



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: CÁNCER DE MAMA:
TRATAMIENTO ADYUVANTE NO
METASTÁSICO**

Autor: María Teresa Areses Lorenzo

Tutora: Macarena Bonilla Porras

Fecha: Convocatoria de febrero

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
3.1 Tipos de cáncer según su anatomía patológica y su potencial invasivo.....	7
3.2 Factores pronósticos y predictivos.....	8
4. OBJETIVOS.....	9
5. METODOLOGÍA.....	9
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
6.1. Terapia endocrina adyuvante.....	10
6.2. Quimioterapia adyuvante.....	12
6.3. Terapia anti-HER2 adyuvante.....	15
7. CONCLUSIONES.....	17
8. BIBLIOGRAFÍA	18

1. RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, en España supone un 29% de todos los cánceres. En las últimas décadas ha habido una disminución de la mortalidad asociada a dicho cáncer, debido a los programas de detección y diagnóstico precoz.

El tratamiento del cáncer de mama es muy complejo, pero gracias a la identificación de los distintos subtipos biológicos se han logrado realizar terapias individualizadas que se adecúan a la situación patológica de cada paciente.

Aunque la quimioterapia sigue siendo válida para cualquier subtipo, siendo esencial la presencia de antraciclinas y taxanos en el contexto adyuvante, las terapias dirigidas como la hormonoterapia adyuvante y la terapia anti-HER2 adyuvante han revolucionado la historia del tratamiento del cáncer de mama, en los subtipos que sobreexpresan dichos receptores.

La combinación de quimioterapia con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestano) en los cánceres Luminal A y Luminal B, se ha convertido en el tratamiento recomendado en la actualidad, demostrando un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad.

Con respecto a los pacientes con cánceres que sobreexpresan HER2 (Luminal B HER2-positivo), se ha demostrado que la combinación de la administración de trastuzumab adyuvante y quimioterapia adyuvante reduce la recurrencia de la enfermedad y la supervivencia global.

Palabras clave: Cáncer de mama, quimioterapia adyuvante, hormonoterapia adyuvante, terapia anti-HER2 adyuvante, supervivencia libre de enfermedad.

2. ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent neoplasm in women worldwide, in Spain it accounts for 29% of all cancers. Over the last decades, there was a decrease of mortality associated with the already mentioned cancer, due to early detection and diagnosis programs.

The treatment of breast cancer is very complex, but thanks to the identification of the different biological subtypes, individualized therapies that get adapted to the pathological situation of each patient have been carried out.

Although chemotherapy is still valid for any subtype, being essential the presence of anthracyclines and taxanes in the adjuvant context, targeted therapies such as adjuvant hormone therapy and adjuvant anti-HER2 therapy have revolutionized the history of breast cancer treatment, in the subtypes that overexpress such receptors.

The combination of chemotherapy with tamoxifen or aromatase inhibitors (letrozole, anastrozole and exemestane) in Luminal A and Luminal B cancers has become the currently recommended treatment, demonstrating a significant increase in disease-free survival.

Regarding patients suffering from cancers that overexpress HER2 (Luminal B HER2-positive), the combination of adjuvant trastuzumab administration and adjuvant chemotherapy has been found to reduce disease recurrence and overall survival.

Keywords: Breast cancer, Adjuvant chemotherapy, adjuvant hormone therapy, adjuvant anti-HER2 therapy, Disease-free survival.

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular mamario, es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial.

En España supone un 29% de todos los cánceres. (1) A nivel europeo se estima que la probabilidad de desarrollar dicho cáncer antes de los 75 años es del 8%.

Alrededor de 1.5 millones de mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama cada año en todo el mundo. Tienen un riesgo cien veces mayor de padecer la enfermedad que los hombres.

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, que se traducen en un incremento de la supervivencia por encima del 75% a los cinco años de diagnóstico(2), sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. (1)

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la edad es el principal factor de riesgo del cáncer de mama, seguido de la historia familiar de la enfermedad. Una mujer con antecedentes en dos o más familiares de primer grado (madre, hermana) tiene casi un 50% de riesgo de padecer la enfermedad. (3)

Existe una gran variación en la incidencia del cáncer de mama entre diferentes países y distintas épocas, lo que nos indica la gran importancia de los factores genéticos. Los genes BRCA (Breast Cancer) 1 y 2 son de gran importancia en el riesgo de cáncer de mama hereditario. El progenitor tiene una probabilidad de transmitir la alteración genética a sus hijos del 50% por lo que la posibilidad de que se desarrolle cáncer es muy elevada. BRCA 1 y BRCA 2 codifican proteínas supresoras de tumores, se localizan en el cromosoma 17 (17q21) y en el cromosoma 13 (13q12) respectivamente. Dicha mutación contribuye aproximadamente al 5-10% de todos los casos de cáncer de mama y al 20-25% de los cánceres de mama hereditario.(4)(5)

Hay factores de riesgo relacionados con una mayor exposición de la glándula mamaria a los estrógenos circulantes como: menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia y edad tardía del primer parto. Otros factores de riesgo investigados son: las radiaciones ionizantes, el consumo de alcohol, obesidad en mujeres posmenopáusicas.(2)

Por otro lado, se han identificado factores de protección que reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama con receptores hormonales positivos: el embarazo, el número de

embarazos y la edad del primer embarazo a término (cuanto más joven, mayor reducción de riesgo).
 La lactancia materna también disminuye el riesgo especialmente de tumores RH- y Her2+.(6)

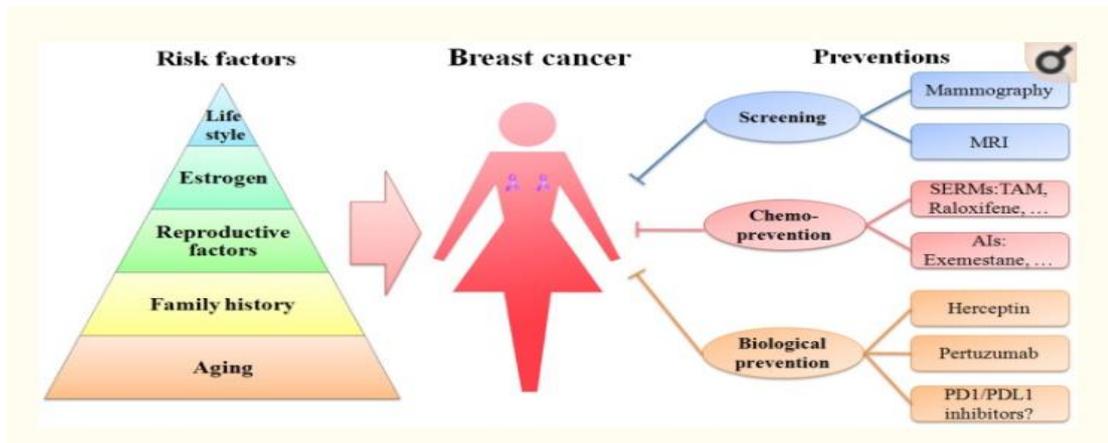


Figura 1: Diagrama de factores de riesgo y prevención del cáncer de mama(4)

El estadio en el que se diagnostica el cáncer influye en la supervivencia. Por ello es fundamental el diagnóstico precoz.

Los programas de cribado ofrecidos a la población y los tratamientos multidisciplinar, es decir la suma de un tratamiento quirúrgico, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia, han sido fundamentales para disminuir la mortalidad de dicho cáncer en las últimas décadas, y siguen siendo una pieza clave para el buen pronóstico de la enfermedad.

Las pruebas utilizadas en la **detección y diagnóstico precoz** del cáncer son:

1. La mamografía se considera un método de elevada seguridad y una alta especificidad. Es por ello la prueba de elección para los programas de detección precoz, se debe efectuar cada dos años. La realización de mamografías periódicas en mujeres de 50 a 69 años conduce a una disminución del riesgo de morir por cáncer de mama. Actualmente todas las Comunidades Autónomas españolas poseen programas de cribado poblacional. Para la adecuada categorización de las lesiones diagnosticadas se sigue la clasificación propuesta por el Colegio de Radiólogos de Estados Unidos conocida por las siglas **BIRADS** (*Breast Imaging Report and Data System*)(7)
2. Autoexploración: consiste en la exploración periódica de la mama por la propia mujer con el fin de detectar cualquier anomalía que haga sospechar la presencia de un tumor. Es necesario instruir a la mujer que deberá practicar la inspección y la palpación. Este método tiene utilidad para concienciar a las mujeres de la importancia del problema y ayudar a detectar tumoraciones.(3)
3. Exploración clínica

Ante signos de sospecha en la exploración o bien por una mamografía, como el hallazgo de nódulos asociados con más de cinco microcalcificaciones, es preciso efectuar un estudio para

confirmar o descartar dicha sospecha. En la siguiente tabla se indican las **pruebas radiológicas** necesarias.

Pruebas	Objetivo
Mamografía (con o sin tomosíntesis)	No es absolutamente decisiva para el diagnóstico ya que pueden reflejar tanto falsos positivos como falsos negativos. La tomosíntesis aumenta la precisión del diagnóstico al aportar una imagen en 3D.
Ecografía	Distingue entre lesiones sólidas y quistes de contenido líquido. Técnica complementaria a la mamografía, amplía la sensibilidad de ésta desde un 83 a un 91%.
Resonancia magnética	Es el método más sensible para la estadificación del cáncer de mama, pero los hallazgos deben confirmarse histológicamente debido a la alta tasa de falsos positivos. Está indicada en: <ol style="list-style-type: none">1. Mujeres con tejido mamario denso2. Mujeres con mutación del gen BRCA3. Cuando hay sospecha de multifocalidad del tumor4. Mujeres portadoras de prótesis mamarias5. Posible descubrimiento de carcinoma oculto ante la existencia de ganglios positivos en biopsia realizada en región axilar o clavicular.6. Antes de la terapia sistémica neoadyuvante, y para evaluar la respuesta a esta terapia.

Tabla 1: Principales pruebas de imagen para el diagnóstico del cáncer de mama. (1)(3)

Tras la valoración radiológica para realizar un diagnóstico de certeza de malignidad se exige la confirmación histológica. **La biopsia** es obligatoria antes de proceder al tratamiento. (8)

Existen dos técnicas: la biopsia por punción y la biopsia por escisión. Esta última está indicada en casos de tumores pequeños y se realiza en el quirófano.

La biopsia por punción puede hacerse por palpación directa o guiada por ecografía.(3)
Diferenciamos entre:

- Lesiones palpables: pueden ser estudiadas mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) y si esto no es posible, al menos una aspiración con aguja fina (PAAF) antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento. (3)
- Lesiones no palpables: se estudian con BAG bajo control radiológico o mediante biopsia asistida por vacío (mamotomo) guiándose por ecografía o esterotaxia.

Conjuntamente a la valoración patológica del tumor primaria es necesario realizar una biopsia (BAG/PAAF) de adenopatías locorregionales sospechosas (axilares, supraclaviculares y mamaria interna).(8)(3)

La biopsia es fundamental para evaluar los biomarcadores y el potencial invasivo del tumor.

1.1 Tipos de cáncer de mama según su histología y su potencial invasivo.

Dependiendo de su origen o de la morfología que adopta el tumor en su desarrollo el carcinoma mamario se puede clasificar como ductal o lobulillar. Y dependiendo de su infiltración, es decir, según la afección o no de la membrana basal, puede ser infiltrante o *in situ* (no infiltrante). (3)

- Carcinoma in situ (no infiltrante):

- 1) Carcinoma lobulillar in situ (CLIS), consiste en una proliferación de células epiteliales malignas, homogéneas y blandas en los lóbulos sin afectar a la membrana basal. Suelen ser multicéntrica en el 70% de los casos y bilaterales en el 30%. Tras la aparición del CLIS ambas mamas tienen el mismo riesgo (15%) de desarrollar carcinoma infiltrante en 20-30 años, esto sugiere que es más un marcador de riesgo que una verdadera lesión premaligna.

Tras la biopsia, no existe un tratamiento establecido. Pero el ensayo de prevención NSABP- P1 demuestra que la administración de tamoxifeno a mujeres diagnosticadas de CLIS disminuye el riesgo de desarrollar carcinoma infiltrante. (9)(8)

- 2) Carcinoma ductal in situ (CDIS), consiste en la proliferación de las células epiteliales malignas de los conductos mamarios sin afectar a la membrana basal. La evolución normal del CDIS es hacerse infiltrante, entre un 14% y un 60% de los casos de CDIS diagnosticados y no tratados desarrollan carcinoma invasivo a los 10 años. La principal manifestación del CDIS es una anomalía no palpable que se detecta en pacientes asintomáticas gracias a la mamografía de screening donde se observan microcalcificaciones lineales que siguen el patrón de un conducto.

Tradicionalmente se trataba mediante mastectomía con elevada tasa de curación, pero en la mayoría de los casos está indicado el tratamiento conservador, siempre y cuando la ausencia de mastectomía no comprometa la salud del paciente.

Existe un índice pronóstico (el índice de Van Nuys) que sirve para decidir el tratamiento más adecuado del CDIS (8)(10)

- Carcinoma infiltrante:

- 1) **Carcinoma lobulillar infiltrante:** Representa aproximadamente el 10% de los cánceres de mama, este tumor se caracteriza por atravesar la pared del lobulillo y comenzar a invadir los tejidos de la mama llegando a los ganglios linfáticos y diseminándose por el organismo. Su carácter multicéntrico y bilateral es más acusado que en el ductal infiltrante. Este tipo de carcinoma destaca por sus dificultades diagnósticas, ya que nos encontramos ante un área difusa donde es difícil delimitar los bordes del tumor y lesiones de baja densidad, por ello gran parte de los tumores no detectados por mamografía pertenecen a este grupo.
Tiene un pronóstico similar al carcinoma ductal infiltrante, siendo los factores pronóstico más importantes para la supervivencia: el tamaño del tumor, la presencia de ganglios comprometidos y la edad. (11) (12)
- 2) **Carcinoma ductal infiltrante,** consiste en una proliferación intraductal y extraductal con reacción del estroma. En este caso el carcinoma penetra en la pared del conducto lácteo e invade el tejido de la mama, llegando a tejidos subyacentes generando metástasis. Es la forma más frecuente de carcinoma mamario representado al 65-80% de todos los casos.

En los carcinomas infiltrantes una de las características anatomopatológicas más importantes es el grado histológico del tumor. El sistema de clasificación más utilizado es la clasificación de Nottingham, que es una modificación de Scarff-Bloom-Richardson, que establece una diferenciación del tejido tumoral en función de los siguientes parámetros: el grado tubular, el pleomorfismo nuclear y el número de mitosis. En base a estas características los tumores se diferencian en grado I (bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (poco diferenciado).(13)

1.2 Factores pronósticos y predictivos

Para establecer el tratamiento adecuado para cada paciente es necesario conocer los factores pronóstico y predictivos de la enfermedad, entendiendo como:

- Factor pronóstico se define el que es capaz de proporcionar en el momento de la cirugía o el diagnóstico información que se correlacione con la evolución de la enfermedad en ausencia del tratamiento adyuvante sistémico.
- Factor predictivo es el que aporta datos que permiten predecir la respuesta a un tratamiento específico. (1)

En primer lugar, debe valorarse en cuanto al pronóstico la edad de la paciente, ya que a edad avanzada los tumores son menos agresivos.

En la siguiente tabla se indican los factores pronósticos del cáncer de mama, la categoría 1 hace referencia a los factores con valor pronóstico probado, la categoría 2 a los factores ampliamente estudiados y la categoría 3 a los factores que no han sido totalmente estudiados y requieren más demostración. Actualmente se considera que el oncogen Her2/neu está dentro de la categoría 1.

CATEGORÍA 1	CATEGORÍA 2	CATEGORÍA 3
Tamaño del Tumor	HER-2-neu	Análisis de Ploidía de DNA
Estatus Ganglionar	p53	Angiogénesis EGF
Grado Histológico	Permeación Vascular o Linfática	TGF α
Tipo Histológico	Marcadores de Proliferación Celular (Ki-67, MIB-1)	bcl-2
Expresión de RH	Análisis de DNA (Fracción de Fase)	pS2
		Catepsina D

Tabla 2: Factores pronóstico del cáncer de mama. Consenso del Colegio Americano de Patólogos.(13)

Para poder explicar el tratamiento adyuvante del cáncer de mama es necesario comentar los biomarcadores tumorales más utilizados:(8)

- Receptores Hormonales: la expresión de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP).
- Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/neu): gen localizado en el cromosoma 17 que codifica una proteína de membrana que posee actividad tirosina quinasa.
- Estudio de proliferación tumoral con Ki67/MIB1.

4. OBJETIVOS

El trabajo es una revisión del tratamiento adyuvante del cáncer de mama no metastásico de las guías clínicas oncológicas más destacadas: guías NCCN, guías europeas (ESMO) y guías de la Sociedad Española de Oncología (SEOM) para compararlas con el establecido en el protocolo de la Fundación Jiménez Díaz.

5. METODOLOGÍA

Estudio observacional cuyo fin es comparar los protocolos de las guías oficiales de tratamiento del cáncer de mama con el protocolo de la Fundación Jiménez Díaz. Previamente, realizando una revisión bibliográfica del diagnóstico y las características anatómico-patológicas que influyen en el tratamiento, utilizando la base de datos “pubmed” y diferentes artículos científicos.

6. RESULTADOS Y DISCUSIONES

El tratamiento del cáncer de mama ha sufrido muchas variaciones a lo largo de los años, uno de los hallazgos más significativos fue el conocimiento de la heterogeneidad del cáncer de mama. Se trata de una enfermedad con subtipos biológicos diferentes que precisan tratamientos específicos.(14)

Se utilizan seis tipos de tratamiento estándar: Cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, terapia dirigida e inmunoterapia.(15)

No obstante, este trabajo se centra en el tratamiento sistémico adyuvante, que se administra en el cáncer de mama temprano. Por lo que es fundamental diferenciar entre:

- 1. Cáncer de mama operable:** corresponde a los estadios I y II.
- 2. Cáncer de mama localmente avanzado:** corresponde con el estadio III.
- 3. Cáncer de mama diseminado:** corresponde con el estadio IV.

Por otro lado, es importante distinguir entre: **tratamiento adyuvante**, es aquel que se efectúa después del tratamiento quirúrgico, con el fin de mejorar los resultados y reducir el riesgo de recidivas y muerte de las pacientes. Y **tratamiento neoadyuvante**, es aquel que se utiliza en tumores de mama localmente avanzado (estadio III) y se administra previamente al tratamiento quirúrgico para disminuir el tamaño del tumor, permitiendo un aumento de la tasa de cirugía conservadora.(16)(8)

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition
Luminal A	'Luminal A-like' all of: ER and PgR positive HER2 negative Ki-67 'low' ^a Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available) ^b
Luminal B	'Luminal B-like (HER2 negative)' ER positive HER2 negative and at least one of: Ki-67 'high' PgR 'negative or low' Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available) ^b 'Luminal B-like (HER2 positive)' ER positive HER2 over-expressed or amplified Any Ki-67 Any PgR
Erb-B2 overexpression	'HER2 positive (non-luminal)' HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent
'Basal-like'	'Triple negative (ductal)' ER and PgR absent HER2 negative

Tabla 3: Definición de los subtipos intrínsecos del cáncer de mama. (17)

En la tabla de la izquierda encontramos los distintos subtipos biológicos y las definiciones clínico-patológicas de cada uno. Esta clasificación nos facilita la selección del tratamiento sistémico adecuado para subtipo, ya que incorporan muchos de los factores pronósticos y predictivos nombrados anteriormente.

Comparando el tratamiento sistémico del cáncer de mama precoz que establece tanto: el protocolo de la Fundación Jiménez Díaz, la guía clínica ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica), la guía clínica SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) y la guía clínica NCCN (National Comprehensive Cancer Network) podemos resumir el tratamiento en el siguiente esquema, gracias a la clasificación de la tabla 3.

- a) **Luminal A:** terapia endocrina únicamente en la mayoría de los casos.
- b) **Luminal B (HER2 negative):** quimioterapia seguida de terapia endocrina en la mayoría de los casos.
- c) **Luminal B (HER2 positive):** quimioterapia, tratamiento anti-HER2 seguido de terapia endocrina.
- d) **Sobreexpresión HER2 (no-luminal):** quimioterapia y terapia anti-HER2.
- e) **'Basal-like' o triple negativo (ductal):** quimioterapia. (8)(18)(19)(20)

6.1. Terapia endocrina adyuvante

Existen evidencias sólidas de que la terapia endocrina mejora la supervivencia del cáncer de mama luminal en estadio temprano.

La elección del tratamiento endocrino idóneo depende de: la edad y el estado menopáusico de la paciente. Por ello, debemos diferenciar entre:

- Pacientes premenopáusicas

El **tamoxifeno** (Nolvadex), es un fármaco no esteroideo antagonista estrogénico en el tejido mamario y con efectos farmacológicos agonistas en hueso, endometrio y sistema cardiovascular.

Actualmente es el tratamiento estándar para mujeres premenopáusicas con receptores estrogénicos positivos. La dosis estimada como efectiva son 20 mg diarios por vía oral, durante cinco años. Mejora la supervivencia a diez años y disminuye significativamente la recurrencia de la enfermedad. Además, reduce la incidencia de enfermedades coronarias, ya que disminuye en un 10-20% la colesterolemia en mujeres post- menopáusicas y previene la osteoporosis al disminuir la pérdida mineral ósea. (21)

Sin embargo, se deben considerar otras alternativas al tamoxifeno. El metaanálisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) demuestra un beneficio significativo del uso de análogos de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) junto con tamoxifeno en pacientes premenopáusicas jóvenes (menores de 40 años) después de la quimioterapia, para la protección de la función ovárica. (22) (19)

Los análogos de GnRH son fármacos que inhiben la función ovárica temporalmente. El medicamento más usado para la supresión ovárica es la **goserelina** (Zoladex), durante la administración de 3,6 mg se produce una inhibición de la secreción de la hormona luteinizante hipofisaria originando una reducción de los estrógenos. (23)

Otros agentes hormonales útiles son los **inhibidores de la aromatasa**, en mujeres premenopáusicas su uso es excepcional y se recomienda únicamente dentro de ensayo clínico o si existe alguna contraindicación absoluta al uso de tamoxifeno. Siempre debe administrarse juntos con fármacos supresores de la función ovárica.(8)

Por último, hay evidencias para considerar el uso de **ácido zoledrónico** (4 mg por vía intravenosa cada 6 meses) y el clodronato (1.600 mg/día por vía oral), son los únicos bifosfonatos con efecto demostrado hasta el momento, como terapia adyuvante en mujeres con bajo nivel de estrógenos, ya sea a través de la menopausia o por la supresión de la función ovárica (estudio ABCSG1), y que presentan alto riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Este tratamiento es aún experimental, pero los estudios realizados indican que únicamente es eficaz en el contexto adyuvante, ya que el hueso sigue siendo el sitio más común de recurrencia del cáncer de mama. Por tanto, el ácido zoledrónico reduce la recurrencia ósea y mejora la supervivencia en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama no metastásico. Además, mejora la densidad mineral ósea de las pacientes. (24)(18)

- Pacientes posmenopáusicas

En la posmenopausia los estrógenos se producen a partir de los andrógenos mediante un proceso de aromatización catalizado por la enzima aromatasa. Por lo tanto, la inhibición de dicha enzima suprime la producción de estrógenos.

Existen dos grandes grupos de **inhibidores de la aromatasa (AI)**: los AI esteroideos, dan lugar a una inhibición irreversible de la enzima como el exemestano y los AI no esteroideos dan lugar a una inhibición reversible como el letrozol o el anastrozol.

Son el tratamiento de primera elección, ya que en comparación con el tamoxifeno han demostrado un beneficio del 4% en términos de supervivencia libre de enfermedad.(8)(19)

Varios estudios demostraron un aumento de la supervivencia libre de enfermedad al administrar una terapia secuencial de inhibidores de la aromatasa tras 2-3 años de tamoxifeno, en comparación con la administración únicamente de tamoxifeno. También se observó dicho beneficio con una terapia adyuvante extendida de AI durante 5 años.(25)(26)

El uso de inhibidores de la aromatasa frente a la terapia convencional (tamoxifeno) ha supuesto grandes ventajas, ya que el tamoxifeno se asocia con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y debido a su acción agonista en el útero, puede desarrollarse una hiperplasia endometrial (pequeño riesgo de cáncer de endometrio). Por lo tanto, hay que tener especial atención en las pacientes con factores de riesgo para estas afecciones.(19)

En cuanto a los inhibidores de aromatasa existen numerosos efectos secundarios asociados a su administración (artralgias, mialgias, sequedad vaginal) siendo uno de los más importantes la pérdida de densidad mineral ósea (osteoporosis y fracturas).(27)

Se recomienda el uso de suplementos de calcio, el tratamiento con bifosfonatos mencionado anteriormente y se ha demostrado una reducción significativa de las fracturas en mujeres posmenopáusicas tras la administración de denosumab (anticuerpo monoclonal IgG2 humano). (20)

Tras realizar un análisis de los distintos fármacos utilizados en la terapia hormonal se puede afirmar que los tratamientos coinciden con los establecidos en el protocolo de la FJD.

5.2 Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante es una terapia sistémica que consiste en la administración de fármacos citotóxicos. Su administración logra una mayor supervivencia global independientemente de la edad, afectación ganglionar y sensibilidad hormonal.(8)

Los fármacos más utilizados en quimioterapia son: (28)

- 1) Antraciclinas: como la doxorubicina, son antibióticos citotóxicos con capacidad de alterar la replicación y transcripción proteica mediante el intercalado entre las bases de ADN y de inhibir la topoisomerasa tipo II.

- 2) Taxanos: como el paclitaxel o el docetaxel, son inhibidores de la mitosis celular tras unirse a la b-tubulina.
- 3) Antimetabolitos: como 5- fluorouracilo (5- FU) o metotrexato, producen el bloqueo de la síntesis del ADN.
- 4) Agentes alquilantes: como la ciclofosfamida, interfieren en la replicación celular mediante la formación de enlaces covalentes con la molécula de ADN.

No obstante, el éxito de la quimioterapia reside en la combinación de dichos fármacos, por tanto, el beneficio de la poliquimioterapia es superior al de la monoterapia.

Tanto las guías clínicas oficiales como el protocolo de la Fundación Jiménez Díaz coinciden en los siguientes puntos:(19)(8)

- Los regímenes más utilizados son aquellos que contienen antraciclinas y/o taxanos.
- Cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) se consideran igual de eficaces a 6 ciclos de ciclofosfamida, metotrexato y 5- fluorouracilo (CMF), con cualquiera las tasas de recurrencia a los 2 años se redujeron a la mitad, las tasas de recurrencia durante los siguientes 8 años se redujeron en un tercio y las tasas de mortalidad por cáncer de mama se redujeron en un 20-25%.(29)
- La adición de taxanos (paclitaxel y docetaxel) mejora la eficacia de la quimioterapia, demostrando un aumento en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global respecto al tratamiento solo con antraciclinas. Además, permite el uso de dosis más bajas de antraciclinas mediante la administración de regímenes secuenciales. Esto supone una ventaja ya que las antraciclinas presentan una elevada cardiotoxicidad siendo este uno de los principales problemas que limita su utilización, especialmente a elevadas dosis. (30)

La única diferencia encontrada en la guía clínica ESMO, es respecto al uso secuencial de antraciclinas y taxanos, ya que los datos son favorables al uso secuencial.(31)En el protocolo de la FJD se indica que tanto la administración secuencial como la concomitante ha demostrado aumento en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global respecto al tratamiento con antraciclinas.(8)

Como se ha comentado en el esquema inicial de tratamiento, la quimioterapia se recomienda en la gran mayoría de cánceres de mama HER2 positivos, en tumores HER2 negativo luminales de alto riesgo y en triple negativo.(19)(18)

La duda del uso de quimioterapia se plantea en luminal A, ya que según distintos estudios, para las pacientes que presenta alta expresión de receptores hormonales (ER-positivo) la administración de quimioterapia adyuvante presenta beneficios menores en comparación con las pacientes que presentan baja expresión de dichos receptores.(32)

Por lo tanto, en **luminal A** no se administra quimioterapia a excepción de pacientes de alto riesgo con tumores definidos por características de perfil clínico o genómico considerando: tumores T2 a T4 y/o compromiso axilar de N2-3; LVI extenso, alto KI67, bajo ER expresión, edad más joven o estado premenopáusico; y puntaje genómico intermedio a alto, en dicho caso se recomienda regímenes de antraciclinas y taxanos. (18)

Para las pacientes con tumores **HER2-negativo luminales**, se deben administrar regímenes que contengan antraciclinas y taxanos.

Como se ha comentado anteriormente, las antraciclinas presentan una elevada cardiotoxicidad, por ello a las pacientes candidatas al tratamiento con este fármaco se determinará la FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) mediante ecocardiograma basal, durante y al final del tratamiento.(8)

HER2-Negative ^g
<p>Preferred regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks^h • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel^h • TC (docetaxel and cyclophosphamide) • If triple-negative breast cancer and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy: capecitabineⁱ

Tabla 4: Regímenes quimioterapéuticos preferidos para HER2- negativo.(20)

Para las pacientes que presentan tumores **HER2-positivas**:

Alrededor del 25% de las mujeres con cáncer de mama tienen una sobreexpresión del receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico (HER-2 / neu). Se asocia a un peor pronóstico con una alta probabilidad de recurrencia después del tratamiento inicial. (33)

Los datos del metaanálisis confirman que la adición de un año de trastuzumab a los regímenes de quimioterapia adyuvante proporciona un beneficio sustancial para las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, tanto en términos de recurrencia como de supervivencia.(8)(34)

Trastuzumab no debe administrarse de forma concomitantemente con antraciclinas, debido a la cardiotoxicidad de ambos fármacos. En caso de elegir un esquema de tratamiento con antraciclinas (tipo AC) la administración del trastuzumab se realizara de forma simultánea a la administración del taxano.(19)(8)(18)

HER2-Positive ^{l,k}
<p>Preferred regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC followed by T + trastuzumab^l • AC followed by T + trastuzumab^l + pertuzumab^l • Paclitaxel + trastuzumab^{l,m} • TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab^l) • TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab^l) + pertuzumab • If no residual disease after preoperative therapy or no preoperative therapy: Complete up to one year of HER2-targeted therapy with trastuzumab^l (category 1) ± pertuzumab.ⁿ • If residual disease after preoperative therapy: Ado-trastuzumab emtansine (category 1) alone^o If ado-trastuzumab emtansine discontinued for toxicity, then trastuzumab^l (category 1) ± pertuzumab to complete one year of therapy.ⁿ

Tabla 5: Regímenes quimioterapéuticos preferidos para pacientes HER2- positivas.(20)

En la Fundación Jiménez Díaz se favorece el tratamiento sin antraciclinas TCH (docetaxel/carboplatino/trastuzumab) por haber demostrado resultados similares a los esquemas con antraciclinas y por permitir el uso de trastuzumab desde el inicio del tratamiento, no como otros regímenes reflejados en la tabla, que requieren finalizar el periodo de tratamiento con antraciclinas para administrar el trastuzumab.(8)

El último subtipo es el cáncer de mama **triple negativo (TNBC)**, es una enfermedad heterogénea que comprende aproximadamente el 15% de todos los cánceres de seno. Los

TNBC tienen normalmente un comportamiento agresivo, siendo la quimioterapia el pilar del tratamiento sistémico adyuvante, ya que no responden ni a tratamientos hormonales ni a terapias anti-HER2.

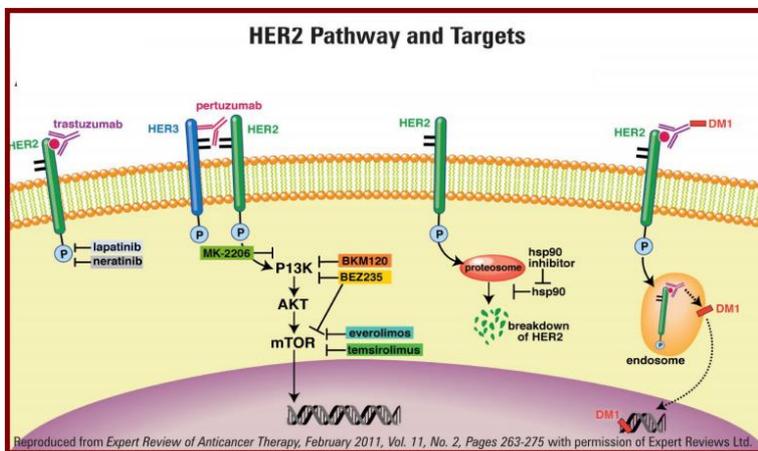
La quimioterapia adyuvante debe incluir una antraciclina y un taxano, aunque el régimen de docetaxel/ciclofosfamida podría considerarse en pacientes con alto riesgo de toxicidad cardíaca. No existen evidencias del uso de compuestos de platino en el entorno adyuvante. No se recomienda quimioterapia adyuvante en tumores iguales o menores a 0.5 cm.(18)

A pesar de los beneficios de la quimioterapia son muchas las complicaciones que presenta. Los efectos secundarios más frecuentes son: náuseas y vómitos, alopecia, mielosupresión (los efectos sobre la médula ósea dependen del momento del ciclo celular sobre el que actúe el fármaco, si conocemos su mecanismo de acción podremos predecir el momento y la duración de la neutropenia), mucólisis, cardiotoxicidad (antraciclinas) y anemia entre otros.(35)

5.3 Terapia anti-HER2 adyuvante

Las terapias dirigidas al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) han revolucionado el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, tanto en la etapa inicial como en la etapa metastásica.(36)

Figura 1: HER2 como diana terapéutica.



HER2 pertenece a la familia de EGFR (receptores del factor de crecimiento epidérmico) que presentan actividad tirosina-quinasa intrínseca. Estos receptores están formados por un dominio extracelular en donde se une el ligando y un dominio intracelular que posee acción enzimática de tirosina quinasa. Cuando se une el ligando al receptor, éste se dimeriza produciéndose la activación de la cascada de señalización, el resultado final es la proliferación. (37)

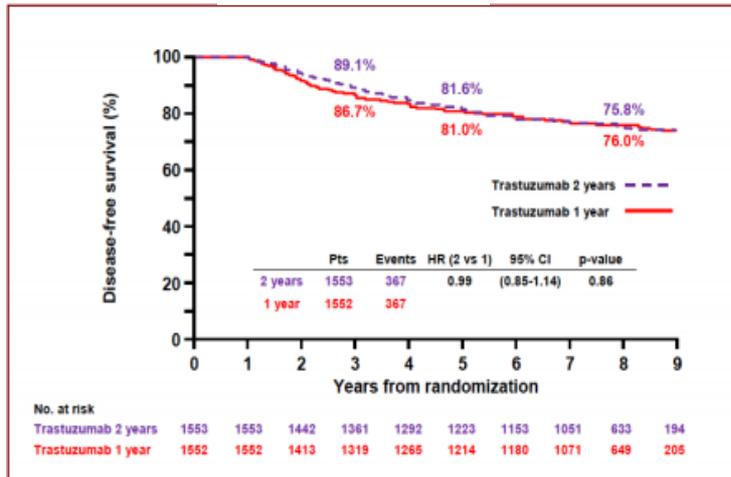
El **trastuzumab** (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se une al subdominio IV, una región del dominio extracelular del receptor HER2, inhibiendo la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. (38)

Se recomienda trastuzumab adyuvante en tumores con ganglios positivos y con ganglios negativos.

Como se ha mencionado anteriormente trastuzumab combinado con quimioterapia en pacientes con sobreexpresión de HER2 reduce a la mitad el riesgo de recurrencia y

mortalidad, en comparación con quimioterapia sola. Esto se traduce en aumento del 10% de supervivencia libre de enfermedad y del 9% de supervivencia global.(19)

Figura 2: HERA trials.



Un año de trastuzumab adyuvante después de la quimioterapia para pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Como se hace referencia en el protocolo de la FJD.(8) No se ha demostrado ningún beneficio adicional para la administración de trastuzumab durante 2 años. (estudio

HERA)(39). Aunque en el ensayo FinHER se obtuvo una mejora similar con solo nueve semanas de tratamiento de trastuzumab administrado de forma concomitante con docetaxel. (40)

En pacientes de bajo riesgo que reciben quimioterapia basada en antraciclina/taxanos acortar el tratamiento con trastuzumab a 6 meses puede ser discutido. Pero actualmente se necesitan mayor cantidad de datos y un seguimiento más prolongado sobre la reducción de la terapia anti-HER2.

Por otro lado, es fundamental hablar del efecto cardiotóxico del trastuzumab. La disfunción cardíaca producida por trastuzumab es reversible al suspender la medicación, con una recuperación casi completa de la fracción de eyección ventricular izquierda en aproximadamente un año y medio. (30)

Por lo tanto, es indispensable determinar la función cardíaca (expresada en FEVI) de las pacientes antes de iniciar el tratamiento y monitorizarla periódicamente (cada 3 a 4 meses) durante el tratamiento. Y debido a su cardiotoxicidad, trastuzumab no debe administrarse de forma concomitantemente con antraciclinas.(19)

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de HER2 bloqueando la heterodimerización y en consecuencia originando la inhibición de la señalización intracelular mediada por ligando a través de las vías MAPK Y PI3K llevando a la apoptosis celular.

En el contexto adyuvante la adición de pertuzumab (Perjeta) dio un beneficio muy pequeño (0.9%) y un mayor beneficio en la población de alto riesgo (2,5%).(19)

Por lo tanto, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída. (8)

Se debe administrar en combinación con trastuzumab durante el periodo total de un año, como parte de un régimen completo para el cáncer de mama e independiente del momento en que se haya realizado la cirugía. El tratamiento debe incluir la quimioterapia habitual basada en antraciclina y/o taxano. (41)

Neratinib (Nerlynx) es un inhibidor irreversible del dominio intracelular de la tirosina quinasa. Inhibe la autofosforilación y las posteriores vías de señalización posteriores de MAPK y AKT, bloqueando la proliferación de las células tumorales.

Está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadio inicial con receptores hormonales positivos y sobreexpresión de HER2, que hayan finalizado el tratamiento con trastuzumab hace menos de un año.(42)(18)

Este tratamiento aún no está contemplado en el protocolo de la FJD ya que aún no está comercializado en España.

7. CONCLUSIONES

Tras realizar una revisión exhaustiva del tratamiento sistémico adyuvante para el cáncer de mama precoz se puede concluir con que el protocolo de la Fundación Jiménez Díaz cumple con las pautas establecidas en la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la guía clínica de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la guía clínica NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

La decisión de administrar terapias sistémicas adyuvantes debe basarse en los factores pronósticos y predictivos que depende tanto de las características del tumor (tamaño, afección ganglionar, presencia de biomarcadores) como de la paciente (edad, estado menopáusico).

Todos los cánceres de tipo luminal deben tratarse con terapia endocrina. Siendo la hormonoterapia el tratamiento exclusivo en casos de tumores luminal A, gracias a su buen pronóstico y elevadas tasas de supervivencia. Es importante diferenciar en este subtipo a las pacientes premenopáusicas, cuyo tratamiento de elección sigue siendo el tamoxifeno, de las pacientes posmenopáusicas, donde los inhibidores de aromatasa han desterrado al tamoxifeno como terapia de referencia.

La quimioterapia adyuvante, aunque válida para cualquier subtipo tumoral, sigue siendo la única terapia conocida para el cáncer de mama triple negativo, cuyo comportamiento y pronóstico es muy agresivo.

Para el resto de los subtipos la quimioterapia adyuvante sigue siendo una pieza clave para la supervivencia libre de enfermedad y la reducción de recurrencias de la enfermedad.

Siendo los regímenes de poliquimioterapia con presencia de antraciclinas y/o taxanos los que presentan mayor efectividad, siempre que las pacientes no presenten problemas cardíacos que impidan su administración.

Con respecto a la terapia dirigida anti-HER2 todos los estudios concluyen con que el uso adyuvante de trastuzumab es altamente efectivo y debe ser administrado a todas las pacientes con cáncer de mama precoz con sobreexpresión de HER2 que no tengan contraindicado su uso por afecciones cardíaca. Con la posible excepción de pacientes con riesgo muy bajo (T1N0). La administración durante un año de trastuzumab sigue siendo la pauta de referencia para la mayoría de los casos.

Por último, la incorporación de pertuzumab en combinación con trastuzumab y

quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída, ha demostrado beneficios significativos tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global.

A pesar de los avances realizados en las últimas décadas y el descubrimiento de terapias dirigidas como las nombradas anteriormente, el cáncer de mama sigue siendo un problema de salud a nivel mundial. Se trata de un área de estudio de constante evolución por lo que es fundamental la revisión y actualización de los tratamientos establecidos en el protocolo, para garantizar las terapias más novedosas, de mayor calidad y eficacia, como se ha visto en este trabajo que sucede en el protocolo de la Fundación Jiménez

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
2. Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. p. 80–1.
3. Calero F, Usandizaga JA, Contreras F, Hardisson D. Obstetricia y ginecología. Patología maligna de la mama. 4th ed. Madrid: MARBÁN LIBROS, S.L.; 2011. 1232–1276 p.
4. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Vol. 13, International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher; 2017. p. 1387–97.
5. Majeed W, Aslam B, Javed I, Khaliq T, Muhammad F, Ali A, et al. Breast Cancer: Major Risk Factors and Recent Developments in Treatmen. vol 15. 2014. p. :3353–3358.
6. Ara C, Giménez MJ, Cusidó M, Fabregas R. Consenso Cáncer de Mama y Fertilidad. Rev Senol y Patol Mamar. 2015 Oct 9;28(4):172–80.
7. González A, González MJ, Navarro AG. LOS PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA. Vol. 4. 2007.
8. COMISION DE FARMACIA INTERHOSPITALARIA. Fundacion Jimenez Diaz. PROTOCOLO DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA. 2019. p. 2–3.
9. Frykberg ER. Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. Breast J. 1999 Sep 5;5(5):296–303.
10. Yepes H. Carcinoma ductal in situ de mama. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2001;52:1–6.
11. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? Cancer. 1994 Mar;73(6):1673–7.
12. Mersin H, Yildirim E, Gülben K, Berberoğlu A. In invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? Eur J Surg Oncol. 2003;29(4):390–5.
13. Manuel Pérez Sánchez V, Andrea Vela Chávez Arcelia Mora Tiscareño T. Diagnóstico

- Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerología*. 2008;3:9–10.
14. Los avances en Cáncer de Mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Available from: <https://seom.org/los-avances-en-cancer-de-mama>
 15. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries. 2002.
 16. Insa A, Chirivella I, Lluch A. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama operable. *Med Clin (Barc)*. 2006 Mar 4;126(8):295–303.
 17. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):2206–2223.
 18. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):18–30.
 19. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1204–12.
 20. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J R Soc Med*. 2016;70(8):515–7.
 21. Ficha técnica del Tamoxifeno [Internet]. 2013. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63754/FT_63754.pdf
 22. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1711–23.
 23. Ficha técnica del Zoladex [Internet]. Available from: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58603/58603_ft.pdf
 24. Dhesy-Third S, Fletcher G, Blanchette P, Clemons M, Dillmon M, Frank E, et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35:2062–81.
 25. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1135–41.
 26. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Apr 20;26(12):1948–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332475>
 27. Cecilia Contreras AC. ADYUVANCIA CON INHIBIDORES DE LA AROMATASA. Vol. 18, *Rev Venez Oncol*. 2006.
 28. Fármacos antineoplásicos (I) | Farmacia Profesional [Internet]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacos-antineoplasicos-i--13084621>
 29. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):432–44.
 30. Hurtado SN, Cardiotoxicidad Por Quimioterapia C, Hurtado SN, María A, Mejía C, Sanabria AC. Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico.

- Insuf Card. 2011;6(6):131–43.
31. Shao N, Wang S, Yao C, Xu X, Zhang Y, Zhang Y, et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast*. 2012;21(3):389–93.
 32. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *J Am Med Assoc*. 2006 Apr 12;295(14):1658–67.
 33. Martins SJ, Yamamoto CA. Aspectos clínico-econômicos da quimioterapia adjuvante no câncer de mama HER-2 positivo. *Rev Assoc Med Bras*. 2008 Nov;54(6):494–9.
 34. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares F V. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007 Aug 8;7.
 35. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios Adverse effects of treatment chemotherapy. 2003;100:69–74.
 36. Wong DJL, Hurvitz SA. Recent advances in the development of anti-HER2 antibodies and antibody-drug conjugates. Vol. 2, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2014.
 37. Incorvati JA, Shah S, Mu Y, Lu J. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2013;6(1):38. Available from: <http://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8722-6-38>
 38. Ficha técnica de Herceptin. [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150206130985/anx_130985_es.pdf
 39. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195–205.
 40. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. FinHer Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2020 Jan 26];27(34):5685–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884557>
 41. Ficha técnica de Perjeta. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf
 42. Ficha técnica de Nerlynx. [Internet]. [cited 2020 Jan 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nerlynx-epar-product-information_es.pdf