



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**PREVALENCIA DEL CÁNCER EN LA
POBLACIÓN FEMENINA: NUEVAS TERAPIAS**

Autora: Fátima Ortega Panduro

Tutora: Irene Cuadrado Berrocal

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1. CÁNCER DE MAMA.....	2
2.1.1. Tipos de cáncer de mama.....	3
2.1.2. Plan de tratamiento.....	4
2.2. OTROS CÁNCERES PREVALENTES EN LA MUJER.....	5
3. OBJETIVOS.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
5. RESULTADOS.....	6
5.1. PREVALENCIA, INCIDENCIA Y MORTALIDAD.....	6
5.1.1. DEFINICIONES.....	6
5.1.2. ESTADÍSTICA DE LOS CÁNCERES PREVALENTES EN LA MUJER.....	7
5.2. ETIOPATOGENIA.....	9
5.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	10
5.3.1. QUIMIOTERAPIA.....	10
a. Antraciclinas.....	10
b. Taxanos.....	11
c. Fluoropirimidinas.....	12
d. Alcaloides de la Vinca.....	12
e. Otros: Eribulina.....	12
5.3.2. HORMONOTERAPIA.....	13
a. Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs).....	13
b. Inhibidores de la aromatasasa (IAs).....	14
c. Antagonistas del receptor de estrógenos.....	14
5.3.3. TERAPIA DIRIGIDA.....	15
a. Terapia dirigida para el cáncer de mama HER2+	15
a1. Trastuzumab (Herceptin®).....	15
a2. Pertuzumab (Perjeta®).....	15
a3. Lapatinib (Tyverb®).....	16
a4. Trastuzumab-emtastina (T-DM1) (Kadcyla®).....	16
a5. Bevacizumab (Avastin®).....	17
b. Terapia dirigida para el cáncer de mama RH+ HER2-	17
b1. Inhibidores de CDK4/6.....	17
b2. Everolimus (Afinitor®).....	18
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

En la actualidad, el cáncer de mama es el más frecuente y el que mayor número de muertes ocasiona en España en la población femenina. En los últimos años esta mortalidad ha descendido gracias a la mejora e innovación de tratamientos y a los programas de diagnóstico precoz, suponiendo este último, un factor muy importante en el pronóstico, supervivencia y calidad de vida del paciente.

En el desarrollo de esta patología cabe destacar la influencia de los factores no genéticos y por tanto modificables y sobre los que una actuación precoz resultaría significativa ya que disminuiría la tasa de incidencia de esta enfermedad.

Como terapia al cáncer de mama, existen numerosos tipos de tratamientos, cada uno con un mecanismo de acción diferente y la combinación de los mismos en la mayoría de los casos es necesaria para lograr un control eficaz de la enfermedad. A pesar de ello y debido a la gravedad de los efectos adversos, la detección tardía o el rápido crecimiento del tumor, el cáncer de mama es una enfermedad de gran preocupación social y la investigación en nuevas terapias resulta imprescindible para reducir la tasa de incidencia ya que actualmente se estima que una de cada ocho mujeres aproximadamente pueden padecerlo a lo largo de la vida.

2. INTRODUCCIÓN

La palabra “cáncer” está definida por la Sociedad Española de Oncología (SEOM) como un término genérico que engloba un grupo muy numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales que se multiplican rápidamente y de manera incontrolada y autónoma, siendo capaces de invadir tejidos adyacentes y propagarse a otros órganos (proceso denominado metástasis).

Existe una diferenciación de los tumores más frecuentes en función del sexo. En la población femenina los cánceres más comúnmente diagnosticados son el cáncer de mama, el colorrectal y el de cuerpo uterino, siendo el primero de ellos el objeto de estudio de este trabajo.¹

En el siguiente apartado se muestran los cánceres más prevalentes en la población femenina.

2.1. CÁNCER DE MAMA

El cáncer o **carcinoma de mama** es el tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria. Cuando dicho tumor alcanza órganos alejados y se implanta en ellos, hablamos de cáncer de mama metastásico. La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, aunque en el 10% de los casos se diagnostica en mujeres menores de 40.

Se trata del cáncer más diagnosticado entre las mujeres, aunque no es una enfermedad exclusiva del sexo femenino, pero en ellas se diagnostican el 99% de los casos.²

Actualmente se están buscando alternativas terapéuticas como la terapia dirigida y el uso de la nanomedicina para ir disminuyendo los efectos adversos que presentan los agentes quimioterápicos y la mortalidad. ³

2.1.1. TIPOS DE CÁNCER DE MAMA.

Existen numerosos tipos de cáncer de mama y difieren no solo en su expresión molecular y presentación, sino también en el pronóstico, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento, por lo que es de gran importancia conocer de qué tumor se trata para seguir el tratamiento más adecuado. ²

A nivel general, una primera clasificación vendría en función de si la proliferación no traspasa la membrana basal del conducto mamario (carcinoma “**in situ**”) o por el contrario, sí la traspasa produciéndose una colonización del tejido adyacente (carcinoma “**invasivo**”). También hay que tener en cuenta otros factores moleculares para clasificar el cáncer de mama en varios subtipos:

- **Expresión de receptores hormonales de estrógenos y progestágenos (RH):** Su presencia confiere mejor pronóstico ya que los pacientes responden a la hormonoterapia.
- **Sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) elevada.**
- **No se expresan ni receptores hormonales ni HER2.**

En función de la presencia o ausencia de estos receptores, establecemos la siguiente clasificación: ^{4,5}

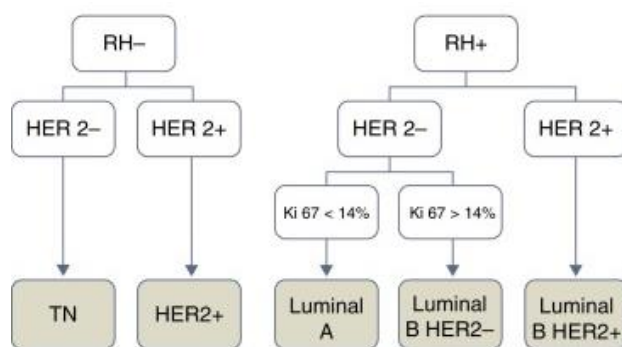


Figura 1. Clasificación inmunohistoquímica (IHQ) del cáncer de mama.

- El subtipo **HER2+** se caracteriza por sobreexpresar el receptor HER2 y presentar RH-. La sobreexpresión se traduce en una alta proliferación celular, angiogénesis y metástasis. Tiene mal pronóstico aunque en los últimos años ha mejorado gracias a los nuevos tratamientos de terapia dirigida. Representa el 20% de los cánceres de mama. ⁶
- El subtipo **luminal** representa el 60% del total de tumores de cáncer de mama y en su mayoría se da en mujeres postmenopáusicas. Presenta RH+ y una clasificación dentro

de ellos iría en función de la sobreexpresión de HER2 y del índice de proliferación celular Ki-67.⁷

Ki-67 es una proteína celular cuyo nivel aumenta a medida que éstas se preparan para dividirse y formar nuevas células. Un alto porcentaje de Ki-67 en células tumorales indicaría una mayor velocidad de división celular y por tanto peor pronóstico. En el cáncer de mama, un resultado menor al 10% se considera bajo y mayor al 20% alto.⁸

El subtipo **luminal A** representa el 40% de los tumores mamarios y el subtipo **luminal B** el 20% aunque son de peor pronóstico al presentar un índice de proliferación mayor.⁹

- El subtipo **triple negativo** (TN) se caracteriza por no expresar ninguno de los receptores anteriores. Representa el 20% de todos los tumores mamarios y a pesar de ser un subtipo con alta quimiosensibilidad constituye un grupo de mal pronóstico pues no existen terapias dirigidas para estos tumores.¹⁰

El hallazgo de receptores específicos ha sido clave para poder realizar terapias dirigidas a cada subtipo de tumor y además predicen las recaídas, supervivencia global y respuesta a quimioterapia y tratamiento hormonal. Se puede concluir por tanto que la mayor parte del comportamiento clínico del cáncer de mama está descrito en su perfil génico.

2.1.2. PLAN DE TRATAMIENTO.

Para tratar el cáncer de mama es necesario eliminar el tumor y controlarlo durante un periodo prolongado. La diferencia entre los distintos tratamientos radica en la heterogeneidad tumoral (gran diversidad y diferencia entre las células cancerosas) que marca la disimilitud de un tumor a otro, cada uno con un tipo de células y que requieren un tratamiento específico.

Para aplicar el tratamiento más adecuado es importante conocer:

1. **Biología de la célula tumoral:** presencia o ausencia de RH y sobreexpresión de los receptores HER2.
2. **Clasificación TNM:** mide tres aspectos del tumor, el tamaño (T), si hay afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M).
3. **Grado histológico:** describe el grado de diferenciación de las células tumorales diferenciando cuatro estadios (I – IV). El estadio I es el de mejor pronóstico al presentar células más diferenciadas y por tanto menos agresivas.

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinar y precisa combinación de diversas modalidades terapéuticas para conseguir un control eficaz de la enfermedad. Estas modalidades son:⁸

- **Cirugía:** tiene como finalidad extirpar el tumor en su totalidad a nivel de la mama y de los ganglios linfáticos.
- **Radioterapia (RT):** consiste en el uso de radiaciones ionizantes en tumores localizados con el objetivo de destruir las células tumorales causando el menor daño posible a los tejidos sanos circundantes. Normalmente se utiliza tras la intervención quirúrgica para destruir las posibles células tumorales que hayan podido quedar.
- **Quimioterapia:** administración de sustancias químicas para destruir las células tumorales que han podido invadir otros tejidos. Si se aplica como complemento a la cirugía se denomina quimioterapia **adyuvante** y si en cambio se utiliza para reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía se llama **neoadyuvante**.
- **Terapias dirigidas o biomoleculares:** son tratamientos que abordan características específicas de las células cancerosas al dirigirse a proteínas o genes específicos de las células tumorales relacionadas con su crecimiento.

Las dos primeras (cirugía y RT) actúan a nivel local sobre la enfermedad en la mama y los ganglios linfáticos y constituyen el tratamiento de elección en la enfermedad localizada no metastásica. Las restantes son, en cambio, una alternativa de tratamiento sistémico y se utilizan de forma complementaria al tratamiento con cirugía y/o RT como tratamiento de primera elección en la enfermedad metastásica.

2.2. OTROS CÁNCERES PREVALENTES EN LA MUJER.

El **cáncer de endometrio** es el cuarto cáncer más frecuente en la población femenina. Suele dar síntomas en las fases iniciales, de manera que la mayoría de los diagnósticos se dan en estadios I y II, donde el tumor está localizado y de ahí los buenos resultados de supervivencia a 5 años (alrededor del 90%) pasando a ser la octava causa de muerte por cáncer en la mujer.

El **cáncer de ovario** presenta una elevada mortalidad, con una supervivencia a 5 años menor al 30% debido a dos razones fundamentales: la ausencia de síntomas específicos en estadios tempranos y ausencia de métodos de detección precoz eficaces. Actualmente es el quinto tumor más común en la mujer y el cuarto más letal.

El **cáncer de cérvix** ocupa el sexto lugar en frecuencia en la población femenina pero su incidencia es muy variable según las regiones geográficas debido sobre todo a las diferencias socioculturales (hábitos sexuales, escasos y pobres programas de screening, etc.). El virus del papiloma humano (VPH) es el principal agente causal. Su supervivencia a 5 años depende del estadio en que se diagnostica, pudiendo llegar al 92% en fase inicial. ¹¹

3. OBJETIVOS.

Los objetivos de esta revisión son:

- Análisis de datos sobre mortalidad, incidencia y prevalencia de los cuatro tipos de cáncer prevalentes en la mujer.
- Descripción de los factores de riesgo del cáncer de mama.
- Enumeración de tratamientos frente a tumores de mama e innovaciones terapéuticas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

La metodología seguida en este trabajo bibliográfico ha consistido en una revisión de repertorios bibliográficos y bases de datos, así como del estudio de las fuentes bibliográficas primarias y secundarias.

La información ha sido obtenida principalmente del Instituto Nacional de Estadística (INE), la página web oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la página web de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), la página web sobre el cáncer de mama (BREASTCANCER), la Sociedad Española de Oncología (SEOM) y de las fichas técnicas de los medicamentos. Como bases de datos se ha utilizado principalmente PubMed, de donde se han consultado artículos científicos con las palabras claves “breast cancer treatment” y “breast cancer subtypes” entre otras. Mencionar también el informe GLOBOCAN del año 2012 publicado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), de donde se han podido consultar los últimos datos sobre incidencia a los cuales tenemos acceso.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1. PREVALENCIA, INCIDENCIA Y MORTALIDAD.

5.1.1. DEFINICIONES

La **morbilidad** es el número de personas que enferman en una población en un tiempo.

La **mortalidad** es el número de fallecimientos ocurridos en un periodo de tiempo concreto en una población determinada. Se suele expresar como “número de fallecimientos por 100.000 personas al año”.

La **tasa bruta de mortalidad** es la proporción de personas que fallecen respecto al total de la población en un periodo de tiempo. Está expresado por cada 100.000 habitantes.

La **incidencia** es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población y en un periodo de tiempo determinados. Se expresa como el número absoluto de casos nuevos en un año o como el número de casos nuevos por 100.000 personas por año.

La **prevalencia** es el número de pacientes diagnosticados con un tipo concreto de tumor que continúan vivos a los 5 años del diagnóstico. Así, la prevalencia se encuentra determinada por la supervivencia.

5.1.2. ESTADÍSTICA DE LOS CÁNCERES PREVALENTES EN LA MUJER

La estadística de defunciones según la causa de muerte constituye una de las fuentes de información más importantes. Se realiza siguiendo los criterios establecidos por la OMS en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y los datos sobre causas de muerte se obtienen a través de distintos cuestionarios como el Boletín Estadístico de Defunción.

Siguiendo la clasificación, el INE obtuvo los siguientes resultados en relación al número de fallecidos en el año 2016 (últimos datos disponibles).

	NÚMERO DE FALLECIDOS	TASA BRUTA DE MORTALIDAD	
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
1. DEFUNCIONES POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO	119.778	242.5	272.7
		$\bar{X}=257.9$	
2. DEFUNCIONES POR TUMORES	112.939	300.9	187.4
		$\bar{X}=243.1$	
3. DEFUNCIONES POR ENFERMEDADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO	46.812	114.9	87.2
		$\bar{X}=100.8$	
DEFUNCIONES TOTALES	410.611	916.4	852.7
		$\bar{X}=884$	

Tabla 1. Número de fallecidos y tasa bruta de mortalidad por sexos, de las tres causas de muertes más frecuentes en España (INE, 2016).

Estos resultados sitúan al cáncer como la segunda causa de muerte más frecuente constituyendo el 27.5% del total de defunciones y con una tasa bruta de 243.1 fallecidos por cada 100.000 habitantes, tasa que ha aumentado un 1.4% con respecto al año 2015.

En cuanto a la información desglosada por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte entre los varones en España en 2016 siendo responsables de 68.619 defunciones, un 4.75% más de fallecimientos que en 2015. En la población femenina en cambio, los tumores fueron la segunda causa de muerte siendo responsables de 44.320 defunciones, un 6.1% más frente a los fallecimientos en el año 2015.

Por edad, los tumores fueron las principales causas de muerte en los grupos de edad entre 1 y 14 años y entre 40 y 79 años (28.4% y 44.5% del total respectivamente).

Entre los tumores, los responsables de mayor mortalidad son el cáncer de pulmón (con un 2.6% más de fallecimientos que en 2015) y el de colon (con un incremento del 2.2% respecto a los resultados en 2015). Si bien es destacable que estos tipos de cáncer fueron los más frecuentes en los hombres; sin embargo, entre las mujeres, el cáncer con mayor mortalidad fue el de mama con un aumento en el número de defunciones del 2.4% respecto al año 2015.

Así, tras observar de forma general dónde se sitúan los tumores como causa de mortalidad, a continuación se muestran los resultados obtenidos por el INE en 2016 respecto a los cánceres prevalentes en la mujer y teniendo en cuenta todas las edades.

	NÚMERO DE MUJERES FALLECIDAS
1. Cáncer de mama	6385
2. Cáncer de ovario	1960
3. Cáncer de endometrio	1615
4. Cáncer de cérvix	620
TODOS LOS TUMORES EN MUJERES	44.320

Tabla 2. Número de fallecimientos en población femenina por cánceres más prevalentes en la mujer (INE, 2016)

Como podemos observar, el cáncer de mama se sitúa con una mortalidad muy elevada en comparación al resto de los cánceres que son prevalentes en la mujer representando el 14.9% de los fallecimientos sobre el total de defunciones por cáncer en la población femenina.

En cuanto a la **incidencia**, los últimos datos a los que tenemos acceso pertenecen al informe GLOBOCAN del año 2012 donde se publicó que, a nivel mundial, 1.677.000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama y 577.000 fallecieron por esta causa.

En España, en ese año fueron diagnosticadas 25.215 casos, es decir, el 29% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país, siendo el que presenta mayor índice en frecuencia y muy por detrás de los siguientes. De ellas, murieron 6.075 obteniéndose, por tanto, una tasa bruta de mortalidad pequeña de 50.9 fallecimientos por cada 100.000 habitantes. Esto indica que, afortunadamente, la relación entre supervivencia a 5 años y mortalidad es favorable pues muestra una alta prevalencia, pero aun así sigue siendo la principal causa de muerte en las mujeres.

Indicar que el estadio del tumor es clave para determinar la supervivencia. En el estadio I la supervivencia puede llegar a ser del 98% y en cambio en los estadios II y III el valor desciende a un 24%.

Con estas cifras se observa que el cáncer de mama constituye un grave problema de salud, tanto por su elevada incidencia y mortalidad como por sus repercusiones físicas, psicológicas y económicas y ello hace que exista una gran preocupación a nivel social, sanitario y también económico, suponiendo una causa importante de ingreso hospitalario y consumo de recursos sanitarios.

5.2. ETIOPATOGENIA

El cáncer de mama no es una enfermedad prevenible, sin embargo, recientes estudios han demostrado la relación entre la presencia de factores de riesgo en mujer y el riesgo de padecerlo. Un factor de riesgo es cualquier situación que incrementa la posibilidad de tener una enfermedad. Estos se pueden clasificar en:

A. FACTORES NO MODIFICABLES:

- **Edad:** el riesgo aumenta con la edad, siendo las mujeres mayores de 50 años las que presentan mayor riesgo. Por encima de los 75 años el riesgo disminuye. Destacar que el subtipo TN afecta más a personas jóvenes, antes de los 40 o 50 años.¹²
Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de todos los subtipos en mujeres de grupos socioeconómicos bajos.
- **Raza:** en el subtipo luminal el riesgo es más elevado en mujeres de raza blanca. Las asiáticas son las que menor riesgo tienen y en el caso de las mujeres africanas, a pesar de ser poco frecuente, los tumores mamarios presentan un fenotipo más agresivo y responden menos al tratamiento sistémico.
- **Aparición temprana de la primera menstruación**
- **Menopausia tardía**
- **Primer embarazo tardío o nuliparidad** (ausencia de embarazo): El embarazo ha sido reconocido como factor protector contra el cáncer de mama, pero en el caso del subtipo TN la gestación parece ser un factor de riesgo importante. Por consiguiente, la multiparidad está asociada con un riesgo disminuido de tumores hormonales, pero con un riesgo incrementado para el desarrollo del subtipo TN.¹²
- **Factores genéticos y familiares:** existencia de un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) que haya sufrido la enfermedad. Se relaciona con la presencia de una mutación genética en los genes supresores BRCA1, BRCA2 y TP53.
- **Enfermedades previas de la mama** como hiperplasia atípica o carcinoma lobulillar.

B. FACTORES MODIFICABLES.

- El **sedentarismo** predispone a la aparición de cáncer de mama al relacionarse con una alteración en el equilibrio hormonal de los estrógenos en las mujeres postmenopáusicas y con un incremento en la actividad de la enzima aromatasa, que aumenta el riesgo de aparición de cáncer de mama.
- La **obesidad** también se relaciona con un incremento en la síntesis de insulina, de un factor de crecimiento (IGF-1) y de su receptor, todos asociados al cáncer de mama.
- **Consumo excesivo de alcohol.**

- Consumo de tabaco: no hay estudios concluyentes que demuestren una relación causal entre el consumo de tabaco y el riesgo de padecer cáncer de mama.
- **Consumo elevado de grasas saturadas** animales y carnes rojas.
- **Niveles bajos de vitamina D.** ^{13,14}
- **Utilización de terapia hormonal sustitutiva** durante un periodo prolongado en mujeres postmenopáusicas. Existe un estudio que demuestra que la administración prolongada durante más de 5 años de tamoxifeno se asocia con la inducción de tumores malignos de endometrio y cáncer de mama.
- Tratamiento prolongado con quimioterapia y radioterapia mediastínica por un linfoma de Hodking.

5.3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

5.3.1. QUIMIOTERAPIA

Entre los agentes quimioterápicos más utilizados encontramos las antraciclinas y taxanos, aunque también existen otros grupos de amplio uso como las fluoropirimidinas, alcaloides de la vinca, y otros como la eribulina.

Como innovación destacar que se está estudiando el beneficio de la “quimioterapia metronómica” que implica un tratamiento quimioterapéutico de larga duración a dosis bajas y sin paros de administración. Esta terapia se desarrolla como una forma de prolongar el control de la enfermedad minimizando los efectos adversos de las dosis convencionales. ^{15,16}

a. ANTRACICLINAS.

Estos fármacos citostáticos se han obtenido a partir de cultivos de *Streptomyces*. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima topoisomerasa II y generación de radicales libres de oxígeno, de manera que bloquean la transcripción y replicación del ADN y así dañar el material genético de las células malignas. Entre las más usadas encontramos:

- Antraciclinas convencionales: **Doxorubicina (Farmiblastina®)** y **Epirubicina (Epomedac®)**. Presentan una indicación en primera línea del cáncer de mama, tanto en monoterapia (con tasas de respuesta global entre el 35 y 50%) como en combinación con otros agentes quimioterápicos, destacando CAF (ciclofosfamida-doxorubicina-5-fluorouracilo) y FEC (ciclofosfamida-epirubicina-5-fluorouracilo). Entre los numerosos efectos adversos de las antraciclinas se encuentran las alteraciones hematológicas con descenso de los glóbulos rojos produciendo cansancio, debilidad y palidez, disminución de leucocitos que conlleva a la aparición de un mayor número de infecciones, alteraciones en la piel y uñas, caída del cabello y alteraciones cardíacas y renales. ^{17,18}

- Nuevas formulaciones: **Doxorubicina liposomal (Myocet®)** y **doxorubicina liposomal pegilada (Caelyx®)**. Estos fármacos presentan una eficacia comparable a las anteriores, pero tienen mejor perfil de seguridad, menor cardiotoxicidad y menor toxicidad hematológica y caída del cabello. Se administran en combinación con ciclofosfamida o en monoterapia como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico.¹⁹

b. TAXANOS.

Son terpenos producidos por plantas del género *Taxus*. Actualmente son productos de síntesis que ejercen su acción citotóxica al unirse a la tubulina de las células tumorales induciendo la rotura del huso mitótico y afectando así la división de las células tumorales.

En este grupo se encuentran el **paclitaxel (Taxol®)** y **docetaxel (Docefrez®)**. Son fármacos muy activos, con una tasa de respuesta en monoterapia del 40 y 50% respectivamente.

Entre sus efectos adversos encontramos alopecia, alteraciones neurológicas con adormecimiento de extremidades, artralgias y mialgias, hipersensibilidad, urticaria, retención de líquidos, neuropatía periférica y astenia.^{20, 21}

Mencionar que dentro de este grupo existe un fármaco que actualmente está incrementando su uso en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica y para los que no está indicada la terapia estándar con antraciclinas. Se trata de **NAB-paclitaxel (Abraxane®)**, una suspensión de nanopartículas de paclitaxel adsorbidas en albúmina sérica humana. Con este sistema de liberación se ha conseguido una mayor eficacia antitumoral al poder dirigir el fármaco al tumor de manera que solo se libere en este sitio específico y durante un periodo deseado y a su vez, se ha reducido la toxicidad al haber menor liberación de fármaco en tejidos sensibles no diana. Se está asociando con antraciclinas, ciclofosfamida y en pacientes con HER2+ con trastuzumab.^{22, 23}

Puesto que las antraciclinas y taxanos son los fármacos más activos, las combinaciones de ambos han sido probadas en estudios de fase II, con tasas de respuesta del 54 al 94% pero han demostrado una gran toxicidad hematológica y aumento de la cardiotoxicidad de manera que solo se utilizará el tratamiento concomitante en pacientes con enfermedad visceral rápidamente progresiva y que precise una respuesta rápida.¹¹

c. FLUOROPIRIMIDINAS.

Destaca la **Capecitabina**, que ha mostrado una tasa de respuesta de entre el 20 y 40% en monoterapia en pacientes previamente tratadas con taxanos. Sus combinaciones con docetaxel o paclitaxel son activas, pero de gran toxicidad gastrointestinal.

La ventaja de este fármaco es su cómoda administración oral y su alto perfil de tolerancia, pero presenta diversas reacciones adversas frecuentes como diarrea y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar con descamación de la piel de las palmas de las manos y de las plantas de los pies).²⁴

Dentro de este grupo también encontramos el **5-fluoruracilo**, que en cáncer de mama se utiliza en combinación con antraciclinas y con agentes electrofílicos como la ciclofosfamida.

d. ALCALOIDES DE LA VINCA.

En relación con esta familia, el fármaco más utilizado es la **vinorelbina**, análogo sintético de los alcaloides naturales que bloquea la mitosis en fase G2-M causando la muerte celular tumoral. Presenta una tasa de respuesta en monoterapia del 20 al 45% tanto en tratamiento de primera línea como en pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos.

Está indicado en pacientes con peor estado general ya que a pesar de no producir mielotoxicidad ni alopecia, puede provocar neutropenia, anemia y neurotoxicidad irreversible (factor limitante de dosis que en muchos casos obliga a suspender el tratamiento).¹¹

Existe una formulación oral que supone una ventaja en la administración para el paciente.

e. OTROS: ERIBULINA

Eribulina (Halaven®) es un análogo sintético simplificado de la halicondrina B, principio activo con actividad antitumoral obtenido de la esponja marina *Halichondria okadai*. Este fármaco está autorizado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de 2 regímenes de quimioterapia como mínimo constituyentes de al menos una antraciclina y un taxano.

En el ensayo clínico EMBRACE realizado en 2011 este fármaco alcanzó una supervivencia media de 13.6 meses frente a los 10.5 meses del resto de tratamientos. En este estudio participaron 762 mujeres que habían recibido entre 3 y 5 líneas previas de tratamiento. A 508 se les administró Eribulina y a las 254 restantes se les ofreció el mejor tratamiento existente.

Además, se demostró que en pacientes HER2- y con subtipo TN, la Eribulina prolonga de forma más destacada la supervivencia de las pacientes.²⁵

5.3.2. HORMONOTERAPIA

Es eficaz en el tratamiento del subtipo “luminal A” y junto con quimioterapia en subtipo “luminal B” pero no son eficaces en el cáncer de mama RH-, es decir, ni para el subtipo TN ni HER2+.

Actualmente, el mejor predictor de respuesta al tratamiento hormonal es el receptor de estrógenos, una proteína expresada en un 75% de los tumores de mama. Se han descrito dos isoformas del receptor de estrógenos: RE- α y RE- β . El RE- β se encuentra en útero, mama, ovario, próstata, testículo, riñón y hueso. RE- α se distribuye en útero, endometrio, ovario y mama y su presencia o ausencia es un factor pronóstico en el cáncer de mama y predictivo de la respuesta a la terapia hormonal. Por los efectos mitógenos que ejercen a través de RE- α , los estrógenos juegan un papel fundamental en el inicio del cáncer de mama de manera que inhibir la señalización estrogénica administrando hormonas que bloqueen su acción es un reto importante sobre todo en la fase inicial de los subtipos con RH+. ²⁶

Destacan tres tipos de fármacos como terapia hormonal: los inhibidores de la aromatasa (IAs), los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs) y los antagonistas del receptor de estrógenos.

El tratamiento hormonal, en caso de ser necesario, debe darse siempre después de finalizada la quimioterapia y no de manera concomitante a la misma. Puede administrarse al mismo tiempo que la radioterapia.

a. **MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (SERMs).**

Estos fármacos son compuestos no esteroideos que bloquean los efectos del estrógeno al unirse competitivamente al lugar de unión de la hormona en el receptor. Esto impide el cambio conformacional para el posterior reconocimiento de coactivadores, interfiriendo en la síntesis del ADN e inhibiendo la fase G1 del ciclo celular.

Tendrán un efecto agonista o antagonista dependiendo de la célula diana como consecuencia de la diferente distribución de los RE- α y RE- β en los tejidos. Lo ideal sería conseguir antagonistas en mama y endometrio y agonistas a nivel óseo, pero los que existen en el mercado son antagonistas del tejido mamario y agonistas en endometrio y hueso, razón por la cual, los primeros, pueden desarrollar neoplasias en el endometrio. ²⁷

Destacar dentro de este grupo: **Tamoxifeno (Nolvadex®), Toremifeno (Fareston®) y Raloxifeno (Evista®).**

El tamoxifeno sigue siendo el tratamiento de referencia para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RH+. El principal efecto secundario del tamoxifeno es el aumento del riesgo

de desarrollar cáncer de endometrio con un riesgo relativo de 2,54 aumentando hasta 5,4 para las mujeres de más de 50 años.

El Toremifeno presenta la misma indicación, pero no se metaboliza por la enzima CYP2D6 como el tamoxifeno, de manera que supone una alternativa en pacientes con anomalía en esta enzima.²⁸

El Raloxifeno sí que es agonista de los RE- β en tejido óseo y antagonista de los RE- α en mama y útero, pero su uso está indicado para la prevención del cáncer de mama.²⁹

b. INHIBIDORES DE LA AROMATASA (IAs).

La aromatasa es la enzima que se encarga de la producción de estrógenos al controlar la conversión de testosterona en estradiol y de androstenodiona en estrona. La actividad de la aromatasa en un tejido u otro depende de la edad de la mujer. En las mujeres premenopáusicas la actividad principal y por tanto principal fuente de estrógenos se da en los ovarios mientras que tras la menopausia se da en el tejido adiposo, hígado y músculo.

Los IAs se encargan de bloquear dicha enzima disminuyendo los niveles de estrógenos circulantes, pero al no poder impedir que los ovarios produzcan estrógenos, solo son adecuados para mujeres postmenopáusicas utilizándose como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama RH+.

Este tratamiento presenta un perfil de toxicidad diferente a los SERMs, con un menor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y eventos tromboembólicos pero sí que podrían generar alteraciones óseas.³⁰

Destacar dentro de este grupo: **Anastrozol (Arimidex®)**, **Letrozol (Femara®)** y **Exemestano (Aromasin®)**. La diferencia entre ellos radica en el tipo de inhibición que producen: exemestano de forma covalente (irreversible) y letrozol y anastrozol de manera competitiva (reversible).

c. ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS.

Estos fármacos presentan una actividad antiestrogénica pues son antagonistas puros y con acción competitiva hacia los RH. La diferencia con los SERMs es que los antagonistas carecen de actividad agonista estrogénica sobre útero, de manera que no parecen presentar riesgo de cáncer de endometrio.

En este grupo el principal representante es el **fulvestrant (Faslodex®)** y está indicado como tratamiento hormonal para mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que no han respondido a terapias hormonales previas.

5.3.3. TERAPIAS DIRIGIDAS O BIOMOLECULARES.

Estos fármacos presentan una acción determinada frente a una particularidad del tumor bloqueando su crecimiento e invasión de tejidos. Son eficaces en combinación con la quimioterapia e incluso en casos donde la quimioterapia no lo es. ³¹

a. TERAPIA DIRIGIDA PARA EL CÁNCER DE MAMA HER2 +

Gracias a la aparición de los anticuerpos monoclonales en pacientes con cáncer de mama HER2 + se ha conseguido mejorar la supervivencia y calidad de vida.

a.1. TRASTUZUMAB (Herceptin®)

Es un anticuerpo monoclonal murino humanizado de tipo IgG₁ que se une de manera específica al receptor HER2 inhibiendo la proliferación celular del tumor. Su mecanismo de acción consiste en la inducción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, en el efecto antiangiogénico que presenta, el bloqueo de la vía de señalización y destrucción endocitótica del receptor. ³²

Es el tratamiento de elección en primera línea para el cáncer de mama metastásico HER2 + y se utiliza tanto en monoterapia como en combinación con fármacos quimioterápicos (docetaxel, capecitabina, antraciclinas liposomales y vinorelbina) presentando altas tasas de respuesta globales y mejoría de las tasas de supervivencia global. ³³

El efecto adverso más significativo y no dependiente de la dosis es la cardiotoxicidad, tanto en monoterapia como combinado; otros efectos adversos frecuentes son la diarrea, debilidad, dolor torácico y muscular.

a.2. PERTUZUMAB (Perjeta®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra la heterodimerización del receptor HER2 bloqueando la señalización vía HER y por tanto afectando a la supervivencia de las células tumorales.

Al actuar sobre epítomos diferentes del HER2 se puede combinar con trastuzumab consiguiendo de forma conjunta un bloqueo más completo de las vías de señalización de HER. Este hecho fue comprobado en el estudio CLEOPATRA en 2013 en el que se investigó la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel comparado con placebo, trastuzumab y docetaxel. En el ensayo participaron 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ y se evidenció un incremento significativo de la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en favor de aquellos pacientes a los que se les había administrado la combinación con pertuzumab. Además, sus efectos cardiotóxicos no se vieron incrementados en la asociación. ³⁴

Por ello pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER+, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia.

a.3. LAPATINIB (Tyverb®)

Se trata de un inhibidor dual de tirosina cinasas que inhibe tanto el receptor de crecimiento epidérmico EGFR (sobrexpresado en varios tipos de tumores) como el receptor HER2, bloqueando así la división de las células tumorales.

Se presenta en administración oral, suponiendo una ventaja siendo así el tratamiento de primera lineal oral con para el tratamiento de cáncer metastásico HER2+ con terapia dirigida.

Se han autorizado distintas asociaciones de lapatinib: ³⁵

- Lapatinib + capecitabina: indicado en el tratamiento de pacientes que hayan recibido tratamiento previo de antraciclinas y taxanos así como con trastuzumab en enfermedad metastásica.
- Lapatinib + inhibidor de la aromatasas: indicado para pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HER2+ y con RH+ para las cuales la quimioterapia no es adecuada.
- Lapatinib + trastuzumab: indicado para pacientes con enfermedad metastásica y RH-. Destacar que el estudio Neo ALTO demostró que esta terapia consigue, en solo 12 semanas, la desaparición del tumor en el 51% de las pacientes con cáncer de mama en fase temprana. ³⁶

Entre sus efectos adversos más comunes encontramos la diarrea, síndrome mano-pie, anemia, vómitos y elevación de las transaminasas, todos ellos reversibles al reducir dosis o suspender el tratamiento.

a.4. TRASTUZUMAB-EMTASTINA (T-DM1) (Kadcyla®)

Se trata de un nuevo fármaco antineoplásico innovador compuesto por el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab (T) y el potente agente citotóxico inhibidor de microtúbulos denominado emtastina (derivado de la maitasina abreviado como DM1) que actúa selectivamente sobre las células tumorales HER2+ por ambos mecanismos de acción provocando la muerte celular apoptótica. Este fármaco está indicado en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico que haya recibido previamente trastuzumab y un taxano.

La eficacia y seguridad de T-DM1 fue evaluada en el estudio EMILIA en comparación con lapatinib asociado a capecitabina en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico previamente tratados con trastuzumab y un taxano. Los resultados que se obtuvieron fueron

significativamente positivos en favor de T-DM1 que mostró una mayor supervivencia (30.9 meses frente a 25.1) y vio disminuidos los efectos adversos graves que normalmente se producían con la quimioterapia.³⁷

Además, en un posterior estudio (TH3RESA) se comparó la supervivencia libre de progresión tras la aplicación de T-DM1 frente a un tratamiento de elección del investigador, en pacientes previamente tratados con dos o más líneas con terapias anti-HER2, es decir, pacientes que no poseen muchas opciones terapéuticas eficaces. Los resultados confirmaron un incremento de 3 meses en la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con T-DM1, pero habrá que esperar a los resultados definitivos de supervivencia global para ver si son significativos y poder confirmar así si el tratamiento con T-DM1 en pacientes previamente expuestos a trastuzumab y lapatinib se convierte en la terapia de elección en esta población.³⁸

a.5. BEVACIZUMAB (Avastin®)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que uniéndose a todas las isoformas del mismo bloquea la unión del mismo a sus receptores biológicos VEGFR-1 y VEGFR-2 presentes en la superficie de las células endoteliales vasculares. Con ello conseguimos una reducción de la vascularización tumoral y, por tanto, inhibición de su crecimiento.

Su uso combinado con otros agentes quimioterápicos como paclitaxel, capecitabina y docetaxel mejora las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión pudiendo utilizarse como tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico.³⁹

b. TERAPIA DIRIGIDA PARA EL CÁNCER DE MAMA RH+ HER2-

Esta terapia hace que el tratamiento hormonal sea aún más eficaz o sea útil en caso de que la quimioterapia no sea totalmente efectiva. Una ventaja de este grupo es la existencia de la forma farmacéutica oral, lo que facilita la administración para el paciente.

b.1. INHIBIDORES DE CDK4/6

El **palbociclib**, **ribociclib** y **abemaciclib** son fármacos que bloquean las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (CDK), particularmente CKD4 y CDK6, que tienen como función la regulación del ciclo celular. Estudios preclínicos han demostrado que la proliferación inducida por el receptor de estrógenos requiere de ciclina D, la cual se expresa de forma elevada en más del 50% de pacientes con cáncer de mama. Estas ciclinas son catalizadores de las CDK4 y CDK6, las cuales en estos tumores presentan por tanto un aumento de actividad y su función reguladora se ve afectada. Así, con la inhibición directa de las CDK conseguimos el cese de la proliferación tumoral y progresión de la enfermedad.⁴⁰

Abemaciclib (Verzenio®) fue aprobado por la FDA en septiembre de 2017 y está indicado en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ HER2- : ⁴¹

- En monoterapia si la quimioterapia y hormonoterapia no han sido efectivas y no logran controlar la progresión tumoral.
- En combinación con fulvestrant si no se logró frenar la progresión tumoral tras hormonoterapia.
- En combinación con inhibidor de aromatasa como primera línea de tratamiento en mujeres postmenopáusicas.

b.2. EVEROLIMUS (Afinitor®)

Este fármaco de terapia dirigida bloquea la proteína mTOR (factor que ayuda al crecimiento y división celular) e inhibe la angiogénesis (creación de nuevos vasos sanguíneos) de manera que con ambos mecanismos se consigue limitar el crecimiento tumoral.

Está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ HER2- en combinación con exemestano en mujeres postmenopáusicas cuyo tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa no ha resultado efectivo.

6. CONCLUSIONES.

- Los últimos datos obtenidos de las bases de datos consultadas sobre incidencia, mortalidad y prevalencia de los cuatro tipos de cánceres prevalentes en la mujer indican que el cáncer de mama es el más frecuente y el que más muertes ocasiona, con una tasa de mortalidad de 50.9 fallecimientos por cada 100.000 habitantes.
- Teniendo en cuenta que no podemos actuar sobre los factores de riesgo no modificables, sería necesario intervenir en los factores que sí que son modificables haciendo una correcta educación para la salud
- Existen distintos planes de tratamiento tanto en monoterapia como en terapia combinada destacando las terapias dirigidas como tratamiento novedoso para el cáncer de mama. A su vez destacar que debido a que heterogeneidad tumoral existente, la elección de la estrategia terapéutica será determinante para la supervivencia de la mujer.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
2. <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
3. Falagan-Lotsch P, Grzincic E, Murphy C. “New Advances in Nanotechnology-Based Diagnosis and Therapeutics for Breast Cancer: An Assessment of Active-Targeting Inorganic Nanoplatfoms. Bioconjugate Chemistry.” 2017; 28, pp: 135-52
4. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. “Clasificación molecular del cáncer de mama”. 2008.
5. www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama
6. Houssami N., Macaskill P., von Minckwitz G., Marinovich M.L., Mamounas E. “Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy.” European Journal of Cancer, 2012; 48 (18). pp. 3342-3354.
7. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S, Gelber R.D.,Thürlimann B., Senn H.J. “Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011”; Annals of Oncology, 2011, 22; pp. 1736-1747.
8. <http://www.breastcancer.org/treatment/planning>
9. Yersal O, Barutca S. “Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications”. World Journal of Clinical Oncology, 2014; 5(3), pp. 412-24.
10. Carey L.A, Dees E.C., Sawyer L, Gatti L., Moore D.T., Collichio F. “The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes”. Clinical Cancer Research; 2007, 13, pp. 2329-2334
11. Martínez Jáñez N, Cortés Salgado A, Cortés Castán J, Carrato Mena A. “Terapéutica de los cánceres ginecológicos”, en capítulo de Trastornos oncológicos. Consejo General de colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017. pp.301-343.
12. Zaharia M, Gómez H. “Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento”, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 2013; 30(4), pp. 649-56.
13. González-Fisher RF, Pérez-Jaime S, Buz K, Sotelo-Félix E, Álvarez Ordorica O, González Riestra HJ, Rolon Padilla A. “Prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con cáncer de mama que viven en latitudes 21-22 ° Norte” Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 8(4), 2016, pp. 127-133.
14. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2016/vitamina-d-metastasis>
15. Banys-Paluchowski M et al. “Metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer- a systematic review of the literature”, Geburtsh Frauenheik 76, 2016; pp. 525-534
16. Pogoda K, Krzakowski M, Jagiello-Gruszfeld A, “Metronomic chemotherapy in breast cancer” Oncology in Clinical Practice, 13 (4), 2017, pp.161-168.
17. Ficha técnica de Doxorubicina. (acceso en mayo 2018). Disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73266/FichaTecnica_73266.html.pdf
18. Ficha técnica de Epirubicina. (acceso en mayo 2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67794/FT_67794.pdf
19. Yang FO, Hsu NC, Moi S-H, et al. “Efficacy and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy in early-stage breast cancer: a multicenter retrospective case-control study”,Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 2017,pp.1-6.
20. Ficha técnica del Paclitaxel (acceso en mayo 2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60210/60210_ft.pdf
21. Ficha técnica del Docetaxel (acceso en mayo 2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72635/72635_ft.pdf
22. “A randomized phase II study evaluating different maintenance schedules of nab-paclitaxel in the first-line treatment of metastatic breast cancer: final results of de IBCSG 42-12/BIG 2-12 SNAP trial.” Annals of Oncology, 29 (3), 2017, pp. 661-668.

23. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, Eidtmann H, Wiebringhaus H, Kümmel S, Hilfrich J, Warm M, Paepke S, Just M, Hanusch C., Hackmann J., Blohmer J., Clemens M., Darb-Esfahani S, Daniel Schmitt W, Dan Costa S, Gerber B, Engels K, Nekljudova V, Loibl S, von Minckwitz G; “Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto—GBG 69): a randomised, phase 3 trial”; *The Lancet Oncology* 17, 2016, pp.345-356.
24. Ficha técnica de Capecitabina (acceso en mayo 2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77568/77568_ft.pdf
25. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. “Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study”. *The Lancet Oncology*; 32, 2013.
26. Vilquin P, Cohen P, Maudelonde T, Tredan O, Treilleux I, Bachelot T et al. “Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein hormono-dépendant métastatique”. *Bull Cancer*. 102(4), 2015, pp.367-380
27. Terán Dávila J, Teppa Garrán AD. “Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología”. *Revista Ginecología y Obstetricia de México*, 73 (8), 2005, pp. 424-35.
28. Ficha técnica de toremifeno (acceso en mayo 2018). Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20161223136746/anx_136746_es.pdf
29. Ficha técnica del Raloxifeno (acceso en mayo 2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75432/FichaTecnica_75432.html.pdf
30. http://www.breastcancer.org/es/tratamiento/hormonoterapia/inhibidores_aromatasa
31. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/terapia-dirigida-para-el-cancer-de-seno.html>
32. Hudis CA. “Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice”. *The New England Journal of Medicine*; 357(1), 2007, pp. 39-51.
33. <https://www.vademecum.es/principios-activos-trastuzumab-l01xc03> (acceso en mayo de 2018).
34. 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”. *The Lancet Oncology* 14 (6), 2013, pp. 461-471.
35. Ficha técnica de Lapatinib (acceso en mayo 2018). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf
36. García-Muñoz C, Cortijo-Cascajares S, Cañamares-Orbis I, Goyache-Goñi MP, Ferrari-Piquero JM. “Lapatinib en combinación con trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo: Experiencia de uso”. *Farmacia Hospitalaria*, 38 (2), 2014, pp. 130-134.
37. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). “Informe de evaluación de fármaco: T-DM1 (Kadcyla®) en pacientes con cáncer de mama HER2+ avanzado tratadas previamente con trastuzumab y un taxano”, 2014.
38. Krop J, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. “Trastuzumab emtansine versus treatment of physician’s choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial”. *The Lancet Oncology*, 15 (7), 2015, pp.689-999.
39. Ficha técnica del bevacizumab (acceso en mayo 2018). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
40. Weinberg R, pRb and Control of the Cell Cycle Clock. In: *The Biology of Cancer*. 2nd ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2014.
41. NATIONAL CANCER INSTITUTE: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/abemaciclib>