



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 88

Cáncer de mama

Julio 2014

CÁNCER DE MAMA

SUMARIO

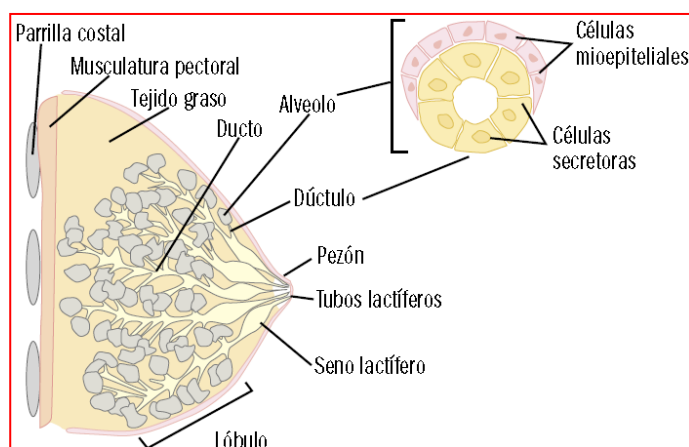
- Introducción
- Definición y clasificación
- Epidemiología
- Detección precoz
- Aspectos clínicos, factores de riesgo y pronóstico
- Etiopatogenia
- Tratamiento
- El papel del farmacéutico

INTRODUCCIÓN

El **Día Contra el Cáncer de Mama** se celebra el día 19 de octubre, con el fin de centrar la atención internacional en importantes cuestiones sobre la detección precoz del cáncer de mama. Con motivo de este día, la **Asociación Española Contra el Cáncer** ha puesto en marcha una campaña de sensibilización e información sobre esta enfermedad, con el objetivo específico de informar a las mujeres mayores de 40 años sobre los aspectos más relevantes de la enfermedad. Dicha campaña pone de manifiesto la elevada incidencia del cáncer de mama entre la población femenina: una de cada 8 mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida. Sin embargo, afortunadamente la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos años, hasta el punto de que las mamografías periódicas y el avance de los tratamientos permiten tasas de curación del 90% (AECC, 2014)

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El cáncer de mama implica el crecimiento desenfrenado de células malignas en el tejido mamario con capacidad invasora y metastasizante. En el 99% de los casos, el cáncer de mama



ocurre en mujeres, lo que implica que los varones son también susceptibles de padecer esta forma de cáncer aunque, obviamente, con carácter marginal. Los dos tipos principales de cáncer de mama son el **carcinoma ductal** (el más frecuente), que comienza en los conductos que llevan leche desde la mama hasta el pezón, y el **carcinoma lobulillar** que comienza en los lobulillos, que producen la

leche materna (Martínez Jáñez, 2011).

El pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama dependen, en gran medida, del estadio en el que se encuentre el tumor, que se basa en su tamaño y su extensión a los ganglios linfáticos regionales o a otras partes del cuerpo. El sistema *TNM*, atendiendo al tamaño el tumor (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M), permite estadificar la enfermedad en distintos estadios, entre I (local) y IV (metastásico).

EPIDEMIOLOGÍA

El de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres, diagnosticándose alrededor de 1,3 millones de nuevos casos cada año en todo el mundo y siendo responsable de 450.000 muertes anualmente, de las cuales unas 80.000 acontecen en la Unión Europea. Por lo que respecta específicamente a España, los datos de 2012 indican un número total de 25.215 nuevos diagnósticos, lo que implica un 29% de todos los nuevos casos de cáncer en mujeres, con una tasa estandarizada por edad de 67,3 casos por 100.000 mujeres (*SEOM, 2014*). Según el Instituto Nacional de Estadística (*INE, 2014*), los últimos datos disponibles (correspondientes a 2012) indican que en España el de mama fue el tipo de cáncer con mayor mortalidad asociada en mujeres (6.282 fallecidas), por delante del de colon (4.831) y del de pulmón (3.826).

La incidencia en España es menor que la de Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza, pero es similar a la de Portugal e Irlanda, así como de los países mediterráneos (Grecia, Italia, etc.) y el resto de los centroeuropeos. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres. La mayoría de los casos se diagnostican en España entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Existe una distribución geográfica de incidencia notablemente variable, siendo más elevada en Cataluña, con una tasa de incidencia de 84 casos/100.000 habitantes. Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. La máxima incidencia se da por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 6% se diagnostica en mujeres menores de 35 años.

DETECCIÓN PRECOZ

Posiblemente, la mamografía es la forma de detección que se usa más ampliamente, ya que cuenta con pruebas sólidas de su beneficio en las mujeres de 40 a 74 años. Aunque también se utilizan mucho, existe cierta incertidumbre sobre el potencial beneficio preventivo del examen clínico y el autoexamen (por la propia mujer) de la mama (*INC, 2014*). Otras pruebas utilizadas con frecuencia son la ecografía, las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN), la tomosíntesis y la imagenología molecular de la mama, generalmente de forma complementaria con la mamografía.

Los exámenes de detección con **mamografía** se relacionaron con una disminución relativa de 15 a 20% en cuanto a la mortalidad por cáncer de mama (*Nelson, 2009*). El beneficio de mortalidad absoluta que obtienen las mujeres que se someten a exámenes de detección anuales durante 10 años es de aproximadamente un 1%, y oscila entre 4 por cada 10.000 mujeres que se empiezan a someter a estos exámenes a los 40 años, y 50 por cada 10.000 mujeres que empiezan a hacerlo a los 50 años (*Moss, 2006*).

Sin embargo, la mamografía se ha relacionado también con un diagnóstico de tumores o alteraciones que de otra forma nunca hubieran causado síntomas o muerte a lo largo de la vida, lo que implica exponer a una mujer a riesgos inmediatos del tratamiento (deformidad quirúrgica o toxicidades de la radioterapia, hormonoterapia o quimioterapia), secuelas tardías (linfedema) y efectos tardíos de la radiación terapéutica (cánceres nuevos, cicatrización o toxicidad cardíaca). Sin embargo, aunque hace años la tasa de sobrediagnóstico de cáncer de mama por medio de exámenes de detección con mamograma llegaba al hasta 54% (Zahl, 2004), datos más actuales estiman que esta tasa es inferior al 20% (Jørgensen, 2009).

Otro problema es la fiabilidad (falsos positivos y falsos negativos) de la mamografía. En Estados Unidos, cerca de 50% de las mujeres que se someten a exámenes de detección anuales durante 10 años obtendrá un resultado positivo falso; de ellas 7 a 17% se someterá a biopsias (Hubbard, 2010). Asimismo, entre un 6% y un 46% de las mujeres con cáncer invasivo tendrá resultados negativos de los mamogramas; en especial, si son jóvenes, tienen mamas densas o presentan cánceres mucinosos, lobulillares o de crecimiento rápido (Porter, 1999).

Por otro lado, la propia prueba de mamografía implica un cierto riesgo de inducción de cáncer de mama por radiación, aunque realmente bajo. En este sentido, la dosis de radiación dirigida a la mama de un mamograma típico es de aproximadamente 4 mSv, por lo que resulta extremadamente poco probable que cause cáncer y estadísticamente se estima que los mamogramas anuales en mujeres de 40 a 80 años pueden causar hasta un cáncer de mama por cada 1.000 mujeres (Ronckers, 2005).

Por su parte, la especificidad de los **exámenes clínicos** en las mujeres de 50 a 59 años va del 88% a 99%, lo que implica una tasa de resultados positivos falsos de 1 a 12% (Fenton, 2007). Asimismo, entre un 17% y un 43% de las mujeres que realmente tienen cáncer de mama, obtiene un resultado negativo a través de un simple examen clínico, aunque ello varía, obviamente, con el nivel de experiencia de médico.

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

La **técnica de autoexamen** de las mamas requiere que la mujer se coloque delante de un espejo de tamaño suficiente para ver claramente todo su tórax. Se debe observar y revisar ambos senos en busca de hoyuelos, desviaciones del pezón o descamación de la piel, particularmente en la zona que rodea el pezón, la *areola*.

Mirando al espejo y en posición erguida, se deben colocar las manos detrás de la cabeza y manteniéndola fija, presionando los codos hacia adelante, observando si hay hundimientos o abultamientos en la piel o en el pezón. Tras ello, se deben colocar las manos sobre las caderas haciendo presión firmemente hacia abajo, inclinándose levemente hacia el espejo impulsando los codos y los hombros hacia adelante. Posteriormente, se debe levantar el brazo izquierdo por detrás de la cabeza con el codo en alto, examinando el seno izquierdo con la mano derecha y el seno derecho con la mano izquierda.

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

Además es recomendable repetir esta última parte completamente acostada y boca arriba, con una almohada o toalla doblada debajo del hombro que se vaya a examinar, o bien en la ducha aprovechando que los dedos resbalan más fácilmente con ayuda del jabón y mejoran la sensibilidad del tacto. Debe levantarse el brazo y colocarlo sobre la cabeza, ya que en esta posición se distribuye uniformemente el tejido mamario sobre la región central y permite visualizar mejor las lesiones tumorales pequeñas. Con la mano derecha se palpa el seno izquierdo e, igualmente, con la mano izquierda se palpa el seno derecho.

Además de la detección de bultos, hoyuelos, desviaciones del pezón o descamación de la piel, es importante la detección de secreciones no inducidas (sin presionar el seno o el pezón) amarillentas o sanguinolentas a través del pezón.

En cualquier caso, es fundamental tener en cuenta que **el autoexamen no exime de realizar la mamografía de senos de forma periódica**. En este sentido, la recomendación es que las mujeres se hagan una mamografía una vez por año, a partir de los 40 años de edad. En mujeres más jóvenes, se aconseja un análisis personalizado por las diferencias en la densidad mamaria y por el notable aumento de falsos positivos. Asimismo, si existe un alto riesgo de cáncer de mama (antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario, radioterapia anterior en la mama, etc.), es recomendable comenzar a hacer las mamografías anuales a una edad más temprana, generalmente a partir de los 30 años.

ASPECTOS CLÍNICOS, FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO

Aunque muchos cánceres de mama se diagnostican en mujeres asintomáticas en estadios iniciales gracias a los programas de cribado o porque se haya realizado una mamografía de control como seguimiento de otro problema distinto en la mama, los síntomas más frecuentes por los que la mujer acude al médico son:

- Aparición de un nódulo en la mama que previamente no existía.
- Dolor en la mama a la palpación.
- Cambios de tamaño en alguna de las mamas.

- Irregularidades en el contorno.
- Menor movilidad de una de las mamas al levantar los brazos.
- Alteraciones en la piel de la mama como: aparición de úlceras, cambios de color y presencia de lo que se denomina piel de naranja (por su aspecto similar a la piel de dicha fruta).
- Cambios en el pezón, como puede ser su retracción (hundimiento) o la secreción por el mismo.
- Aparición de un nódulo o abultamiento en la axila.
- Existen otros síntomas, como son el cansancio o el dolor óseo localizado, que pueden aparecer en las fases más avanzadas de la enfermedad.

El cáncer de mama puede ser multicéntrico y bilateral. La enfermedad bilateral es algo más común en los pacientes con carcinoma lobular infiltrante. A los 10 años después del diagnóstico de cáncer en una de las mamas, el riesgo de un tumor primario en la otra mama (contralateral) está entre un 3% y un 10%, y se asocia con un mayor riesgo de recurrencia distal.

Con todo, el pronóstico del cáncer de mama en Europa es relativamente bueno, con una supervivencia media global a los 5 años del 77%. Los principales factores de riesgo identificados son:

- Edad: el riesgo se incrementa al aumentar la edad. La mayoría de los casos ocurre en mujeres mayores de 50 años.
- Raza: es más frecuente en mujeres de raza blanca.
- Alcohol: su consumo excesivo aumenta el riesgo.
- Aparición temprana de la primera regla (menarquia).
- Menopausia tardía.
- Nivel económico medio-alto.
- Historia familiar: aumenta el riesgo si existe un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) que haya padecido la enfermedad.
- Antecedentes personales: una mujer que haya tenido cáncer de mama tiene más riesgo de padecer otro cáncer en la mama contralateral.
- Enfermedades previas de la mama: algunas enfermedades de la mama como la hiperplasia atípica o el carcinoma lobulillar *in situ* pueden aumentar el riesgo.
- Primer embarazo tardío.
- Nuliparidad (ausencia de embarazo).
- Terapia hormonal sustitutiva prolongada: durante el tratamiento hormonal sustitutivo existe un mayor riesgo de carcinoma de mama, si bien depende de los tipos de preparados y se vuelve al riesgo habitual una vez que cesa el tratamiento.

En los estadios que pueden tratarse quirúrgicamente con éxito, los factores pronósticos marcan el riesgo que tiene una paciente de padecer una recaída de la enfermedad tras completar el tratamiento. La mayoría depende de las características anatomopatológicas del

tumor, pero algunos dependen del propio paciente. Los dependientes del tumor más importantes son:

- Estadio clínico: tamaño tumoral y afectación ganglionar axilar. Ambos siguen considerándose el factor más importante, fundamentalmente la afectación axilar. La supervivencia después de 5 años tras el diagnóstico es prácticamente del 100% en el estadio I y del 18-23% en el estadio IV.
- Grado de diferenciación celular: cuanto menos diferenciado sea el tumor peor es su pronóstico.
- Receptores hormonales: las pacientes con tumores estrógeno-dependientes (células tumorales con presencia de receptores estrogénicos: ER+) se consideran de mejor pronóstico. Además, son sensibles al tratamiento hormonal, lo que amplía las opciones farmacológicas.
- Expresión de *HER2*: las pacientes con sobreexpresión de *HER2* tienen peor pronóstico.

En cuanto a los relacionados con la paciente, el pronóstico es peor en pacientes menores de 35 años y premenopáusicas, así como en aquellas en que se identifique genéticamente la presencia de proteínas o factores de adhesión asociados a metástasis.

Frente a todo ello, la realización de **actividad física** en cualquier cuantía reduce el riesgo de padecer cáncer de mama. Esa es la principal conclusión de un meta-análisis de 16 estudios de cohorte (totalizando 42.602 pacientes con cáncer de mama), en el que la actividad física, en cualquier grado, redujo en un 18% el riesgo de muerte por cáncer de mama (RR= 0,82; IC_{95%} 0,74 a 0,91) sobre aquellas físicamente inactivas (Zhong, 2014).

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

ETIOPATOGENIA

En el cáncer de mama la expresión excesiva de formas normales de receptores de factores de crecimiento es mucho más frecuente que las mutaciones de los protooncogenes que codifican su expresión. El ejemplo mejor conocido es el de los *receptores de los factores de crecimiento epidérmico* (**HER**: *human epidermal growth factor receptor*, o **ErbB**: *eukaryotic ribosome biogenesis protein type B*), de los que se conocen cuatro variantes: *HER1* (*ErbB-1*, también conocido como EGFR o *Epidermal Growth Factor Receptor*), *HER2* (*ErbB-2*), *HER3* (*ErbB-3*) y *HER4* (*ErbB-4*).

Los receptores de la familia *HER* se encuentran en la membrana celular y su sobreexpresión o sus anomalías y/o mutaciones están involucradas en el complicado proceso de carcinogénesis que incluye entre otras la proliferación celular incontrolada, la migración celular, invasión del estroma, la angiogénesis tumoral y resistencia a la apoptosis. Los *HER* están presentes en células de otros tumores sólidos; en este sentido, se detecta en el 40-80% de los cánceres no microcíticos de pulmón, en el 95-100% de los cánceres de útero, en el 40-50% de los cánceres renales, en el 25-80% de los tumores colorrectales y en el 20-25% de los cánceres invasivos de mama, en este caso, específicamente como *HER2*¹ (Tolaney, 2014) y en algunas neoplasias de ovario, de pulmón, de estómago, de colon y de glándulas salivales. Concretamente, en el cáncer de mama parece existir una clara relación entre la sobreexpresión de *HER2* y la invasión, las metástasis a distancia, el desarrollo de resistencia tumoral a determinados antineoplásicos, el fenotipo agresivo, las mutaciones en *p53* y los estadios avanzados de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de mama precisa la combinación de diversas modalidades terapéuticas para conseguir un control eficaz de la enfermedad. Estas modalidades son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la hormonoterapia y la terapia biológica. Las dos primeras actúan a nivel local, es decir, sobre la enfermedad en la mama y los ganglios linfáticos, y constituyen el tratamiento de elección en la enfermedad localizada no metastásica. Las restantes actúan tanto a nivel local como general en todo el organismo, en lo que se denomina tratamiento sistémico, y se utilizan de forma complementaria al tratamiento local con cirugía y/o radioterapia o como tratamiento de primera elección en la enfermedad metastásica o diseminada (Martínez Jáñez, 2011).

El tratamiento conservador de la mama en las pacientes con cáncer de mama consiste en la escisión local del tumor seguida de radioterapia, que suele proporcionarse para esterilizar las células tumorales que puedan quedar después de la cirugía y así reducir el riesgo de recidiva tumoral local; de hecho, la mayoría de las recidivas ocurre en el mismo cuadrante del tumor original. Sin embargo, por el momento no hay datos científicos claros que demuestren que la radioterapia total de la mama protege contra el desarrollo de un nuevo cáncer primario en otros cuadrantes de la mama (Lehman, 2014).

En términos generales, el tratamiento hormonal – **hormonoterapia** – del cáncer de mama se basa en la privación a las células cancerosas de las hormonas que activan su crecimiento, de manera que se actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos o la progesterona sobre las células tumorales. De hecho, dos terceras partes de los cánceres de mama son hormono-dependientes, es decir, que las células tumorales expresan *receptores de*

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

estrógenos (RE), de *progesterona* (RP) o ambos y, por tanto, son candidatos al tratamiento con hormonoterapia (Núñez, 2011).

Entre los agentes antiestrogénicos, el *tamoxifeno* y el *toremifeno* ejercen su acción primariamente al competir con el estradiol en la unión al RE y alterar su conformación. En el tejido mamario, inhiben la fosforilación del receptor, pero en el endometrio producen el efecto contrario, es decir, inducen la fosforilación del receptor, actuando de manera similar al estrógeno. Por su parte, el *fulvestrant* tiene un mecanismo de acción similar, pero carece de actividad agonista estrogénica (antagonista puro). Es un antagonista competitivo del RE, con una afinidad considerablemente mayor que el tamoxifeno y al carecer de efectos agonistas estrogénicos sobre el útero, no parece presentar riesgo de cáncer de endometrio; incluso, algunos datos sugieren que podría prevenir el crecimiento tumoral en pacientes con cáncer de endometrio inducido por tamoxifeno. El tamoxifeno se ha autorizado en el tratamiento del cáncer de mama y el toremifeno en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas, mientras que el fulvestrant está indicado en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con RE positivo.

Dado que los estrógenos son sintetizados a partir de precursores androgénicos mediante la participación de la enzima *aromatasa*, la inhibición de ésta resulta una vía eficaz para reducir la síntesis de estrógenos y, por tanto, puede ser una estrategia útil en el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente. En mujeres posmenopáusicas, la síntesis ovárica de estrógenos disminuye considerablemente y el estradiol se sintetiza principalmente por la conversión de los andrógenos adrenales androstenediona y testosterona a estrona a través de la aromatasa ubicada en tejidos periféricos (adiposo, músculo e hígado); posteriormente, la estrona se convierte en estradiol. La consecuente privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas. *Anastrozol* y *letrozol* son inhibidores competitivos de la aromatasa, mientras que el *exemestano* es un inhibidor irreversible con lo que, en este caso, la duración del efecto depende de la velocidad con que la enzima se recupera a través de su síntesis. El anastrozol y el letrozol no poseen actividad progestogénica, androgénica ni estrogénica, mientras que, por contra, el exemestano presenta una ligera actividad androgénica, que se manifiesta con aumento de peso e hirsutismo, especialmente a dosis elevadas.

Por su parte, la administración crónica de *agonistas de la LHRH* se usa en el tratamiento de los cánceres dependientes de hormonas sexuales, particularmente cánceres de próstata y mama; en concreto, la *goserelina* se emplea, entre otras indicaciones, en el tratamiento del cáncer de mama en pre- y perimenopáusicas.

Finalmente, dentro de la hormonoterapia del cáncer de mama, es preciso citar a los progestágenos, cuyo mecanismo exacto de la acción antineoplásica no ha sido completamente establecido, aunque se ha sugerido que podría deberse a la supresión de la LH por inhibición de la función hipofisaria. El *megestrol* y la *medroxiprogesterona* aumentan el metabolismo de los estrógenos, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, suprime el

crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes. Además, producen aumento del apetito y del peso corporal en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama metastásico, algo que puede resultar útil en cuadros de caquexia (estado de extrema desnutrición, que cursa con atrofia muscular, fatiga, debilidad y anorexia involuntaria) asociados a cuadros avanzados de cáncer de mama.

La **quimioterapia neoadyuvante** – la que se administra antes de la cirugía – está indicada en los cánceres de mama localmente avanzados y en aquellos que midan más de 2 cm o que tengan adenopatías axilares. Los fármacos más utilizados son las *antraciclinas* y los *taxanos*, en combinación con otros agentes (*ciclofosfamida*, *fluorouracilo*, *carboplatino*, etc.). La intención de este tratamiento en los casos de tumores operables consiste en conseguir la disminución del tamaño tumoral para practicar una cirugía conservadora, con preservación de la mama, y la valoración de la respuesta a la quimioterapia para posteriores tratamientos; y, en el caso de los tumores localmente avanzados e inflamatorios, no operables de inicio, se busca reducir el volumen tumoral para poder realizar una cirugía – que no será ya conservadora –, con márgenes libres de enfermedad.

Por su parte, la indicación de la **quimioterapia adyuvante** – la que se administra después de la cirugía – depende de los factores pronósticos clásicos, que son la edad, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar axilar, el grado de diferenciación celular (grado histológico) y los receptores hormonales presentes. Actualmente se dispone de test bioquímicos que permiten valorar el grado de agresividad del tumor, basándose no sólo en factores clásicos como el grado de diferenciación o el tamaño, sino también en la presencia o no de varios genes con capacidad de inducir metástasis. Con la determinación del perfil genético, se puede definir mejor la probabilidad de recidiva a distancia y pautar un tratamiento más personalizado (en pacientes de bajo riesgo, hormonoterapia y, en los de alto riesgo, quimioterapia).

La quimioterapia adyuvante utilizada depende del riesgo de recaída, pero en un 80% se utilizan taxanos y antraciclinas, evitando los taxanos en aquellos casos con tumores menores de 2 cm (grado I), sin afectación ganglionar y posmenopáusicas, ya que su utilización no ha demostrado mejoría en la supervivencia libre de progresión tumoral. Un metaanálisis (*Bria, 2006*) englobando estudios en los que se emplearon esquemas de quimioterapia como el clásico CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) y esquemas basados en antraciclinas, como FAC (fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida) o FEC (fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida), pero sin incluir los taxanos ni el trastuzumab, demostró que la quimioterapia adyuvante de 6 meses de duración con esquemas basados en antraciclinas, como FEC y FAC, reduce el riesgo anual de muerte por cáncer de mama en un 38% en las mujeres menores de 50 años y en casi el 20% en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años, con independencia del uso de tamoxifeno, el estado de los receptores hormonales, la afectación de los ganglios axilares u otras características del tumor. Además, este metaanálisis demostró que los esquemas con antraciclinas disminuyen significativamente tanto la probabilidad de recidiva como el riesgo de muerte por cáncer, cuando se comparan con el esquema clásico de CMF.

Los pacientes que presentan metástasis ganglionares regionales (axilares) tienen un mayor riesgo de recidiva, sobre todo si hay afectación de 4 o más ganglios. En estos casos, la asociación de los taxanos (docetaxel o paclitaxel), generalmente, a los esquemas de

quimioterapia con antraciclinas mejora claramente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. En las pacientes con tumores que sobreexpresan la proteína *HER2*, se debe asociar al tratamiento anticuerpos monoclonales específicos frente el receptor *HER2*: trastuzumab y pertuzumab. La asociación de estos con la quimioterapia adyuvante reduce alrededor de un 50% el riesgo de recaída en pacientes operadas de cáncer.

El cáncer de mama metastásico de inicio (en el momento del diagnóstico) se observa en un 5-10% de los casos y en el seguimiento de las pacientes diagnosticadas previamente de enfermedad local, se observa metástasis en el 50%. Los objetivos del tratamiento paliativo del cáncer metastásico son lograr un alivio sintomático y proporcionar una atención emocional, social y espiritual para el enfermo y la familia, utilizando un tratamiento oncoespecífico (quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia) que haya demostrado, en un análisis de riesgo-costo-beneficio previo, la conveniencia de su utilización.

La **quimioterapia paliativa** ha mostrado beneficio en el incremento de la supervivencia y de la calidad de vida en las pacientes con cáncer de mama, pero no siempre está indicada. La elección de la quimioterapia en cada paciente depende varios factores: si recibieron quimioterapia adyuvante y la recaída tiene lugar en menos de 1 año, no se vuelve a utilizar el régimen empleado en la adyuvancia; si la localización es crítica y la carga tumoral importante, se necesitan esquemas rápidamente activos y generalmente más tóxicos; la edad y la comorbilidad también son factores que se tienen en cuenta a la hora de elegir un tratamiento.

Inicialmente, el tratamiento hormonal está indicado en los tumores hormonossensibles, *HER-2* negativos, con afectación ósea o de partes blandas, intervalo libre de progresión desde la finalización del tratamiento prolongado y en pacientes asintomáticas. La duración media del tratamiento está establecida en 1 año, con tasas de respuesta entre el 30 y el 50%. Se pauta quimioterapia de primera línea ante tumores con receptores hormonales negativos, enfermedad visceral, intervalo de tiempo corto desde la cirugía o sintomatología relacionada con la recaída o la metástasis, o en pacientes *HER-2* positivas. La tasa de respuesta varía entre el 25 y el 60% según las series. Un reciente revisión (*Dear, 2014*) ha concluido que la quimioterapia con agente único secuencial – monoerapia – tiene un efecto positivo sobre la supervivencia sin progresión, mientras que la quimioterapia combinada tiene una tasa de respuesta mayor y un riesgo mayor de neutropenia febril en el cáncer de mama metastásico. Sin embargo, no hay diferencias en el tiempo general de supervivencia entre estas estrategias de tratamiento. En definitiva, parece recomendable utilizar la monoterapia secuencial a menos que haya una progresión rápida de la enfermedad, reservando la poliquimioterapia para un rápido control de síntomas o una disminución rápida de la carga tumoral.

Las pacientes con sobreexpresión *HER2* son candidatas a recibir *tratamiento anti-HER2* asociado a la quimioterapia. En este sentido, los fármacos actualmente disponibles son el *trastuzumab*, un anticuerpo monoclonal frente a este receptor, y el *lapatinib*, que inhibe su actividad tirosina cinasa, y el *bevacizumab*, un anticuerpo antiangiogénico que bloquea la formación la neovasculatura tumoral. La combinación de alguno de ellos – en particular, el *trastuzumab* – con quimioterapia (paclitaxel, docetaxel o capecitabina) mejora significativamente las tasas de respuesta y el tiempo a la progresión, con tasas de respuestas que en algunos casos llegan al 70%, con una supervivencia libre de progresión tumoral de 11-

12 meses y una supervivencia global de 24-36 meses. En definitiva, el trastuzumab parece mejorar la supervivencia general y la supervivencia sin progresión en las pacientes con cáncer de mama metastásico *HER2 positivo*, pero también aumenta el riesgo de efectos tóxicos cardíacos como la insuficiencia cardíaca congestiva y la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (Balduzzi, 2014).

Desde hace unos pocos meses, se ha incorporado el *pertuzumab*, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína 2 del receptor de crecimiento epidérmico (*HER2*), lo que bloquea la formación de heterodímeros de *HER2* con otros miembros de la familia *HER* activados por sus ligandos. Este bloqueo impide la señalización intracelular iniciada por el ligando, a través de dos vías diferentes: la *proteína cinasa activada por mitógenos (MAP)* y la *fosfoinosito 3-cinasa (PI3K)*, lo que se traduce en un bloqueo del crecimiento y de la apoptosis celular, respectivamente. Además, el *pertuzumab* activa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, como lo hace también el *trastuzumab* (Cuéllar, 2014).

A pesar de su parentesco farmacológico, el *pertuzumab* y el *trastuzumab* presentan algunas importantes diferencias: el *trastuzumab* se une al subdominio IV del dominio extracelular de *HER2* y altera las interacciones independientes de los ligandos, pero no es eficaz en el bloqueo de la heterodimerización de *HER2* con otros miembros de la familia *HER* activados por ligandos (*EGFR*, *HER3* o *HER4*); además, el *trastuzumab*, mediante la unión al dominio IV, bloquea el sitio de escisión proteolítica del ectodominio de *HER2* y la generación resultante de *p95* fosforilada y la activación constitutiva de los dominios intracelulares de cinasa, mientras que el *pertuzumab* no comparte esta actividad con *trastuzumab*. Así pues, *trastuzumab* y *pertuzumab* presentan acciones complementarias sobre el *HER2*, lo que es muy interesante en términos clínicos.

Según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)* de la AEMPS sobre el *pertuzumab*, los pacientes candidatos a tratamiento con *pertuzumab*, en combinación con *trastuzumab* y *docetaxel*, son aquellos diagnosticados de cáncer de mama con una recaída local, irreseccable o metastásico, *HER2 positivo*, que no hayan recibido tratamiento previo anti-*HER2* o quimioterapia para la enfermedad metastásica, con buen estado general y con función cardíaca normal. Los pacientes podrían haber recibido hormonoterapia para la enfermedad metastásica o cualquier tratamiento sistémico (incluido *trastuzumab*) como neoadyuvancia o adyuvancia durante la fase terapéutica de la enfermedad precoz, siempre que la recaída se produzca a partir de los 12 meses de finalización de la adyuvancia. Sin embargo, parece razonable que pacientes que recaigan a tratamiento previo en (neo)adyuvancia (incluido el tratamiento con *trastuzumab*) entre el mes 6 y 12 también puedan beneficiarse de *pertuzumab*. En caso de contraindicación para la utilización de *docetaxel*, sería razonable la utilización de *pertuzumab* con *trastuzumab* y *paclitaxel* semanal (AEMPS, 2014).

Como se ha indicado, el *HER2* forma parte de la familia de los receptores de los factores de crecimiento epidérmico *HER* o *ErbB*, presentes en la membrana celular y cuya sobreexpresión y/o el desarrollo de mutaciones están involucradas en el proceso de carcinogénesis, incluyendo entre otras la proliferación celular incontrolada, la migración celular, invasión del estroma, la angiogénesis tumoral y resistencia a la apoptosis. La expresión del *HER2* está

amplificada en el 20-25% de los pacientes con carcinoma de mama invasivo y en porcentajes variables de neoplasias de ovario, pulmón, estómago, colon y glándulas salivales. Concretamente, en el cáncer de mama parece existir una clara relación entre la sobreexpresión de *HER2* y la invasión, las metástasis a distancia, el fenotipo agresivo, las mutaciones en *p53* y los estadios avanzados de la enfermedad; en este sentido, los cánceres de mama *HER2* positivos tienen un comportamiento especialmente agresivo y, por tanto, empeoran el pronóstico general, de ahí que la acción selectiva del trastuzumab viniese en su momento a revolucionar el tratamiento y, de hecho, actualmente se le considera un estándar para este tipo de tumores (Harbeck, 2013; Lamond, 2014). Aunque está farmacológicamente relacionado con el trastuzumab, el pertuzumab presenta un mecanismo parcialmente diferente, lo que permite complementar – y ampliar – el bloqueo de la vía de señalización tumoral *HER*. En este sentido, el pertuzumab impide la formación de heterodímeros con otros miembros de la familia (*HER1* o *EGFR*, *HER3* y *HER4*), amplificando los efectos del trastuzumab (Thery, 2014).

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

La importancia del farmacéutico, tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario es, también en el caso de las pacientes con cáncer de mama, notable. Esto es particularmente comprobable con los procedimientos de **seguimiento farmacoterapéutico**, que se define como *el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente (Foro de Atención Farmacéutica, 2008).*

Para realizar un seguimiento farmacoterapéutico, el farmacéutico ha de tener una sistemática de trabajo que le permita contar con el conocimiento completo de una serie de datos personales y sanitarios relacionados con el paciente, estableciendo una secuencia de entrevistas personales, con el fin de generar una relación profesional centrada en la farmacoterapia y en los problemas de salud referidos por el paciente, para conseguir unos resultados óptimos y, en caso contrario, intervenir para corregir los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) o los resultados negativos asociados a la medicación (RNM) detectados o en riesgo de aparición. En definitiva, los objetivos del *Seguimiento Farmacoterapéutico* son:

- a) Detectar los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM).
- b) Maximizar la efectividad y seguridad de los tratamientos, minimizando los riesgos asociados al uso de los medicamentos.
- c) Contribuir a la racionalización de los medicamentos, mejorando el proceso de uso de los mismos.
- d) Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- e) Registrar y documentar la intervención profesional.

Son numerosos los estudios que han probado la utilidad clínica y la eficiencia económica de la participación de los farmacéuticos en el cuidado de los pacientes con cáncer. Por ejemplo, un estudio realizado en Estados Unidos (*Ruder, 2011*) comprobó el beneficio de contar con un farmacéutico de oncología clínica entre el personal de una clínica de oncología, donde se efectuaron 583 intervenciones en 199 pacientes, de las que 131 fueron sobre efectos adversos de medicamentos, 52 sobre interacciones, 22 sobre dosificación, 143 sobre educación al paciente, 124 visitas de pacientes y 25 de información sobre medicamentos. Las encuestas a pacientes y resto de profesionales sanitarios evaluaron los servicios farmacéuticos, obteniéndose puntuaciones positivas del 95% y 98%, respectivamente.

En el ámbito de la farmacia comunitaria, se han llevado a cabo algunos interesantes estudios en España. Un ejemplo ilustrativo de ello es el realizado en la oficina de farmacia comunitaria, donde se realizó una campaña sanitaria formando a las mujeres sobre los métodos de detección precoz del cáncer de mama y la importancia de la aplicación de los mismos, utilizando un tríptico informativo creado para ese fin como base para la explicación de la correcta realización del autoexamen mamario (AM), registrando los datos mediante encuestas. Pasado un mes de la encuesta se realizó un seguimiento telefónico a las participantes para comprobar la realización del AM y resolver las posibles dudas (*López, 2010*).

Se encuestó a un total 41 mujeres entre 18 y 80 años, todas las cuales recibieron formación sobre las medidas de detección precoz del cáncer de mama. El 12,2% afirmó realizar el autoexamen mamario todos los meses frente al 63,4% que nunca lo realiza y el 24,4% restante lo realizaba alguna vez. El 97,6% de las encuestadas valoró positivamente la utilidad de la información proporcionada durante la campaña. El 87,8% participaron en la fase de seguimiento donde un 80,52% realizó el autoexamen mamario y un 81,8% de ellas valoró como fácil su realización, el resto tenía dudas que se le resolvieron. Una de las participantes detectó un bulto al realizar el autoexamen mamario y se le derivó a la unidad de prevención correspondiente.

Sobre esta misma cuestión se ha llevado a cabo una tesis doctoral (*Chouhayd, 2011*), donde se abarcaron todos los aspectos relacionados con el cáncer de mama que pudiera realizar los farmacéuticos en las oficinas de farmacia mediante campañas de formación y estudio de los datos recogidos durante las mismas, todo ello con el objetivo de formar a mujeres sobre los factores de riesgo del cáncer de mama y conseguir una mayor aplicación de los métodos de detección precoz del cáncer de mama.

Los resultados de dicho estudio permiten concluir que la Atención Farmacéutica realizada en el presente estudio multiplicó por cinco la realización del autoexamen mamario por parte de la mujeres asistentes a las oficinas de farmacia colaboradoras; asimismo, el seguimiento a las mujeres participantes hizo que 8 de ellas fueron derivadas a la unidad de prevención de cáncer de mama más cercana a su domicilio por haber detectado una anomalía durante la realización del autoexamen mamario. Por otro lado, el diagnóstico del cáncer de mama en el grupo de mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama fue debido en su mayoría a la detección de alguna anomalía por la propia mujer durante la realización de un autoexamen mamario, destacando que el 40% de este grupo de mujeres desconocía los métodos de

detección precoz del cáncer de mama antes del diagnóstico. La evaluación de la Atención Farmacéutica por parte de las participantes fue muy satisfactoria, lo que sugiere el gran beneficio percibido del ejercicio de la misma. Prácticamente la totalidad de las participantes valoraron de gran utilidad la formación ofrecida y se mostraron interesadas en recibir formación futura en otros temas de salud.

Desde la perspectiva de las pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento, la atención farmacéutica puede proporcionar significativos beneficios tanto en la prevención de episodios eméticos, como en la mejora de la calidad de vida y en el grado de satisfacción de los pacientes. En este sentido, dentro de un estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico con un grupo control, sobre un total 98 pacientes con cáncer de mama o de ovario reclutados en clínicas de oncología ambulatoria (*Liekweg, 2012*), el grupo control recibió atención estándar, mientras que el grupo de intervención de atención farmacéutica recibió el asesoramiento adicional del paciente en el manejo de los eventos adversos asociados al tratamiento y la optimización de la medicación de apoyo. Cuarenta y ocho pacientes fueron incluidos en el grupo control y 50 en el grupo de intervención. El 35% en el grupo control frente al 76% en el grupo de intervención ($p < 0,001$) tuvieron una respuesta completa a la profilaxis antiemética, aunque la intensidad de los cuadros agudos y retardados de náuseas no se redujo. La escala global de salud y dos escalas de síntomas (náuseas y vómitos, pérdida de apetito) del cuestionario EORTC QLQ-C30 de calidad de vida se vieron también afectados positivamente por la atención farmacéutica. Asimismo, la satisfacción del paciente con la información fue significativamente mayor en el grupo de intervención.

Bibliografía

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pertuzumab (Perjeta®). <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Pertuzumab-perjeta-aprobado-GCPT.pdf> (Fecha de publicación: 17 de junio de 2014)
- **Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)**. Día contra el cáncer de mama. <https://www.aecc.es/TeAyudamos/informaryconcienciar/Campa%C3%B1as/Paginas/D%C3%ADaContraelC%C3%A1ncerdeMama.aspx>
- **Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D'Amico R**. Regímenes con trastuzumab para el cáncer de mama metastásico. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 6. Art. No.: CD006242. DOI: 10.1002/14651858.CD006242
- **Baselga J, Swain SM**. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010; 10(6): 489-91. doi: 10.3816/CBC.2010.n.065.
- **Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al**. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106 (11): 2337-44.
- **Chouhayd L**. El cáncer de mama: observación, educación e intervención del farmacéutico comunitario. *Tesis doctoral; Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología. Facultad de Ciencias de la Salud. CEU Universidad Cardenal Herrera* (2011). Disponible en: https://www.uchceu.es/estudios/grado/farmacia/documentos/tesis_leia_chouhayd_el_atoui.pdf
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cortés J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, Clark E, Knott A, Swain SM**. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24(10): 2630-5. doi: 10.1093/annonc/mdt274.
- **Cuéllar S**. Pertuzumab (Perjeta®) en cáncer de mama. *Panorama Actual Med*. 2014; 38(375): 597-602.
- **Dear R, McGeechan K, Jenkins M, Barratt A, Tattersall M, Wilcken N**. Quimioterapia combinada versus quimioterapia con agente único secuencial para el cáncer de mama metastásico. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 1. Art. No.: CD008792. DOI: 10.1002/14651858.CD008792.
- **European Medicines Agency (EMA)**. Perjeta®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/824939/2013; EMEA/H/C/002547*. <http://www.ema.europa.eu/>.
- **Fenton JJ, Rolnick SJ, Harris EL, et al**. Specificity of clinical breast examination in community practice. *J Gen Intern Med*. 2007; 22 (3): 332-7.
- **Foro de Atención Farmacéutica**. Disponible en <http://pam.portalfarma.com/foro-de-atencion-farmaceutica/>
- **Harbeck N, Wuerstlein R**. Optimal sequencing of anti-HER2 therapy throughout the continuum of HER2-positive breast cancer: evidence and clinical considerations. *Drugs*. 2013; 73(15): 1665-80. doi: 10.1007/s40265-013-0118-z.
- **Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al**. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155 (8): 481-92.
- **Instituto Nacional del Cáncer (INC)**. Exámenes de detección del cáncer de mama. Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/deteccion/seno/healthprofessional> (actualizado a 22 de agosto de 2014)
- **Instituto Nacional de Estadística (INE)**. Defunciones según la causa de muerte (2012). <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>
- **Jørgensen KJ, Gøtzsche PC**. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*. 2009; 339: b2587.
- **Kim Y, Je Y**. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014; 110(11): 2772-84. doi: 10.1038/bjc.2014.175.
- **Lamond NW, Younis T**. Pertuzumab in human epidermal growth-factor receptor 2-positive breast cancer: clinical and economic considerations. *Int J Womens Health*. 2014; 6: 509-521.
- **Lehman M, Hickey B, Francis D, See A**. Irradiación parcial de la mama para el cáncer de mama temprano. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 6. Art. No.: CD007077. DOI: 10.1002/14651858.CD007077
- **Liekweg A, Westfeld M, Braun M, Zivanovic O, Schink T, Kuhn W, Jaehde U**. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2012; 20(11): 2669-77.
- **López A, Chouhayd L, Castillo E, De S, Fandos A**. La atención farmacéutica en la lucha contra el cáncer de mama. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2010; 2(suplemento 1). <http://www.farmacéuticoscomunitarios.org/journal-article/atencion-farmacéutica-lucha-contra-cancer-mama>
- **Ma I, Dueck A, Gray R, Wasif N, Giurescu M, Lorans R, Pizzitola V, Pockaj B**. Clinical and self breast examination remain important in the era of modern screening. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(5): 1484-90. doi: 10.1245/s10434-011-2162-9.

- **Martínez Jáñez N, Guerra Alía EM, Crespo Massieu C, Carrato Mena A.** Terapéutica farmacológica de los tumores ginecológicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 221-44.
- **Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, Clark E, Ross G, Swain SM.** Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 142: 89-99. doi: 10.1007/s10549-013-2710-z.
- **Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al.** Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368 (9552): 2053-60.
- **Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al.** Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009; 151 (10): 727-37, W237-42.
- **Núñez Parrilla M.** Antineoplásicos activos sobre factores hormonales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 97-120.
- **Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, et al.** Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91 (23): 2020-8.
- **Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE.** Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005; 7 (1): 21-32.
- **Ruder AD, Smith DL, Madsen MT, Kass FH 3rd.** Is there a benefit to having a clinical oncology pharmacist on staff at a community oncology clinic?. *J Oncol Pharm Pract.* 2011; 17(4): 425-32. doi: 10.1177/1078155210389216.
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** El cáncer en España 2014. <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014?start=5#content> (27 de enero de 2014)
- **Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6): 461-71. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
- **Thery JC, Spano JP, Azria D, Raymond E, Penault Llorca F.** Resistance to human epidermal growth factor receptor type 2-targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2014; 50(5): 892-901. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.003.
- **Tolaney S.** New HER2-positive targeting agents in clinical practice. *Curr Oncol Rep.* 2014; 16: 359. doi: 10.1007/s11912-013-0359-8.
- **Zahl PH, Strand BH, Maehlen J.** Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ.* 2004; 328 (7445): 921-4.
- **Zhong S, Jiang T, Ma T, Zhang X, Tang J, Chen W, Lv M, Zhao J.** Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2014; 29(6): 391-404. doi: 10.1007/s10654-014-9916-1.