



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2014-2015)

Trabajo Fin de Grado

**Terapia combinada con Trastuzumab en el
tratamiento del Cáncer de mama: eficacia y
efectos adversos**

Alumna: M^a Sol Hernández Martín

Tutor: Dr. D. José Luis Nájera García

Julio, (2015)

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.2 Objetivos	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1 Conclusiones	28
5. BIBLIOGRAFÍA	29

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el más frecuente entre la población femenina. Entre un 25-30% de los cánceres de mama son HER2-positivo. Este tipo de cáncer, se ha relacionado con una mayor agresividad clínica e histológica, mayor riesgo de recurrencia y muerte asociada al cáncer de mama. Trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado contra este receptor. Actualmente se dispone de cuatro agentes anti-HER2 autorizados: Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib y Trastuzumab-emtansina (T-DM1).

Objetivos: En este trabajo hemos querido identificar los beneficios que ofrece la terapia combinada con el anticuerpo monoclonal Trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo. Además, mostraremos los efectos adversos que se pueden desencadenar con la aplicación de estos tratamientos.

Material y Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de artículos científicos. Se seleccionaron y analizaron ocho ensayos clínicos en los que se empleó la terapia combinada con Trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo.

Resultados y Discusión: Tras la lectura y análisis de los diferentes estudios se vio que la adición de Trastuzumab a la quimioterapia, la administración conjunta de Trastuzumab, Pertuzumab y un quimioterápico o la administración del conjugado anticuerpo-fármaco T-DM1 aumentaron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. La aplicación de estos tratamientos produjo también diversos efectos adversos, siendo los más habituales: fatiga, diarrea, náuseas y vómitos.

Conclusión: La terapia combinada con Trastuzumab, es un tratamiento eficaz para el control del cáncer de mama HER2-positivo.

El conocimiento de los beneficios y efectos adversos de estos tratamientos, permitirán a enfermería realizar un estudio de como el tratamiento de forma holística de estos pacientes puede minimizar dichos efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, HER2-positivo, Terapia combinada, Trastuzumab.

2. INTRODUCCIÓN

Cáncer es el término que se utiliza para englobar una serie de enfermedades que se caracterizan por una proliferación anormal de células¹. En términos absolutos, el carcinoma colorrectal es el tumor más frecuente. El cáncer de pulmón es el de mayor incidencia en varones y el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres².

En el año 2012 murieron en España 6.075 mujeres de cáncer de mama, diagnosticándose en ese mismo año 25.215 nuevos casos. Según los últimos datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en el año 2015 la incidencia de cáncer de mama en España se estimará en 26.492 nuevos casos³.

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Son células que han aumentado enormemente su capacidad para reproducirse, pueden diseminarse a través del sistema linfático o a través del torrente circulatorio llegando a otras partes del cuerpo donde podrán adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis. Mediante la aplicación de nuevas tecnologías para el diagnóstico se pueden analizar los genes de cada cáncer de mama. Esto ha dado lugar a su clasificación molecular que establece cuatro tipos de cáncer: Luminal A, Luminal B, HER2 y Basal like. Los tumores Luminales tienen receptores hormonales positivos, los HER2 sobreexpresan la proteína HER2 y los Basal like o triple negativos, no expresan ni receptores hormonales ni HER2^{4,5}.

Entre el 25-30% de los cánceres de mama son HER2-positivo. En este tipo de cáncer existe un excesivo número de copias del oncogén HER2 (amplificación) y/o una gran cantidad de proteínas HER2 (sobreexpresión), ésta molécula es el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) que estimula el crecimiento de las células tumorales. Esta amplificación/sobreexpresión de HER2 se ha relacionado con *“una mayor agresividad clínica e histológica, mayor riesgo de recurrencia (sobre todo en forma de metástasis viscerales) y muerte asociada al cáncer de mama”*⁶.

Tradicionalmente el tratamiento del cáncer de mama se basaba en la cirugía para extirpar el tumor; la quimioterapia, que mediante el uso de medicamentos destruye las células cancerosas al detener su capacidad para crecer y dividirse; y la

radioterapia, que utiliza rayos x de alta energía para eliminar las células cancerosas. Los quimioterápicos convencionales actúan sobre la proliferación celular de las células neoplásicas, pero también afectan a los tejidos sanos con un alto índice de proliferación como el epitelio gastrointestinal, la piel o la médula ósea, produciendo una toxicidad que, en muchas situaciones, limitaba su aplicación clínica ^{4,7}.

En los últimos 20 años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los cambios moleculares que inducen el cáncer. Se han descubierto algunas alteraciones que explican la predisposición de las células tumorales a sobrevivir y crecer. Ahora se identifican las alteraciones moleculares específicas de cada tumor y se diseñan tratamientos basados en compuestos dirigidos contra esos factores moleculares específicos alterados. Este tipo de terapia permite el control del crecimiento tumoral con menos efectos adversos que los quimioterápicos convencionales, ya que atacan a las células cancerosas sin dañar las células normales ⁸.

Estas terapias son lo que se conoce como “Terapias dirigidas contra el cáncer”. Ésta se basa en la identificación de las diferencias específicas entre las células cancerosas y las células normales. Se comparan genes y proteínas de individuos sanos con los de individuos que padecen un determinado cáncer. Si esos genes o proteínas se presentan en un elevado número en pacientes con cáncer y no están presentes o lo están en un número reducido en pacientes sanos, se convertirán en una “diana terapéutica” de los tratamientos dirigidos. Las terapias dirigidas contra el cáncer *“son fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir con moléculas específicas (“dianas moleculares”) que participan en el crecimiento, el avance y la diseminación del cáncer”. Se diseñan para que actúen contra esas “dianas”, incluyen sustancias que: impiden la señalización del crecimiento celular, interfieren en la formación de vasos sanguíneos en tumores, promueven la muerte de células cancerosas o depositan fármacos tóxicos en las células cancerosas”* ^{9,10}.

Una de estas “dianas moleculares” es el “Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano” (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, EGFR o HER2). Se encuentra presente en las células normales y en las células cancerígenas, pero, cuando el cáncer de mama es HER2-positivo, este receptor está sobreexpresado. La

determinación de positividad de HER2 se realiza mediante dos pruebas: Inmunohistoquímica (IHC), que mide los niveles de la proteína HER2 en la superficie de las células cancerígenas y la Hibridación in situ (ISH), que mide las copias del oncogén HER2 dentro de la célula cancerígena. Ésta determinación es fundamental para la elección del tratamiento ^{4,11}.

El receptor HER2 pertenece a la familia de las glicoproteínas HER (ErbB) que controlan procesos celulares tales como la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia/apoptosis, la migración, la invasión y las metástasis ^{12,13}. La familia HER (ErbB) está compuesta de cuatro receptores: HER1 (ErbB-1) HER2 (ErbB-2) HER3 (ErbB-3) y HER4 (ErbB-4). Estos receptores se encuentran localizados en la membrana plasmática. Cuando son activados, en el interior de la célula se inicia la cascada de señales de transducción intracelulares que regulan la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la angiogénesis. La unión de HER2 y HER3 es la que da lugar a la señalización mitogénica intracelular más intensa ¹⁴⁻¹⁶.

El receptor HER2 es hoy una de las “dianas terapéuticas” más habituales en el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo. Contra esta “diana” se utiliza la terapia dirigida basada en anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales *“son anticuerpos producidos en el laboratorio a partir de un único tipo de células del sistema inmunitario. Estos anticuerpos pueden identificar sustancias en células cancerosas o en células normales en el cuerpo que contribuyen al crecimiento de las células cancerosas. Los anticuerpos se adhieren a las sustancias y eliminan las células cancerosas, bloquean su crecimiento o impiden que se diseminen”* ¹⁷.

Los anticuerpos monoclonales pueden utilizarse tanto en terapia neoadyuvante como en adyuvante. La terapia neoadyuvante se administra antes de la cirugía con el objetivo de mejorar las opciones quirúrgicas (convertir tumores inoperables en operables, así como obtener mejores resultados estéticos), determinar la respuesta al tratamiento (respuesta patológica completa [pCR en sus siglas en inglés]) y aumentar la supervivencia libre de enfermedad ¹⁸. La terapia adyuvante se aplica después de la cirugía para erradicar las células tumorales que en forma de micrometástasis pudieran haberse extendido a otros órganos, evitando así, la diseminación de la enfermedad y reduciendo el riesgo de recidivas ¹⁹.

La investigación ha demostrado que las combinaciones de ciertos medicamentos son a veces más eficaces que la utilización de estos fármacos de manera individual, por lo que, los anticuerpos monoclonales se suelen utilizar de forma conjunta con quimioterápicos tradicionales ^{4,7}.

Actualmente se dispone de cuatro agentes anti-HER2 autorizados: Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib y Trastuzumab-emtansina (T-DM1) ²⁰.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se une con una alta afinidad y especificidad a este receptor impidiendo su activación, con lo que se interrumpe el crecimiento del tumor. Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células. Fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 2000 y su formulación subcutánea ha sido aprobada por dicha agencia en el año 2013 ²¹.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al dominio extracelular de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (en un sitio diferente a Trastuzumab), bloqueando las señales químicas que inducen la proliferación celular. Además, produce citotoxicidad celular mediada por anticuerpos ²².

Lapatinib, se une al dominio intracelular del receptor HER2 bloqueando la actividad de la tirosina-quinasa (inhibe la transducción de señales) (pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la cinasa) ²³.

Trastuzumab-emtansina (T-DM1) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra HER2 que contiene el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER2 Trastuzumab unido al inhibidor microtubular DM1. La conjugación de DM1 a Trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico por las células de los tumores que sobreexpresan HER2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas, donde libera los catabolitos citotóxicos que contiene ²⁴.

La combinación de estos agentes, bien entre sí o con quimioterápicos convencionales es hoy en día la solución al tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo.

Según la Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO), los cuidados en oncología se definen como *“la prestación de servicios enfermeros profesionales y competentes al individuo, familia o comunidad en todo el continuum salud-enfermedad, desde la prevención del cáncer a los cuidados del enfermo en fase terminal. Para ello, la enfermería oncológica desarrolla sus funciones de asistencia, docencia, gestión e investigación, utilizando un método científico que le permite identificar y tratar respuestas humanas y determinar la influencia de sus servicios en la evolución física, psicosocial y espiritual del cliente”*. Por lo tanto, el conocimiento del funcionamiento de estos medicamentos y sus reacciones adversas (síntomas indeseables previstos), permite la anticipación de medidas enfermeras que disminuyan o hagan más soportable dichos efectos en el paciente, que pueden ser tan devastadores como la propia enfermedad ²⁵.

Como afirma Kane, *“un profesional es competente en la medida en que utiliza los conocimientos, las habilidades, las actitudes y el buen juicio asociados a su profesión, con la finalidad de poder desarrollarla de forma eficaz en aquellas situaciones que corresponden al campo de su práctica”* ²⁶.

Ateniéndose a este concepto, la enfermera, en el ámbito de su competencia, es la responsable de la administración de la medicación prescrita, que consiste en *“preparar, administrar y evaluar la efectividad de los medicamentos prescritos”* ²⁷.

La enfermera, dentro del equipo multidisciplinar oncológico, tiene una especial relevancia en todo el proceso de la administración del tratamiento farmacológico, dado que, no sólo incluye la propia administración, sino que ésta es todo un proceso que contiene *“el antes, el durante y el después”*; proceso que, con el uso de la metodología enfermera, garantiza una mejora en la calidad de la atención y el cumplimiento del tratamiento. Obviamente, todo esto pasa por conocer y aplicar todos los aspectos y normativas de seguridad que minimicen la aparición de complicaciones derivadas de dicho tratamiento y de sus efectos adversos ²⁸.

El uso y manejo de los medicamentos no puede ser fuente sólo de la experiencia, sino que han de estar basados en la evidencia científica, en la aplicación de unos conocimientos fundamentados que aseguren la calidad de la atención. La práctica basada en la evidencia, otorga al profesional de enfermería los conocimientos necesarios para la implementación de unos cuidados, en los que su juicio crítico proporcione a los mismos de la calidad necesaria para satisfacer los resultados esperados por el paciente al que atiende ²⁹.

La enfermera oncológica ha de determinar qué proceso se ha de seguir en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, qué expectativas tiene el paciente, los cauces de información y seguimiento tras su administración, de lo que se deduce la necesidad, por parte de dicho profesional, de adquirir, desarrollar e implementar un método de actuación respaldado por la evidencia científica, ayudando a mejorar la práctica a través de la investigación ^{30,31}.

Estos procedimientos de carácter específico han de ir avalados desde la evidencia científica; tienen que desarrollarse de forma realista, para que pueda llevarse a cabo teniendo en cuenta los recursos de los que se dispone; han de ser flexibles y dinámicos, de tal forma que su realización sea accesible al profesional que ha de desempeñarlo; tienen que ser permeables, para ir incorporando aquellas modificaciones que se puedan ir generando por avances técnicos, científicos o en el diario desarrollo práctico; y siempre han de ir encaminados a la seguridad y protección del paciente ³².

Cuando un paciente llega al Hospital de Día Oncológico para recibir su tratamiento de quimioterapia ha de ser atendido de forma holística, de tal manera que se cubran todas las necesidades que se le puedan presentar, ya sean emocionales, espirituales, físicas y de aprendizaje, sobre la nueva situación que se le presenta. Su punto de referencia será la enfermera que le atiende, ella será la depositaria de sus miedos, dudas, inquietudes, esperanzas, por todo ello, el personal de enfermería no debe ser un mero administrador de medicación, debe conocer el objetivo del tratamiento, los distintos medicamentos y sus mecanismos de acción, si ha recibido ya otros tratamientos, cuál ha sido su tolerancia, qué beneficios le puede aportar el tratamiento, cuáles son los efectos adversos que pueden presentarse. El profesional de enfermería ha de estar preparado para resolver las dudas de sus pacientes,

estableciendo, así, una relación de confianza que redundará en una mayor calidad asistencial y un mayor nivel de satisfacción. Por otra parte, un conocimiento de los beneficios y sobre todo de los efectos adversos de estos tratamientos, ayudará a enfermería en la planificación de unos cuidados que eviten o minimicen en lo posible dichos efectos no deseados.

2.1 OBJETIVOS

GENERAL:

Identificar los beneficios que ofrece la terapia combinada con el anticuerpo monoclonal Trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo.

Mostrar los efectos adversos que se pueden desencadenar con la aplicación de estos tratamientos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se elaboró desde Febrero hasta Junio del 2015. Como herramienta de trabajo se realizó una revisión y análisis crítico y sistemático con conexiones de búsqueda on-line que permitieron mediante la determinación de unos objetivos, planificar la investigación de evidencias en la literatura científica.

Primeramente se elaboraron los Descriptores en Ciencias de la Salud (Tabla I).

TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	
DeCs	MeHs
Cáncer de mama	Breast cáncer
HER2-positivo	HER2-positive
Terapia combinada	Combined modality therapy
Trastuzumab	Trastuzumab
Efectos secundarios	Side effects

Tabla I: Términos de búsqueda empleados

La revisión se realizó por medio de la búsqueda bibliográfica en bases de datos biomédicas, revistas y asociaciones relacionadas con el tema a estudio. Esta búsqueda se amplió mediante una búsqueda intuitiva en Google académico y la bibliografía referencial de los artículos primarios encontrados y seleccionados, cuyos títulos fueron considerados relevantes y que no fueron localizados previamente mediante las estrategias de búsqueda electrónica (Tabla II).

Bases de Datos	Buscadores	Operadores Boleanos	Revistas	Asociaciones
PubMed	Google	AND	GEICAM	SEOM
Medline	Google		Cuiden	AECC
Lilacs	académico		Medes	
Scielo			Metas	
Cochrane plus				

Tabla II: Recursos para la búsqueda bibliográfica

Se elaboraron los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos (Tabla III).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Cáncer de mama	Otros cánceres
HER2-positivo	Cánceres de mama que no fueran HER2-positivo
Terapia combinada	Tratamientos que no incluyeran Trastuzumab
Trastuzumab	Estudios con muestra insuficiente
Publicados en los últimos 10 años	
Ensayos clínicos fase III	
Efectos secundarios	
Texto completo	
Accesibilidad gratuita	

Tabla III: Criterios de inclusión y exclusión para la búsqueda bibliográfica

La selección de artículos se realizó en base a combinaciones con los términos de búsqueda anteriormente citados (Tabla I), utilizando los operadores booleanos.

En la figura I se muestran los pasos realizados para la búsqueda de los artículos.

Se procedió a la lectura crítica de los veinte artículos encontrados y a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, seleccionando finalmente ocho artículos. Todos están publicados en revistas de alto índice de impacto como la “The New England Journal of Medicine” o la “Journal of Clinical Oncology”, por expertos dedicados a la investigación del tratamiento del cáncer de mama.

Diagrama de selección de los artículos a partir de la búsqueda en las bases de datos biomédicas (Fig. I)

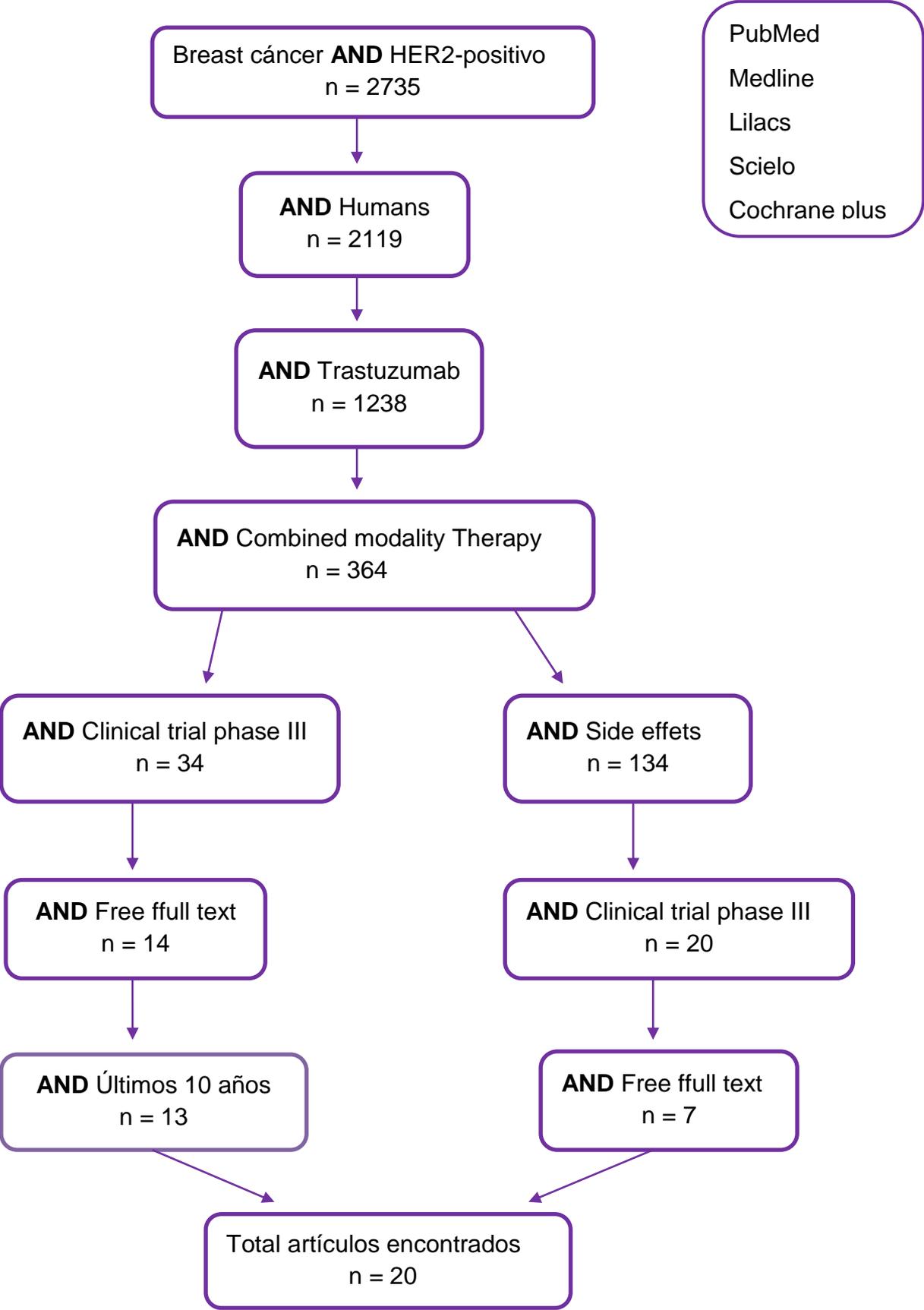


Fig. I

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron los ocho artículos seleccionados para identificar los beneficios y los efectos adversos en la terapia combinada con el anticuerpo monoclonal Trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo.

Primero se analizaron los artículos en los que se combinaba Trastuzumab con quimioterápicos como antraciclinas (Doxorrubicina y Ciclofosfamida), Taxanos (Docetaxel), Carboplatino y Vinorelbina (33-36). Se trata de cuatro ensayos clínicos fase III, en los que se incluyeron un total de 1.399 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama metastásico HER2-positivo, en los que el objetivo primario fue la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), definido como *“el tiempo desde la aleatorización a recurrencia de cáncer de mama, un segundo cáncer primario o la muerte por cualquier causa”* y el objetivo secundario fue la Supervivencia Global (SG), definido como *“el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa”*. Los principales resultados quedan recogidos en la Tabla IV.

SLAMON D y cols. ³³ 656 pacientes	SLP *	SG **
Doxorrubicina+Ciclofosfamida+Docetaxel	75%	87%
Doxorrubicina+Ciclofosfamida+Docetaxel+Trastuzumab	84%	92%
Docetaxel+Carboplatino+Trastuzumab	81%	91%
ROBERT N y cols. ³⁴ 196 pacientes	SLP *	SG **
Paclitaxel+Trastuzumab	7,6 meses	
Paclitaxel+Trastuzumab+Carboplatino	13,8 meses	
VALERO y cols. ³⁵ 263 pacientes	SLP *	SG **
Docetaxel+Trastuzumab	11,1 mes	37,1 meses
Docetaxel+Trastuzumab+Carboplatino	10,4 meses	37,4 meses
MICHAEL A y cols. ³⁶ 284 pacientes	SLP *	SG **
Docetaxel+Trastuzumab	12,4 meses	35,7 meses
Vinorelbina+Trastuzumab	15,3 meses	38,8 meses

*SLP: Supervivencia Libre de Progresión **SG: Supervivencia Global

Tabla IV: Efectos de la terapia combinada de Trastuzumab junto con Quimioterápicos. Se indica el número de pacientes incluidos en cada estudio, así como, la respuesta obtenida en Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG)

En el estudio de Slamon D y cols.³³ la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global se recogen en porcentaje, no pudiendo establecerse cuál fue la duración de la respuesta en meses. La adición de Trastuzumab a la combinación Doxorubicina-Ciclofosfamida-Docetaxel, supuso un incremento del 9% en la supervivencia libre de progresión (84% vs 75%) y un incremento del 5% en la supervivencia global (92% vs 87%) respecto a la misma combinación sin trastuzumab (Tabla IV).

La sustitución de Doxorubicina-Ciclofosfamida por Carboplatino más la adición de Trastuzumab, incrementó un 6% la supervivencia libre de progresión (81% Docetaxel-Carboplatino-Trastuzumab vs 75% Doxorubicina-Ciclofosfamida-Docetaxel) y en un 4% la supervivencia global (91% Docetaxel-Carboplatino-Trastuzumab vs 87% Doxorubicina-Ciclofosfamida-Docetaxel) (Tabla IV).

En las combinaciones en las que se añadió Trastuzumab, las diferencias en las respuestas fueron más reducidas, siendo de un 3% en la supervivencia libre de progresión (84% Doxorubicina-Ciclofosfamida-Docetaxel-Trastuzumab vs 81% Docetaxel-Carboplatino-Trastuzumab) y un 1% la supervivencia global (92% Doxorubicina-Ciclofosfamida-Docetaxel-Trastuzumab vs 91% Docetaxel-Carboplatino-Trastuzumab) (Tabla IV).

En el estudio de **Robert N y cols.**³⁴ la adición de Carboplatino a la combinación Paclitaxel-Trastuzumab supuso un incremento de 6,2 meses en la supervivencia libre de progresión (13,8 meses vs 7,6 meses), situación que se invirtió en el estudio de **Valero V y cols.**³⁵ en la que la adición de Carboplatino a la combinación Docetaxel-Trastuzumab obtuvo un 0,7 meses menos en la supervivencia libre de progresión (10,4 meses vs 11,1 meses) aunque sí se obtuvo un incremento de 0,3 meses en la supervivencia global en la combinación en la que se añadió Carboplatino (37,4 meses vs 37,1) (Tabla IV).

En el estudio de **Michael A y cols.**³⁶ la combinación Vinorelbina-Trastuzumab incrementó en 2,9 meses la supervivencia libre de progresión (15,3 meses vs 12,4 meses) y en 3,1 meses la supervivencia global (38,8 meses vs 35,7 meses) respecto a la combinación Docetaxel-trastuzumab (Tabla IV).

A la vista de los resultados, podemos afirmar que, la administración de quimioterápicos más la adición de Trastuzumab, resulta eficaz, siendo la combinación Vinorelbina-Trastuzumab la que mejores resultados obtuvo, alcanzando 15,3 meses en supervivencia libre de progresión y 38,8 meses en supervivencia global. Si bien, hay que destacar, que pudo haber variabilidades individuales en los pacientes, como demuestra el hecho de que la misma combinación (Docetaxel-Trastuzumab) en distintos estudios³⁵⁻³⁶ tuviera una eficacia que varió de 11,1 meses a 12,4 meses en supervivencia libre de progresión y de 37,1 meses a 38,8 meses en supervivencia global.

Otro de los aspectos fundamentales para enfermería, es conocer los efectos adversos. Estos se dieron a nivel no hematológico y a nivel hematológico. Como se observa en la Tabla V, fatiga, diarrea, náuseas, vómitos y disminución de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fueron los efectos adversos no hematológicos que recogieron todos los estudios.

SLAMON D y cols. ³³ 656 pacientes	Fatiga	Diarrea	Nauseas Vómitos	< FEVI \geq 10%
Doxorru+Ciclofos+Docetaxel	7,0%	3%	5,9% / 6,2%	11,2%
Doxorru+Ciclofos+Docetaxel+T	7,2%	5,6%	5,7% / 6,7%	18,6%
Docetaxel+Carbo+T	7,2%	5,4%	4,8% / 3,5%	9,4%
ROBERT N y cols. ³⁴ 196 pacientes	Fatiga	Diarrea	Nauseas Vómitos	Insf. C. Cong
Paclitaxel+Trastuzumab	5%	2%	2%	1%
Paclitaxel+Trastuzumab+Carbo	10%	3%	6%	0%
VALERO V y cols. ³⁵ 263 pacintes	Fatiga	Diarrea	Nauseas Vómitos	< FEVI \geq 15%
Docetaxel+Trastuzumab	5,3%	2,3%	0% / 1,5%	5,5%
Docetaxel+Trastuzumab+Carbo	11,7%	9,9%	3,8% / 3%	3%
MICHAEL A y cols. ³⁶ 40%	Fatiga	Diarrea	Nauseas	< FEVI \geq
Docetaxel+Trastuzumab	11,5%	8,6%	3,6%	0,7%
Vinorelbina+Trastuzumab	6,6%	3,6%	2,2%	3,6%

Tabla V: Efectos adversos no hematológicos tras la administración de Quimioterápicos con Trastuzumab. Se representa el porcentaje de efectos adversos presentes en los pacientes participantes en cada estudio. FEVI: Fuerza de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

Fatiga y diarrea fueron los dos efectos adversos que se dieron con mayor proporción en las combinaciones que contenían Docetaxel-Trastuzumab con o sin la adición de Carboplatino. El menor porcentaje de estos efectos adversos se dio con la combinación Paclitaxel-Trastuzumab (5% fatiga, 2% diarrea) (Tabla V).

Las combinaciones que contenían Doxorubicina y Ciclofosfamida, fueron las que tuvieron mayor porcentaje en náuseas y vómitos (náuseas 5,9% - 5,7%, vómitos 6,2% - 6,7%) (Tabla V).

Otro de los efectos comunes en todas las combinaciones, fue la disminución de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Ésta, se valoró de manera diferente en los distintos estudios. Salamon D y cols.³³ registraron la disminución a partir de un 10%, Valero V y cols.³⁵ a partir de un 15% y Michael A y cols.³⁶ a partir del 40%. El menor porcentaje, pero con una disminución igual o superior al 4% en FEVI, fue para la combinación Docetaxel-Trastuzumab del estudio de Michael A y

cols.³⁶ (0,7%) y el más elevado, pero con una disminución igual o superior al 10% de FEVI, para la combinación Doxorrubicina-Ciclofosfamida-Docetaxel-Trastuzumab (18,6%) (Tabla V).

Al igual que ocurrió con la eficacia, se observó que dos de los estudios (Valero V y cols.³⁵ y Michael A y cols.³⁶) utilizaron la misma combinación Docetaxel+Trastuzumab, obteniendo valores diferentes en los efectos adversos. Esas diferencias, podían deberse a la susceptibilidad individual de los pacientes.

La combinación más segura, medida por una menor presencia de efectos adversos, fue la combinación Vinorelbina-Trastuzumab, en la que todos los porcentajes se encontraban entre los más bajos (Tabla V).

En cuanto a los efectos adversos hematológicos, neutropenia, leucopenia, neutropenia febril y anemia fueron las reacciones recogidas en todos los estudios. Los principales resultados quedan reflejados en la Tabla VI.

Las combinaciones que contenían Docetaxel con Doxorrubicina-Ciclofosfamida o Carboplatino, obtuvieron los mayores porcentajes de neutropenia, excepto, la combinación Docetaxel-Trastuzumab, que solo obtuvo un 6,5% sin embargo, la neutropenia febril alcanzó el mayor porcentaje con esta combinación (35,2%) (Tabla VI).

Vinorelbina-Trastuzumab fue la combinación de menor porcentaje en leucopenia (12,3%) (Tabla VI).

Como muestra la tabla VI, en la combinación Docetaxel-Carboplatino-Trastuzumab, se dieron los porcentajes más elevados de anemia (5,8% - 10,7%).

SLAMON D y cols.³³ 656 pacientes	Neutropenia	Leucopenia	Neutropenia febril	Anemia
Doxorru+Ciclofos+Docetaxel	63,3%	51,8%	9,3%	2,4%
Doxorru+Ciclofos+Doceta+T	71,5%	60,3%	10,9%	3,1%
Doceta+Carbo+T	65,9%	48,2%	9,6%	5,8%
ROBERT N y cols.³⁴ 196 pacientes	Neutropenia	Leucopenia	Neutropenia febril	Anemia
Paclitaxel+T	15%			
Paclitaxel+T+Carbo	21%			
VALERO V y cols.³⁵ 263 pacientes	Neutropenia	Leucopenia	Neutropenia febril	Anemia
Docetaxel+Trastuzumab			12,2%	5,3%
Docetaxel+T+Carbo			13%	10,7%
MICHAEL A y cols.³⁶ 284 pacientes	Neutropenia	Leucopenia	Neutropenia febril	Anemia
Docetaxel+Trastuzumab	6,5%	25,2%	35,2%	
Vinorelbina+Trastuzumab	26,1%	12,3 %	10,1%	

Tabla VI: Efectos adversos hematológicos tras la administración de la combinación de Quimioterápicos junto con Trastuzumab. Se representa el porcentaje de efectos adversos presentes en los pacientes participantes en cada estudio.

En nuestra opinión y tras observar los resultados, valorando beneficios y efectos adversos en conjunto, la combinación más adecuada parece ser Vinorelbina-Trastuzumab, fue la que mejores resultados obtuvo en supervivencia libre de progresión (15,3 meses) y en supervivencia global (38,8 meses) con unos efectos adversos de entre los menores porcentajes.

Los dos siguientes estudios (37,38), son dos ensayos clínicos fase III, que recogen un total de 1.099 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama metastásico HER2-positivo y analizan las combinaciones de Trastuzumab con el quimioterápico Lapatinib y Trastuzumab con otro anticuerpo monoclonal, Pertuzumab. El objetivo primario de los estudios fue valorar la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y los objetivos secundarios fueron la Supervivencia Global (SG) y la seguridad.

BLACKWELL K y cols.³⁷ analizaron la efectividad del bloqueo intracelular del receptor HER2 con Lapatinib, frente al doble bloqueo intracelular y extracelular con Lapatinib y Trastuzumab.

Baselga J y cols.³⁸ analizaron la efectividad del bloqueo extracelular del receptor HER2 con Trastuzumab más la adición del quimioterápico Docetaxel frente al doble bloqueo extracelular de dicho receptor con la combinación de dos anticuerpos Pertuzumab-Trastuzumab más la adición del mismo quimioterápico.

Los principales resultados quedan recogidos en la Tabla VII.

BLACKWELL K y col. ⁴⁰	SLP	SG
291 pacientes		
Lapatinib	8,1 semanas	9,5 meses
Lapatinib + Trastuzumab	11,1 semanas	14 meses
BASELGA J y col. ⁴¹	SLP	SG
808 pacientes		
Placebo+Trastuzumab+Docetaxel	12,4 meses	40,8 meses
Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel	18,5 meses	56,5 meses

Tabla VII: **Eficacia del bloqueo extracelular vs bloqueo extracelular e intracelular.** Se indica el número de pacientes incluidos en cada estudio, así como la respuesta obtenida en supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global) medidos en meses.

La adición de Trastuzumab a Lapatinib, consiguió aumentar en 3 semanas la supervivencia libre de progresión y en 4,5 meses la supervivencia global frente a la monoterapia con Lapatinib (SLP 11,1 semanas vs 8,1 semanas; SG 14 meses vs 9,5 meses) (Tabla VII).

La combinación Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel aumento en 6,1 meses la supervivencia libre de progresión (11,1 meses vs 8,1 meses) y en 15,7 meses la supervivencia global (56,6 meses vs 40,8 meses) frente a la combinación Placebo-Trastuzumab-Docetaxel (Tabla VII).

La combinación Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel aumento en 13,8 meses la supervivencia libre de progresión y en 42,5 meses la supervivencia global respecto a la combinación Lapatinib-Trastuzumab (supervivencia libre de progresión 18,5 meses vs 11,1 semanas) (supervivencia global 56,5 meses vs 14 meses) (Tabla VII).

Estos datos demuestran que la terapia que aborda un doble bloqueo a nivel extracelular del receptor HER2 con dos anticuerpos monoclonales es más efectiva, siendo la combinación Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel la que mejores resultados obtuvo, alcanzando 18,5 meses en supervivencia libre de progresión y 56,4 meses en supervivencia global.

El estudio de BLACKWELL K y cols.³⁷ recogió como efectos adversos no hematológicos diarrea, prurito y disminución de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a partir de una disminución igual o superior al 20%.

En el estudio de Baselga J y cols.³⁸ en los efectos adversos no hematológicos se recogió diarrea, vómitos, náuseas, fatiga, síndrome mano-pie y la disminución de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a partir de una disminución igual o superior al 10%. Los principales resultados se muestran en la tabla VIII.

BLACKWELL K y cols. ³⁷ 291 pacientes	Diarrea	Astenia	Fatiga	Prurito	<FEVI>=20%
Lapatinib	7%			29%	2%
Lapatinib+Trastuzumab	7%			23%	7,5%
BASELGA J y cols. ³⁸ 808 pacientes	Diarrea	Astenia	Fatiga	Prurito	<FEVI>=10%
Placebo+Trastuzumab+Docetaxel	5%	1,5%	3,3%		6,6%
Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel	7,9%	2,5%	2,2%		3,8%

Tabla VIII: efectos adversos no hematológicos tras la administración de quimioterápico (lapatinib) con Trastuzumab y los dos anticuerpos Pertuzumab-Trastuzumab más el quimioterápico Docetaxel. Se muestra el porcentaje de los efectos adversos presentes en los participantes de cada estudio. FEVI: Fuerza de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

Los porcentajes de diarrea fueron similares en todas las combinaciones (Tabla VIII).

El porcentaje de disminución de FEVI en la combinación Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel fue un 2,8% menos que en la combinación Placebo-Trastuzumab-Docetaxel (3,8% vs 6,6%) y un 3,7% inferior a la combinación Lapatinib-Trastuzumab (3,8% vs 7,5%) (Tabla VIII).

A la vista de los resultados, no hubo grandes diferencias entre los porcentajes de los efectos adversos, pero si hemos de decir que la combinación Pertuzumab-

Trastuzumab-Docetaxel parece la más indicada teniendo en cuenta el bajo porcentaje de disminución de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

En lo referente a los efectos adversos hematológicos, en el estudio de Baselga J y cols.³⁸ se recogió anemia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. Sin embargo, el estudio de BLACKWELL K y cols.³⁷ no recogió ningún efecto adverso hematológico. Quedo la duda si dichos efectos no se produjeron o no fueron recogidos por los investigadores.

Los principales resultados se muestran en la Tabla IX.

BLACKWELL K y cols.³⁷ 291 pacientes	Anemia	Neutropenia	Neutropenia febril	Leucopenia
Lapatinib				
Lapatinib+Trastuzumab				
BASELGA J y cols.³⁸ 333 pacientes	Anemia	Neutropenia	Neutropenia febril	Leucopenia
Placebo+Trastuzumab+Docetaxel	3,5%	45,8%	7,6%	14,6%
Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel	2,5%	48,9%	13,8%	12,3%

Tabla IX: efectos adversos hematológicos tras la administración de los dos anticuerpos Pertuzumab-Trastuzumab más el quimioterápico Docetaxel. Se muestra el porcentaje de los efectos adversos presentes en los participantes de cada estudio.

La anemia, tuvo valores similares en las dos combinaciones, siendo un 1% en la combinación Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel (2,5% vs 3,5%) (Tabla IX).

Neutropenia y neutropenia febril fueron un 3,1% y un 6,2% superiores en la combinación Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel respecto a la combinación Placebo-Trastuzumab-Docetaxel (neutropenia 48,9% vs 45,8% , neutropenia febril 13,8% vs 7,6%) (Tabla IX).

El resultado se invirtió en la leucopenia, donde la combinación Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel fue un 2,3% inferior a la combinación Placebo-Trastuzumab-Docetaxel (12,3 vs 14,6%) (Tabla IX).

Analizados los resultados, podemos ver que las diferencias en los porcentajes de los efectos adversos en la combinación Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel, no difirieron mucho de la combinación que utilizó placebo.

Otra de las combinaciones analizadas, fue la que comparó el conjugado fármaco-anticuerpo T-DM1 frente a los quimioterápicos Lapatinib-Capecitabina. En este ensayo clínico fase III (39), se aleatorizaron 991 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama avanzado HER2-positivo. Como objetivos primarios del estudio se recogieron la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), la Supervivencia Global (SG) y la seguridad. En la Tabla X se recogen los principales resultados.

VERMA S y cols. ³⁹ 991 pacientes	SLP	SG	Supervivencia	
			a 1 año	a 2 años
Lapatinib+Capecitabina	6,4 meses	25,1 meses	78,4%	51,8%
T-DM1	9,6 meses	30,9 meses	85,2%	64,7%

Tabla X: Eficacia de T-DM1 frente a Lapatinib+Capecitabina. Se refleja el número de pacientes incluidos en el estudio, así como, la respuesta obtenida en Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG).

La supervivencia libre de progresión tuvo un incremento de 3,2 meses con T-DM1 respecto a la combinación Lapatinib-Capecitabina (9,6 meses vs 6,4 meses) (Tabla X).

El tratamiento con T-DM1, aumentó la supervivencia global en 5,8 meses respecto a la combinación Lapatinib-Capecitabina (30,9 meses vs 25,1 meses) (Tabla X).

La supervivencia a un año se vio incrementada en un 6,8% con T-DM1 (85,2% vs 78,4%), lo mismo sucedió con la supervivencia a dos años, donde el incremento con T-DM1 fue del 2,9% (64,7% vs 51,8%) (Tabla X).

A la vista de los resultados, es evidente la superioridad en la respuesta de los pacientes tratados con T-DM1, donde transcurrido un año después del tratamiento el 85,2% de los pacientes permanecían con vida.

Referente a los efectos adversos no hematológicos, diarrea, vómitos, náuseas, fatiga, síndrome mano-pie y disminución de FEVI igual o superior al 50%, fueron los efectos recogidos en el estudio.

Los resultados quedan recogidos en la Tabla XI.

VERMA S y cols. ³⁹ 991 pacientes	Diarrea	Vómitos	Náuseas	Fatiga	Síndrome mano-pie	< FEVI _≥ 50%
Lapatinib+Capecitabina	20,7%	4,5%	2,5%	3,5%	16,4%	1,6%
T-DM1	1,6%	0,8%	0,8%	2,4%	0%	1,7%

Tabla XI: Efectos adversos no hematológicos tras la administración de los quimioterápicos Lapatinib-Capecitabina frente a la administración de T-DM1. Se representa el porcentaje de efectos adversos presentes en los pacientes participantes en el estudio. FEVI: Fuerza de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

Todos los efectos adversos no hematológicos, excepto la disminución de FEVI, que fue 1% superior, tuvieron porcentajes inferiores en las pacientes tratadas con T-DM1 respecto a la combinación Lapatinib-Capecitabina, destacando lo reducido de esos porcentajes (Tabla XI).

La diferencia entre las dos combinaciones se vio aumentada en la diarrea, donde las pacientes tratadas con Lapatinib-Capecitabina tuvieron un porcentaje 19,1% superior a las tratadas con T-DM1 (20,7% vs 1,6%) y en el síndrome mano-pie, que no presentó ningún evento con T-DM1 y con la combinación Lapatinib-Capecitabina alcanzó un 16,4% (Tabla XI).

A la vista de los resultados, podemos afirmar que el tratamiento con el conjugado fármaco-anticuerpo, produjo unos efectos adversos no hematológicos reducidos.

En cuanto a los efectos adversos hematológicos, los investigadores recogieron: anemia, neutropenia, leucopenia e hipocalcemia.

Los resultados se reflejan en la tabla XII.

VERMA S y cols. ³⁹ 991 pacientes	Anemia	Neutropenia	Trombocitopenia	Hipocalcemia
Lapatinib+Capecitabina	1,6%	4,3%	0,2%	4,1%
T-DM1	2,7%	2%	12,9%	2,2%

Tabla XII: Efectos adversos hematológicos tras la administración de los quimioterápicos Lapatinib-Capecitabina frente a la administración de T-DM1. Se representa el porcentaje de efectos adversos presentes en los pacientes participantes en el estudio.

En los efectos adversos hematológicos, las diferencias de porcentajes en las pacientes tratadas con T-DM1 respecto a las tratadas con la combinación Lapatinib-Capecitabina fueron un 1,1% superior en anemia (2,7 vs 1,6), un 2,3% inferior en neutropenia (2% vs 4,3%) y un 1,9% inferior en hipocalcemia (2,2% vs 4,1%) (Tabla XII).

La trombocitopenia fue un 12,7% superior en las pacientes tratadas con T-DM1 en comparación con las tratadas con la combinación Lapatinib-Capecitabina (12,9% vs 0,2%) (Tabla XII).

Igual que ocurrió con los efectos adversos no hematológicos, en los efectos adversos hematológicos se obtuvieron bajos porcentajes, por lo que podemos afirmar que el tratamiento con T-DM1 es una opción eficaz en el control del cáncer de mama HER2-positivo.

Para finalizar, se analizó un estudio (40), es un ensayo clínico fase III con 156 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama avanzado HER2-positivo, en el que se valoró si continuar el tratamiento con Trastuzumab reportaba algún beneficio en las pacientes en las que, habiendo llevado este tratamiento, la enfermedad había progresado, o era mejor continuar el tratamiento sólo con quimioterapia. El objetivo primario del estudio fue la Supervivencia Libre de Progresión (SLP). Los resultados se reflejan en la tabla XIII.

MINCKWITZ G y cols. ⁴⁰ 156 pacientes	SLP	SG
Capecitabina	5,6 meses	20,4 meses
Capecitabina+Trastuzumab	8,2 meses	25,5 meses

Tabla XIII: Eficacia de la combinación del quimioterápico Capecitabina más trastuzumab. Se refleja el número de pacientes incluidos en el estudio, así como, la respuesta obtenida en Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG).

La adición de Trastuzumab a Capecitabina, aumentó en 2,6 meses la supervivencia libre de progresión (8,2 meses vs 5,6 meses) y en 5,1 meses la supervivencia global (25,5 meses vs 20,4 meses) respecto a la monoterapia con Capecitabina (Tabla XIII)

A la vista de los resultados obtenidos, podemos afirmar que mantener el tratamiento con Trastuzumab aunque la enfermedad progrese, reporta beneficios en supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Como efectos adversos no hematológicos, se recogieron en el estudio: vómitos, diarrea, edema, fatiga, cambios en las uñas, fiebre y una disminución de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) igual o superior al 10%. Los resultados figuran en la tabla (XIV).

MINCKWITZ G y cols. ⁴⁰ 156 pacientes	Vómitos	Diarrea	Edema	Fatiga	Fiebre	< FEVI _≥ 10%
Capecitabina	4%	18,9%	1,3%	5,4%	0%	0%
Capecitabina+Trastuzumab	1,3%	15,5%	0%	3,9%	1,3%	1,3%

Tabla XIV: Efectos adversos no hematológicos tras la administración del quimioterápico Capecitabina junto a Trastuzumab. Se representa el porcentaje de efectos adversos presentes en los pacientes participantes en el estudio. FEVI: Fuerza de Eyección del Ventrículo Izquierdo.

La disminución de FEVI igual o superior al 10% sólo se produjo en 1,3% de las pacientes tratadas con la combinación Capecitabina-Trastuzumab, no presentándose ningún evento de este tipo en las tratadas con Capecitabina (Tabla XIV).

Fiebre, sólo apareció en 1,3% en las pacientes tratadas con T-DM1, y edema sólo en las tratadas con Capecitabina en un 1,3% (Tabla XIV).

Los porcentajes del resto de efectos adversos eran inferiores entre un 1,5% y un 3,4% en comparación con la monoterapia con Capecitabina (Tabla XIV).

A la vista de los resultados podemos afirmar que con el tratamiento con T-DM1 los efectos adversos alcanzan bajos porcentajes.

En la tabla XV se recogen los resultados de anemia, neutropenia, neutropenia febril y trombocitopenia, efectos adversos hematológicos recogidos en el estudio.

MINCKWTZ G y cols. ⁴⁰ 156 pacientes	Anemia	Neutropenia	Neutropenia febril	trombocitopenia
Capecitabina	2,7%	4,3%	0%	1,3%
Capecitabina+Trastuzumab	0%	5,3%	2,6%	0%

Tabla XV: Efectos adversos hematológicos tras la administración del quimioterápico Capecitabina junto a Trastuzumab. Se representa el porcentaje de efectos adversos presentes en los pacientes participantes en el estudio.

La adición de Trastuzumab, no presentó ningún evento de anemia y trombocitopenia (Tabla XV).

La neutropenia se vio incrementada en 1,3% y la neutropenia febril en 2,6% con la adición de Trastuzumab (Tabla XV)

A la vista de los resultados es evidente que, igual que ocurrió con los efectos adversos no hematológicos, en general los efectos adversos hematológicos presentan también bajos porcentajes.

4.1 CONCLUSIONES

Finalizado el análisis de los diferentes estudios se vio que la adición de Trastuzumab al tratamiento con quimioterapia, aumentó la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, siendo la combinación Vinorelbina-Trastuzumab la que mejores resultados ofreció.

La combinación de los dos anticuerpos monoclonales anti-HER2 Pertuzumab-Trastuzumab y el quimioterápico Docetaxel es la que mejores resultados ofreció en supervivencia libre de progresión y supervivencia global con unos efectos adversos aceptables.

El conjugado anticuerpo-fármaco T-DM1 fue el que menos efectos adversos produjo con unos resultados en supervivencia libre de progresión y supervivencia global aceptables.

Quedó demostrado que, aunque la enfermedad progrese en pacientes en tratamiento con Trastuzumab, mantener el tratamiento con el anticuerpo sigue reportando beneficios en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

El conocimiento de los posibles efectos adversos que puedan aparecer, permitirán a enfermería administrar los cuidados pertinentes que aseguren al paciente su mayor bienestar durante todo el proceso, minimizando en lo posible el impacto de los mismos.

La enfermería oncológica podría realizar estudios, basados en la evidencia científica, con el objetivo de conocer la frecuencia y gravedad con la que se presentan estos efectos adversos en su Unidad y hasta qué punto el cuidado holístico del paciente sometido a este tipo de tratamientos, puede influir positivamente en los resultados que se han obtenido en los distintos estudios analizados en esta revisión bibliográfica.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Breastcancer.org [Internet]. Estados Unidos: Breastcancer; [actualizado 22 Ene 2015]; ¿Qué es el cáncer? [citado 14 Feb 2015]; Disponible en: <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer-de-mama>
2. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V. La situación del Cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo; 2005.
3. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid. SEOM; 2014. Las cifras del cáncer en España 2014 [Citado 14 Feb 2015]; Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las cifras del cancer 2014.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf)
4. Tratamientos dirigidos. Aproveb by the Cancer.net/ Editorial Board, 12/2013 [Citado 14 Feb 2015]; Disponible en: <http://www.cancer.net/node/18408>
5. F. Hohlman-La Roche Ltd. Terapias Biológicas en el Cáncer. Manual educativo para enfermería [Internet] [Citado 15 Feb 2015]; Disponible en: <http://yumpu.com/es/document/view/15807044>
6. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists Clinical practice guideline update. J Clin Oncol [Internet]. 2013 [Citado 7 Mar 2015]; 31 (21) 3997-4013. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/31/31/3997.long>
7. Pedraza M, Diz P, Álvarez JA. Toxicidad de la Quimioterapia. En: Álvarez JA. Álvarez JA. Malagán RM. El Cáncer proceso oncológico integral. Edición 2006. Gráficas Alse. 2006. P. 329-359
8. Terapia dirigida: Anticuerpos monoclonales, antiangiogénesis y otras terapias contra el cáncer. [Citado 15 Feb 2015]; Disponible en: <http://chemocare.esm/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/terapia-dirigida.aspx>

9. NIH. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Estados Unidos [25 Abr 2014; Citado 21 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>
10. Contreras AC. Terapia Biológica en Cáncer de Mama conceptos básicos. Rev Venez Oncol [Internet]. 2008 [Citado 21 Feb 2015];20(3):165-171. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798058220080003000010
11. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet] Madrid [30 Mar 2015; Citado 18 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan?start=2#content>
12. Incoverti JA, Shah S, Mu Y, Lu J. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. J Hematol Oncol [Internet]. 2013 [Citado 22 Feb 2015];6(38). Disponible en: <http://www.jhoonline.org/content/6/1/38>
13. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Lewin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science [Internet]. 1987 [Citado 22 Feb 2015];235(7):82. Disponible en: <http://www.10uniovi.es/wellpath/en/contenidos/seminario/breast-phatology/temax/html/her2.htm>
14. Lahera T, González OJ. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. Rev haban cienc méd [Internet]. 2010 [Citado 28 Feb 2015];9(2):172-180. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?scrip=sci_arttex&pid=S1729519X2010000200006&lng=es
15. Arpino G, Gutiérrez C, Weiss H, et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. J Natl Cancer [Internet]. 2007 [Citado 28 Feb 2015];99(9):694-705. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/99/9/694.long>
16. Khosravi P, Pérez G. La relevancia clínica de la sobreexpresión de HER2 en el cáncer de mama. An Med Interna [Internet]. 2006 [Citado 28 Feb 2015];23(3):103-

104. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielophp?script=sci-arttext&pid=S021271992006000300001&ing=es>
17. NIH. Instituto Nacional del Cáncer [Internet] Estados Unidos [9 Enero 2015; Citado 2 Abr 2015]. Disponible en: <http://ccc.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/tratamiento-seno-pdq>
18. Velasco M, Martínez S, Cerdá P, Estival A, Fernández M, Linares P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Elsevier [Internet]. 2006 [Citado 2 Abr 2015];25(01). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-senologia-patologiamamaria-131-articulo-quimioterapia-neoadyuvante-el-cancer-de-mama-90147594>
19. Cámara JC, Gutiérrez D, Martín E, Díaz-rubio E. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España [Citado 2 Abr 2015] Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/63/1453/70/1v63n1453a13040091pdf001.pdf>
20. Fernández JC, Pérez V. El receptor EGF (EGFR): Una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y sus inhibidores. Biocancer [Internet]. 2006 [Citado 2 Abr 2015] Disponible en: <http://biocancer.com/journal/192/el-receptor-de-egfr-una-diana-terapeutica>
21. Ficha técnica Trastuzumab [Citado 4 Abr 2015] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document.../wc500074922.pdf
22. Ficha técnica Pertuzumab [Citado 4 Abr 2015] Disponible en: http://ema.ec.europa.e/health/documents/comunity.../ans_129/57_es.pdf
23. Ficha técnica Lapatinib [Citado 11 Abr 2015] Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/documents.../wc500044957
24. Ficha técnica T-DM1 [Citado 11 Abr 2015] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/documents.../wc18593.pdf
25. Fibrilando. Enfermería oncológica [Internet] [Citado 11Abr 2015] Disponible en: <https://fibrilando.wordpress.com/infermeria-oncologica>

26. Kane MT. The assesment of profesional competence. Educacion and the Health Professions. Scielo [Internet]. 1992 [Citado 18 Abr 2015];15:163-182. Disponible en: http://scielo.es/scielo.php?scrip=sci_nlins&ref=1346396&pid=S1575181320040001000700001&ing=es
27. Buleche KG, Butcher H, Dochterman J. Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC) 6ª ed. Barcelona. Elsevier-España;2013
28. Díaz M, Gattas S, López JC, Tapia A. enfermería oncológica: Estándares de seguridad en el manejo del paciente oncológico. Med Clin Condes [Internet]. 2013 [Citado 25 Abr 2015];24(4):694-704. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90360814&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=139&accion=origen=zonadelestura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v24n04a90360814pdf001.pdf
29. Orellana A, Paravic T. Enfermería basada en evidencia. Barreras y estrategias para su implementación. Cienc enferm [Internet]. 2007 [Citado 25 Abr 2015];13(1):17-24. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532007000100003&ing=es
30. Moorhead S, Jonson M, Maas M, Swanson E. Clasificación de resultados de enfermería (NOC) 5ª ed. Barcelona. Elsevier-España, 2013
31. Riquelme B, Sepúlveda B. Atención de enfermería a las pacientes con Cáncer de mama. Med Clin Condes [Internet]. 2006 [Citado 2 May 2015];17(4):244-247. Disponible en: http://www.mastologia.cl/pto_docente/002_atenfrmr.pdf
32. Protocolos, Normas y Procedimientos de enfermería. Guía para la elaboración de Protocolos, Procedimientos, Normas – Hospital Universitario de Cruces [Citado 16 May 2015] Disponible en: http://enfermeria.hospitalcruces.com/2_2619/pagina.aspx
33. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martín M, Press M. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2011 [Citado 16 May 2015];235(14):1273-1283. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910383#t=article>

34. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Illegbodun D, Loesch D. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 [Citado 22 May 2015];24(18):2786-2792. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/24/18/2786.full.pdf+html>
35. Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G. Multicenter Phase III Randomized trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [Citado 22 May 2015];29(2):149-156. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/29/2/149.full.pdf+html>
36. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jense AB. Phase III Randomized With Vinorelbine Plus Trastuzumab As First-line Therapy of Metastatic or Locally Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The HERNATA Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [Citado 23 May 2015];29(3):264-271. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/29/3/264.full.pdf+html>
37. Blackwell K, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [Citado 23 May 2015];30(21):2585-2592. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/30/21/2585.long>
38. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Hyuck Y. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl Med* [Internet]. 2012 [Citado 27 May 2015];366(2):109-119. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NELMoa111326#t=article>
39. Verma S, Miles D, Gianni L, Kropf IE, Welslau M, Baselga J. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl Med* [Internet]. 2012

[Citado 27 May 2015];367(19):1783-1791. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209124#t=article>

40. Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Cancer Group 26/Breast International Group 03-05 Study. J Clin Oncol [Internet]. 2009 [Citado 27 May 2015];27(12):1999-2006. Disponible en:
<http://jco.ascopubs.org/content/27/12/1999.full.pdf.html>