

Traitement anti androgénique pour le cancer de la prostate localisé

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité d'un traitement anti androgénique versus traitement conservateur en cas de cancer localisé de la prostate chez des hommes âgés d'au moins 66 ans ?
- **Contexte** Pour le traitement optimal du cancer localisé de la prostate, les guides de bonne pratique recommandent la surveillance active¹. De nombreux patients sont orientés vers une castration chirurgicale ou pharmacologique (PADT primary androgen deprivation therapy) afin de diminuer la prolifération des cellules cancéreuses dans le but de retarder un acte local plus invasif. L'efficacité d'un tel traitement n'est pas montrée dans une RCT.

Analyse
J.L. Belche

Référence

Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008;300:173-81.

Population étudiée

- 89 877 patients enregistrés dans une base de données épidémiologiques (Surveillance, Epidemiology and End Results SEER) nord-américaine avec des liens avec les données Medicare (assurance maladie)
- critères d'inclusion : hommes âgés d'au moins 66 ans, avec cancer de prostate Grade T1 ou T2 (= stade localisé)
- critères d'exclusion : décès, prostatectomie ou radiothérapie locale dans les 180 jours après le diagnostic, données incomplètes, castration (hormonale ou chirurgicale) avant le diagnostic
- inclusion : 19 271 hommes, âge médian de 77 ans, 81 mois de suivi médian de survie.

Protocole d'étude

- **étude de cohorte prospective**
- PADT dans 41% des cas (n=7 867) : orchidectomie et agonistes de LHRH dans les 180 jours du diagnostic
- traitement conservateur (surveillance active, sans intervention chirurgicale, radiothérapie ou anti androgénique) pour les autres (n=11 404).

Mesure des résultats

- mortalité totale et spécifique par cancer de prostate (évaluation quantitative et qualitative)
- modèle d'analyse de régression de Cox

- analyse **Instrumental Variable Analysis (IVA)**

- co-variables considérées : âge lors du diagnostic, race, données géographiques, revenus, status marital, stade clinique (T) et grade tumoral, année de diagnostic, co-morbidité.

Résultats

- nombreuses caractéristiques différentes entre les deux groupes de la cohorte, notamment une différenciation du cancer plus importante pour les patients traitement conservateur
- mortalité : voir tableau
- l'analyse en IVA ne montre pas de différence pour la mortalité totale mais un bénéfice en termes de mortalité spécifique en cas de cancer faiblement différencié.

Conclusion des auteurs

Les auteurs n'ont identifié aucun bénéfice en termes de survie de PADT versus traitement conservateur pour la majorité des patients âgés avec un cancer de prostate localisé.

Financement : Département de la Défense des E.-U. qui n'est intervenu à aucun des stades de l'étude et National Cancer Institute (E.-U.) qui est intervenu à plusieurs stades de la recherche.

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré.

Tableau. Incidence (%) et Risque relatif non ajusté et ajusté (IC à 95%) de mortalité par cancer de la prostate ou totale en fonction de la différenciation du cancer, pour un traitement anti androgénique (PADT) versus traitement conservateur (TC).

Critère		Incidence PADT/TC	Risque relatif traitement anti androgénique versus traitement conservateur	
			Non ajusté (IC à 95%)	Ajusté (IC à 95%)
Mortalité liée au cancer de la prostate	tous grades de différenciation	2,6/1,3	2,12 (1,92-2,33)	1,76 (1,59-1,95)
	différenciation modérée	1,7/0,8	2,07 (1,81-2,38)	1,83 (1,58-2,12)
	différenciation faible	4,7/4,1	1,14 (0,99-1,32)	1,12 (0,96-1,29)
Mortalité totale	tous grades de différenciation	11,9/9,5	1,25 (1,21-1,3)	1,17 (1,12-1,21)
	Différenciation modérée	10,4/8,8	1,19 (1,13-1,24)	1,15 (1,10-1,21)
	Différenciation faible	15,3/14,4	1,05 (0,98-1,13)	1,04 (0,97-1,13)

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 58, February 2008.
2. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:435-48.

3. Albertsen PC, Hanley JA, Fine JL. 20 years outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
4. Ockrim JL, Abel PD. Long term androgen deprivation therapy in prostate cancer [Editorial]. *BMJ* 2008; 337:a1361.
5. Martindale: The complete drug reference. Edited by Sean Sweetman.

Considérations sur la méthodologie

Les limites de cette étude sont celles d'une étude d'observation : de nombreux facteurs confondants peuvent ne pas être pris en compte lors du recrutement et du recueil de données et rendre alors hasardeuse l'attribution (ou non) d'un effet. Il faut y ajouter que la cause de décès est déterminée suivant la base de données du projet de surveillance, sans que nous sachions si d'autres sources diagnostiques plus fiables que des certificats de décès ont été consultées.

Les auteurs ont eu recours à une analyse avec l'outil IVA. L'utilisation de l'IVA permet de compenser l'absence de randomisation en utilisant des variables rendant compte de la probabilité de recevoir le traitement, mais qui sont indépendantes du résultat de celui-ci. De ce fait, de nombreuses caractéristiques, connues et inconnues, sont également réparties suivant cette analyse, alors qu'une analyse en modèle de Cox ne tient compte que des facteurs confondants mesurés. Il est bien entendu que l'IVA n'élimine pas toute possibilité d'interférence par un facteur non mesuré ; la probabilité en est en tout cas grandement diminuée. L'absence de prise en compte du tabagisme, par exemple, nous incite à penser que des facteurs confondants possibles n'ont pas été envisagés. Une analyse IVA est réalisée suivant la localisation géographique et la fréquence des traitements anti androgéniques dans ces différentes régions. Elle montre que les caractéristiques mesurées (âge au diagnostic, stade du cancer, grade) sont bien réparties dans les groupes quand ils sont constitués selon le taux d'utilisation élevé ou faible dans la région. L'effet du traitement ne devant pas changer suivant les régions d'un même pays, la comparaison entre la survie des patients issus d'une région à utilisation plus fréquente du traitement à une autre région à utilisation moins fréquente évalue l'efficacité du traitement. Les critères d'inclusion stricts (exclusion lors de dossier lacunaire) ont permis de diminuer les biais de sélection.

Interprétation des résultats

La différence de résultat obtenu entre la méthode de régression de Cox et l'analyse IVA rend compte des biais attendus par les auteurs, car la décision d'instaurer un traitement est dépendante du choix du patient et des préférences du médecin : ici les tumeurs différenciées à meilleur pronostic sont plus fréquemment soumises à une attitude conservatrice. Les auteurs observent une mortalité par cancer plus élevée pour les patients traités par PADT ; leur hypothèse est une suppression plus grande des cellules bien différenciées par rapport à celle des cellules indifférenciées à plus haut potentiel prolifératif. Les chiffres suggèrent également une augmentation de la mortalité totale sous traitement anti androgénique.

Des patients avec des facteurs de co-morbidité et des situations sociales diverses ont fait partie de la cohorte et sont issus de conditions de traitement identique à la pratique quotidienne, à l'opposé des protocoles rigoureux de RCT.

Les conclusions de cette étude ne peuvent s'appliquer au patient plus jeune.

Autres études

Une synthèse méthodique comparant les différentes options thérapeutiques pour le cancer de la prostate localisé² ne dégageait que 3 RCTs de faible qualité et ne pouvait tirer de conclusions.

Les auteurs de cette étude-ci mentionnent aussi d'autres études, mais qui ciblaient des populations différentes (stade plus avancé du cancer) soit d'autres modalités thérapeutiques (anti androgènes : bicalutamide ou diéthylstilbestrol). Toutefois ces études suggéraient des résultats similaires à ceux observés dans cette étude-ci.

Une étude explorant le risque de progression sur 20 ans de suivi de cancers localisés (Gleason 2-4) ne signale pas d'augmentation de mortalité par cancer de la prostate en cas de surveillance active ou de traitement PADT seul³, une attitude agressive dans ces situations n'étant pas à envisager.

Pour la pratique

La castration expose le patient à de nombreux effets indésirables : bouffées de chaleur, prise de poids, dépression, chute de la libido, mais aussi risque plus élevé d'événements cardiovasculaires (ischémie myocardique, décès cardiaque subit, infarctus du myocarde), même en cas d'utilisation de longue durée d'antagonistes de la LHRH⁴, fracture, intolérance glucidique, moindre qualité de vie⁵.

De plus en plus de patients se voient proposer un traitement anti androgénique dans des situations de cancers localisés. Aux E.-U., cette classe médicamenteuse représente la sixième plus importante dépense pour les médicaments. Il faut encore y ajouter les coûts de prise en charge de la morbidité associée.

Les dernières recommandations¹ sur le cancer de la prostate considèrent cependant que la surveillance active doit être préférée à un traitement radical pour les patients à faible risque, mais

que la décision doit être prise en fonction des désirs du patient, de ses co-morbidités et de son espérance de vie. Pour les modalités de surveillance active, en l'absence de preuves d'une attitude préférable, les auteurs arrivent à un consensus de pratiquer au moins un dosage de PSA par an et renvoient pour le reste aux consensus professionnels établis localement. Cette étude d'observation n'apporte pas d'argument pour modifier ces recommandations.

Conclusion de Minerva

Cette étude d'observation qui évalue le bénéfice d'un traitement anti androgénique versus traitement conservateur chez des hommes âgés d'au moins 66 ans présentant un cancer localisé de la prostate n'apporte pas d'argument en faveur d'une modification des recommandations actuelles : une surveillance active est à préférer.



Les molécules disponibles en Belgique sont la goséréline (Zoladex®), le leuproréline (Lucrin (Tri-)Dépôt®, Dépo-Eligard®), la triptoréline (Décapeptyl®), en injection mensuelle ou trimestrielle (150 à 300 euros pour les 3 mois).