

Anti-androgene behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker

- **Klinische vraag** Wat is de effectiviteit van een anti-androgene behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker bij mannen van minstens 66 jaar in vergelijking met een conservatieve behandeling?
- **Achtergrond** De aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering raden een actieve opvolging aan als eerste-keuzebehandeling van gelokaliseerde prostaatkanker¹. Heel wat patiënten worden echter verwezen voor chirurgische of farmacologische castratie (PADT - primary androgen deprivation therapy). Deze behandeling zou de proliferatie van kankercellen doen dalen en zou zo een invasievere ingreep uitstellen. De effectiviteit van dergelijke behandeling is niet aangetoond in een RCT.

Analyse
J.L. Belche

Referentie
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.

Bestudeerde populatie

- 89 877 patiënten geregistreerd in een Noord-Amerikaanse epidemiologische gegevensbank (Surveillance, Epidemiology and End Results - SEER) met een link naar de gegevens van Medicare (ziekteverzekering)
- inclusiecriteria: mannen van minstens 66 jaar, met prostaatkanker stadium T1 of T2 (=gelokaliseerd stadium)
- exclusiecriteria: overlijden, prostatectomie of lokale radiotherapie binnen 180 dagen na de diagnose; onvolledige gegevens; (hormonale of chirurgische) castratie vóór diagnose
- inclusie: 19 271 mannen, mediane leeftijd 77 jaar, follow-up van overleving gedurende mediaan 81 maanden.

Onderzoeksopzet

- **prospectieve cohortstudie**
- PADT in 41% van de gevallen (n=7 867): orchidectomie en LHRH-antagonisten binnen 180 dagen na diagnose
- conservatieve behandeling (actieve opvolging, zonder chirurgie, radiotherapie of anti-androgene behandeling) voor de anderen (n=11 404).

Uitkomstmeting

- globale mortaliteit en specifieke mortaliteit door prostaatkanker (kwantitatieve en kwalitatieve evaluatie)
- Cox-regressieanalyse
- **Instrumental Variable Analysis (IVA-analyse)**

- co-variabelen: leeftijd op moment van diagnose, ras, geografische gegevens, inkomen, burgerlijke status, klinisch stadium (T) en tumorale differentiatie (Gleason-score), jaar van diagnose, co-morbiditeit.

Resultaten

- talrijke karakteristieken verschillen tussen beide cohorten, in het bijzonder is er een grotere differentiatiegraad van de kanker bij de patiënten in de conservatieve behandelingsgroep
- mortaliteit: *zie tabel*
- IVA-analyse: geen verschil voor globale mortaliteit maar wel voor specifieke mortaliteit in geval van weinig gedifferentieerde kanker.

Besluit van de auteurs

Voor de meeste oudere patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker vonden de auteurs wat betreft de overleving geen enkele winst voor een anti-androgene behandeling vergeleken met een conservatieve behandeling.

Financiering: Departement van Defensie van de V.S. die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen en het National Cancer Institute (V.S.) dat tussenkwam in verschillende stadia van het onderzoek.

Belangenvermenging: geen enkele aangegeven

Tabel. Incidentie (%), niet-gecorrigeerd en gecorrigeerd Relatief Risico (95% BI) voor de mortaliteit door prostaatkanker of voor de globale mortaliteit in functie van de differentiatiegraad van kanker, voor een anti-androgene behandeling (PADT) versus een conservatieve behandeling.

Uitkomstmaat		Incidentie PADT/TC versus cons. behandeling	Relatief Risico	
			niet-gecorrigeerd (95% BI)	gecorrigeerd (95% BI)
Mortaliteit door prostaatkanker	alle differentiatiegraden	2,6/1,3	2,12 (1,92-2,33)	1,76 (1,59-1,95)
	matige differentiatie	1,7/0,8	2,07 (1,81-2,38)	1,83 (1,58-2,12)
	weinig differentiatie	4,7/4,1	1,14 (0,99-1,32)	1,12 (0,96-1,29)
Globale mortaliteit	alle differentiatiegraden	11,9/9,5	1,25 (1,21-1,3)	1,17 (1,12-1,21)
	matige differentiatie	10,4/8,8	1,19 (1,13-1,24)	1,15 (1,10-1,21)
	weinig differentiatie	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.

Methodologische beschouwingen

De beperkingen van deze studie komen overeen met deze van een observationeel onderzoek: heel wat vertekende factoren kunnen tijdens de rekrutering en tijdens de verzameling van gegevens niet in rekening gebracht worden waardoor de toekenning (of niet) van een effect onbetrouwbaar wordt. De bepaling van de doodsoorzaak gebeurde op basis van de epidemiologische gegevensbank SEER. We weten niet of de onderzoekers andere, meer betrouwbare diagnostische bronnen dan overlijdenscertificaten raadpleegden.

De auteurs gebruikten voor hun analyse de IVA-techniek. Dankzij IVA kan men de afwezigheid van randomisatie compenseren. Men gebruikt variabelen die bepalen wat de mogelijkheid is om de behandeling te krijgen, maar die niet afhangen van het resultaat van deze behandeling. Door deze techniek worden heel wat gekende en ongekende karakteristieken gelijkmatig verdeeld. Een Cox-regressieanalyse daarentegen houdt alleen rekening met gemeten vertekende factoren. Het is wel zo dat IVA niet alle mogelijke interferenties met een niet-gemeten factor uitsluit, maar de kans op vertekening is wel veel kleiner. De onderzoekers hielden bijvoorbeeld geen rekening met roken, wat toch doet vermoeden dat ze niet alle mogelijke vertekende factoren in rekening brachten. In deze studie voert men een IVA-analyse uit die rekening houdt met de geografische plaats en met de mate waarin anti-androgene behandelingen in de verschillende regio's worden toegepast. De analyse toont aan dat de gemeten karakteristieken (leeftijd op moment van diagnose, kankerstadium, graad van differentiatie) tussen de groepen correct verdeeld zijn wanneer de groepen worden samengesteld naargelang het meer of minder gebruik van anti-androgene behandelingen in de regio. Wanneer we aannemen dat het effect van een behandeling niet afhangt van de regio van eenzelfde land, evalueert de vergelijking tussen de overleving van patiënten in een regio met meer gebruik en een andere regio met minder gebruik van de behandeling, de effectiviteit van deze behandeling. Door de strikte inclusiecriteria (exclusie van onvolledige dossiers) kon men selectiebias beperken.

Interpretatie van de resultaten

Het verschil in resultaat tussen de Cox-regressie- en de IVA-analyse komt overeen met de door de auteurs verwachte vertekening. De beslissing om een behandeling te starten is immers afhankelijk van de keuze van de patiënt en van de voorkeur van de arts: de gedifferentieerde tumoren met een betere prognose worden hier frequenter conservatief behandeld.

De auteurs stellen een grotere kankergerelateerde mortaliteit vast bij de patiënten behandeld met PADT; ze veronderstellen dat dit komt door meer onderdrukking van goed gedifferentieerde cellen in vergelijking met de ongedifferentieerde cellen die gemakkelijker prolifereren. De cijfers

suggesteren ook een toename van de globale mortaliteit bij anti-androgene behandeling.

Patiënten met co-morbiditeit en vanuit diverse sociale situaties maakten deel uit van deze cohort en kregen hier dezelfde behandelingsmogelijkheden als in de dagelijkse praktijk, dit in tegenstelling met het rigoureuze studie-opzet van een RCT.

De conclusies van deze studie kunnen we niet extrapoleren naar jongere patiënten.

Andere studies

Een systematische review die verschillende behandelingsmogelijkheden voor gelokaliseerde prostaatcarcinoom vergeleek², vond slechts 3 RCT's van onvoldoende kwaliteit en kon geen conclusies trekken.

De auteurs van de hier besproken studie vermelden ook andere studies, maar met verschillende populaties (meer gevorderd stadium van kanker) of met andere behandelingsopties (anti-androgenen: bicalutamide of diethylstilbestrol). De resultaten van deze studies komen evenwel overeen met de resultaten van de hier besproken studie.

In een studie die het risico van progressie van gelokaliseerde kankers (Gleason 2-4) over 20 jaar opvolgt, is de mortaliteit door prostaatcarcinoom niet hoger met actieve opvolging dan met alleen PADT³; een agressieve houding is in deze situaties niet te overwegen.

Voor de praktijk

Castratie veroorzaakt heel wat ongewenste effecten: warmte-opwellingen, gewichtstoename, depressie, libidoverlies, maar ook een toegenomen risico van cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardischemie, plotse cardiale sterfte, myocardinfarct), zelfs bij langdurig gebruik van LHRH-antagonisten⁴, fracturen, glucose-intolerantie, verminderde levenskwaliteit⁵.

Aan patiënten met gelokaliseerde prostaatcarcinoom wordt meer en meer een anti-androgene behandeling voorgesteld. In de V.S. staat deze geneesmiddelenklasse op de zesde plaats van de geneesmiddelenuitgaven. Hieraan moeten we nog de kostprijs voor de behandeling van de geassocieerde morbiditeit toevoegen.

De recentste aanbevelingen over prostaatcarcinoom stellen dat voor patiënten met een laag risico, de actieve opvolging te verkiezen is boven een radicale behandeling¹. Deze beslissing moet echter genomen worden in functie van de wensen van de patiënt, van zijn co-morbiditeit en van zijn levensverwachting. Wat de modaliteiten van een actieve opvolging betreft, komen de auteurs, bij gebrek aan bewijs, tot een consensus voor de praktijk: minstens één PSA-dosage per jaar. Voor de rest verwijzen ze naar de lokaal uitgewerkte professionele consensus. Deze observationele studie brengt geen bijkomende argumenten aan om deze aanbevelingen te wijzigen.

● Besluit Minerva

Uit deze observationele studie bij mannen van minstens 66 jaar met gelokaliseerde prostaatcarcinoom blijkt dat de totale en orgaanspecifieke mortaliteit van een anti-androgene behandeling vergelijkbaar is met deze van een conservatieve behandeling. Er zijn geen nieuwe argumenten die een wijziging van de bestaande aanbevelingen verantwoorden. Een actieve opvolging is te verkiezen.



De beschikbare moleculen in België zijn gosereline, leuprolide, triptoreline, in maandelijkse of trimestriële inspuiting (150 tot 300 euro voor 3 maanden).