



Artículo Original

Terapias target más quimioterapia comparado con quimioterapia en cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente. Revisión sistemática y metaanálisis

Target therapies plus chemotherapy compared to chemotherapy in Stage IV or recurrent triple negative breast cancer. A Systematic Review and Meta-analysis

DOI

Jorge Aliaga-Caján^{1,a,b}, José Caballero-Alvarado^{1,c,e}, Raúl Sandoval-Ato^{1,d}, Joshuan Barboza-Meca^{1,d}, Víctor Serna-Alarcón^{1,d}

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1047>

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión sistemática y metaanálisis para comparar terapias target más quimioterapia con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente. **Material y Métodos:** Una búsqueda sistemática de estudios clínicos aleatorizados para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo en EC IV o recurrente. Los desenlaces de interés fueron Sobrevida Global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP). Se registró datos de cada estudio clínico para los desenlaces y se estimó RR. **Resultados:** 10 estudios fueron incluidos y los participantes oscilaron entre 53 a 902 por estudio. La sobrevida global observamos que la terapia target más quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente estuvo asociado a una disminución del 15% del riesgo de mortalidad con un RR (IC 95%): 0,85 (0,70 a 1,03). En relación al nivel de riesgo libre de progresión observamos que en la intervención se presentó una disminución del 16% en el riesgo de progresión con un RR (IC 95%): 0,84 (0,74 a 0,95). La sobrevida libre de progresión en las pacientes con la intervención oscilo entre 2,8 a 9,7 meses, mientras que en la terapia convencional osciló entre 1,5 a 6,2 meses. **Conclusión:** Las pacientes con cáncer de mama EC IV o recurrente triple negativo que recibieron terapia target más quimioterapia presentaron tendencia a la disminución en el riesgo de progresión de enfermedad (SLP) y mortalidad (OS), sin embargo, se requieren más estudios clínicos para validar su significancia.

Palabras Clave: Cáncer de mama triple negativo; cáncer de mama metastásico; terapias target; quimioterapia (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide. Patients with triple negative breast cancer represent a subgroup with unfavorable prognosis especially in advanced stages of the disease. Several first-line therapeutic agents have been described. **Objective:** To perform a systematic review and meta-analysis to compare target therapies plus chemotherapy with chemotherapy in the treatment of patients with triple negative breast cancer Stage IV or recurrent. **Material and Methods:** A systematic search identified randomized clinical studies for the treatment of triple negative breast cancer in Stage IV or recurrent. The outcomes of interest were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Data from each clinical study were recorded for the outcomes and the relative risk was estimated. **Results:** 10 studies were included and participants ranged from 53 to 902 per study. Regarding overall survival, we observed that target therapy plus chemotherapy in patients with triple-negative Stage IV or recurrent breast cancer was associated with a 15% decrease in the risk of mortality with a RR (95% CI): 0.85 (0.70 to 1.03). In relation to the level of progression-free risk, we observed that the intervention showed a 16% decrease in the risk of progression with a RR (95% CI): 0.84 (0.74 to 0.95). Progression-free survival in patients with the intervention ranged from 2.8 to 9.7 months, while in conventional therapy it ranged from 1.5 to 6.2 months. **Conclusion:** Patients with Stage IV or recurrent triple negative breast cancer who received target therapy plus chemotherapy showed a trend towards decreased risk of disease progression (PFS) and mortality (OS), however, more clinical studies are required to validate its significance.

Keywords: Triple-negative breast cancer; metastatic breast cancer: target therapies; chemotherapy. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Escuela de Posgrado, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
- a. Maestría en Docencia Universitaria.
- b. Oncólogo Médico.
- c. Cirujano General.
- d. Maestría en Ciencias de la Investigación Clínica.
- e. Doctor en Investigación Clínica y Traslacional.

ORCID

1. Jorge Aliaga-Caján
[0000-0002-2722-4739](https://orcid.org/0000-0002-2722-4739)
2. José Caballero-Alvarado
[0000-0001-8297-6901](https://orcid.org/0000-0001-8297-6901)
3. Raúl Sandoval-Ato
[0000-0001-8666-7188](https://orcid.org/0000-0001-8666-7188)
4. Joshuan Barboza-Meca
[0000-0002-2896-1407](https://orcid.org/0000-0002-2896-1407)
5. Víctor Serna-Alarcón
[0000-0002-9803-6217](https://orcid.org/0000-0002-9803-6217)

CORRESPONDENCIA

Joshuan Barboza-Meca

EMAIL

jbarbozameca@relaped.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 29/03/2021
Aceptado: 30/06/2021

COMO CITAR

Aliaga-Caján, J., Caballero-Alvarado, J., Sandoval-Ato, R., Barboza-Meca, J., & Serna-Alarcón, V. Terapias target más quimioterapia comparado con quimioterapia en cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente. Revisión sistemática y metaanálisis. Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 2021, 14(2), 163 - 172. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1047>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa en el mundo la neoplasia maligna de mayor frecuencia en el sexo femenino. Países desarrollados de Norteamérica y Europa presentan datos estadísticos de incidencia alta y los países de zonas menos desarrollados del continente africano y asiático presentan datos opuestos⁽¹⁻³⁾. Según la Agencia Internacional para el Desarrollo del cáncer -IARC (2019) se diagnosticaron 18,078,957 nuevos casos de cáncer a nivel mundial, de los cuales el 11.6% (2,088,849) representaron los casos nuevos de cáncer de mama⁽⁴⁾.

El desarrollo tecnológico permitió estudiar al RNA mensajero con la finalidad de evaluar las formas genéticas, lo que generó que Perou y col.⁽⁵⁾ y luego Sorlie y col.⁽⁶⁾ identificaran distintas categorías de cáncer de mama, pero que presentaban propiedades moleculares de similar comportamiento clínico. Luego de diferentes investigaciones se llegó a proponer 4 subtipos moleculares de cáncer de mama, los tipos luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo^(7,8). La pérdida de la expresión de los genes de receptor estrogénico, receptor de progesterona y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano caracteriza al cáncer de mama triple negativo⁽⁹⁾.

La neoplasia maligna de mama denominada triple negativo es una entidad clínica heterogénea caracterizada por inestabilidad genómica. Se menciona que hasta 70% de casos tienen mutaciones en el TP53 siendo el evento clonal más frecuente seguido de mutaciones en el PIK3CA⁽¹⁰⁾. Además, han sido reportadas mutaciones germinales en 15% de casos: 8% en BRCA1, 3% en BRCA2, y 4% en otros genes relacionados con recombinación homóloga (HHRR)^(11,12).

Existe otra clasificación de la neoplasia maligna de mama triple negativo basada en la expresión génica con 6 subtipos: 2 tipos basales, Basal Like 1 y Basal Like 2, uno inmunomodulatorio (IM), un mesenquimal (M), un mesenquimal stem-like (MSL), y un subtipo receptor andrógeno luminal.(LAR)^(13,14).

El perfil molecular triple negativo representa un perfil de mal pronóstico y de agresividad de la enfermedad, siendo las pacientes en estadio clínico IV o recurrente un grupo de pacientes de pronóstico desfavorable, con niveles bajos de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP)⁽¹⁵⁾.

En el mundo las pacientes con cáncer de mama triple negativo representan entre un 10 al 20 % del total de casos nuevos diagnosticados^(16,17), está asociada a obesidad, mujeres afroamericanas e hispanas⁽⁹⁾. Estas pacientes con cáncer de mama EC IV, o recurrente representan un reto de tratamiento. Actualmente la literatura reporta a la quimioterapia como la primera línea de tratamiento⁽¹⁸⁾. Existen en el mundo diferentes evaluaciones de la eficacia de las terapias target con quimioterapia que buscan demostrar su beneficio con resultados variables⁽¹⁹⁾. Se menciona entre ellas a las drogas antiangiogénicas que actúan a nivel del VEGFR⁽²⁰⁾, los anticuerpos monoclonales anti EGFR⁽²¹⁾, los inhibidores PARP⁽²²⁾, los inhibidores del PI3K⁽²³⁾, los inhibidores del m-TOR⁽²³⁾, los inhibidores multicitinas⁽²³⁾, los inhibidores del check point inmune⁽²⁴⁾, la inmunoterapia⁽²⁵⁾, entre otros⁽¹⁴⁾.

Se desconoce si estas terapias junto con la quimioterapia clásica en la evaluación de todos los estudios primarios disponibles mejoran la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión.

Proponemos la realización de esta revisión sistemática y metaanálisis, debido a la falta de revisiones sistemáticas con rigurosidad metodológica que investiguen el beneficio del régimen de tratamiento de terapias target más quimioterapia comparado con quimioterapia, en este grupo de pacientes, y su efecto en la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática y metaanálisis fue realizada de acuerdo con protocolo planteado previamente y según lineamientos PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses). La aprobación por Comité de ética no fue requerida.

Criterios de elegibilidad

Tipos de estudio: los tipos de estudio considerados fueron ensayos clínicos aleatorizados. Los idiomas considerados fueron inglés, español, francés y portugués publicados entre los años 2010 a Julio del 2020. Consideramos este periodo porque deseamos conocer los estudios actualizados acerca del tratamiento del Cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente.

Tipo de participantes: la población considerada para esta revisión son mujeres con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo EC IV, o recurrentes mayores de 18 años.

Tipo de intervención: la terapia target combinada con quimioterapia. Se consideraron los estudios tipo ensayos clínicos controlados que evaluaron la terapia target con quimioterapia comparado con placebo junto con la quimioterapia o sólo quimioterapia. Estudios primordialmente en primera línea de tratamiento, o que no habían sido tratados previamente para la enfermedad metastásica o recurrente. Las terapias target consideradas fueron en las presentaciones orales o endovenosas, y en los diferentes regímenes de dosis.

Tipo de desenlaces

Desenlaces primarios: Sobrevida Global (SG) y sobrevida Libre de Progresión (SLP).

Criterios de Exclusión: pacientes con cáncer de mama EC IV o recurrentes con otro perfil molecular, pacientes con otro estadio clínico, pacientes en segunda línea de tratamiento y duplicados.

Selección de estudios:

- Se identificaron 952 artículos en PubMed, 1316 en Cochrane Library, 29 de Biblioteca Virtual en Salud y 02 de otras fuentes (gráfico 1). Se eliminaron 999 artículos duplicados. Dos autores JAC y RSA, revisaron los títulos y los resúmenes de todos los 1300 artículos restantes. Los dos revisores seleccionaron de acuerdo con la potencial relevancia de las referencias, de acuerdo con los criterios de inclusión 135 artículos y hubo discrepancias en 10

estudios. Los estudios en discrepancia fueron evaluados por un tercer revisor JBM, quien seleccionó 05, sumando en total 140 estudios para ser evaluados en su texto completo. Los 140 estudios seleccionados fueron evaluados por los dos revisores quienes excluyeron 84 por medidas de desenlaces diferentes, 35 por población diferente, 09 por intervención diferente y 02 por resúmenes, quedando en la revisión sistemática 10 estudios publicados entre 01 de enero del 2010 y 20 de diciembre del 2020 y 06 para metaanálisis en el mismo período de tiempo. Se incluyó 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados. En estos estudios clínicos se buscó la rigurosidad metodológica y avances recientes por eso seleccionamos artículos de los últimos 10 años. Los autores registraron la data extraída en un formato preparado para el estudio.

Análisis Estadístico:

Los desenlaces de interés del estudio fueron la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. El criterio para realizar la síntesis cuantitativa de los datos fue el diseño del estudio, el presente estudio solo incluye ensayos clínicos controlados aleatorizados. Para el metaanálisis, se utilizó la aplicación del software RevMan (versión 5.4.1 : The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). La medida del efecto a calcular fue el riesgo relativo (risk ratio) combinado. El método estadístico utilizado fue Varianza Inversa para Efectos Aleatorios. El umbral de alta heterogeneidad fue establecido por el grupo investigador en mayor de 50% para lo cual se utilizó efectos aleatorios. Se utilizó las medidas de I2, X2 y TAU2 para calcular heterogeneidad entre los estudios. No se realizó análisis adicionales para evaluar la fuente de

heterogeneidad, considerando que la cantidad de estudios para el metaanálisis fueron menos de 10, no se evaluó el sesgo de publicación (funnel plot) y consideramos que no hay sesgo de notificación de resultados según lo evaluado con la herramienta RevMan (versión 5.4.1).

Evaluación de la Calidad del Estudio: el riesgo de sesgo de cada estudio individual se realizó usando la herramienta Risk of Bias tool (RoB2) de Cochrane para ensayos clínicos controlados.

- La herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane evaluó: la generación de la secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del resultado, manejo de los datos de resultados incompletos, notificación selectiva de resultados y otras fuentes de sesgo.
- Los autores realizaron evaluaciones independientes. Eventualmente los desacuerdos fueron resueltos por el resto de los autores.

RESULTADOS

Búsqueda en la Literatura y Selección de Estudios

La Figura 1, muestra los resultados de la estrategia de la revisión bibliográfica. La estrategia de búsqueda identificó 2299 Resúmenes. Después de revisión 2159 artículos fueron excluidos y 140 fueron revisados a texto completo. Después de la revisión de artículo completo, 10 artículos completaron los criterios de inclusión para la revisión sistemática y 06 artículos para el metaanálisis.

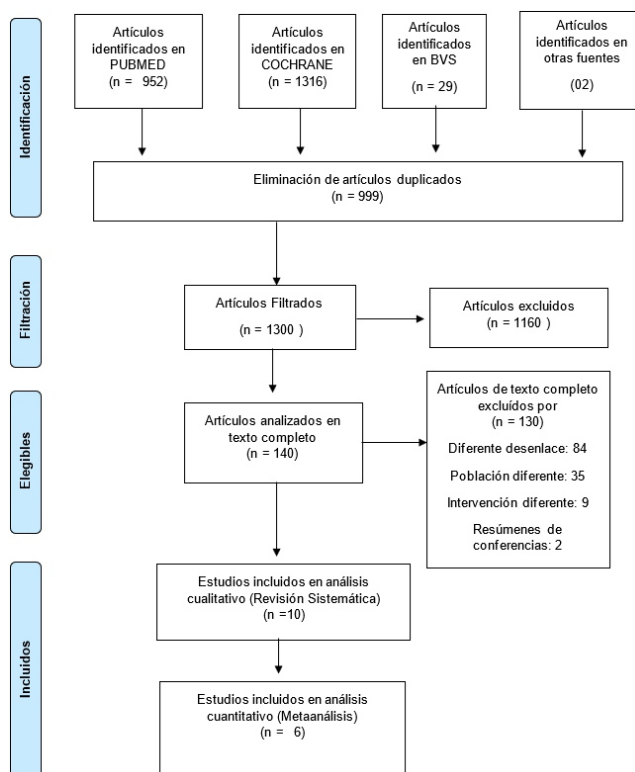


Figura 1. Diagrama de Flujo de PRISMA para los estudios incluidos

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la Revisión Sistemática y Metaanálisis

Nº	Autor	Año	País	Fase	Edad	Población	Diagnóstico/ Línea de Tratamiento	Terapia Target + QT (Quimioterapia)	QT (Quimio-terapia)	Segui- miento (meses)	Mediana de SG (mes) TT + QT QT (Eventos/ Total)	HR	SLP (mes) TT + QT QT	HR
1	Robert	2011	EEUU	III	>18	Brazo1:87 Brazo2:50	EC IV Recurrente 1L	Bevacizumab + Capecitabine	Placebo +Capecitabine	12	ND	ND	6,1 4,2	HR (IC 95%): 0,72 (0,49 a 1,06)
2	Robert_2	2011	EEUU	III	>18	Brazo 1: 96 Brazo 2: 46	EC IV Recurrente 1L	Bevacizumab + Taxano/ Antraciclínico	Placebo +Taxano/ Antraciclínico	12	ND	ND	6,5 6,2	HR (IC 95%): 0,78 (0,53 a 1,15)
3	Baselga et al	2012	España	IIB	>18	Brazo 1: 20 Brazo 2: 33 (España, Francia, Brasil)	EC IV (90%) 1L	Sorafenib+ Capecitabine	Placebo + Capecitabine	22,8	ND	ND	4,3 2,5	HR (IC 95%): 0,60 (0,31 a 1,14)
4	Bergh et al	2012	Suecia	III	>18	Brazo 1 : 58 Brazo : 69 (Multicéntrico)	EC IV (99%) 1L	Sunitinib + Docetaxel	Docetaxel	24	ND	ND	ND	HR (IC 95%): 1,03 (0,65 a 1,63)
5	Baselga et al	2013	EEUU	II	>18	Brazo 1: 115 Brazo 2: 58 (Europa, Australia, Israel)	EC IV 1L	Cetuximab+ Cisplatino	Cisplatino	15,6	12,9 (82/115) 9,4 (42/58)	HR (IC 95% : 0,82 (0,56 a 1,20)	3,7 1,5	HR (IC 95%): 0,67 (0,47 a 0,97)
6	Forero et al	2015	EEUU	II	>18	Brazo 1: 39 Brazo 2: 21 (Multicéntrico)	EC IV 1L	Tigatuzumab + Nab paclitaxel	Nab paclitaxel	ND	ND	ND	2,8 3,7	HR (IC 95%): (1,9 a 3,6)
7	Kim et al	2017	Korea	II	>18	Brazo 1: 62 Brazo 2: 62 (Multicéntrico)	EC IV Recurrente local 1L	Ipatesertib + Paclitaxel	Placebo + Paclitaxel	10,4	ND	ND	6,2 4,9	HR (IC 95%): 0,60 (0,37 a 0,98)
8	Schmidt et al	2018	Inglatera	III	>18	Brazo 1: 451 Brazo 2: 451 (Europa, EEUU, Canadá, Asia, LA, Australia)	EC IV 1L	Atezolizumab + nab paclitaxel	Placebo + nab paclitaxel	24	25,0 (64/185) 15,5 (88/184) Sg PD-L1(+)	HR (IC 95%): 0,62 (0,45 a 0,86)	7,5 5,0 Sg PD- L1(+)	HR (IC 95%) 0,62 (0,49 a 0,78) P<0,001
9	Schmidt et al	2020	Inglatera	II	>18	Brazo 1: 70 Brazo 2: 70 Multicéntrico	EC IV 1L	Capivasertib + Paclitaxel	Placebo + Paclitaxel	24	19,1 (33/68) 12,6 (41/70) G: ITT	HR (IC 95%): 0,61 (0,37 a 0,99;2 sided P=0,04)	9,3 3,7 Sg PIK3CA/AKT1 /PTEN	HR (IC 95%): 0,30 (0,11 a 0,79); 2-sided P =0 ,01),
10	Cortes et al	2020	España	III	>18	Brazo 1:566 Brazo 2:281 (Multicéntrico)	EC IV Recurrente 1L	Pembrolizumab +nabPaclitaxel ,Paclitaxel, GZ/carboplatino	Placebo +nabPaclitaxel ,Paclitaxel, GZ/carboplatino	36	ND	ND	9,7 5,6 (PD-L1 CPS ≥ 10)	HR(IC 95%): 0,65(0,49-0,86)

QT = Quimioterapia; SG = Sobrevida Global; SLP = Sobrevida Libre de Progresión; GZ =Gemcitabine; ND= No disponible; CPS ≥ 10 = Puntuación positiva combinada mayor de 10; Sg=Subgrupo; G=Grupo;ITT: Intención de tratamiento.

Características de los estudios

La tabla 1 presenta los estudios por autor, la intervención y los desenlaces de los estudios incluidos. Se puede observar que la mayoría de los estudios se desarrollaron en países desarrollados de Norteamérica y Europa. Hubo estudios Fase II y III. La edad de la mayoría de las participantes fue mayor de 18 años. El número de participantes de los estudios osciló entre 53 a 902. Todos los estudios incluyeron pacientes con

Cáncer de mama EC IV o recurrente en tratamiento de primera línea. Respecto a las intervenciones se puede observar que la mayoría de los estudios incluyeron un brazo de terapia target con quimioterapia monodroga versus placebo más quimioterapia monodroga o quimioterapia monodroga, excepto en dos estudios donde se incluyeron más de un agente quimioterápico.

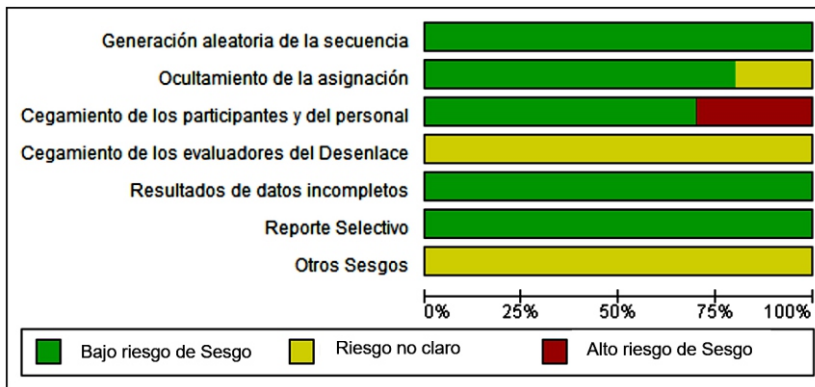


Figura 2. Porcentaje de estudios según el riesgo de sesgos bajos, altos y poco claros usando la herramienta de RoB 2 de Cochrane

	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del Desenlace	Resultados de datos incompletos	Reporte Selectivo	Otros Sesgos
Baselga 2012	+	+	+	?	+	+	?
Baselga 2013	+	+	+	?	+	+	?
Bergh 2012	+	?	+	?	+	+	?
Cortez 2020	+	+	+	?	+	+	?
Forero 2015	+	?	+	?	+	+	?
Kim 2017	+	+	+	?	+	+	?
Robert_2 2011	+	+	+	?	+	+	?
Robert 2011	+	+	+	?	+	+	?
Schmidt 2018	+	+	+	?	+	+	?
Schmidt 2020	+	+	+	?	+	+	?

Figura 3. Descripción de los riesgos de sesgos según cada estudio incluido usando la herramienta RoB 2 de Cochrane

Riesgo de sesgo dentro de los estudios:

En el gráfico 2 y 3 presentamos la evaluación de los sesgos a criterio de los revisores. Ningún estudio presento sesgo en la generación aleatoria de la secuencia, en dos estudios se consideró que no hubo claridad en el ocultamiento adecuado de las asignaciones, 03 estudios no cegaron adecuadamente a los participantes y al personal y en todos los estudios no hubo claridad en el cegamiento de los evaluadores del resultado.

Ningún estudio presentó sesgo por manejo de datos de resultado incompletos y ningún estudio se consideró que presente notificación selectiva de sus resultados; finalmente, ya que la industria farmacéutica estuvo vinculada en todos los estudios se estableció como sesgo de poca claridad en otras fuentes de sesgo. En general consideramos que los estudios son de buena calidad.

Tabla 2. Características de los estudios, según grupo farmacológico, incluidos en la Revisión Sistemática y Metaanálisis.

Nº	Autor	Año	País	Fase	Edad	Población	Diagnóstico/ Línea de Tratamiento	Terapia Target + QT (Quimio-terapia)	QT (Quimio- terapia)	Segui- miento (meses)	Mediana de SG mes TT + QT QT (Eventos/Total)	HR	SLP (mes) TT + QT QT	HR
A ANTIANGIOGENICOS														
1	Robert	2011	EEUU	III	>18	Brazo1:87 Brazo2:50	EC IV Recurrente 1L	Bevacizumab + Capecitabine	Placebo +Capecitabine	12	ND	ND	6,1 4,2	HR (IC 95%): 0,72 (0,49 a 1,06)
2	Robert_2	2011	EEUU	III	>18	Brazo 1: 96 Brazo 2: 46	EC IV Recurrente 1L	Bevacizumab + Taxano/ Antraciclínico	Placebo +Taxano/ Antraciclínico	12	ND	ND	6,5 6,2	HR (IC 95%): 0,78 (0,53 a 1,15)
B MUTACION PIK3CA/AKT1/PATEN														
3	Kim et al	2017	Korea	II	>18	Brazo 1: 62 Brazo 2: 62 (Multicéntrico)	EC IV Recurrente local 1L	Ipatesertib + Paclitaxel	Placebo + Paclitaxel	10.4	ND	ND	6.2 4.9	HR (IC 95%): 0.60 (0.37 a 0.98)
4	Schmidt et al	2020	Inglaterra	II	>18	Brazo 1: 70 Brazo 2: 70 Multicéntrico	EC IV 1L	Capivasertib + Paclitaxel	Placebo + Paclitaxel	24	19.1 (33/68) 12.6 (41/70) G: ITT	HR (IC 95%): 0.61 (0.37 a 0.99; 2 sided P=0.04)	9.3 3.7 Sg PIK3CA/A KT1/PATEN	HR (IC 95%): 0.30 (0.11 a 0.79; 2- sided P =0.01).
C ANTI RECEPTOR FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR)														
5	Baselga et al	2013	EEUU	II	>18	Brazo 1: 115 Brazo 2: 58 (Europa, Australia, Israel)	EC IV 1L	Cetuximab+ Cisplatino	Cisplatino	15.6	12.9 (82/115) 9.4 (42/58)	HR (IC 95%): 0.82 (0.56 a 1.20)	3.7 1.5	HR (IC 95%): 0.67 (0.47 a 0.97)
D INHIBIDORES MULTICINASA														
6	Baselga et al	2012	España	IIB	>18	Brazo 1: 20 Brazo 2: 33 (España, Francia, Brasil)	EC IV (90%) 1L	Sorafenib+ Capecitabine	Placebo + Capecitabine	22.8	ND	ND	4.3 2.5	HR (IC 95%): 0.60 (0.31 a 1.14)
E INHIBIDOR DEL RECEPTOR TIROSIN CINASA														
7	Bergh et al	2012	Suecia	III	>18	Brazo 1: 58 Brazo: 69 (Multicéntrico)	EC IV (99%) 1L	Sunitinib + Docetaxel	Docetaxel	24	ND	ND	ND	HR (IC 95%): 1.03 (0.65 a 1.63)
F ANTICUERPO MONOCLONAL AGONISTA ANTI DR5														
8	Forero et al	2015	EEUU	II	>18	Brazo 1: 39 Brazo 2: 21 (Multicéntrico)	IV 1L	Tigatuzumab + Nab paclitaxel	Nab paclitaxel	ND	ND	ND	2.8 3.7	HR (IC 95%): (1.9 a 3.6)
G INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO ANTI-PD- L1														
9	Schmidt et al	2018	Inglaterra	III	>18	Brazo 1: 451 Brazo 2: 451 (Europa, EUU, Canadá, Asia, LA, Australia)	EC IV 1L	Atezolizumab + nab paclitaxel	Placebo + nab paclitaxel	24	25.0 (64/185) 15.5 (88/184) Sg PD-L1(+)	HR (IC 95%): 0.62 (0.45 a 0.86)	7.5 5.0 Sg PD- L1(+)	HR (IC 95%) 0.62 (0.49 a 0.78) P<0.001
H INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO ANTI - PD - 1														
10	Cortes et al	2020	España	III	>18	Brazo 1:566 Brazo 2:281 (Multicéntrico)	EC IV Recurrente 1L	Pembrolizumab + nabPaclitaxel ,Paclitaxel, GZ/ carboplatino	Placebo + nabPaclitaxel ,Paclitaxel, GZ/ carboplatino	36	ND	ND	9.7 5.6 (PD-L1 CPS ≥ 10)	HR(IC 95%): 0.65(0.49-0.86)

QT = Quimioterapia; SG = Sobrevida Global; SLP = Sobrevida Libre de Progresión; GZ = Gemcitabine; ND= No disponible; CPS ≥ 10 = Puntuación positiva combinada mayor de 10; Sg= Subgrupo; G=Grupo;ITT: Intención de tratamiento.

Sobrevida Global

Respecto a la sobrevida global, mostramos, en la Tabla 2, los resultados reportados por los diferentes estudios clínicos. En relación al grupo de drogas antiangiogénicas no obtuvimos los datos en los estudios clínicos que estudiaron estos fármacos porque no estuvo dentro de sus objetivos evaluarla. En el grupo de drogas contra la mutación PIK3CA/AKT1/PATEN, solo en el estudio de Schmidt et al.⁽²⁶⁾, para la evaluación de Capivasertib en un seguimiento de 24 meses, reportó un

beneficio a favor de la combinación de la terapia target con paclitaxel de 19,1 vs 12,6 meses, HR (IC 95%): 0,61 (0,37 a 0,99; 2 sided P=0,04). En el grupo de drogas anti receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) el estudio de Baselga et al.⁽²⁷⁾, en un seguimiento de 15,6 meses, reportó un beneficio a favor de la combinación de Cetuximab con quimioterapia para la sobrevida global, de 12,9 vs 9,4 meses, HR (IC 95%): 0,82 (0,56 a 1,20). Los estudios de Baselga et al. 2012⁽²⁸⁾, que investigó las drogas inhibidoras multicinasa

VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, el estudio de Bergh et al.⁽²⁹⁾, que investigó a Sunitinib y el estudio de Forero et al.⁽³⁰⁾, que investigó a Tigatuzumab no reportaron la información de la sobrevida global. En el estudio de Schmidt et al.⁽³¹⁾, que investigó a Atezolizumab, una droga anti-PD-L1, reportó para la sobrevida global, un beneficio a favor de la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel, de 25,0 vs 15,5 meses en el subgrupo de pacientes PD-L1 positivo, con un HR (IC 95%): 0,62 (0,45 a 0,86). El estudio de Cortez et al.⁽³²⁾ que investigó la droga anti-PD-1, Pembrolizumab, no reportó los datos de sobrevida global.

Sobrevida libre de progresión

Respecto a la sobrevida libre de progresión, mostramos, en la Tabla 2, los resultados reportados por los diferentes estudios clínicos. En el grupo de drogas antiangiogénicas, reportamos el estudio de Robert et al.⁽³³⁾, este estudio para la combinación de bevacizumab con Capecitabine mostró un beneficio en la sobrevida libre de progresión a favor de la combinación del antiangiogénico más quimioterapia con Sobrevida libre de progresión (SLP) de 6,1 vs 4,2 meses con HR (IC 95%): 0,72 (0,49 a 1,06) y para la combinación de Bevacizumab más paclitaxel mostró una SLP de 6,5 vs 6,2 meses con un HR (IC 95%): 0,78 (0,53 a 1,15).

En el grupo de drogas contra la mutación PIK3CA/AKT1/PEN, reportamos el uso de Ipatasertib en un estudio⁽³⁴⁾ y de Capivasertib en otro estudio⁽²⁶⁾. En ellos se observó un beneficio en sobrevida libre de progresión a favor de la combinación de la terapia target más paclitaxel, de 6,2 vs 4,9 meses y 9,3 vs 3,7 meses con HR (IC 95%): 0,60 (0,37 a 0,98) y HR (IC 95%): 0,30 (0,11 a 0,79) respectivamente.

En el grupo de drogas anti receptor del factor de crecimiento epidérmico(EGFR) reportamos el uso de Cetuximab en un

estudio clínico. En el estudio de Baselga et al.⁽²⁷⁾, se observó un beneficio en la sobrevida libre de progresión a favor de la combinación de la terapia target más quimioterapia de 3,7 vs 1,5 meses, HR (IC 95%): 0,67 (0,47 a 0,97).

En el grupo de drogas inhibidores multikinasa VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 reportamos el uso de Sorafenib en un estudio clínico. En el estudio de Baselga et al. 2012⁽²⁸⁾, se observó un beneficio en sobrevida libre de progresión a favor de la combinación de la terapia target más quimioterapia de 4,3 vs 2,5 meses, HR (IC 95%): 0,60 (0,31 a 1,14).

En el grupo de drogas relacionada a Inhibidor del receptor tirosin cinasa reportamos el uso de Sunitinib en un estudio clínico. El estudio de Bergh et al.⁽²⁹⁾, este estudio presentó como limitación que no presentó la sobrevida libre de progresión sólo presentó el, HR (IC 95%): 1,03 (0,65 1,63).

En el grupo de drogas tipo anticuerpo monoclonal agonista anti DR5, reportamos el uso de Tigatuzumab en un estudio clínico. En el estudio de Forero et al.⁽³⁰⁾, se observó un beneficio en sobrevida libre de progresión a favor de la quimioterapia de 2,8 vs 3,7, HR (IC 95%): (1,90 a 3,6).

En el grupo de drogas ANTI-PD - L1, reportamos el uso de Atezolizumab en un estudio clínico. En el estudio de Schmidt et al.⁽³¹⁾, se observó un beneficio en la sobrevida libre de progresión a favor de la combinación de la terapia target más quimioterapia de 7,5 vs 5,0 meses, en el subgrupo de pacientes PD-L1 positivo, HR (IC 95%): 0,62 (0,49 a 0,78).

En el grupo de drogas anti-PD-1 reportamos el uso de Pembrolizumab en un estudio clínico. En el estudio de Cortez et al⁽³²⁾, se observó un beneficio en la sobrevida libre de progresión a favor de la combinación de la terapia target más

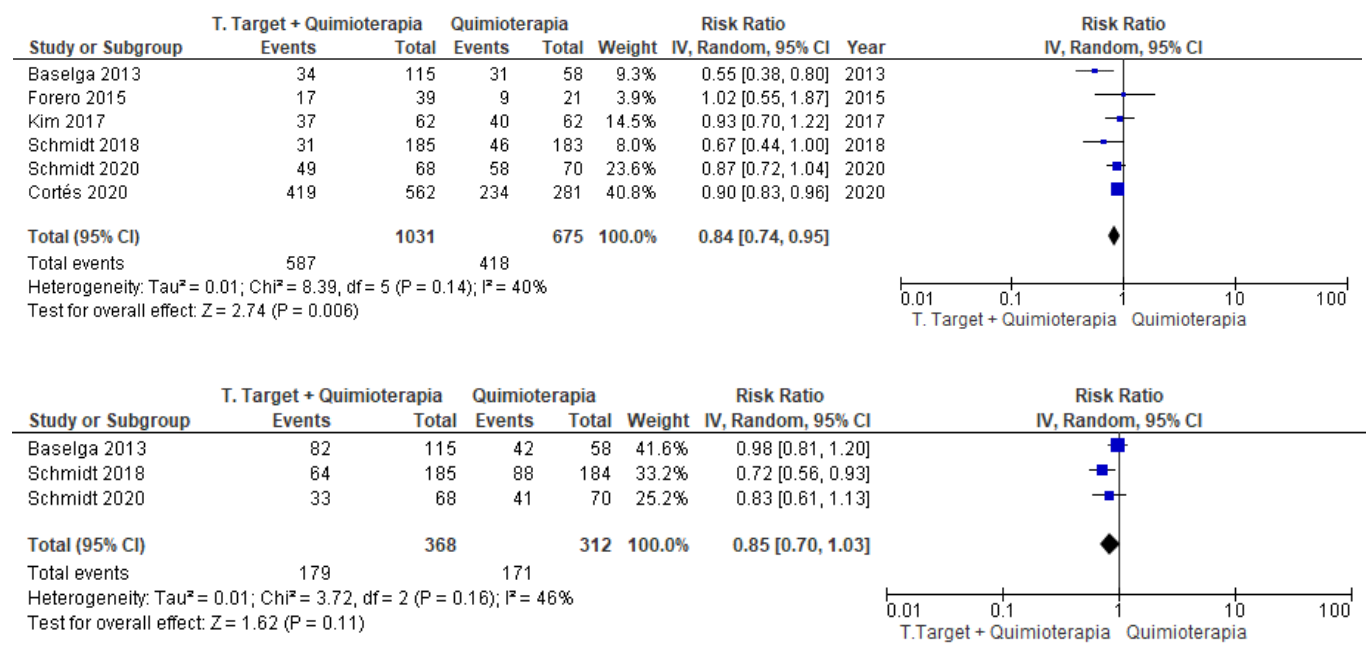


Figura 4. (A) Nivel de Riesgo de la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) y (B) Nivel de Riesgo de Mortalidad asociada a Quimioterapia más terapia target

quimioterapia de 9,7 vs 5,6 meses en pacientes con PD-L1 CPS (Combined Positive Score) mayor de 10, HR (IC 95%): 0,65 (0,49 a 0,86).

Resultados de estudios individuales

- En relación al nivel de riesgo de progresión observamos, en la figura 4(A), que la terapia target más quimioterapia en las pacientes con cancer de mama triple negativo EC IV o recurrente estuvo asociada a menor riesgo de progresión con un RR (IC 95%): 0,84 (0,74 a 0,95), para los estudios que reportaron este desenlace.
- El riesgo de sesgo entre los estudios, para este desenlace, a consideración de los investigadores fue bajo (Tau2 =0,01, Chi2 =8,39, df=5 (P= 0,14) , I2=40 %).
- En relación al nivel de riesgo de mortalidad observamos, en la figura 4(B), que la terapia target más quimioterapia en las pacientes con cancer de mama triple negativo EC IV o recurrente estuvo asociada a menor riesgo de mortalidad con un RR (IC 95%): 0,85 (0,70 a 1,03), para los estudios que reportaron este desenlace.
- El riesgo de sesgo entre los estudios, para este desenlace, a consideración de los investigadores fue bajo (Tau2 =0,01, Chi2 =3,72, df=2 (P= 0,16) , I2=46 %).

DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrentes son pacientes con pronóstico desfavorable, en quienes en los últimos años se ha venido desarrollando diversas estrategias de tratamiento como la evaluación de terapias target con quimioterapia y su relación con la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. Guías internacionales sugieren tratamientos a base de antraciclínicos, taxanos o derivados del platino en primera línea (35). La adición de las terapias target a la quimioterapia en pacientes nuevos han sido analizadas por diferentes investigadores, dirigidas a alguno de los blancos ya identificados en los últimos años.

Diversos estudios han sido desarrollados; así, en los estudios clínicos aleatorizados primarios que utilizaron como estrategia los fármacos antiangiogénicos, Robert et al.⁽³³⁾ demostró beneficio a favor de la intervención para la sobrevida libre de progresión. La relación de esta opción terapéutica con la sobrevida global fue evaluada en el metaanálisis de Miles et al.⁽²⁰⁾, quien evidenció que no hay beneficio en la sobrevida global (HR = 0,96, IC 95% : 0,79 - 1,16). Asimismo, en un análisis realizado del estudio Athena para el subgrupo metastásico triple negativo, en relación con el uso de bevacizumab más taxano, mostró una sobrevida libre de progresión de 7,2 meses y una sobrevida global de 18,3 meses, pero este fue un análisis sin grupo placebo comparativo⁽³⁶⁾. Con respecto a los fármacos contra la mutación PIK3CA/AKT1/PTEN , Kim et al.⁽³⁴⁾ evaluó al Ipatasertib que es una molécula pequeña oral inhibidora del AKT; mientras que el estudio de Schmidt et al.⁽²⁶⁾ evaluó al Capivasertib que es una molécula pequeña oral que ha mostrado una gran actividad en las alteraciones del PIK3CA/AKT1/PTEN con actividad sinérgica con los taxanos. Ambos estudios mostraron beneficios en la sobrevida libre de progresión y el estudio de Schmidt una reducción de la mortalidad; sin embargo, ambos estudios fueron fase II en un número pequeño de participantes.

En relación con los estudios primarios de las terapias anti receptor del factor de crecimiento EGFR, mostramos el estudio de Baselga et al., 2013⁽²⁷⁾, cuya racional es que las líneas celulares de los tumores de cáncer de mama triple negativo presentan una alta expresión de receptores del factor de crecimiento y estudios in vitro muestran que potencian los efectos del platino, el estudio fase II presentado, mostró un beneficio de la intervención para la Sobrevida libre de progresión y tendencia a reducción de la mortalidad.

En relación a los estudios de las drogas contra inhibidores multikinasa, el estudio de Baselga et al., 2012⁽²⁸⁾, mostró un beneficio significativo en la sobrevida libre de progresión, pero no generalizable debido a que fue una muestra pequeña de pacientes. y en los estudios contra el inhibidor del receptor tirosin cinasa, el estudio de Bergh et al.⁽²⁹⁾ desarrollado en pacientes con cáncer de mama EC IV o irreseccables Her-2 negativo, en un análisis de subgrupos para las pacientes triple negativo mostró un Hazard ratio de (IC 95%): 1,03 (0,65 a 1,63) lo que no representó beneficios en la Sobrevida libre de progresión y poca utilidad en esta indicación.

El estudio de Forero et al.⁽³⁰⁾ comparó al Tigatuzumab que es la versión humanizada del anticuerpo monoclonal agonista anti Death Receptor 5, el estudio no mostró beneficios en la Sobrevida libre de progresión.

El estudio de Schmidt et al., 2018⁽³¹⁾ evaluó a atezolizumab que es un fármaco que selectivamente se dirige contra el programmed death ligand 1 (PD-L1) para prevenir interacciones con los receptores PD1 y B71 revirtiendo la supresión de células T. El estudio mostró un beneficio para la sobrevida libre de progresión HR (IC 95%): 0,62 (0,49 a 0,78) y beneficio en la sobrevida global, HR (IC 95%): 0,62 (0,45 a 0,86) en pacientes con tumores positivos al PD-L1, información relevante por el alto número de participantes en ambos brazos.

El estudio de Cortes et al.⁽³²⁾ hace referencia a Pembrolizumab que es una droga anti programmed death 1. El estudio mostró un beneficio para la sobrevida libre de progresión, sobretodo para pacientes con puntuación positiva combinada mayor de 10 (CPS >10), HR (IC 95%): 0,65 (0,49 a 0,86), también presentó una cohorte importante de pacientes en ambos brazos.

En relación a los inhibidores PARP (poly adenosine diphosphate ribose polymerase), no mostramos ningún estudio primario con estas drogas, ya que éstas fueron estudiadas en segunda línea como en el estudio OlympiAD⁽²²⁾ donde la sobrevida libre de progresión fue mayor en el grupo de Olaparib, sin una diferencia significativa para la sobrevida global.

La presente revisión sistemática y metaanálisis buscó sistematizar y resumir la información disponible de la comparación de terapias target más quimioterapia versus quimioterapia. En el metaanálisis desarrollado con los estudios clínicos que reportaron la información de los pacientes que presentaron progresión de enfermedad, se demostró que la terapia target más quimioterapia en las

pacientes con cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente en primera línea de tratamiento disminuyeron en 16% el riesgo de progresión. En relación a la mortalidad en los estudios que mostraron el número de eventos, se demostró que la terapia target más quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente disminuyeron en 15% el riesgo de mortalidad.

Existen revisiones sistemáticas que han evaluado las terapias target con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, como el estudio de Li et al.⁽³⁷⁾, este estudio concluyó que la quimioterapia ha mostrado limitada duración de respuesta y limitado beneficio en la sobrevida. Asimismo, el estudio de Chen et al.⁽¹²⁾, quien realizó un metaanálisis bayesiano en red concluyó que sus resultados mostraron que la adición de bevacizumab a quimioterapia fue beneficioso para los pacientes con cáncer de mama triple negativo y el Olaparib presentó un gran efecto en la sobrevida libre de progresión y respuesta objetiva, ambos en segunda línea de tratamiento, a diferencia de nuestro estudio que evaluó la primera línea de tratamiento. También hizo referencia al beneficio de algunos agentes target como iniparib, sorafenib, cetuximab y ipatasertib, pero en diferentes estadios clínicos y líneas de tratamiento.

Esta revisión sistemática y metaanálisis examinó las alternativas terapéuticas actuales y analizó el beneficio en la Sobrevida Global y la Sobrevida libre de progresión. Revisó estudios que comparó en un grupo el tratamiento de terapias target más quimioterapia y en el otro grupo el tratamiento de sólo quimioterapia. El presente estudio de manera general mostró un beneficio de la adición de la terapia target a los diferentes esquemas de quimioterapia propuestos por las guías de tratamiento. Sin embargo, el enfoque de tratamiento principal para las pacientes con cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente sigue siendo la quimioterapia ya que los beneficios mostrados en los diferentes ensayos clínicos aleatorizados analizados son en un desenlace subrogado de la enfermedad, la sobrevida libre de progresión; mientras que la sobrevida global sólo es reportada en pocos estudios^(26,27,31,37,38), evidenciándose una expectante atención a la inmunoterapia^(31,32).

A pesar de que el presente estudio solo incluyó ensayos clínicos aleatorizados, El presente estudio presentó algunas limitaciones; así, se encontró una heterogeneidad clínica al incluir intervenciones que incluyeron diferentes tipos de agentes farmacológicos target (en tabletas orales y endovenoso). Asimismo, presentó heterogeneidad metodológica, al incluir estudios con diferentes tiempos de la duración de la intervención. La heterogeneidad estadística no estuvo exenta, ya que se incluyó estudios con diferentes pesos muestrales. Asimismo, la falta de datos completos en los estudios dificultó metaanalizar los desenlaces deseados de manera global, a pesar de ello el sesgo entre los estudios no fue relevante.

Además, no fue posible realizar un metaanálisis por grupo farmacológico, y realizar una comparación entre grupos, debido a la carencia de estudios clínicos para la población objetivo y los desenlaces propuestos.

Las pacientes con cáncer de mama EC IV o recurrente triple negativo que recibieron la terapia target más quimioterapia presentaron una tendencia a la disminución en el riesgo de progresión de enfermedad (SLP) y mortalidad (OS). Las terapias target con quimioterapia probablemente representen, en el futuro, el tratamiento para este grupo de pacientes, requiriéndose nuevos estudios para validar su eficacia. Se evidencia una expectante atención a la inmunoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods, and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015;136, 359-86. doi: 10.1002/ijc.29210
2. Mandelblatt J, Armetta C, Yabroff KR, Liang W, Lawrence W. Descriptive review of the literature on breast cancer outcomes: 1990 through 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004; 33:8-44. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh003
3. Torre L, Bray F, Siegel R. Global Cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin*. 2015; 65, 87-108. doi: 10.3322/caac.21262
4. IARC - International Agency for Research on Cancer [Internet]. [citado 29 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.iarc.fr/>
5. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 5:39-48. doi: 10.1634/theoncologist.2010-55-39
6. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *European Journal of Cancer*. 2004; 40(18): 2667-2675. doi: 10.1016/j.ejca.2004.08.021
7. Prat A, Parker J, Fan C, Perou C, PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 135:301-306. doi: 10.1007/s10549-012-2143-0
8. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple-negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109
9. García Matamoros K, Paulson Vernaza G. Cáncer de mama invasor triple negativo, presentación y sobrevida a 5 años, en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" - SOLCA. *Rev Oncol Ecu*. [Internet]. 2017 [citado 14 de junio de 2021];27(1):43-52. Disponible en: <https://roec-solca.ec/index.php/johs/article/view/25>
10. Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*. 2012; 486:395-399. doi: 10.1038/nature10933.
11. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33:304-311. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414.
12. Chen H, Lu W, Zhang Y, Zhu X, Chen Y.A Bayesian network meta-analysis of the Efficacy of targeted therapies and chemotherapy for treatment of triple negative breast cancer. 2018; *Cancer Medicine*. 2019;8:383-399. doi: 10.1002/cam4.1892.
13. Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutiérrez L, Aparicio M. State of art of advanced triple negative breast cancer. *Breast J*. 2019; 25:967-970. doi: 10.1111/tbj.13369.
14. Lehman B, Pietenpol J. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple negative breast cancer subtypes. *Journal of Pathology*. 2014;232:142-150. doi: 10.1002/ruta.4280.
15. Den Brok WD, Speers CH, Gondara L, Baxter E, Tyldesley SK, Lohrisch CA. Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo versus relapsed. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 161: 549-556. doi: 10.1007/s10549-016-4080-9.
16. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and Her-2 negative invasive breast cancer, the so

- called triple negative phenotype: a population - based study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007; 109: 1721-8. doi: 10.1002 / cncr.22618.
17. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, et al. Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 4429-34. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-06-3045.
 18. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018; 29: 1634-1657. doi: 10.1093 /annonc / mdy192.
 19. Clark O, Botrel TE, Paladini L, Ferreira MB. Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid*. 2014;9:1-11. doi: 10.2147 / CE.S52197. eCollection2014.
 20. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for Her2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol*.2013; 24:2773 - 2780. doi: 10.1093 /annonc / mdt276.
 21. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(21): 2615-2623. doi: 10.1200 / JCO.2010.34.5579.
 22. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377: 523-533. doi: 10.1056 / NEJMoa1706450
 23. Yan C, Mani SA, Moulder S. Targeting the Molecular Subtypes of triple Negative Breast Cancer: Understanding the diversity to progress the field. *The Oncologist*. 2017; 22:1086-1093. doi: 10.1634 / theoncologist.2017-0095.
 24. Mittendorf EA, Phillips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD -L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014; 2:361-370.
 25. Nanda R, Chow L, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016, 34:2460-2467. doi: 10.1200 / JCO.2015.64.8931.
 26. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Murray A. Capivasertib plus Paclitaxel versus placebo plus Paclitaxel as First - line Therapy for Metastatic triple-negative breast cancer: the PAKT trial. *J Clin Onc*. 2019; 38(5):423-433. doi: 10.1200 / JCO.19.00368. doi: 10.1200 / JCO.19.00368.
 27. Baselga J, Gómez P, Greil R, Braga S, Climent M, Wardley A. Randomized Phase II Study of the anti-epidermal Growth Factor Receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer.2013; 31(20):2586-2593. doi: 10.1200 / JCO.2012.46.2408.
 28. Baselga J, Getulio J, Segalla M, Roche H, Del Giglio A. Sorafenib in combination with Capecitabine: an oral regimen for patients with Her-2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. 2012; 30(13): 1484 -1491
 29. Bergh J, Bondarenko I, Lichinitser M, Liljegren A, Greil R, Voytko N, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with Sunitinib in combination with Docetaxel versus Docetaxel alone: Results of a Prospective, Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 921-929. doi: 10.1200 / JCO.2011.35.7376.
 30. Forero-Torres A, Valery K, Abramson V, Li Y, Vaklavas C. TBCRC 019: An open label, randomized, phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab_PAC or Abraxane) with or without the anti-death receptor 5 (DRC) monoclonal antibody Tigatuzumab in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Clinical Cancer Res*. 2015; 21(12):2722-2729. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-14-2780.
 31. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. Epub. 2018; 379(22):2108-2121. doi: 10.1056 / NEJMoa1809615
 32. Cortés J, Cescon D, Rugo H, Nowecki Z, Im S, Yuso M, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple negative breast cancer (Keynote 355): a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396 (10265): 1817 - 1828. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 32531-9.
 33. Robert N, Dieras V, Glaspy J, Bruksky A, Bondarenko. Ribbon-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for First line treatment of Human Epidermal growth factor receptor 2-Negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *Journal Clinical Oncology*.2011; 29(10): 1252-1260. doi: 10.1200 / JCO.2010.28.0982
 34. Kim S, Dent R, Im S, Espié M, Blau S. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as First line therapy for metastatic triple negative breast cancer (LOTUS): a multicentre , randomized , double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10): 1360-1372. doi: 10.1016 / S1470-2045 (17) 30450-3.
 35. National Comprehensive Cancer Network NCCN clinical practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines); breast cancer (version 1.2021). [Internet]. United States: National Comprehensive Cancer Network. [cited 2021 feb 16]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
 36. Thomssen C, Pierga J-Y, Pritchard KI et al. First line bevacizumab containing therapy for triple negative breast cancer: analysis of 585 patients treated in the ATHENA study. *Oncology*. 2012; 82: 218-227. doi: 10.1159 / 000336892.
 37. Li C, Karantzis V, Aktan G, Lala M. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literatúra review.2019;21(143): 1-14. doi: 10.1186 / s13058-019-1210-4.
 38. Clark Otavio, Ayer Tobias, Paladini L, Andrade M. Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evidence*. 2014;9:1-11. doi: 10.2147 / CE.S52197.