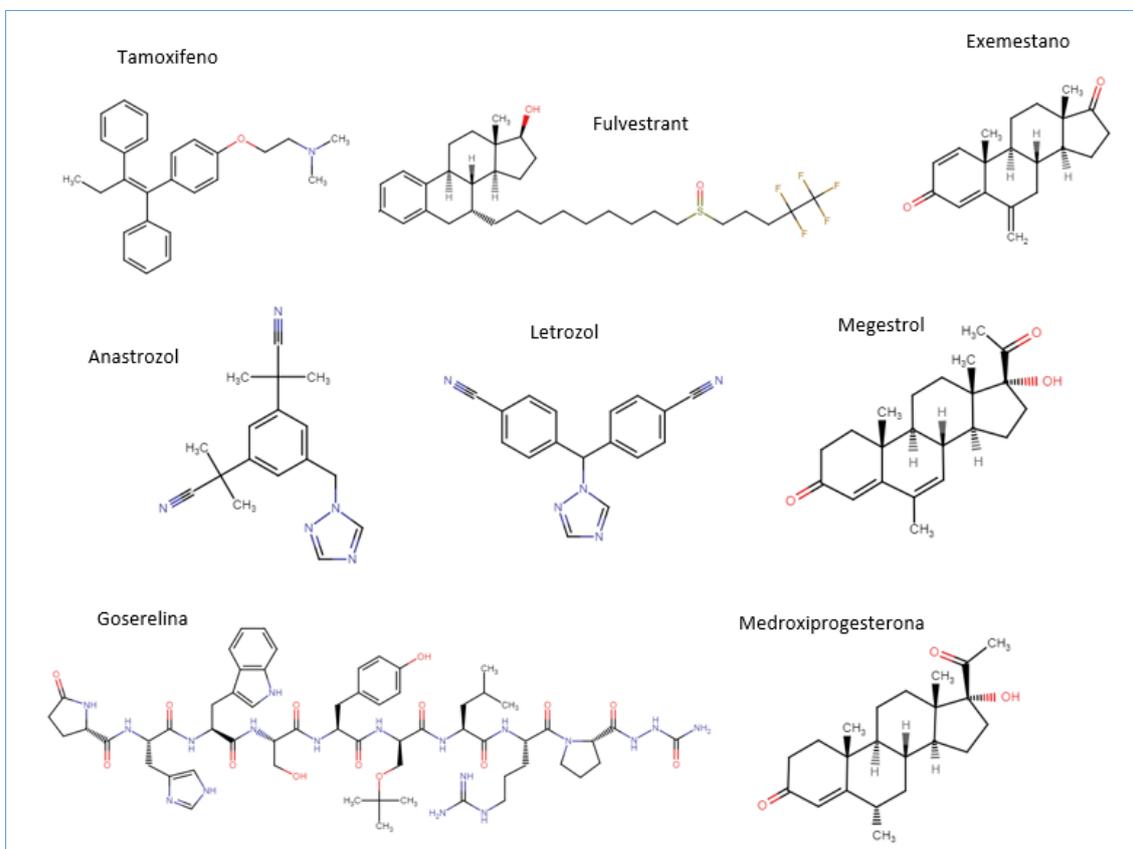


Figura 6. Estructuras químicas de los principales fármacos de hormonoterapia con indicación autorizada en cáncer de mama.

FÁRMACOS ANTI-HER-2

El primero de los fármacos de este grupo que estuvo disponible comercialmente en España para el tratamiento de tumores HER-2 positivos fue **trastuzumab** (Herceptin® y biosimilares), un anticuerpo monoclonal murino humanizado IgG1 con capacidad de unirse específicamente a la porción extracelular del receptor HER-2, capaz de inhibir la proliferación celular e inducir *in vivo* citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos.

Los resultados de los ensayos clínicos que condujeron a su autorización avalan de forma sólida su eficacia en el cáncer de mama, tanto en estadios precoces (en tratamiento adyuvante o neoadyuvante) como en cáncer de mama avanzado. Por ejemplo, en estadios iniciales, la coadministración de trastuzumab con QT (doxorubicina seguido de paclitaxel y de la pauta CMF) previamente a cirugía, seguido de ciclos adicionales en adyuvancia, permitieron alcanzar –tras periodos de seguimiento de 4 años– tasas de respuesta completa del 40% (vs. 21% con QT sola; $p: 0,001$) y un beneficio significativo en términos de supervivencia libre de progresión a 3 años (65% vs. 52%). De forma similar, frente a cáncer de mama metastásico, las tasas de respuesta a

trastuzumab –a distintas pautas posológicas– en monoterapia de primera línea se movieron en el rango de 18-27%, y en combinación con QT (sobre todo, docetaxel y paclitaxel) alcanzaban cifras de 49-73%, significativamente superiores a las aportadas por la QT sola. En definitiva, la adición de trastuzumab a QT frente a tumores HER-2 positivos supone una mayor duración de la respuesta y de la mediana de supervivencia, con reducciones adicionales del riesgo de muerte en torno al 25%, incluso a los 8 años de seguimiento (AEMPS, 2010).

Se han realizado otros ensayos clínicos de combinación con otros agentes quimioterápicos (vinorelbina, docetaxel, taxanos-platino, capecitabina, antraciclinas liposomales, etc.) que han demostrado, de igual modo, altas tasas de respuesta y mejorías en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global respecto a la no adición de trastuzumab.

En relación a su seguridad, el efecto adverso más importante es la disfunción cardíaca⁹ (4-5%), que ocurre más frecuentemente en las pacientes que recibieron previamente antraciclinas (con tasas de incidencia cercanas al 27%), lo que hace a la combinación de trastuzumab con taxanos la más segura. No obstante, la mayoría de eventos adversos se asocian al fármaco de QT acompañante. Entre las reacciones adversas más frecuentes durante su perfusión, destacan las siguientes: escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe, náuseas, vómitos, dolor y aumento de la tensión muscular, agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, alteraciones de la tensión sanguínea, hinchazón de la cara y los labios, enrojecimiento y sensación de cansancio. Otros efectos adversos frecuentes son diarrea, debilidad, enrojecimiento de la piel, dolor torácico, dolor abdominal, dolor de articulaciones y dolor muscular (Maximiano *et al.*, 2016).

Si seguimos un orden cronológico, el siguiente fármaco anti-HER-2 que apareció fue el **lapatinib** (Tyverb®) un inhibidor de tirosina cinasas que inhibe tanto el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER-1) como el receptor HER-2 (EGFR humano de tipo 2). Se trata de una pequeña molécula de la familia de las quinazolininas que goza de una elevada biodisponibilidad oral y que parece que puede atravesar la barrera hematoencefálica (**Figura 7**).

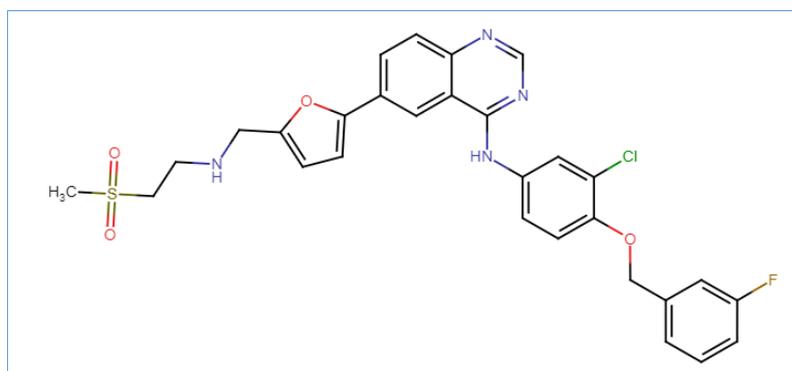


Figura 7. Estructura química de lapatinib.

⁹ Trastuzumab puede inducir toxicidad cardíaca por debilitamiento del músculo cardíaco, que potencialmente puede provocar insuficiencia cardíaca, así como inflamación del pericardio o pericarditis y alteraciones del ritmo cardíaco.

El estudio clínico pivotal con este fármaco en la indicación de cáncer de mama evaluó la eficacia de capecitabina con o sin lapatinib en pacientes con cáncer de mama refractarios a antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Se incluyeron 399 pacientes (201 en la rama de capecitabina y 198 en la rama de capecitabina-lapatinib), observándose un aumento significativo en el tiempo libre de progresión de 23,9 vs. 18,3 semanas, pero sin diferencias destacables en la supervivencia global (74 vs. 66 semanas; p: 0,3). También está autorizado, en combinación con trastuzumab, para el tratamiento de tumores metastásicos HER-2 positivos que sean negativos para el receptor de hormonas, cuando la enfermedad progresa tras combinar trastuzumab con QT.

Sus efectos secundarios más comunes –normalmente reversibles– son diarrea, síndrome mano-pie (por lo general, es leve y aparece a las 2 semanas de tratamiento), anemia, náuseas y vómitos, y elevación de transaminasas. Suele administrarse en combinación con la capecitabina, por lo que se suele asociar a trombopenia, astenia, dolor abdominal, mucositis oral, dolores musculares (sobre todo a nivel de piernas, brazos y espalda) y piel seca. Aunque con menor frecuencia, lapatinib puede provocar problemas cardíacos graves (como el fracaso ventricular o arritmias), diarrea intensa o fibrosis pulmonar.

Por su parte, **pertuzumab** (Perjeta®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que presenta un mecanismo de acción especial y único entre este tipo de terapias dirigidas. Se une a un punto de unión a HER-2 a nivel extracelular (a distinto epítipo que trastuzumab¹⁰, por lo que sus mecanismos son complementarios) e impide la dimerización de HER-2, bloqueando así la activación y la señalización vía HER, lo cual afecta a las vías que median la proliferación y la supervivencia de las células tumorales en el cáncer de mama, como son la de fosfoinositol-3-cinasa (PI3K) y la de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK-AKT). Además, es capaz de activar las funciones efectoras inmunitarias, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

La investigación clínica ha demostrado que la combinación de pertuzumab y trastuzumab (siempre junto a QT) es más eficaz que la monoterapia con cualquiera de estos 2 fármacos y que el uso secuencial de pertuzumab y trastuzumab tiene efectos beneficiosos tras la progresión con trastuzumab en monoterapia. La justificación racional para la combinación de los dos anticuerpos anti-HER-2 (más quimioterapia) en el tratamiento del cáncer de mama precoz o metastásico se basa en que: a) pertuzumab inhibe la señalización HER-2 activada por ligando y bloquea de forma activa la dimerización de HER-2, incluida la dimerización junto a HER-3 y su activación (el heterodímero HER-2/HER-3 es el de mayor potencia en la activación de la proliferación de las células cancerígenas); b) la adición de pertuzumab al tratamiento ofrece la posibilidad de un bloqueo HER más completo y podría reducir la probabilidad de desarrollo de resistencias en el tratamiento precoz y aumentar la probabilidad de superar una resistencia al

¹⁰ Trastuzumab se une a HER-2 en la porción C-terminal del dominio IV e inhibe la señalización de HER-2 independiente de ligando, pero no bloquea la heterodimerización de HER2 con otros miembros de HER activados por ligando (EGFR, HER-3 o HER-4). Pertuzumab se une a HER-2 cerca del centro del dominio II, causando un bloqueo estérico de ese lugar de unión necesario para la dimerización con HER-3 y la subsiguiente señalización del receptor con otros receptores. Hay que tener en cuenta que, con respecto a la resistencia de las células del cáncer de mama a las terapias HER-2, se ha demostrado que el receptor HER-3 podría desempeñar un papel fundamental.

tratamiento posterior; c) tanto trastuzumab como pertuzumab marcan las células (extracelularmente) para su destrucción por el sistema inmunitario.

El estudio pivotal con pertuzumab mostró que, a las dosis y pautas autorizadas, su coadministración con trastuzumab y docetaxel se asocia a una reducción significativa del riesgo relativo de progresión o muerte del 38% (HR: 0,62; IC_{95%}: 0,51-0,75; p<0,001) en pacientes con enfermedad metastásica HER-2 positiva, en comparación con la combinación de trastuzumab y docetaxel (considerada estándar en primera línea). La adición del nuevo fármaco consiguió un incremento significativo y clínicamente relevante de 6,1 meses en la mediana de supervivencia libre de progresión (18,7 meses vs. 12,4 meses), unido a una mayor tasa de respuesta (80,2% vs. 69,3%), y prolongó la mediana de supervivencia global (no alcanzada vs. 37,6 meses). Los análisis por subgrupos mostraron un claro beneficio con pertuzumab en casi todos ellos (solo surgen dudas en pacientes con enfermedad no visceral).

Por otro lado, el tratamiento con pertuzumab es en general bien tolerado y parece un fármaco seguro, pues no aumenta la cardiotoxicidad asociada a trastuzumab. Los análisis de seguridad han demostrado que su adición a la combinación trastuzumab/QT no supone aumentos en la frecuencia de acontecimientos adversos cardíacos ni empeora la disminución de la fracción de eyección (disfunción sistólica del ventrículo izquierdo) en comparación con placebo (Swain *et al.*, 2013). La aprobación de pertuzumab supuso, pues, un cambio en el *standard* terapéutico en primera línea del cáncer de mama con recaída local, irreseccable o metastásico HER-2 positivo.

Por último, el fármaco más recientemente autorizado en este grupo ha sido el **trastuzumab emtansina (T-DM1)** (Kadcyla®), un antineoplásico innovador que consiste en un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por el anticuerpo anti-HER-2 trastuzumab y el agente citotóxico antimicrotúbulos DM1, unidos por un enlace estable. Gracias a su innovador diseño, T-DM1 actúa de forma selectiva sobre las células tumorales que sobreexpresan HER-2 y ejerce, por un lado, los mecanismos de acción propios de trastuzumab y, por el otro, el potente efecto citotóxico propio de DM1 (se une a tubulina, inhibe su polimerización y detiene el ciclo celular en fase G2/M, provocando la apoptosis de la célula tumoral). La liberación selectiva de DM1 en la célula HER-2+ limita la toxicidad sistémica, siendo un fármaco muy bien tolerado por la mayoría de los pacientes.

Hasta su aprobación, el único tratamiento aprobado como 2ª línea del cáncer de mama avanzado HER-2+ era la combinación de QT con capecitabina más lapatinib, que no aportaba diferencias significativas en supervivencia global en comparación con capecitabina sola. Pese a estos importantes avances, desafortunadamente la enfermedad metastásica HER-2 positiva sigue siendo incurable y es necesario encontrar nuevas terapias más eficaces y mejor toleradas.

El estudio pivotal de T-DM1 (Diéras *et al.*, 2017) comparó precisamente el nuevo fármaco en monoterapia frente al tratamiento con lapatinib más capecitabina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado irreseccable o metastásico HER-2+ que habían sido tratados previamente con trastuzumab y un taxano, y tras lo cual su enfermedad había progresado. Los resultados evidencian que T-DM1 reduce significativamente el riesgo de progresión o muerte en

un 35% (HR: 0,65; IC_{95%} 0,59-0,77), con una prolongación de 3 meses en la mediana de supervivencia libre de progresión (9,6 vs. 6,4 meses) y de casi 6 meses en la de supervivencia global (30,9 vs. 25,1 meses); la probabilidad de supervivencia a los dos años era también superior con trastuzumab emtansina (65% vs. 52%).

Otro estudio clínico reciente, en que T-DM1 se administró a pacientes con 2 o más líneas previas de terapias anti-HER-2 y se comparó con el tratamiento de elección por el investigador, ha confirmado un beneficio clínico relevante con el nuevo fármaco en una población de pacientes sin muchas opciones terapéuticas y mal pronóstico. El fármaco incrementa unos 3 meses la supervivencia libre de progresión y unos 7 meses la supervivencia global, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 32% (p: 0,0007) (Krop *et al.*, 2018). Parece, por tanto, que trastuzumab emtansina se sitúa como la terapia de elección en estas poblaciones de pacientes pretratadas con otros anti-HER-2.

Los datos de seguridad disponibles (Zhang *et al.*, 2016) indican que la monoterapia con T-DM1 tiene como eventos adversos graves más frecuentes la trombocitopenia (10%) y la elevación de aspartato aminotransferasa (4%), si bien estos hallazgos bioquímicos son parcialmente transitorios o reversibles con ajustes posológicos, y suelen tener poca o nula repercusión clínica. Además, T-DM1 no provoca alopecia y la disfunción cardíaca es infrecuente (1,5%) y mayoritariamente leve.

Por último, hay que subrayar que diversos fármacos anti-HER-2 están actualmente en desarrollo clínico o pendientes de aprobación por la *European Medicines Agency* (EMA) o de su comercialización en España. Un ejemplo de ello es ser el inhibidor de tirosina cinasas **neratinib** (Nerlynx®), ya autorizado por la FDA estadounidense y la EMA, pero aún no comercializado en España.

INHIBIDORES DE CICLINAS

En el ámbito de los tumores localmente avanzados o metastásicos de mama que presentan positividad para los receptores hormonales (RH+), incluyendo receptores de estrógeno (RE+) y/o receptores de progesterona (RP+), los principales fármacos que han revolucionado la terapéutica son los inhibidores selectivos de ciclinas, especialmente frente a aquellos tumores HER-2 negativos.

Para casos en recaída tras una 1ª línea de hormonoterapia (con inhibidores de la aromataasa, tamoxifeno o fulvestrant), tanto fulvestrant como la combinación de everolimus y exemestano han demostrado ser estrategias eficaces. En las pacientes que presentaban resistencia al tratamiento estrogénico, se ha observado la activación de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR, por lo que la adición de everolimus (inhibidor de mTOR) al tratamiento hormonal ha conseguido revertir la resistencia y alargar la supervivencia libre de progresión.

Desde 2017 se han incorporado al mercado farmacéutico español 3 fármacos de este grupo (**Figura 8**): **abemaciclib** (Verzenio®), **palbociclib** (Ibrance®) y **ribociclib** (Kisqali®). Tras haber demostrado una clara prolongación de la supervivencia libre de progresión, sobre todo en

pacientes con cáncer metastático de estirpe luminal, se han autorizado en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como hormonoterapia inicial o en pacientes que hayan recibido hormonoterapia previa (excepto la combinación de palbociclib y fulvestrant, que solo está autorizada en segunda línea). En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante.

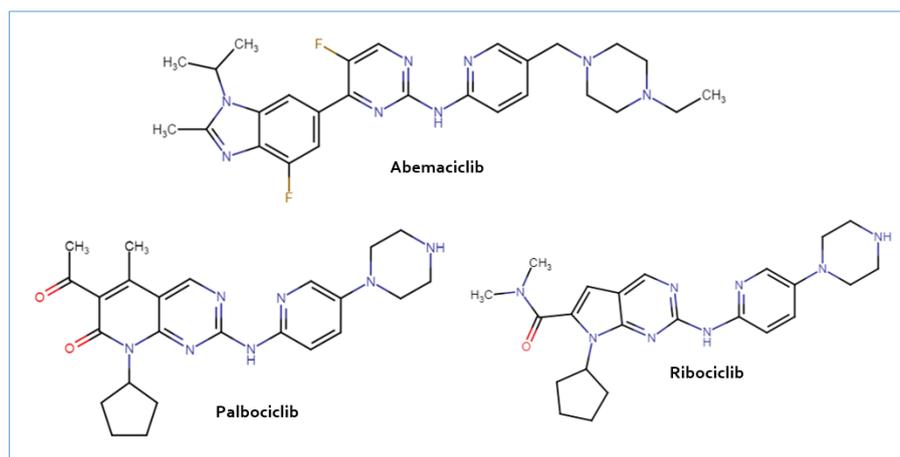


Figura 8. Estructuras químicas de los inhibidores de ciclinas autorizados en España.

Estos fármacos comparten características moleculares –contienen núcleos análogos a la purina que emulan la estructura del ATP– y mecanismo de acción: son **inhibidores selectivos de las cinasas dependientes de ciclinas CDK 4 y 6**¹¹. Mediante dicha inhibición son capaces de prevenir la unión de esas enzimas a la ciclina D1 y la fosforilación de la proteína del retinoblastoma y de la topoisomerasa II; así, bloquean la progresión del ciclo celular desde la fase G1 (que supone un punto de restricción) a la fase S de la división celular, conduciendo al bloqueo de la proliferación celular y la supresión del crecimiento del tumor.

Estos fármacos vienen a posicionarse como el estándar de primera línea de tratamiento en pacientes que tienen opciones terapéuticas limitadas y un mal pronóstico; la disponibilidad de nuevos fármacos que prolonguen el tiempo hasta progresión tumoral debe valorarse favorablemente, si bien las mejoras conseguidas no son demasiado espectaculares.

¹¹ Las ciclinas (A-D) son proteínas sintetizadas durante la interfase y destruidas al final de la mitosis de cada ciclo celular, cuya concentración varía a lo largo del mismo. Actúan como reguladoras de la actividad enzimática de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK), que a su vez son enzimas que regulan el desarrollo correcto del ciclo celular. Estas CDK son heterodímeros constituidos por una subunidad cinasa y una subunidad ciclina, cuya función es fosforilar residuos de serina y treonina de proteínas reguladoras específicas. Estos procesos se llevan a cabo cuando las CDK están activadas por las correspondientes ciclinas, las cuales dotan de especificidad a la enzima y permiten la regulación de su actividad, fundamentalmente mediante proteólisis dependiente de ubiquitinación y posterior traslado al proteasoma. Por el momento, se han descrito 12 CDK (CDK1 a CDK12). Destacan entre ellas la CDK4 y la CDK6, que forman complejos con las ciclinas D y funcionan durante la transición G0/G1, fosforilando a la proteína del retinoblastoma (Rb) y activando así la expresión de genes necesarios para la entrada en la fase S. Algunas mutaciones en el gen CDK4, así como en los de sus proteínas asociadas, incluyendo las ciclinas D, p16 (TINTA4un) y pRb, han sido asociadas con la carcinogénesis en una amplia variedad de órganos, incluyendo en la mama y el esófago.

En ensayos clínicos controlados por placebo, palbociclib en combinación con fulvestrant aumentó la supervivencia libre de progresión (SLP) una media de 6,6 meses en pacientes que no respondieron a tratamiento hormonal previo y, en combinación con letrozol, una media de 10,3 meses en pacientes previamente no tratadas. Ribociclib, en combinación con letrozol, incrementó la SLP una media de 9,3 meses en general; su eficacia fue aún mayor en pacientes con metástasis hepáticas y/o pulmonares, con una prolongación de la SLP de 11,4 meses (Cuéllar, 2017). Por su parte, abemaciclib aumentó la SLP en 13,4 meses en pacientes *naïve* cuando se coadministraba con un inhibidor de la aromatasa (anastrozol o letrozol) y en 7,1 meses en combinación con fulvestrant en pacientes que habían progresado tras una línea de hormonoterapia previa (Fernández-Moriano, 2019).

Sin embargo, los resultados de supervivencia global (SG) son algo más controvertidos. No se dispone aún de datos maduros para abemaciclib, y con palbociclib el incremento de SG no alcanzó significación estadística en pacientes que habían recaído tras terapia hormonal (HR: 0,81; IC_{95%} 0,64-1,03; p: 0,09). Sí que parece existir un beneficio significativo de ribociclib en la SG de pacientes premenopáusicas (HR: 0,71; IC_{95%} 0,54-0,95; p: 0,0097), aunque los datos son inmaduros al no haberse alcanzado la mediana de SG en el brazo de ribociclib. Por tanto, los datos disponibles generan incertidumbre en la valoración de la relevancia clínica de los resultados, al no haberse cuantificado aún el impacto de estos fármacos sobre la SG. A pesar de ello, los IPT de la AEMPS consideran que, hasta conocer nuevos datos, se puede priorizar la asociación de inhibidores de ciclinas con la terapia hormonal frente a esta sola.

A falta de comparaciones directas entre ellos, las comparaciones indirectas –siempre de limitada robustez estadística– podrían sugerir que el beneficio que aportan los tres fármacos es clínicamente relevante y similar. Con escasas diferencias entre los regímenes posológicos por (palbociclib y ribociclib se administran por vía oral durante periodos de 21 días más 7 días de descanso, mientras que abemaciclib tiene un régimen continuo con 2 dosis diarias), también tienen un perfil de interacciones farmacológicas muy similar, debiendo evitarse el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4.

La toxicidad de estos tres fármacos es importante, con un perfil toxicológico más negativo que el de la hormonoterapia sola, si bien puede manejarse con reducciones de dosis y tratamientos de soporte. Entre los aspectos de seguridad más relevantes, comparten el riesgo de producir neutropenia y otras citopenias, alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos), astenia o alopecia. Comparativamente, destaca el riesgo de prolongación del intervalo QT por ribociclib (que precisa monitorización electrocardiográfica), el mayor riesgo de diarrea y de enfermedad tromboembólica con abemaciclib, o el elevado riesgo de neutropenia grave con palbo- y ribociclib. Además, por el riesgo de toxicidad hepática, tanto abemaciclib como ribociclib precisan del control de la función hepática antes de iniciar el tratamiento (y ribociclib también después de acabarlo) (AEMPS, 2019).

OTROS FÁRMACOS

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF y bloquea la unión de éste a sus receptores biológicos, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales vasculares. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF, bevacizumab reduce la vascularización de los tumores (angiogénesis) y, por tanto, se inhibe el crecimiento del tumor.

Ha demostrado actividad en el cáncer de mama como tratamiento de enfermedad avanzada en pacientes *naïve*, en 3 estudios clínicos pivotaes en los que se ha combinado con paclitaxel, capecitabina y docetaxel, respectivamente. En comparación con el empleo de quimioterapia exclusivamente, mejora las tasas de respuestas y la supervivencia libre de progresión (entre 2,9 y 5,6 meses, según si se combinó con capecitabina y paclitaxel, respectivamente), sin mejoría significativa en la supervivencia global. En base a esos resultados, está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. También está autorizada su combinación con capecitabina en aquellas pacientes en las que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas, pero no en quienes hayan recibido tales opciones en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses.

Generalmente es bien tolerado y rara vez produce reacciones durante la infusión. No obstante, puede producir hipertensión arterial que puede requerir tratamiento, proteinuria, hemorragias (generalmente epistaxis, aunque se han descrito episodios de hemoptisis grave en pacientes con cáncer de pulmón), migrañas y, más raramente, fenómenos tromboembólicos y perforación intestinal.

Por su parte, **olaparib** (Lynparza®) es un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa humanas (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) capaz de inhibir el crecimiento de tumores *in vivo*, ya sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con otras pautas de QT. Si bien guarda estrecha relación estructural con otros inhibidores de tirosina cinasa, es el primer fármaco de este grupo; en 2019 se ha comercializado un nuevo inhibidor de PARP, niraparib (Zejula®), que por el momento solo ha sido autorizado frente al cáncer de ovario (**Figura 9**).

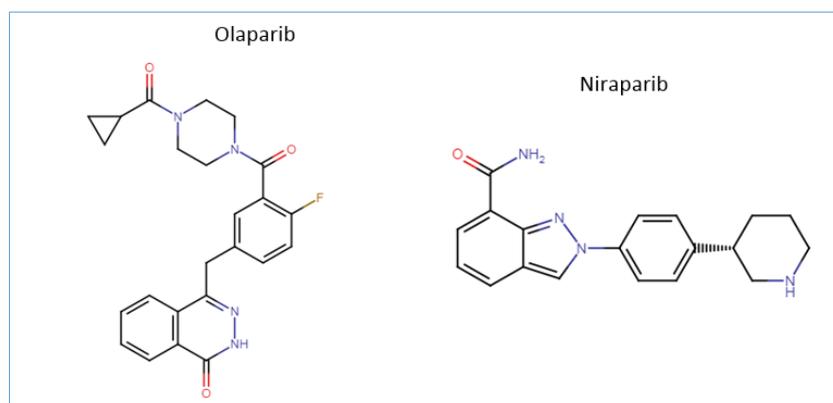


Figura 9. Estructuras químicas de los inhibidores de PARP autorizados en España.

Las PARP –*Poly (ADP-ribose) Polymerases*, en inglés– constituyen una amplia familia de proteínas implicadas en un gran número de procesos celulares, pero fundamentalmente en los procesos de reparación de las roturas monocatenarias del ADN y de muerte celular programada (apoptosis). La adecuada reparación inducida por PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Al unirse al sitio activo del PARP asociado al ADN, olaparib evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de las células, esto produce roturas bicatenarias del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN.

La relevancia de este mecanismo de reparación del ADN en el tratamiento de determinadas formas de cáncer viene determinado por el hecho de que las células sanas (no malignas) disponen de otros mecanismos alternativos a dichos mecanismos reparadores, como la reparación por recombinación homóloga. Sin embargo, algunos tipos tumorales presentan tales mecanismos alternativos deteriorados o inactivados, lo cual impide que los daños del ADN puedan ser subsanados; ello conduce al deterioro y a la muerte celular al activarse los mecanismos de apoptosis.

Uno de esos mecanismos alternativos a las PARP conlleva la intervención de dos proteínas, BRCA1 y BRCA2. Cuando uno de estos genes tiene una mutación, el daño al ADN no puede repararse adecuadamente (se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos), lo que ocasiona mayor inestabilidad genómica y, como resultado, las células tienen más probabilidad de convertirse en tumorales. Las mutaciones en el gen *BRCA1* y/o *BRCA2* se identifican en aproximadamente el 5-10% de las mujeres con cáncer de mama; los cálculos de riesgo acumulativo de presentar cáncer de seno a la edad de 80 años se estiman próximos al 70% para mujeres portadoras de *BRCA1* y/o *BRCA2* mutados.

Olaparib actúa selectivamente sobre líneas celulares con BRCA mutante o con baja expresión de BRCA, especialmente con respecto al BRCA2. Por ello, se espera que el fármaco tenga efectos mínimos sobre las células normales (sin mutaciones o heterocigóticas para *BRCA1* o *BRCA2*). En base a su mecanismo de acción, y a pesar de que se emplea mayoritariamente por su indicación en cáncer de ovario, olaparib está indicado monoterapia para el tratamiento de segunda línea de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que tienen mutaciones germinales en *BRCA1/2*. Los pacientes aptos deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y un taxano, y aquellos con tumores positivos para receptores hormonales también deben haber progresado tras terapia endocrina.

En comparación con la QT de elección por el investigador (capecitabina, eribulina o vinorelbina), olaparib demostró en su ensayo clínico pivotal la capacidad de prolongar la mediana de la supervivencia libre de progresión en casi 3 meses (7,0 vs. 4,2 meses), con una tasa de respuesta significativamente mayor (60% vs. 29%) (Robson *et al.*, 2017). Respecto a la supervivencia global, los datos disponibles –no muy maduros– sugieren que el beneficio clínico no se mantiene, al no hallarse diferencias significativas entre olaparib y la QT control. No obstante, el subanálisis por grupos revela que en pacientes no tratados previamente el beneficio en SG sí es significativo, con una reducción del 55% en el riesgo de progresión o muerte (HR:

0,45; IC_{95%} 0,27-0,77). Además, la tasa de eventos adversos de grado ≥ 3 era menor con olaparib que con QT (36,6% vs. 50,5%); en consecuencia, la tasa de discontinuación por efectos tóxicos también era menor (4,9% vs. 7,7%). Por su gravedad, destacan las siguientes reacciones adversas: anemia, vómitos, náuseas, fatiga/astenia y neutropenia.

Por otra parte, se debe hacer mención a otra vía de investigación que puede abrir nuevos horizontes en el tratamiento del cáncer de mama próximamente: la **inhibición de TRK** (siglas en inglés de *proteínas tropomiosina receptor cinasa*). Concretamente, los tumores con fusión del recetor de tirosina cinasa neurotrófico (NTRK) se caracterizan por la fusión de los genes *NTRK1/2/3* con otros, que resulta en la producción de proteínas TRK alteradas (TrK A/B/C) que activan vías de señalización involucradas en la proliferación de diversos tipos de cánceres. Representa una alteración genómica poco común que puede ocurrir en casi cualquier tipo de tumor sólido independientemente de su origen (se ha descrito en cánceres de mama, colangiocarcinoma y cánceres colorrectales, ginecológicos, neuroendocrinos, de pulmón no microcítico, de glándulas salivares, pancreático, sarcoma y de tiroides) y, en caso de que esté presente, rara vez los tumores tienen otras mutaciones oncoiniadoras, lo cual limita la eficacia de la mayoría de los agentes dirigidos.

En este grupo de fármacos inhibidores selectivos de NTRK, **larotrectinib** (Vitrakvi®) ha sido el primer fármaco en recibir la indicación de *tumor agnóstico* en Europa, pudiendo administrarse a pacientes pediátricos y adultos con tumores sólidos con fusión NTRK localmente avanzado o metastásico o cuya resección quirúrgica probablemente genera alta morbilidad y ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias. Esto quiere decir que se puede administrar a cualquier tipo de tumor sólido con independencia de su localización primaria siempre que se verifique la presencia de fusión del gen *NTRK*, lo que puede suponer un cambio de paradigma del tratamiento de este tipo de tumores. Un análisis inicial de los datos de tres ensayos clínicos en fase I/II en pacientes con diversos tipos de tumores sólidos (N= 55) ha demostrado que, en una mediana de seguimiento de 9,4 meses, la tasa de respuesta total a larotrectinib fue del 80% (16% respuesta completa y 64% respuesta parcial).

Entrectinib es otro fármaco de este grupo que ya ha sido autorizado –en régimen de autorización acelerada– por la FDA para el tratamiento de tumores con alteración del gen *NTRK*, incluyendo los de mama; se podría esperar que su aprobación por la EMA se produzca en un futuro próximo. La tasa de respuesta global reportada para este fármaco ha sido del 57%, con una duración de la respuesta de al menos 6 meses en el 68% de los pacientes y de al menos 12 meses en el 45%.

PREVENCIÓN

En líneas generales, las estrategias profilácticas primarias en este tipo de patología deben ir orientadas a la evitación de aquellos factores de riesgo evitables y al aumento o potenciación de los factores protectores citados previamente. Así pues, se puede recomendar como medidas preventivas básicas la cesación en el hábito tabáquico o en el consumo de otras sustancias tóxicas (por ejemplo, el alcohol), la modificación de los hábitos dietéticos a fin de evitar el sobrepeso y la obesidad, y la adquisición de un estilo de vida más activo, con la práctica de ejercicio físico regular.

En mujeres que reúnan diversos factores de riesgo de desarrollo de cáncer (especialmente los de tipo genético ya descritos), se debe plantear una mayor monitorización y vigilancia clínica. En esas personas de alto riesgo¹², se han llegado a plantear estrategias profilácticas como la cirugía para reducir el riesgo o el tratamiento temprano de las afecciones precancerosas (carcinomas *in situ*) que evite el desarrollo de un tumor.

A nivel de prevención secundaria, el objetivo será una **detección precoz** que permita alcanzar una cirugía conservadora y curativa o un tratamiento eficaz en estadios tempranos, cuando las tasas de curación son elevadas y el pronóstico de supervivencia es favorable. En el siguiente apartado, se trata este tema en mayor profundidad.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos (especialmente a las mujeres) y a las pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, teniendo en cuenta las particularidades comentadas en la presente revisión, la figura del **farmacéutico comunitario** cobra una especial relevancia en la **prevención y detección precoz** de la patología. En este sentido, la información rigurosa y el asesoramiento práctico son piezas clave para combatir un tipo de cáncer con una creciente relevancia epidemiológica (probablemente debida al envejecimiento progresivo de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz).

A pesar de que España tiene tasas de incidencia de cáncer de mama más bajas que otros países de nuestro entorno (como Reino Unido, Francia, Suiza, Alemania, etc.), el cáncer de mama supone la primera causa de enfermedad tumoral (30% de todos los casos) y la primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino, suponiendo más de 6.000 muertes anuales. Atendiendo al hecho de que cada día más dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000

¹² A este respecto, el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) estadounidense elaboró una herramienta para evaluar el riesgo de cáncer de mama (*Breast Cancer Risk Assessment Tool*, disponible en: <https://bcrisktool.cancer.gov/>). Mediante preguntas sobre los factores de riesgo de una mujer se calcula el riesgo de cáncer de mama en los próximos 5 años, y hasta los 90 años.

farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el gran potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. Por tanto, la oficina de farmacia constituye un centro sanitario accesible y ubicuo capaz de suministrar una información solvente y ofrecer un servicio de máximas garantías sanitarias con la debida confidencialidad.

Con la integración efectiva del farmacéutico comunitario en los equipos multidisciplinares de atención primaria, se pueden identificar varias **vías asistenciales** enfocadas al abordaje de ciudadanas en riesgo potencial de desarrollar cáncer de mama o de pacientes que puedan comenzar a desarrollarlo. Se debe tener presente que el cáncer de mama tiene un elevado componente genético y de enfermedad familiar y que, a diferencia de otros tipos de tumores, tiene altas tasas de éxito de curación con el tratamiento adecuado si se detecta en los estadios iniciales.

I. Educación sanitaria orientada a la prevención y promoción de la detección precoz.

En línea con lo comentado en el apartado *Prevención*, el farmacéutico comunitario se encuentra en una situación privilegiada, por su cercanía al usuario de la oficina de farmacia, para promover cambios en los hábitos de vida y motivar a las mujeres a que participen de forma proactiva en la detección de un posible caso incipiente de cáncer de mama. En este sentido, el **autoexamen periódico de la mama** es recomendado de forma general, no tanto por su fiabilidad (que es escasa, aunque es una alternativa aceptable –junto al examen clínico– si no se dispone de la posibilidad de hacer mamografías), como por la predisposición de la mujer al autocuidado y a la realización de pruebas periódicas en el ámbito sanitario.

Las recomendaciones generales para la **técnica** de autoexamen de las mamas sugieren que la mujer debe colocarse delante de un espejo de tamaño suficiente para ver claramente todo su tórax. Se debe observar y revisar ambos senos en busca de hoyuelos, desviaciones del pezón o descamación de la piel, particularmente en la zona que rodea el pezón (la *areola*). Mirando al espejo y en posición erguida, se deben colocar las manos detrás de la cabeza y, manteniendo ésta recta y fija, se deben presionar los codos hacia adelante, observando si hay hundimientos o abultamientos en la piel o en el pezón. Tras ello, se deben colocar las manos sobre las caderas haciendo presión firmemente hacia abajo, inclinándose levemente hacia el espejo e impulsando los codos y los hombros hacia adelante.

Posteriormente, se debe levantar el brazo izquierdo por detrás de la cabeza con el codo en alto, examinando el seno izquierdo con la mano derecha y el seno derecho con la mano izquierda. La inspección debe ser cuidadosa, deslizando los tres dedos intermedios de la mano en forma circular alrededor del seno, comenzando en la periferia de la parte superior izquierda hasta llegar al pezón. Se requiere un especial cuidado en el área de la mama que se encuentra entre el pezón y la axila. Este mismo procedimiento debe realizarse en el seno derecho, en este caso examinándose con la mano izquierda.

Además, es recomendable repetir esta última parte completamente acostada y boca arriba, con una almohada o toalla doblada debajo del hombro que se vaya a examinar, o bien en la ducha aprovechando que los dedos resbalan más fácilmente con ayuda del jabón y mejoran la sensibilidad del tacto. Debe levantarse el brazo y colocarlo sobre la cabeza, pues en esta posición se distribuye uniformemente el tejido mamario sobre la región central y permite visualizar mejor las lesiones tumorales pequeñas. Con la mano derecha se palpa el seno izquierdo e, igualmente, con la mano izquierda se palpa el seno derecho. Pero no solo se debe centrar la atención en la detección de bultos, hoyuelos, desviaciones del pezón o descamación de la piel, sino que también es importante la detección de secreciones no inducidas (sin presionar el seno o el pezón) amarillentas o sanguinolentas a través del pezón.

En cualquier caso, es fundamental tener en cuenta que el autoexamen no exime de realizar la mamografía de senos de forma periódica. Hay que recordar que la recomendación es que las mujeres se hagan una mamografía una vez por año a partir de los 40 años de edad (habida cuenta de la mayor incidencia del cáncer de mama en mujeres de >50 años). En mujeres más jóvenes, se aconseja un análisis personalizado por las diferencias en la densidad mamaria y por el notable aumento de falsos positivos.

Asimismo, si existe un alto riesgo de cáncer de mama (antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario, radioterapia anterior en la mama, etc.), es recomendable comenzar a hacer las mamografías anuales a una edad más temprana, generalmente a partir de los 30 años. El farmacéutico debe también contribuir a la **derivación al especialista** de los familiares próximos de pacientes o mujeres sanas de alto riesgo (por ejemplo, en quienes se ha detectado una mutación de los genes *BRCA1* o *BRCA2*) para que obtengan un asesoramiento y realizarse pruebas genéticas.

II. Optimización de la terapéutica farmacológica.

El farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento, debe velar por el uso seguro y eficaz de los medicamentos para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el ámbito comunitario como, con igual o mayor relevancia, en el entorno hospitalario, donde se dispensan y utilizan más de la mitad de los medicamentos autorizados en España frente a cáncer de mama, y a donde acudirán las pacientes con un estado general muy deteriorado.

En este sentido, varios trabajos apuntan a que uno de los factores que compromete en mayor grado la eficacia del tratamiento seleccionado por el oncólogo –e influye directamente en las posibilidades de éxito del mismo– es la falta de adherencia por parte del paciente. Algunos estudios epidemiológicos han revelado, por ejemplo, en casos de hormonoterapia, que en torno al 40% de las pacientes no presentan una adherencia óptima y que aquellas con una adherencia >80% tienen un riesgo de muerte significativamente superior en comparación con aquellas cuyos niveles de adherencia son <80% (Winn *et al.*, 2016).

Por tanto, ante una paciente con diagnóstico confirmado de cáncer de mama, desde la farmacia comunitaria u hospitalaria debe apostarse por una decidida **promoción de la**

adherencia al tratamiento prescrito. Las estrategias con este fin deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia (en caso de mujeres ancianas o especialmente vulnerables), fomentando la confianza de los pacientes en los fármacos administrados. Estas estrategias pueden incluir información verbal y escrita, y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida del paciente, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios y otras intervenciones sanitarias que impliquen ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

Tras una dispensación de inicio o de continuación, y especialmente en los tratamientos prolongados, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**¹³ (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia. La **vigilancia ante posibles reacciones adversas**, y la **identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones** del tratamiento antitumoral revertirá en una mejor calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama.

Para ello, además de lo especificado en el presente informe y de la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos *Bot PLUS*, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

Son numerosas las evidencias sobre la optimización de resultados en salud y de los beneficios sobre detección precoz cuando interviene un farmacéutico en los equipos multidisciplinares de asistencia sanitaria. A modo de ejemplo, un estudio realizado en Estados Unidos (Ruder *et al.*, 2011) comprobó el beneficio de contar con un farmacéutico de oncología clínica entre el personal de un centro de oncología, donde se efectuaron 583 intervenciones en 199 pacientes, de las que 131 fueron sobre efectos adversos de medicamentos, 52 sobre interacciones, 22 sobre dosificación, 143 sobre educación al paciente, 124 visitas de pacientes y 25 de información sobre medicamentos. Las encuestas a pacientes y resto de profesionales sanitarios involucrados evaluaron los servicios farmacéuticos, obteniéndose puntuaciones positivas del 95% y 98%, respectivamente.

Otro estudio más reciente ha demostrado que la implantación de una atención farmacéutica sistematizada en pacientes con cáncer de mama –en tratamiento con everolimus más

¹³ Según *Foro de Atención Farmacéutica*, se define como el “Servicio Profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este Servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”.

exemestano– permite prolongar significativamente el tiempo hasta el fracaso terapéutico (media de 224 días vs. 34 días sin intervención farmacéutica) y es altamente eficaz en el mantenimiento de adecuados niveles de calidad de vida percibida por los pacientes, según el cuestionario EQ-5D-5L (Todo *et al.*, 2018).

Por último, en el ámbito de la farmacia comunitaria, se han llevado a cabo algunos interesantes estudios en España. Un ejemplo ilustrativo es aquél en que se realizó una campaña sanitaria formando a las mujeres sobre los métodos de detección precoz del cáncer de mama y la importancia de la aplicación de los mismos, utilizando un tríptico informativo creado para ese fin como base para la explicación de la correcta realización del autoexamen mamario (AM), registrando los datos mediante encuestas. Pasado un mes de la encuesta se realizó un seguimiento telefónico a las participantes para comprobar la realización del AM y resolver las posibles dudas. Se encuestó a un total 41 mujeres entre 18 y 80 años, todas las cuales recibieron formación sobre las medidas de detección precoz del cáncer de mama. El 12,2% afirmó realizar el autoexamen mamario todos los meses frente al 63,4% que nunca lo realiza y el 24,4% restante lo realizaba alguna vez. El 97,6% de las encuestadas valoró positivamente la utilidad de la información proporcionada durante la campaña. El 87,8% participaron en la fase de seguimiento donde un 80,5% realizó el autoexamen mamario y un 81,8% de ellas valoró como fácil su realización, el resto tenía dudas que se le resolvieron. Una de las participantes detectó un bulto al realizar el autoexamen mamario y se le derivó a la unidad de prevención correspondiente (López *et al.*, 2010).

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Informe de posicionamiento terapéutico de ribociclib (Kisqali®) en cáncer de mama avanzado con expresión de receptores hormonales. IPT 24/2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ribociclib-Kisqali-cancer-mama-ERH.pdf>
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha técnica de Herceptin (trastuzumab). 2010. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00145001/FT_00145001.html.pdf
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. IPT, 32/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-abemaciclib-Verzenios-cancer-mama.pdf>
- **Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al.** Spanish Breast Cancer Research Group. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(13): 2587-93.
- **Anampa J, Makower D, Sparano JA.** Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med.* 2015; 13: 195. DOI: 10.1186/s12916-015-0439-8.
- **Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccicarese M, Milella M et al.** Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106 (11): 2337-44.
- **Chen S, Chen Y, Ma S, Zheng R, Zhao P, Zhang L, et al.** Dietary fibre intake and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget.* 2016; 7(49): 80980-9. DOI: 10.18632/oncotarget.13140.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al.** Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011; 377 (9769): 914-23.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Cáncer de mama. *Panorama Actual Med.* 2014; 38 (378): 931-9.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Palbociclib (Ibrance®) y ribociclib (Kisqali®) en cáncer de mama. *Panorama Actual Med.* 2017; 41 (409): 1051-57.
- **De Laurentiis M, Cancelli G, D'Agostino D, et al.** Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (1): 44-53.
- **Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J et al.** Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): e433. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018; 19(12): e667.
- **Drăgănescu M, Carmocan C.** Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2017; 112(4): 413-17. DOI: 10.21614/chirurgia.112.4.413.
- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet;* 2005; 365 (9472): 1687-717.
- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).** Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 27-39. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5.
- **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M et al.** Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019; 144(8): 1941-53. DOI: 10.1002/ijc.31937.
- **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- **Fernández Moriano C.** Abemaciclib (Verzenios®) en cáncer de mama. *Panorama Actual Med.* 2019; 43 (425): 768-77.
- **Francis P, Crown J, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M et al.** Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(2): 121-33. DOI: 10.1093/jnci/djm287.
- **Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, Ennis M, Hopper JL, John EM et al.** Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(1): 19-26. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0068.
- **Gøtzsche PC, Jørgensen KJ.** Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6):CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
- **Hendrick RE.** Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology.* 2010; 257(1): 246-53. DOI: 10.1148/radiol.10100570.
- **Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM.** Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; 7: CD007077. DOI: 10.1002/14651858.CD007077.pub3.
- **IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans.** Breast cancer screening. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2016. 4. Efficacy of Breast Cancer Screening. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546555/> (Último acceso: 25 de septiembre de 2019).
- **Instituto Nacional de Estadística (INE).** Defunciones según la causa de muerte (2018). http://www.ine.es/prensa/edcm_2017.pdf

- **Kim Y, Je Y.** Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014; 110(11): 2772-84. DOI: 10.1038/bjc.2014.175.
- **Korzets Y, Fyles A, Shepshelovich D, Amir E, Goldvaser H.** Toxicity and clinical outcomes of partial breast irradiation compared to whole breast irradiation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 175(3): 531-45. DOI: 10.1007/s10549-019-05209-9.
- **Kraschnewski JL, Schmitz KH.** Exercise in the Prevention and Treatment of Breast Cancer: What Clinicians Need to Tell Their Patients. *Curr Sports Med Rep.* 2017; 16(4): 263-67. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000388.
- **Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T et al.** Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 743-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3.
- **Li Y, Li S, Meng X, Gan RY, Zhang JJ, Li HB.** Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients.* 2017; 9(7). pii: E728. DOI: 10.3390/nu9070728.
- **López A, Chouhayd L, Castillo E, De S, Fandos A.** La atención farmacéutica en la lucha contra el cáncer de mama. *Farmacéuticos Comunitarios.* 2010; 2(suplemento 1).
- **atencionfarmaceuticaluchacontracancer mama**
- **Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M.** Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* 2015; 17: 63. DOI: 10.1186/s13058-015-0525-z.
- **Ma I, Dueck A, Gray R, Wasif N, Giurescu M, Lorans R et al.** Clinical and self breast examination remain important in the era of modern screening. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(5): 1484-90. DOI: 10.1245/s10434-011-2162-9.
- **Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al.** Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (16): 3686-96.
- **Martínez Jáñez N, Cortés Salgado A, Cortés Castán J, Carrato Mena A.** Terapéutica de los cánceres ginecológicos. En: *Trastornos oncológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 301-43.
- **Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I et al.,** Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376(22): 2147-59. DOI: 10.1056/NEJMoa1612645.
- **Maximiano S, Magalhães P, Guerreiro MP, Morgado M.** Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs.* 2016; 30(2):75-86. DOI: 10.1007/s40259-016-0162-9.
- **Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatta S et al.** Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* 2015; 314(15): 1615-34. DOI: 10.1001/jama.2015.13183.
- **National Cancer Institute (NCI) - PDQ Adult Treatment Editorial Board.** Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®): Health Professional Version. 2019. En: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65744/> (Último acceso: 25 de septiembre de 2019).
- **Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R, Guo M, Berrak E, Wolfer A.** Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1525-31. DOI: 10.1093/annonc/mdw203.
- **Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N et al.** Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
- **Ruder AD, Smith DL, Madsen MT, Kass FH 3rd.** Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic? *J Oncol Pharm Pract.* 2011; 17(4): 42532. DOI: 10.1177/1078155210389216.
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España – 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
- **Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 461-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
- **Todo M, Ueda S, Osaki S, Sugitani I, Takahashi T, Takahashi M, et al.** Improvement of treatment outcomes after implementation of comprehensive pharmaceutical care in breast cancer patients receiving everolimus and exemestane. *Pharmazie.* 2018; 73(2): 110-114. DOI: 10.1691/ph.2018.7837.
- **Tolaney S.** New HER2-positive targeting agents in clinical practice. *Curr Oncol Rep.* 2014; 16: 359. DOI: 10.1007/s11912-013-0359-8.
- **Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al.** Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (3): 345-56.
- **Winn AN, Dusetzina SB.** The association between trajectories of endocrine therapy adherence and mortality among women with breast cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25(8): 953-9. DOI: 10.1002/pds.4012.
- **Zahl PH, Strand BH, Maehlen J.** Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ.* 2004; 328 (7445): 921-4.
- **Zhang J, Li J, Zhu C, Song Y, Xia F, Ma X.** Safety and efficacy of the addition of pertuzumab to T-DM1 ± taxane in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 3235-44. DOI: 10.2147/DDDT.S149032.
- **Zhong S, Jiang T, Ma T, Zhang X, Tang J, Chen W, Lv M, Zhao J.** Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2014; 29(6): 391-404. DOI: 10.1007/s10654-014-9916-1.