

Uso de anastrozol para la prevención del cáncer de mama (IBIS-II): resultados a largo plazo de un ensayo controlado aleatorio

Jack Cuzick, Ivana Sestak, John F Forbes, Mitch Dowsett, Simon Cawthorn, Robert E Mansel, Sibylle Loibl, Bernardo Bonanni, D Gareth Evans, Anthony Howell, on behalf of the IBIS-II investigators*

www.thelancet.com Vol 395 January 11, 2020

Resumen

Fondo

Dos grandes ensayos clínicos han demostrado una tasa reducida de desarrollo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo en los primeros 5 años de seguimiento después del uso de inhibidores de la aromatasas (MAP.3 e International Breast Cancer Intervention Study II [IBIS-II]). Aquí, informamos resultados de seguimiento a largo plazo cegados para el ensayo IBIS-II, que comparó anastrozol con placebo, con el objetivo de determinar la eficacia de anastrozol para prevenir el cáncer de mama (carcinoma invasivo y ductal in situ) en el post-tratamiento.

Métodos

IBIS-II es un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se reclutó a mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y se asignaron al azar (1: 1) a anastrozol (1 mg por día, oral) o al placebo correspondiente diariamente durante 5 años. Una vez finalizado el tratamiento, se realizó un seguimiento anual de las mujeres para recopilar datos sobre la incidencia del cáncer de mama, la muerte, otros cánceres y los principales eventos adversos (eventos cardiovasculares y fracturas). El resultado primario fue todo cáncer de mama.

Recomendaciones

Se reclutaron 3864 mujeres entre el 2 de febrero de 2003 y el 31 de enero de 2012. Se asignaron al azar 1920 mujeres a 5 años de anastrozol y 1944 a placebo. Después de una mediana de seguimiento de 131 meses (IQR 105-156), se observó una reducción del 49% en el cáncer de mama para anastrozol (85 frente a 165 casos, cociente de riesgo [HR] 0.51, 95% CI 0.39–0.66, $p < 0.0001$). La reducción fue mayor en los primeros 5 años (35 vs 89, 0.39, 0.27–0.58, $p < 0.0001$), pero aún significativa después de 5 años (50 vs 76 casos nuevos, 0.64, 0.45–0.91, $p = 0.014$), y no significativamente diferente de los primeros 5 años ($p = 0.087$). El cáncer de mama invasivo con receptor de estrógeno positivo se redujo en un 54% (HR 0.46, 95% CI 0.33–0.65, $p < 0.0001$), con un efecto significativo continuo en el período posterior al tratamiento. Se observó una reducción del 59% en el carcinoma ductal in situ (0.41, 0.22–0.74, $p < 0.0001$).

79, $p = 0 \cdot 0081$), especialmente en participantes que se sabe que son receptores de estrógeno positivos ($0 \cdot 22, 0 \cdot 78-0 \cdot 65, p < 0 \cdot 0001$).

No se observaron diferencias significativas en las muertes en general (69 frente a 70, HR $0 \cdot 96$, 95% CI $0 \cdot 69-1 \cdot 34, p = 0 \cdot 82$) o para el cáncer de mama (dos anastrozol frente a tres placebo). Se observó una disminución significativa en los cánceres distintos de los de mama para anastrozol (147 vs. 200, odds ratio $0 \cdot 72$, 95% CI $0 \cdot 57-0 \cdot 91, p = 0 \cdot 0042$), debido principalmente al cáncer de piel no melanoma. No se observó exceso de fracturas ni enfermedad cardiovascular.

Interpretación

Este análisis ha identificado una reducción continua significativa del cáncer de mama con anastrozol en el período de seguimiento posterior al tratamiento, sin evidencia de nuevos efectos secundarios tardíos. Se necesita un seguimiento adicional para evaluar el efecto sobre la mortalidad por cáncer de mama.

Fondos

Cancer Research UK, National Health and Medical Research Council Australia, Breast Cancer Research Foundation, Sanofi Aventis y AstraZeneca.

Introducción

Los primeros trabajos sobre la prevención terapéutica del cáncer de mama se han centrado en los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), como el tamoxifeno y el raloxifeno, que muestran efectos antiestrogénicos en la mama, así como efectos agonistas o antagonistas en algunos otros órganos. En un metaanálisis de varios SERM,¹ Se observó una reducción del 38% en todos los cánceres de mama, impulsada por una reducción del 50% de los tumores con receptores de estrógenos positivos, pero ningún efecto sobre los tumores con receptores de estrógenos negativos. El seguimiento a largo plazo de dos de estos ensayos ha demostrado que los efectos del tamoxifeno continúan con un efecto preventivo anual constante del 29% durante al menos 15 años después de la finalización del tratamiento.^{2, 3} Una mayor reducción a corto plazo en la incidencia del cáncer de mama⁴ se observó en dos ensayos que utilizaron inhibidores de la aromatasa, anastrozol, y exemestano.⁵

El ensayo MAP.3⁵ comparó exemestano con placebo en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y encontraron una reducción significativa en la incidencia de todos los cánceres de mama en un 53% y una reducción del 65% en el cáncer de mama invasivo después de una media de seguimiento de 35 meses. Sin embargo, todas las mujeres no fueron cegadas después de la publicación inicial, por lo que no fue posible estudiar un efecto posterior al tratamiento, como se ha visto con el tamoxifeno.²

El International Breast Cancer Intervention Study II (IBIS-II) se inició en 2003 y reclutó a mujeres posmenopáusicas sin cáncer de mama pero con alto riesgo de desarrollarlo para recibir anastrozol (1 mg al día) o un placebo equivalente. El primer análisis después de una media de seguimiento de 60 meses (IQR 36-85) informó una reducción significativa en la incidencia del 53% para todos los cánceres de mama (incluido el carcinoma ductal in situ).⁴

Se observó una reducción del 58% en la incidencia de cáncer de mama invasivo con receptor de estrógeno positivo y una reducción del 70% en la incidencia de carcinoma ductal in situ con anastrozol. Como se informó en ensayos adyuvantes,^{6, 7} los principales eventos adversos con anastrozol fueron fracturas, efectos relacionados con las articulaciones y síntomas de la menopausia, que están asociados con una eliminación casi completa de estrógeno en mujeres posmenopáusicas que usan inhibidores de la aromatasa.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

En el momento de la publicación inicial de este ensayo, buscamos en PubMed informes publicados en inglés entre el 1 de enero de 1980 y el 30 de mayo de 2013. Usamos los términos de búsqueda "cáncer de mama", "prevención" e "inhibidor de la aromatasa". Solo se ha informado de otro ensayo de prevención que utiliza un inhibidor de la aromatasa y se ha discutido. Sin embargo, identificamos varios ensayos adyuvantes con inhibidores de la aromatasa en los que se informaron tumores contralaterales. También identificamos una descripción general de los moduladores selectivos del receptor de estrógeno para la prevención del cáncer de mama. También se identificaron dos grandes ensayos en los que se evalúan los inhibidores de la aromatasa para la prevención del carcinoma ductal. Para este artículo, repetimos la búsqueda hasta el 30 de octubre de 2019. Se encontró una revisión del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU.,

Valor agregado de este estudio

Informamos los resultados del ensayo aleatorizado IBIS-II sobre la duración prolongada del beneficio del anastrozol en la prevención del cáncer de mama hasta 12 años después del inicio e indicamos por primera vez un beneficio a largo plazo, que es mayor que el observado para el tamoxifeno en este período. No se observó un exceso de fracturas, otros cánceres, enfermedades cardiovasculares o muerte por cualquier causa específica en el seguimiento extendido. El número necesario a tratar para prevenir un cáncer de mama se ha reducido a 29.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Nuestros resultados brindan apoyo adicional para el uso de anastrozol como el tratamiento de elección para la reducción del riesgo de cáncer de mama en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Su uso ha sido respaldado por el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención en el Reino Unido y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. La identificación de mujeres con alto riesgo de síntomas tempranos de agotamiento de estrógenos y su manejo sigue siendo un desafío.

No se ha establecido una reducción a largo plazo de la incidencia de cáncer de mama para el anastrozol o cualquier inhibidor de la aromatasa, al igual que para el tamoxifeno.² ³ Es probable que este resultado mejore sustancialmente la relación beneficio-riesgo, ya que los efectos secundarios son poco frecuentes después de la interrupción del tratamiento. El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia a largo plazo del anastrozol para prevenir el cáncer de mama (tanto el carcinoma invasivo como el ductal in situ) en el período posterior al tratamiento.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

IBIS-II es un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Anteriormente se informó el diseño detallado del estudio y los criterios de inclusión y exclusión.⁴

En resumen, se reclutaron mujeres posmenopáusicas de alto riesgo de 40 a 70 años entre el 2 de febrero de 2003 y el 31 de enero de 2012 en 153 centros de tratamiento de cáncer de mama en 18 países ([apéndice p 3](#)). Los criterios de riesgo específicos para la entrada eran amplios y se habían informado anteriormente.⁴

Fueron diseñados para incluir a mujeres de 45 a 60 años que tenían un riesgo relativo de cáncer de mama que era al menos dos veces mayor que en la población general, aquellas de 60 a 70 años que tenían un riesgo de al menos 1 · 5 veces mayor, y aquellos de 40 a 44 años que tenían un riesgo que era al menos cuatro veces mayor. Los criterios de exclusión fueron ser premenopáusicas, cáncer de mama previo, incluido el carcinoma ductal in situ diagnosticado más de 6 meses antes del ingreso al ensayo, uso actual o anterior de tamoxifeno, raloxifeno u otro SERM durante más de 6 meses, o participación en IBIS-I, a menos que la terapia haya sido antes del estudio por lo menos menos 5 años, intención de continuar usando terapia de reemplazo hormonal basada en estrógenos, o mastectomía profiláctica previa o planificada.

El ensayo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación multicéntrico del Noroeste del Reino Unido y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (revisión de 1996), bajo los principios de buenas prácticas clínicas. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para unirse al estudio, proporcionar muestras de sangre de referencia y de seguimiento, y que se examinaran sus registros de salud pasados y futuros, incluido el acceso a mamografías y material patológico.

Aleatorización y enmascaramiento

Las mujeres elegibles que dieron su consentimiento fueron asignadas al azar (1: 1) a anastrozol (1 mg por día, oral) o al placebo correspondiente diariamente durante 5 años. La asignación al azar se estratificó por país. Todos los participantes y el personal médico estaban cegados a la asignación del tratamiento, que solo estaba en manos del estadístico central del estudio. El desenmascaramiento solo se permitió si el participante desarrolló cáncer de mama, cuando un médico consideró que existían razones médicas o de seguridad válidas, o el participante solicitó el desenmascaramiento. La asignación al tratamiento aún permanece en gran parte ciega para los investigadores y las mujeres participantes que no han desarrollado cáncer de mama o cualquier otro cáncer (81 · 3% de anastrozol *frente a* 76 · 7% de placebo, $p = 0,0053$). Se planeó realizar un análisis adicional alrededor de 5 años después del último informe.⁴ y este análisis se proporciona 6 años después de ese informe. La decisión de analizar los datos se tomó sin mirar los resultados de antemano.

Procedimientos

Una vez finalizado el tratamiento, se realizó un seguimiento anual de las mujeres para recopilar datos sobre la incidencia del cáncer de mama, la muerte, otros cánceres y los principales eventos adversos (eventos cardiovasculares, fracturas). En el Reino Unido, estos eventos también se recopilaron a través de los registros de cáncer y los Servicios Nacionales de Salud (NHS Digital). En los centros fuera del Reino Unido, se utilizaron cuestionarios anuales o visitas clínicas anuales para recopilar estos datos.

Resultados

El resultado primario fue el desarrollo de cáncer de mama confirmado histológicamente, ya sea invasivo o no invasivo (carcinoma ductal in situ). Los resultados secundarios fueron cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, mortalidad por cáncer de mama, otros cánceres, enfermedades cardiovasculares, fracturas y mortalidad por todas las causas. Los análisis exploratorios informaron los efectos del tratamiento por tipo de cáncer de mama más detallado, características basales específicas de la paciente (edad, índice de masa corporal [IMC], uso previo de terapia de reemplazo hormonal y carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia atípica previa) y otros cánceres importantes por sitio.

Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron por intención de tratar, incluidos todos los pacientes asignados al azar. Los análisis de los criterios de valoración de la eficacia se basaron en los cocientes de riesgos instantáneos (HR) utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox,^{8, 9} con los correspondientes IC del 95%, y las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier.¹⁰

Solo los efectos adversos importantes (otros cánceres, eventos cardiovasculares, fracturas y muertes) se recopilaron de forma rutinaria después de 5 años en todos los pacientes. Los efectos secundarios y los resultados secundarios se compararon entre los grupos de tratamiento mediante los odds ratios (OR) y las pruebas de significación exacta de Fisher. Todos los valores de p fueron bilaterales. Todos los análisis se realizaron utilizando STATA versión 15.1. Este ensayo está registrado como ensayo controlado aleatorio estándar internacional, número ISRCTN31488319.

Papel de la fuente de datos

El financiador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe. El autor correspondiente tuvo acceso completo a todos los datos del estudio y tuvo la responsabilidad final de la decisión de enviarlo para su publicación.

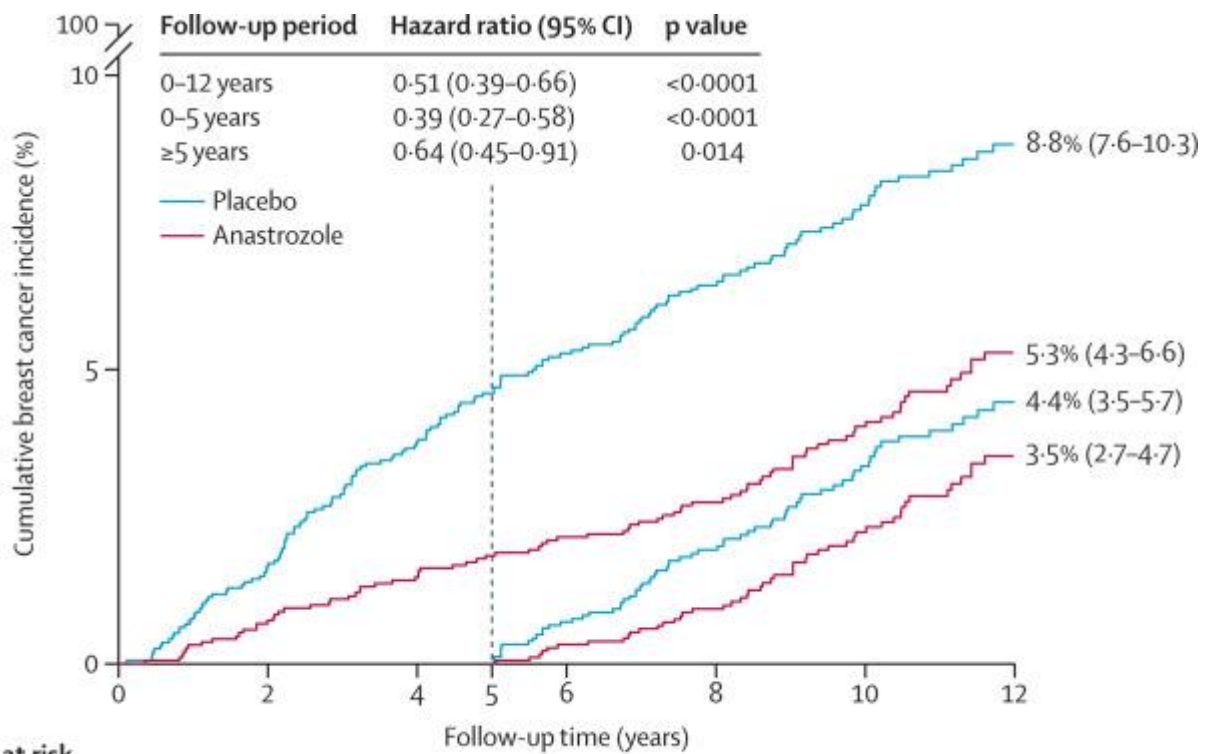
Resultados

Todas las mujeres asignadas al azar al tratamiento (N = 3864, 1920 anastrozol y 1944 placebo) se incluyeron en este análisis. 3704 (95,9%) todavía estaban en riesgo de desarrollar cáncer de mama después del período de tratamiento de 5 años (1866 anastrozol, 1838 placebo) y el seguimiento está en curso ([apéndice p 3](#)). La mediana de seguimiento para este análisis fue de 131 meses (IQR 106-156), y se han acumulado 41 295 mujeres-años de seguimiento (anastrozol 20 803, placebo 20 491), de las cuales 22 367 mujeres-años se acumularon después 5 años de seguimiento (anastrozol 11 339, placebo 11 028). La media de edad en el momento del ingreso al estudio fue 59 · 4 años (IQR 55 · 0-63 · 4), 1893 mujeres (47 · 0%) habían usado terapia de reemplazo hormonal antes de ingresar al ensayo y 2631 (68 · 1%) tenían un IMC de más de ²⁵ kg / m². Otros datos demográficos de referencia se muestran en el [apéndice \(p 1\)](#) .

Se han notificado 250 cánceres de mama (85 de anastrozol [4,4%] *frente a* 165 de placebo [8,5%]; [tabla 1](#)), con una reducción muy significativa del 49% para todos los cánceres de mama con anastrozol (HR 0 · 51, 95% CI 0 · 39–0 · 66, p <0 · 0001). La reducción en la incidencia en los primeros 5 años de seguimiento fue del 61% (0 · 39, 0 · 27–0 · 58, p <0 · 0001), y una reducción menor pero aún significativa del 37% (0 · 64, 0 · 45-0 · 91, p = 0 · 014) se observó en años posteriores, que fue aún mayor que el observado para el tamoxifeno en ensayos anteriores. Los efectos en los dos períodos no fueron significativamente diferentes (p = 0 · 087) y una prueba de Hosmer-Lemeshow para riesgos no proporcionales no fue significativa (p = 0 · 073). Después de 12 años de seguimiento, el riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama fue del 8,8% (IQR 7 · 6-10 · 3) en el grupo de placebo en comparación con el 5,3% (4 · 3-6 · 6) en el grupo anastrozol ([figura 1](#)), y el número necesario a tratar durante 5 años para prevenir un cáncer de mama fue 29.

Tabla 1 Número de eventos de cáncer de mama y cocientes de riesgo

<https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl1&pii=S0140-6736%2819%2932955-1>



Number at risk	0	2	4	5	6	8	10	12
Placebo	1944	1907	1857	1838	1818	1561	1172	681
Anastrozole	1920	1898	1874	1866	1856	1611	1221	698

Figura 1 Incidencia acumulada de todos los cánceres de mama por asignación de tratamiento y período de seguimiento

En general, 203 (81.2%) de los cánceres de mama fueron invasivos, y 151 (74.4%) de estos fueron reportados como receptores de estrógeno positivos. Se observó una reducción del 54% en la incidencia con anastrozol para los cánceres con receptores de estrógeno positivos (HR 0.46, 95% CI 0.33-0.65, $p < 0.0001$), con una mayor reducción del 61% en los primeros 5 años (0.39, 0.23-0.66, $p < 0.0001$; figura 2), seguido de una reducción del 48% (0.52, 0.33-0.83, $p = 0.0062$). Se observó una pequeña reducción no significativa en la incidencia de cáncer de mama invasivo con receptor de estrógeno negativo en el grupo de anastrozol (0.77, 0.41-1.44, $p = 0.41$; figura 2). También se encontró una reducción significativa en la incidencia de anastrozol para el carcinoma ductal in situ (0.41, 0.22-0.79, $p = 0.0081$), en particular para las lesiones que se sabe que son positivas a los estrógenos (0.22, 0.07-0.65, $p = 0.0062$; figura 2).

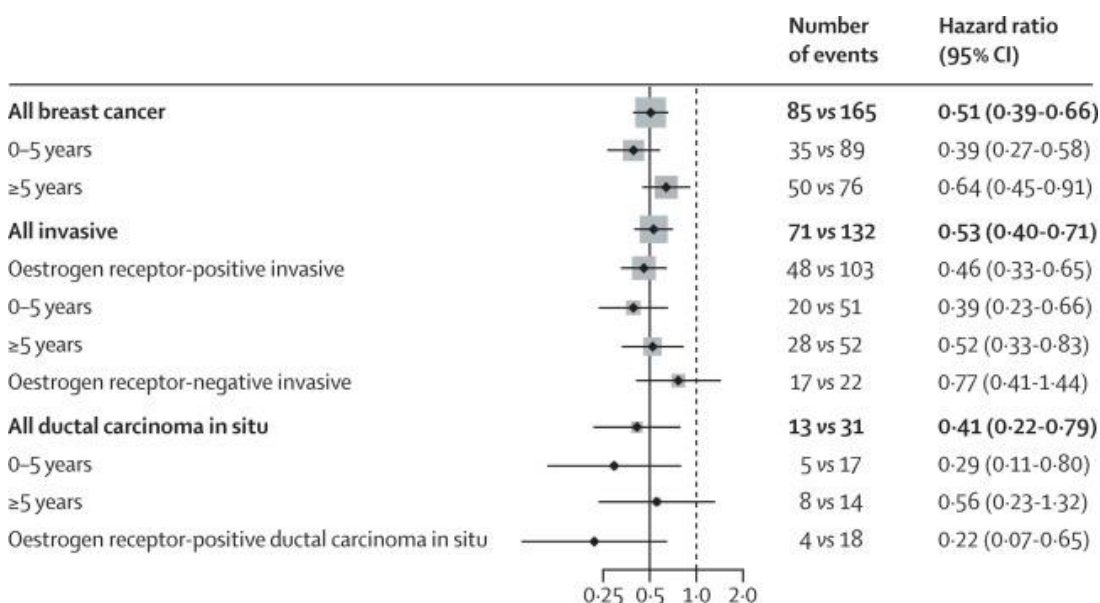


Figura 2 Razones de riesgo para análisis de subgrupos por período de seguimiento

No se observó una clara heterogeneidad o tendencia en las diferencias en el efecto preventivo del anastrozol por otras características tumorales ([apéndice p 2](#)). El anastrozol redujo la incidencia de cánceres invasivos HER2 negativos en un 43% (HR 0 · 57, 95% CI 0 · 41–0 · 78), que fue similar a la de los cánceres invasivos HER2 positivos (0 · 52, 0 · 23–1 · 17; [apéndice p 2](#)).

Los análisis exploratorios de las características basales no mostraron ninguna heterogeneidad significativa por edad, IMC, uso previo de terapia de reemplazo hormonal o carcinoma lobulillar in situ previo o hiperplasia atípica ([apéndice p 2](#)). Las reducciones en la incidencia no difirieron entre los grupos de tratamiento para las mujeres con un IMC de más de 30 kg / m² y que tomaron terapia de reemplazo hormonal antes de ingresar al ensayo.

En general, se produjo una reducción del 28% en la incidencia de cáncer en sitios no mamarios (147 *frente a* 200 casos, OR 0 · 72, IC del 95%: 0 · 57–0 · 91, p = 0,0042; [tabla 2](#)). Los análisis secundarios mostraron que esta reducción se debió en gran parte a una reducción en la incidencia de cáncer de piel no melanoma (43 *frente a* 73 casos, 0 · 59, 0 · 39–0 · 87, p = 0 · 0058), y ningún efecto sobre otros cánceres específicos fueron evidentes ([tabla 2](#)). En particular, no se produjo una reducción en la incidencia de cáncer de endometrio debido a la privación de estrógeno del anastrozol, aunque se cree que el estrógeno es el principal impulsor de este cáncer.¹¹ Además, la reducción temprana observada para los cánceres colorrectales⁴ no se ha ampliado con un seguimiento más prolongado.

Tabla 2 Cánceres distintos del de mama

<https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl2&pii=S0140-6736%2819%2932955-1>

No se observó ningún efecto sobre ningún otro evento adverso importante ([tabla 3](#)). En particular, no hubo exceso de fracturas en general (380 vs 373, OR 1 · 04, 95% CI 0 · 88–1 · 22). Un pequeño aumento no significativo en el número de eventos durante el período de tratamiento activo (198 vs 186, 1 · 09, 0 · 87–1 · 35) fue contrarrestado por una ligera reducción de eventos después de que se completó el tratamiento (182 vs 187, 0 · 98, 0 · 79–1 · 23). Los infartos de miocardio se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento ([tabla 3](#)) y no se observaron diferencias en el número de eventos en los primeros 5 años (ocho *frente a* ocho) o en el seguimiento después del tratamiento (ocho *frente a* seis). El número de trombosis venosas profundas aumentó ligeramente en el grupo de placebo, sin que se observaran diferencias en los dos períodos ([tabla 3](#)). Los casos de embolia pulmonar no fueron significativamente más frecuentes con anastrozol, pero no se observaron diferencias durante el tratamiento en comparación con después del tratamiento ([tabla 3](#)). Los ataques isquémicos transitorios y los accidentes cerebrovasculares no fueron significativamente más frecuentes con anastrozol en comparación con placebo (46 *frente a* 36, p = 0 · 24).

Tabla 3 Principales eventos adversos

<https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl3&pii=S0140-6736%2819%2932955-1>

Otros efectos secundarios de menor gravedad observados en los primeros 5 años durante el tratamiento con anastrozol,⁴ incluyendo artralgia, rigidez articular, sofocos, sudores nocturnos, sequedad vulvovaginal, hipertensión y ojos secos, no se recogieron después del período de tratamiento de 5 años. Sin embargo, incluso dentro del período de tratamiento, fueron más comunes en el primer año de tratamiento, por lo que es poco probable que haya diferencias importantes en el período posterior al tratamiento. Todos los participantes han completado el tratamiento y la adherencia total a los 5 años fue 74 · 6% para anastrozol en comparación con 77

· 0% para placebo (HR 0 · 89, IC 95% 0 · 79–1 · 01, $p = 0 · 081$; [apéndice p 4](#)), lo que indica que los efectos secundarios del anastrozol tuvieron poco efecto sobre la adherencia al tratamiento. 139 (3 · 6%) mujeres murieron durante el estudio (69 anastrozol vs 70 placebo; [tabla 4](#)), sin diferencias entre los dos grupos de tratamiento (HR 0 · 96, 95% CI 0 · 69–1 · 34, $p = 0 · 82$). En general, no se observó ningún efecto del anastrozol sobre la mortalidad específica por cáncer de mama (tres anastrozol *versus* dos placebo), pero las cifras son muy pequeñas. Dado el pequeño número de muertes y la mediana edad al ingreso relativamente joven (59 · 4 años), se necesitará un seguimiento sustancialmente más prolongado para determinar si el anastrozol afecta el cáncer de mama y otras causas de mortalidad. Las muertes por cánceres distintos al de mama no difirieron entre los grupos de tratamiento ($p = 0 · 39$).

Tabla 4 Causas específicas de muerte

<https://www.thelancet.com/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl4&pii=S0140-6736%2819%2932955-1>

Discusión

Este análisis actualizado del ensayo IBIS-II proporciona apoyo adicional para el uso de anastrozol en la prevención del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. La gran reducción del 61% en la incidencia de cáncer de mama en los primeros 5 años se ha mantenido en el seguimiento posterior hasta los 12 años. La reducción significativa del 36% durante el seguimiento posterior al tratamiento no fue significativamente menor que durante el tratamiento, y aún mayor que la observada para el tamoxifeno, que ha producido una reducción aproximadamente constante del 29% durante 20 años.²

El número necesario a tratar para prevenir un cáncer de mama durante los primeros 12 años de seguimiento fue 29, que se compara favorablemente con los 58 necesarios para el tamoxifeno en ese momento.²

Hasta la fecha se han producido muy pocas muertes por cáncer de mama, pero es demasiado pronto para esperar un efecto sobre este resultado, que es una limitación de este análisis. La reducción con anastrozol se observó principalmente en los cánceres con receptores de estrógeno positivos, lo que sugiere que el efecto sobre la mortalidad será menor que el de la incidencia. Los efectos fueron mayores para los tumores con receptores de estrógeno positivos, pero también se observó una reducción inesperada y no significativa del 27% para los cánceres con receptores negativos, que necesitarán más seguimiento para validarlos.

La reducción previamente observada de otros cánceres con anastrozol, en particular el cáncer de piel no melanoma, ha continuado con un seguimiento más prolongado. No se han identificado otros efectos secundarios con un seguimiento más prolongado, y el pequeño 11% de exceso de fracturas durante el período de tratamiento activo no ha continuado después de 5 años de seguimiento. Una limitación de este análisis es que la recopilación de rutina de los efectos secundarios menos graves no se realizó después del período de tratamiento de 5 años.

Todas las mujeres han completado el período de seguimiento activo del ensayo y ahora se les hace un seguimiento de los resultados a largo plazo mediante varios métodos. En el Reino Unido, los datos a largo plazo se recopilan a través de registros nacionales de muertes, cánceres y eventos adversos importantes predefinidos, por lo que estamos seguros de que los datos están completos. Además, todavía recopilamos datos a través de cuestionarios anuales cuando corresponde. Para los centros internacionales, se utilizaron cuestionarios anuales para recopilar información sobre todos los resultados primarios y secundarios. Sin embargo, los datos sobre efectos secundarios menores, como sofocos y eventos musculoesqueléticos, solo se recopilaron durante el período de tratamiento de 5 años.

En conclusión, estos resultados actualizados muestran un efecto continuo a largo plazo de 5 años de tratamiento con anastrozol en la prevención del cáncer de mama en mujeres

posmenopáusicas de alto riesgo. No se identificaron nuevos eventos adversos importantes. En general, nuestros datos refuerzan sustancialmente los hallazgos de nuestro informe inicial después de 5 años de seguimiento.⁴

En el Reino Unido, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención ha recomendado ahora el uso de anastrozol para la prevención del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.¹² y en los EE. UU., el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. también ha apoyado su uso.¹³

Los beneficios del anastrozol, en términos de reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo, se extienden más allá del período de tratamiento de 5 años.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Colaboradores

JC, JFF, MD, SC, REM, SL, BB y AH diseñaron el estudio. JC, JFF, SC, REM, SL, BB, DGE y AH recopilamos datos. IS y JC analizaron los datos y redactaron el informe. Todos los autores interpretaron los datos.

Declaración de intereses

JC informa subvenciones de AstraZeneca, durante la realización del estudio, y honorarios personales y regalías a través de la Universidad Queen Mary de Londres de Myriad Genetics, fuera del trabajo presentado. IS informa los honorarios personales de Myriad Genetics, Nanostring Technologies y Pfizer, fuera del trabajo enviado. MD informa honorarios personales honorarios personales y regalías a través del Institute for Cancer Research para el desarrollo de abiraterona de Radius, AbbVie, G1 Technologies Orion y H3 Biomedicine, honorarios personales de Myriad Genetics y Nanostring Technologies, y subvenciones de Pfizer y Radius, todos fuera el trabajo presentado. SL informa los honorarios personales de AstraZeneca, Celgene y Puma Samsung, las subvenciones y los honorarios personales de Pfizer, Novartis y Roche, y las subvenciones de Cepheid y Amgen, todo ello fuera del trabajo presentado. DGE informa los honorarios personales de AstraZeneca. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia.

Compartir datos

Los datos estarán disponibles de acuerdo con el plan de intercambio de datos de IBIS-II. Las solicitudes de análisis o datos específicos pueden enviarse por correo electrónico a j.cuzick@qmul.ac.uk. Los detalles de [la política de intercambio de datos](#) y el proceso de solicitud se pueden encontrar en el sitio web de la Universidad Queen Mary de Londres.

Expresiones de gratitud

Este estudio fue financiado por Cancer Research UK (C569 / A5032), el National Health and Medical Research Council Australia (GNT300755, GNT569213), la Breast Cancer Research Foundation (EMSR1C3R), el Manchester National Institute for Health Research Biomedical Research Center (IS-BRC). -1215-20007), Sanofi Aventis y AstraZeneca. AstraZeneca proporcionó anastrozol y un placebo equivalente. El patrocinador del estudio fue la Universidad Queen Mary de Londres. La Unidad de Ensayos de Prevención del Cáncer de Cancer Research UK (C8162 / A16893 y C8162 / A25356), bajo la dirección de Peter Sasieni, gestionó los datos y el seguimiento a largo plazo. Un agradecimiento especial a Benoit Aigret y Michelle Sleeth por la gestión del proyecto.

Referencias

- 1 Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. **Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated metaanalysis of individual participant data.** Lancet 2013; 381: 1827–34.
- 2 Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. **Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial.** Lancet 2014; 383: 1041–48.
- 3 Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. **Exemestane for breastcancer prevention in postmenopausal women.** N Engl J Med 2011; 364: 2381–91.
- 4 Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. **Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial.** Lancet Oncol 2015; 16: 67–75.
- 5 Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. **Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial.** Lancet Oncol 2010; 11: 1135–41.
- 6 Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. **Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1–98.** J Clin Oncol 2007; 25: 486–92.
- 7 Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. **Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial.** J Natl Cancer Inst 2007; 99: 283–90.
- 8 Cox D. **Analysis of survival data.** New York: Chapman & Hall, 1984.
- 9 Cox DR. **Regression models and life tables.** J R Stat Soc 1972; 34: 187–220.
- 10 Kaplan EL, Meier P. **Nonparametric estimation from incomplete observations.** J Am Stat Assoc 1958; 53: 457–81.
- 11 Cook LS, Weiss NS, Doherty JA. **Endometrial cancer** In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman C, Schottenfeld D, eds. **Cancer epidemiology and prevention**, 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 2017: 909–24.
- 12 NICE. **Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer.** National Institute for Health and Care Excellence, 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/resources/familialbreast-cancer-classification-care-and-managing-breast-cancer-andrelated-risks-in-people-with-a-family-history-of-breast-cancerpdf-35109691767493> (accessed Nov 29, 2019).
- 13 Nelson HD, Fu R, Zakher B, Pappas M, McDonagh M. **Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force.** JAMA 2019; 322: 868–86

Fuente: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32955-1/fulltext#:~:text=We%20report%20results%20of%20the,for%20tamoxifen%20in%20this%20period.](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32955-1/fulltext#:~:text=We%20report%20results%20of%20the,for%20tamoxifen%20in%20this%20period.)