

Survie après traitement primaire de privation androgénique chez des hommes ayant un cancer de la prostate localisé

Grace L. Lu-Yao, MPH, PhD

Peter C. Albertsen, MD

Dirk F. Moore, PhD

Weichung Shih, PhD

Yong Lin, PhD

Robert S. DiPaola, MD

Siu-Long Yao, MD

LE CANCER DE LA PROSTATE EST le cancer non cutané le plus commun et la deuxième cause classique de décès par cancer chez les hommes.¹ Pour la majorité des hommes ayant un cancer de la prostate incident (approximativement 85 %), la maladie est diagnostiquée aux stades localisés (T1-T2),² et les options standard de traitement incluent la chirurgie, la radiothérapie, ou la gestion conservatrice (ajournement de traitement jusqu'à ce qu'il soit nécessaire en raison de signes ou symptômes de maladie).

Bien que non standard ou sanctionné par les groupes ou les recommandations majeures, un nombre croissant de cliniciens et de patients se tournent vers un traitement primaire de privation androgénique (PADT), comme alternative à la chirurgie, la radiothérapie, ou la gestion conservatrice, particulièrement chez les hommes âgés.^{3,4} Par exemple, dans une étude en 1999-2000, la PADT était devenue la deuxième approche de traitement, après la chirurgie, ans le cancer de la prostate localisé.³

Les essais cliniques randomisés sont en faveur de l'utilisation d'un traitement

Contexte En dépit d'un manque de données, un nombre croissant de patients reçoit une thérapie primaire de privation androgénique (PADT) comme alternative à la chirurgie, à la radiothérapie, ou à la gestion conservatrice dans le traitement du cancer de la prostate localisé.

Objectif Evaluer l'association entre PADT et survie chez des hommes âgés atteints de cancer de la prostate localisé.

Schéma, environnement et patients Etude de cohorte basée sur une population de 19 271 hommes de 66 ans ou plus ayant une Assurance-maladie Medicare n'ayant pas reçu de traitement local radical pour cancer de la prostate au stade clinique T1-T2. Ces patients ont été diagnostiqués en 1992-2002 dans des zones géographiques prédéfinies des USA, avec un suivi jusqu'au 31 décembre 2006, pour la mortalité toutes causes et jusqu'au 31 décembre 2004, pour la mortalité liée au cancer de la prostate. Une analyse variable instrumentale a été employée pour prendre en compte les biais potentiels liés aux facteurs non mesurés de confusion.

Principaux critères de jugement Survie après cancer de la prostate et survie globale.

Résultats Parmi les patients présentant un cancer de la prostate localisé (âge médian, 77 ans), 7867 (41 %) ont reçu une PADT, et 11 404 ont été traités par gestion conservatrice, sans PADT. Au cours de la période de suivi, il y a eu 1560 décès par cancer de la prostate et 11 045 décès toutes causes. La thérapie primaire de privation androgénique a été associée à une survie au cancer de la prostate de dix ans inférieure (80.1 % contre 82.6 % ; rapport de risque [HR], 1.17 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 1.03-1.33) et à une aucune augmentation de la survie globale à dix ans (30.2 % contre 30.3 % ; HR, 1.00 ; IC 95 %, 0.96-1.05) comparé à une gestion conservatrice. Cependant, dans une analyse pré-spécifiée d'un sous-ensemble, l'utilisation d'une PADT chez les hommes ayant un cancer mal différencié a été associée à une amélioration de la survie spécifique au cancer de la prostate (59.8 % contre 54.3 % ; HR, 0.84 ; IC 95 %, 0.70-1.00 ; P=0.049) mais pas à la survie globale (17.3 % contre 15.3 % ; HR, 0.92 ; IC 95 %, 0.84-1.01).

Conclusion La thérapie primaire de privation androgénique n'est pas associée à une amélioration de la survie chez la majorité des hommes âgés atteints de cancer de prostate localisé en comparaison d'une gestion conservatrice.

JAMA. 2008;300(2):173-181

précoce de privation des androgènes (ADT) comme ajout à la chirurgie ou la radiothérapie chez les patients ayant

un risque élevé de cancer.⁵⁻¹⁰ Dans un essai,⁵⁻⁸ une ADT précoce avait réduit la mortalité d'environ 50 % utilisée avec

Affiliations des auteurs : Department of Environmental and Occupational Medicine, Robert Wood Johnson Medical School (Dr Lu-Yao), et Department of Biostatistics, The School of Public Health (Drs Moore, Shih, et Lin), University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Piscataway ; Department of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick (Drs Lu-Yao, DiPaola, et Yao) ; Cancer Institute of New

Jersey, New Brunswick (Drs Lu-Yao, Moore, Shih, Lin, Di Paola, et Yao) ; Department of Surgery (Urology), University of Connecticut, Farmington (Dr Albertsen) ; Dean and Betty Gallo Prostate Cancer Center, New Brunswick, New Jersey (Drs Lu-Yao et Di Paola).

Correspondance : Siu-Long Yao, MD, Cancer Institute of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, 195 Little Albany St, Room 5544, New Brunswick, NJ 08901 (syao@aya.yale.edu).

Voir aussi page du patient.

une radiothérapie chez des maladies à haut risque (T1-T2 ou T3-T4 mal différencié); alors que, dans un autre essai,⁹ la mortalité avait diminué approximativement de 60 % chez les patients ayant une atteinte lymphatique identifiée à la chirurgie. En conséquence, de nombreux chercheurs ont conclu que l'utilisation à court terme de l'ADT était appropriée chez les patients présentant une maladie à haut risque ou à risque intermédiaire en conjonction avec un traitement local, mais les études qui évaluent l'utilisation de l'ADT seule, en tant que traitement primaire, ou dans des contextes à faible risque sont rares.

L'importance de déterminer une application appropriée de l'ADT s'est récemment accrue, car un nombre croissant de publications démontre maintenant que l'utilisation d'une ADT chronique est associée à approximativement des augmentations de 10 % à 50 % des risques de fracture, de diabète, de maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde, et de mort subite cardiaque, en plus des effets indésirables sur les graisses, le cholestérol, et la qualité de vie.¹¹⁻¹⁶ Dans l'étude Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS),¹⁷ le risque de gynécomastie et de bouffées de chaleur avait augmenté de 500 % et une augmentation de 267 % de l'impuissance était observée après un an de traitement. En outre, l'ADT médical est coûteuse. Les coûts associés à l'utilisation de l'ADT aux Etats-Unis ont atteint 1,2 milliard de dollars en 2003¹⁸ et l'ADT représente la plus élevée de la partie B du régime Medicare.

Un essai clinique randomisé procurerait les données requises pour déterminer l'utilité d'une PADT par rapport à une gestion conservatrice dans les atteintes localisées. Cependant, en raison de la nature relativement indolente de la plupart des cas de cancer de la prostate localisé, un tel essai prendrait plus d'une décennie à accomplir et, compte tenu des pratiques en matière de traitement actuel et des ressources, ne serait probablement pas faisable. Des études d'observation sont souvent employées pour fournir

des informations dans ces circonstances, bien qu'elles puissent être sujettes plus à de biais.

Des techniques d'analyse des variables instrumentales (IVA) ont été appliquées avec succès aux études d'observation^{19,20} pour aider à réduire au minimum plusieurs de ces biais pour que les résultats des essais cliniques randomisés puissent souvent être imités avec les données des études d'observation.²¹ L'analyse des variables instrumentales est méthode pour capturer la composante aléatoire du choix de traitement du patient et permet d'équilibrer les groupes de traitement pour les facteurs de confusion mesurés et non mesurés. Nous avons utilisé cette approche pour évaluer l'association entre PADT, survie spécifique à la maladie et survie globale chez des hommes atteints de cancer de la prostate aux stades T1-T2.

MÉTHODES

Source des données

Les données ont été obtenues de la base de données du Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) et des dossiers du régime Medicare. Les régions de SEER comprenaient approximativement 14 % de la population des USA avant 2001 et 26 % ensuite. La base de données Medicare couvre approximativement 97 % des personnes aux USA de 65 ans ou plus, et le lien à la base de données SEER a été complet pour approximativement 93 % des patients.²² L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'université de médecine et dentaire du New Jersey, comme le programme SEER, et le centre des services Medicare et Medicaid. Un consentement éclairé a été écarté par le comité d'éthique car les données ne contenaient pas d'identification personnelle.

Participants à l'étude

La cohorte d'étude se composait de 89877 hommes âgés de 66 ans ou plus

résidants de SEER et diagnostiqués pour cancer au stade T1-T2 en 1992-2002. Les hommes décédés moins de 180 jours après le diagnostic ont été exclus (n=1761) (l'inclusion des patients décédant dans les 180 jours n'a pas changé de manière significative les résultats). Les patients recevant un traitement local radical (par exemple, prostatectomie ou radiothérapie) moins de 180 jours suivant le diagnostic ont été également exclus (n=31 485). Pour s'assurer que la base de données documentait exactement l'évolution clinique du patient, les patients sans la partie A (Hospitalisation) du régime Medicare et la partie B (médecin et soins ambulatoires) dans leur couverture d'assurance primaire de santé au cours de la période d'étude ont été exclus (n=33 987). Les patients ayant des données manquantes (n=2995), une catégorie inconnue de cancer (n=255), ou l'initiation d'une ADT avant le diagnostic de cancer (n=123) ont été également exclus. Par conséquent, une cohorte totale de 19 271 hommes a été incluse dans notre analyse.

Traitement primaire de privation androgénique

Les patients subissant une PADT ont reçu cette thérapie en tant que traitement primaire du cancer (aucune chirurgie ou radiothérapie) au cours des 180 premiers jours suivant le diagnostic. Les patients du groupe de gestion conservatrice étaient ceux n'ayant pas reçu de chirurgie, de radiothérapie, ou de PADT durant cette période. Une étude précédente a démontré que les patients commençaient généralement le traitement primaire dans les 6 mois suivant le diagnostic.²³ En utilisant un algorithme précédemment décrit,¹¹ les demandes de remboursement du médecin du régime Medicare, du malade hospitalisé et du patient externe ont été employées pour identifier les orchidectomies (Codes habituels du système de codage de santé 54520, 54521, 54522, 54530, ou 54535, ou la *classification internationale des maladies, neuvième révision* code 624) et l'utilisation

d'agonistes de la LHRH (Codes habituels du système de codage de santé, code J1950, J9202, J9217, J9218, ou J9219). Les agonistes de la LHRH et les orchidectomies ont été combinés car des études précédentes avaient montré que ces traitements étaient essentiellement équivalents.²⁴

Critères de jugement et covariables

La survie au cancer et la survie globale était disponible au 31 décembre 2006, et au 31 décembre 2004, respectivement. La cause sous-jacente du décès était déterminée à partir des données des dossiers de SEER. Les études ont montré que la cause de décès dans les données SEER confirmait les informations disponibles dans les dossiers médicaux dans 87 % à 88 % des cas.^{25, 26}

Les covariables du modèle de régression des risques proportionnels de Cox incluaient l'âge au moment du diagnostic, la race (déterminée par les patients et inclus comme variable car la race peut être associée aux résultats dans le cancer de la prostate), revenu par code postal, la région SEER, la zone urbaine, l'état civil, le stade du cancer, les scores de comorbidité de Charlson, et l'année de diagnostic. Le score de Charlson, un facteur prédictif puissant de la longévité chez les hommes atteints de cancer de la prostate localisé 27-29 dérivait des demandes de remboursement auprès du régime d'assurance maladie l'année avant le diagnostic de cancer de la prostate en employant un algorithme validé.^{30,31} Pour le stade du cancer, des scores de Gleason de 2 à 4, de 5 à 7, et de 8 à 10 correspondaient à des maladies bien différenciées, modérément différenciée, et mal différenciée, respectivement. Nous avons employé les données cliniques d'extension fournies par SEER pour déterminer le stade du cancer (T1, T2).

Analyse variable instrumentale

Une zone de service sanitaire (HSA) est définie par 1 comté ou plus relativement d'un seul tenant pour la fourniture des soins hospitalier courants.³² Une variable instrumentale

a été construite en calculant d'abord le pourcentage de patients ayant reçu une PADT dans chaque HSA. Puisqu'un certain nombre HSA avait un nombre restreint de cas de cancer de la prostate, chacun HSA avec moins de 50 cas a été combiné avec le plus proche (en termes de distance entre les centres géographiques) ayant 50 cas ou plus. Le seuil de 50 cas ou plus a été choisi car des seuils inférieurs étaient associés avec plus de déséquilibre des caractéristiques des patients dans les zones d'utilisation hautes et faibles de la PADT. L'algorithme a produit 66 zones d'utilisation. Une zone d'utilisation haute et les zones d'utilisation faible ont correspondu aux tertiles du haut et du bas d'utilisation de la PADT et ont été employées comme variable instrumentale (binaire) pour la randomisation du traitement (binaire).

Des études précédentes ont démontré que l'utilisation de la PADT est hautement influencée par des facteurs non médicaux,³³ les caractéristiques de la tumeur n'expliquant que 9,7 % de la variance totale d'utilisation.³⁴ Nos données ont confirmé que l'utilisation de la PADT variait considérablement selon les HSA, une condition principale de la variable instrumentale. La variable instrumentale doit être associée avec les résultats principalement par sa corrélation avec l'état de traitement et pas à un autre effet indépendant. Nous avons vérifié cette hypothèse en comparant les caractéristiques à la ligne de base, dont l'âge au moment du diagnostic, le stade de cancer, et la catégorie au moment du diagnostic, et trouvé ces facteurs comparables entre les zones à faible PADT et celles à fortes PADT.

Analyses statistiques

Des méthodes d'analyse variables instrumentales basées sur le modèle causal de Rubin²¹ ont été employées pour expliquer (par exemple, antigène prostatique spécifique, antécédents familiaux, régime, poids) les facteurs de confusion mesurés et non mesurés. Les covariables dans le modèle d'IVA inclut l'âge, la race, le statut de comor-

bidité, le stade du cancer, la catégorie de cancer, le revenu, le domicile urbain, l'état civil, et l'année du diagnostic. Tous les résultats d'IVA ont été dérivés des mêmes modèles. Nous avons évalué toutes les hypothèses énumérées ci-dessus pour assurer la validité de notre IVA. Les résultats traditionnels du modèle de régression des risques proportionnels de Cox ont également été rapportés pour la comparaison avec les résultats de l'IVA. Les analyses ont été conduites en employant la version 9,1 de SAS (SAS Institute Inc, Cary, Caroline du Nord) et la version 2.7.0 (R Foundation for Statistical Analysis, Vienne, Autriche). La catégorie de cancer était une covariable mesurée prédéfinie. Nous avons calculé l'utilisation de la PADT pour chaque catégorie de cancer pour ne pas supposer que les modèles d'utilisation de la PADT étaient les mêmes pour toutes les catégories de cancer dans la même zone. Les résultats pour les cancers bien différenciés (score 2-4 de Gleason) ne sont pas rapportés séparément car les résultats étaient en raison de la taille limitée de l'échantillon.

Les patients différant pour la probabilité de recevoir une PADT sont comparés et l'effet du traitement sur la population marginale est estimée. L'effet marginal (effet moyen local du traitement)²¹ de la PADT a été calculé sous la forme de

$$\text{Estimation variable instrumentale } = \Delta = \frac{\text{Résultat ajusté}_{\text{Haut}} - \text{Résultat ajusté}_{\text{bas}}}{\text{P.R. (PADT} | \text{Haut})} - \text{P.R. (PADT} | \text{bas})}$$

Où Haut = une zone géographique dans le tertile élevé d'utilisation de la PADT, bas = zone géographique dans le tertile inférieur d'utilisation de la PADT, P.R. (PADT | haut/bas) = probabilité estimée d'utilisation de la PADT chez les hommes qui avait un cancer localisé de la prostate sans chirurgie ou radiothérapie comme traitement primaire du cancer dans la région d'utilisation haute-basse, et Résultat ajusté_{Haut} - Résultat ajusté_{bas} = probabilité estimée de survie à un moment particulier (par exemple, survie à 5 ou

à 10 ans) chez les hommes ayant un le cancer localisé de la prostate et n'ayant pas eu de chirurgie ou de radiothérapie comme traitement primaire du cancer dans la région d'utilisation haute-basse.

Pour calculer les courbes de survie ajustées sur la population, nous avons substitué les moyennes de population (pour les covariables continues) dans le modèle de régression de risques proportionnels de Cox à chaque combi-

raison des covariables catégorielles pour dériver une fonction ajustée du risque. Puis, une moyenne pondérée de ces fonctions ajustées de risque a été calculée avec des poids proportionnels aux nombres de patients dans chaque classe. En outre, la courbe de survie ajustée sur la population a été calculée à partir des estimations pondérées du risque.³⁵ La survie globale à 5 ans et à 10 ans et la survie au cancer spécifique chez les hommes à risque moyen ont été dérivées de ces courbes ajustées. Les intervalles de confiance (IC) ont été obtenus en calculant ces courbes ajustées de survie pour chacun de 10 000 échantillons à partir des données originales. Les valeurs de P et les IC 95 % ont été dérivés de ces estimations. Les tests étaient bilatéraux, avec $\alpha = 0.05$. Les analyses étaient répétées pour les différentes tranches d'âge mais les résultats ont été semblables à dans les tranches d'âge et l'interaction entre l'âge et l'utilisation de la PADT n'a pas été significative; toutes les tranches d'âge ont donc été combinées.

Les calculs de la puissance pour déterminer la différence dans la survie entre les HSA à forte utilisation et les HSA à faible utilisation ont été effectués en employant des simulations. Globalement, l'étude a eu une puissance de 80 % pour détecter une différence de 7 % de la

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte de l'étude^a

Caractéristiques	PADT (n = 7867)	Gestion conservatrice (n = 11 404)
Age, médiane (IQR), années	79 (74-83)	77 (72-81)
Race noire	758 (9.6)	1307 (11.5)
Marié au moment du diagnostic	4911 (62.4)	7302 (64.0)
Résidence urbaine	6299 (80.1)	9411 (82.5)
Revenu médian (IQR), US \$	42 890 (33 861-57468)	44 022 (34 214-57983)
Régions SEER		
Nord Est	840 (10.7)	964 (8.5)
Central Nord	1984 (25.2)	3134 (27.5)
Ouest	4816 (61.2)	6903 (60.5)
Sud	227 (2.9)	403 (3.5)
Stade du cancer		
Bien différencié	64 (0.8)	244 (2.1)
Modérément différencié	5115 (65.0)	9545 (83.7)
Pauvrement différencié	2688 (34.2)	1615 (14.2)
Stade clinique au moment du diagnostic		
T1	3915 (49.8)	7325 (64.2)
T2	3952 (50.2)	4079 (35.8)
Statut des comorbidités		
Score de Charlson 0-1	7446 (94.7)	10 664 (93.5)
Score de Charlson ≥2	421 (5.3)	740 (6.5)
Année de diagnostic du cancer		
1992-1997	2876 (36.6)	5348 (46.9)
1998-2002	4991 (63.4)	6056 (53.1)

Abréviations : Différence interquartile, gamme interquartile; PADT, thérapie primaire de privation d'androgène; SEER, surveillance, épidémiologie, et résultats finaux.

^aLes données sont présentées sous la forme de nombres (%) sauf indication contraire. La race était déterminée par les patients. Pour la catégorie de cancer, un score de Gleason de 2 à 4, 5 à 7, et 8 à 10 a correspondu à une maladie bien différenciée, modérément différenciée, et mal différenciée, respectivement. L'information clinique d'extension fournie par la SEER a été employée pour déterminer le stade du cancer (T1, T2). Les scores de Charlson ont été dérivés des demandes de remboursement d'Assurance-maladie pendant l'année avant le diagnostic de cancer de la prostate en employant un algorithme validé.^{30,31}

Tableau 2. Caractéristiques des hommes ayant un cancer localisé de la prostate dans les zones de services sanitaires à forte utilisation et basse utilisation de la PADT

Caractéristiques	Modérément différencié		Pauvrement différencié		Tous les cancers localisés	
	Fort (n = 4278)	Faible (n = 5898)	Fort (n = 1433)	Faible (n = 1478)	Fort (n = 6302)	Faible (n = 6673)
PADT dans les 180 jours, Nb. (%)	2058 (48.1)	1502 (25.5)	1058 (73.8)	757 (51.2)	3321 (52.5)	2041 (30.6)
PADT dans les 18 mo, Nb. (%)	2067 (48.3)	1652 (28.0)	1081 (75.6)	815 (55.1)	3396 (53.9)	2247 (33.7)
Duration de la PADT, Moyenne (DS), mo	21 (30)	16 (29)	34 (34)	26 (33)	24 (31)	19 (31)
Age au diagnostic, median (IQR), ans	78 (73-82)	77 (72-81)	79 (75-83)	79 (74-83)	78 (74-82)	77 (73-81)
Revenu par code postal, médian (IQR), US \$	41 284 (33 816-56 958)	44 939 (34 490-56 912)	42 545 (35 091-59 722)	41 580 (31 166-52 645)	42 408 (34 382-60 669)	44 107 (33 176-56 041)
Score de Charlson, moyenne (DS) ^a	0.22 (0.63)	0.22 (0.64)	0.19 (0.58)	0.22 (0.64)	0.21 (0.61)	0.22 (0.64)
Stade clinique T1, Nb. (%) ^a	2619 (61.2)	3742 (63.5)	698 (48.7)	739 (50.0)	3651 (57.9)	3901 (58.5)

Abréviations : IQR, extrêmes interquartile; PADT, thérapie de privation primaire androgénique.

^aVoir tableau 1 pour les explication du score de Charlson et du stade clinique de la tumeur (T1).

survie globale entre les HSA à forte utilisation et les HSA à faible utilisation de PADT.

RÉSULTATS

Caractéristiques de ligne de base

La cohorte totale s'est composée de 19271 hommes âgés 66 ans ou plus atteints d'un cancer de la prostate localisé diagnostiqué en 1992-2002. Par définition, aucun de ces hommes n'avait reçu de traitement local radical (radiothérapie ou chirurgie) au cours des 180 premiers jours suivant le diagnostic; 41 % ont reçu une PADT. L'âge moyen de la cohorte de l'étude était de 77 ans et le suivi médian pour la survie globale a été de 81 mois. Comme prévu, les patients recevant la PADT et les patients avec une gestion conservatrice ont différé pour beaucoup de caractéristiques, suggérant qu'il pourrait y avoir des

différences des caractéristiques non mesurées ne pouvant être ajustées des méthodes statistiques conventionnelles (TABLEAU 1).

L'utilisation d'une PADT dans les 180 jours variait considérablement dans les HSA (31 %-53 %) (TABLEAU 2). Lorsque nous avons prolongé la fenêtre pour définir la PADT de 180 jours à 18 mois, les profils d'utilisation forte et faibles sont demeurés les mêmes. La durée d'utilisation de la PADT a également été plus longue dans les zones d'utilisation forte.

Résultats sur la survie

Il y a eu 1560 décès par cancer de la prostate et 11 045 morts toutes causes dans la cohorte de l'étude. La survie non ajustée et ajustée spécifique du cancer de la prostate et la survie globale étaient moins bonnes chez les patients traités par PADT lorsque les analyses ont été menées à l'aide

un modèle multivarié traditionnel de Cox (TABLEAU 3). L'approche des modèles de régression des risques proportionnels de Cox, cependant, ne peut pas s'ajuster sur les facteurs de confusion non mesurés et aux biais de sélection (par exemple, des patients à risque élevé peuvent être préférentiellement choisis pour PADT, rapportant ainsi des effets apparemment négatifs dans ce groupe). Quand une IVA a été employée (Tableau 3, TABLEAU 4, TABLEAU 5, et FIGURE), la PADT était encore associée à une augmentation de la mortalité non ajustée et ajustée due au cancer (rapport de risque [HR], 1,17; IC 95 %, 1.03-1.33), mais il n'y a eu aucun effet associé significatif sur la survie globale médiane non ajustée et ajustée (82 mois contre 82 mois; HR, 1,00; IC 95 %, 0.96-1.05). Les résultats étaient semblables lorsque les analyses ont été limitées aux hommes ayant un

Tableau 3. Risque de mortalité selon le stade du cancer et le traitement dans une analyse conventionnelle multivariée de Cox and et une analyse des variables instrumentales

Stade du cancer	PADT		Traitement conservateur		HR non ajustés (IC 95%)	HR ajustés (IC 95%)
	Événements personnes/année	Taux pour 10	Événements personnes/année	Taux pour 10		
Résultats de l'analyse conventionnelle de Cox^a						
Mortalité spécifique par cancer de la prostate						
Tous stades	867/32 744	2.6	693/55 424	1.3	2.12 (1.92-2.33)	1.76 (1.59-1.95) ^b
Modérément différencié	381/22 181	1.7	389/46 992	0.8	2.07 (1.81-2.38)	1.83 (1.58-2.12) ^b
Pauvrement différencié	483/10 196	4.7	284/6848	4.1	1.14 (0.99-1.32)	1.12 (0.96-1.29)
Mortalité globale						
Tous stades	4729/39 767	11.9	6316/66 567	9.5	1.25 (1.21-1.30)	1.17 (1.12-1.21) ^b
Modérément différencié	2832/27 251	10.4	4989/56 938	8.8	1.19 (1.13-1.24)	1.15 (1.10-1.21) ^b
Pauvrement différencié	1849/12 115	15.3	1145/7903	14.4	1.05 (0.98-1.13)	1.04 (0.97-1.13)
Résultats de l'analyse des variables instrumentales^a						
	Utilisation élevée de la PADT		Utilisation fiable de la PADT			
	Événements personnes/année	Taux pour 10	Événements personnes/année	Taux pour 10	HR non ajustés (IC 95%)	HR ajustés (IC 95%)
Mortalité spécifique par cancer de la prostate						
Tous stades	504/25 911	1.9	581/33 578	1.7	1.12 (1.00-1.27)	1.17 (1.03-1.33) ^b
Modérément différencié	245/17 568	1.4	315/29 937	1.1	1.33 (1.12-1.57)	1.43 (1.20-1.70) ^b
Pauvrement différencié	238/5557	4.3	299/5835	5.1	0.84 (0.71-0.99)	0.84 (0.70-1.00) ^b
Mortalité globale						
Tous stades	3360/32 393	10.4	4202/39 075	10.8	0.96 (0.92-1.01)	1.00 (0.96-1.05)
Modérément différencié	2098/22 332	9.4	3425/35 397	9.7	0.97 (0.92-1.03)	1.01 (0.95-1.07)
Pauvrement différencié	976/6601	14.8	1084/6745	16.1	0.92 (0.84-1.00)	0.92 (0.84-1.01)

Abbreviations : IC, intervalle de confiance; HR, rapport de risque; PADT, thérapie de privation primaire androgénique.

^aLes covariables ont inclus l'âge, la race, le statut de comorbidité, le stade du cancer, la catégorie de cancer, les quartiles de revenu, la résidence urbaine, la région SEER (surveillance, épidémiologie, et résultats finaux), l'état civil, et l'année du diagnostic. La région SEER n'a pas été incluse dans l'analyse des variables instrumentales.

^bP<0.05.

score de comorbidités de 0 ou sans autre cancer, suggérant que les résultats étaient indépendants des comorbidités.

Dans les analyses pré-planifiées par catégorie de cancer, la PADT était associée à aucun effet ou à un effet indésirable sur la survie au cancer

de la prostate et à la survie globale pour les cancers mal différenciés ou modérément différenciés, respectivement, dans les analyses des modèles non ajustés et ajustés de régression des risques proportionnels de Cox. Le bilan par IVA, cependant, a montré une amélioration limitée de la survie spécifique médiane non ajustée et ajustée de cancer de la prostate chez les patients présentant un cancer mal différencié (Tableau 3 et figure), bien que l'effet associé sur la survie globale médiane n'ait pas été significatif (57 mois; IC 95 %, 56-61 mois contre 54 mois; IC 95 %, 53-57 mois, respectivement). On a observé des profils semblables pour la survie globale à 5 et 10 ans et pour la survie spécifique au cancer (Tableau 4). L'effet marginal de la PADT sur la survie au cancer de la prostate a été de 15,1 % (IC 95 %, 0 %-30.5 %) à 5 ans et de 24,5 % (IC 95 %, 0.1 %-49.6 %) à 10 ans chez les hommes ayant un cancer mal différencié (Tableau 5). On n'a pas observé de profil semblable, cependant, chez les hommes ayant un cancer modérément différencié (Tableau 5).

Tableau 4. Pourcentage ajusté de survie globale et spécifique au cancer dans les zones à forte utilisation et à faible utilisation^a

Catégorie de cancer	Forte utilisation de la PADT		Faible utilisation de la PADT		Différence fort vs faible (IC 95 %)
	Décès personnes-année	Survie ajustée, %	Décès personnes-année	Survie ajustée, %	
Survie spécifique du cancer					
5-ans toutes les catégories	378/21 757	91.6	408/25 386	92.7	-1.1 (-2.1 à -0.1)
5 ans modérément différencié	180/14 759	93.8	196/22 689	95.7	-1.9 (-2.8 à -0.9)
5-ans mal différencié	190/4782	79.2	248/4863	75.8	3.4 (0.01 à 11.1)
10 ans toutes les catégories	500/25 709	80.1	570/33 022	82.6	-2.5 (-4.7 à -0.3)
10 ans modérément différencié	242/17 430	83.1	308/29 456	88.0	-4.9 (-7.4 à -2.4)
10 ans mal différencié	237/5529	59.8	298/5783	54.3	5.5 (0.01 à 11.1)
Survie globale					
5 ans toutes les catégories	2349/25 444	62.0	2632/26 987	62.1	-0.1 (-1.5 à 1.3)
5 ans modérément différencié	1456/17 558	65.5	2085/24 459	65.9	-0.3 (-1.9 à 1.3)
5ans mal différencié	717/5376	47.3	823/5281	44.9	2.4 (-0.7 à 5.6)
10 ans toutes les catégories	3238/31 770	30.2	3949/37 499	30.3	-0.1 (-1.8 à 1.6)
10 ans modérément différencié	2012/21 914	33.9	3211/33 971	34.4	-0.4 (-2.5 à 1.7)
10 ans mal différencié	953/6518	17.3	1054/6598	15.3	2.0 (-0.6 à 4.6)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; PADT, traitement primaire de privation androgénique.

^aLes covariables incluaient l'âge, la race, le statut de comorbidité, le stade du cancer, la catégorie de cancer, les quartiles de revenu, le domicile urbain, l'état civil, et l'année de diagnostic. Les IC 95 % sont amorcés. Puisque la date du dernier suivi a différé pour la survie globale (31 décembre 2006) et spécifique du cancer (31 décembre 2004), le nombre de personnes-année de suivi diffère pour chaque point final.

Durée de traitement et survie

La plupart des patients ont reçu une PADT pendant des périodes prolongées. Parmi les utilisateurs de PADT, seulement 1,1 % n'ont reçu qu'un mois de traitement ; 75 % ont

Tableau 5. Effet marginal de la PADT sur la survie spécifique du cancer et globale générale dans les zones à forte utilisation et à faible utilisation^a

Stade du cancer	Survie à 5 ans			Survie à 10 ans		
	Différence de risque, %	Différence dans utilisation de la PADT, %	Effet marginal, (IC 95 %)	Différence de risque, %	Différence dans utilisation de la PADT, %	Effet marginal, (IC 95 %)
Survie spécifique au cancer prostate						
Tous localisés	-1.1	21.9	-5.0 (-9.4 to -0.6)	-2.5	21.9	-11.2 (-21.2 to -1.3)
Modérément différencié	-1.9	22.6	-8.3 (-12.5 to -4.1)	-4.9	22.6	-21.7 (-32.8 to -10.8)
Pauvrement différencié	3.4	22.6	15.1 (0 to 30.5)	5.5	22.6	24.5 (0.1 to 49.6)
Survie globale						
Tous localisés	-0.1	21.9	-0.4 (-6.7 to 6.0)	-0.1	21.9	-0.5 (-8.1 to 7.3)
Modérément différencié	-0.3	22.6	-1.5 (-8.5 to 5.6)	-0.4	22.6	-2.0 (-11.2 to 7.4)
Pauvrement différencié	2.4	22.6	10.7 (-3.1 to 24.8)	2.0	22.6	8.8 (-2.5 to 20.4)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; PADT, traitement primaire de privation androgénique.

^aLes analyses ont employé des IC à 95 % amorcés. L'effet marginal est la différence de risque (obtenue à partir du tableau 4) divisé par la différence d'utilisation de la PADT (obtenue à partir du tableau 2).

reçu une PADT pendant au moins 18 mois et 50 % une PADT pendant plus de 30 mois. Les plus longues durées d'utilisation de PADT ont été associées à une survie globale et spécifique du cancer inférieure chez les 5826 utilisateurs de la PADT ayant survécu au moins 3 ans (TABLEAU 6). On a observé des profils semblables pour toutes les

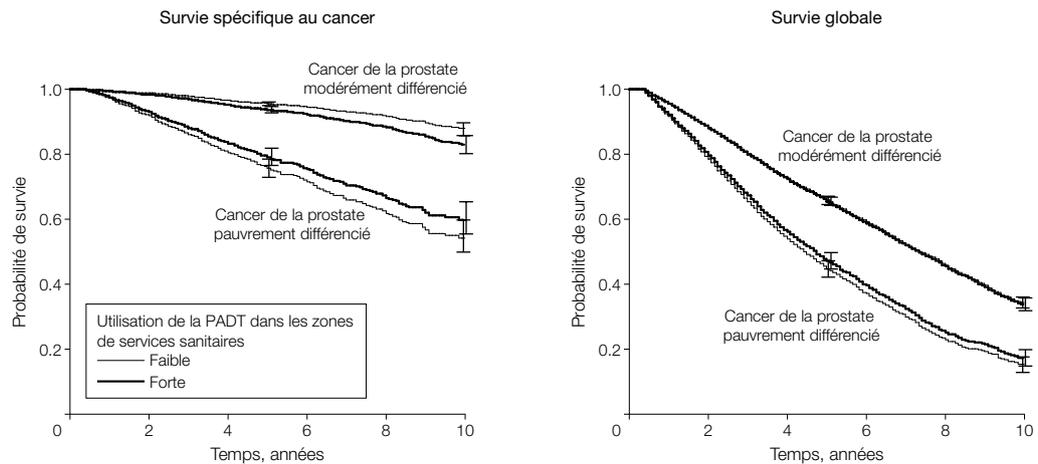
catégories de cancer. Les analyses de sensibilité limitées aux patients ayant des scores de comorbidité de 0 ont donné des résultats similaires.

COMMENTAIRE

En dépit de l'utilisation répandue de la PADT dans le cancer de la prostate (T1-T2) localisé,^{3,4} il existe peu

d'information sur les résultats cliniques associés à cette pratique. Notre étude a été conçue pour évaluer l'association entre la PADT et la survie spécifique au cancer de la prostate et la survie globale chez des hommes n'ayant pas débuté par un traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) pour un cancer de la prostate localisé.

Figure. Survie spécifique au cancer et survie globale ajustées dans les zones forte utilisation et les zones à faible utilisation des services sanitaires selon le stade du cancer



	Moderately differentiated prostate cancer						Poorly differentiated prostate cancer					
	Faible utilisation de la PADT	Forte utilisation de la PADT	Faible utilisation de la PADT	Forte utilisation de la PADT	Faible utilisation de la PADT	Forte utilisation de la PADT	Faible utilisation de la PADT	Forte utilisation de la PADT	Faible utilisation de la PADT	Forte utilisation de la PADT	Faible utilisation de la PADT	Forte utilisation de la PADT
5 ans	5898	4278	5210	3779	3379	1699	2002	828	1105	420	435	133
10 ans	5898	4278	5210	3779	4233	3084	2719	1364	1575	626	839	287
5 ans	1478	1433	1159	1184	581	561	290	236	134	116	45	29
10 ans	1478	1433	1159	1184	789	840	399	388	188	144	97	66

PADT indique traitement primaire de privation androgénique. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance de 95 % (IC) à 5 et 10 ans. Pour la survie au cancer, les résultats ont été ajustés sur l'âge, la race, le revenu, l'état civil, le domicile urbain, le statut de comorbidité, l'année du diagnostic, et le stade de cancer. La survie spécifique au cancer de la prostate était inférieure dans les zones à forte PADT par rapport aux zones à faible PADT chez les hommes ayant un cancer modérément différencié ($P < 0.001$). La survie globale dans les zones à forte PADT par rapport aux zones à faible PADT chez les hommes ayant un cancer mal différencié ($P = 0.049$). La survie globale était semblable dans les zones à forte PADT par rapport aux zones à faible PADT chez les hommes ayant un cancer modérément différencié; la survie globale médiane était de 89 et 90 mois dans les zones à forte PADT et faible PADT, respectivement ($P = 0.67$). La différence de survie globale dans les zones à forte PADT par rapport aux zones à faible PADT chez les hommes ayant un cancer modérément différencié n'a pas atteint de signification statistique ($P = 0.13$). La survie globale médiane était de 57 et 54 mois pour dans les zones à forte PADT par rapport aux zones à faible PADT, respectivement. La différence de survie globale médiane dans les zones à forte PADT par rapport aux zones à faible PADT était de 3 mois (IC 95 % -1 à 7 mois).

Tableau 6. HR ajustés de mortalité globale et spécifique au cancer chez 5826 patients avec PADT survivant au moins à 3 ans

Stade du cancer	Taux de mortalité par cancer pour 100 (Décès par personnes/année)			Taux de mortalité globale pour 100 (Décès par personnes/année)		
	Durée de la PADT		HR ajustés (IC 95 %) ^a	Durée de la PADT		HR ajustés (IC 95 %) ^a
	≤12 mois	13-36 mois		≤12 mois	13-36 mois	
Modérément différencié	0.39 (16/4056)	1.24 (199/16 031)	2.22 (1.32-3.74)	4.40 (242/5498)	7.43 (1457/19 613)	1.32 (1.14-1.52)
Mal différencié	0.72 (7/969)	2.32 (179/7700)	2.44 (1.14-5.23)	5.42 (73/1347)	9.70 (895/9227)	1.46 (1.14-1.86)
Tous localisés	0.45 (23/5103)	1.58 (379/23 988)	2.42 (1.58-3.72)	4.61 (320/6934)	8.18 (2381/29 119)	1.36 (1.20-1.53)

Abréviations : IC, intervalle de confiance; PADT, traitement primaire de privation androgénique.

^aLes covariables incluaient l'âge, la race, le statut de comorbidité, le stade de cancer, la catégorie de cancer, les quartiles de revenu, la résidence urbaine, la région SEER (surveillance, épidémiologie, et résultats finaux), l'état civil, et l'année du diagnostic.

En utilisant l'IVA comme un des meilleurs moyens disponibles de contrôle des variables mesurées et non mesurées de confusion, nous n'avons trouvé aucun profit sur la survie globale chez les hommes âgés ayant un cancer de la prostate localisé et recevant une PADT. Les résultats obtenus avec un modèle de régression traditionnel des risques proportionnels de Cox qui s'ajuste seulement sur les facteurs de confusion mesurés ont différé de ceux avec l'approche NA. Ces observations suggèrent qu'il existe un biais résiduel significatif non pris en compte par les méthodes traditionnelles analytiques dans ce contexte et que l'approche NA peut être particulièrement avantageuse. De plus, un avantage de cette étude sur les autres essais cliniques est d'avoir inclus des patients réels qui sont souvent exclus des essais cliniques, bien que ces patients recevraient en pratique un traitement.

Dans notre étude, la survie au cancer mais pas la survie non globale a semblé moins bonne chez les hommes à faible risque de cancer traités par PADT. Cette observation a été précédemment documentée dans une étude randomisée contrôlée sur la PADT chez des hommes ayant un stade T0-T4.³⁶ Les auteurs ont proposé plusieurs explications possibles à cette conclusion, y compris des causes de décès concomitantes, une classification fautive, et une variation statistique.³⁶ Une autre possibilité pourrait être que la suppression de cellules modérément ou bien différenciées non destinées à agir sur la survie globale d'un patient peut permettre l'établissement ou la surcroissance plus rapide de clones malins (observé dans les modèles précliniques)³⁷⁻³⁹ qui augmente la probabilité de décès par cancer de la prostate à la place d'une autre cause de décès. Suivant les indications de la figure, la probabilité de décès d'autres causes dépasse normalement le risque de décès par cancer de la prostate dans cette population; cet équilibre peut être changé si la PADT tient compte préférentiellement de l'établissement

ou de la croissance d'une fraction plus maligne d'une tumeur.

Notre étude a certaines limites. L'étude a été limitée aux hommes âgés de 66 ans ou plus; les résultats pourraient donc différer pour des hommes plus jeunes. La base de données SEER de Medicare ne saisit pas les informations sur l'utilisation des anti-androgènes. Par conséquent, les patients employant des anti-androgènes seulement pourraient être mal classés dans la cohorte de gestion conservatrice et, une étude précédente⁴⁰ ayant suggéré que les anti-androgènes peuvent avoir comme conséquence des résultats défavorables chez ces patients, il est possible que le groupe de gestion conservatrice ait eu de mauvais résultats. Cependant, les données précédentes d'une autre grande base de données (CaPSURE)⁴¹ ont prouvé que l'utilisation des anti-androgènes comme traitement unique du cancer de la prostate localisé est relativement rare (approximativement 2%) et il est peu probable que ce petit sous-ensemble ait pu changer les résultats du groupe de gestion conservatrice en général.

Le succès d'une étude randomisée dépendant de facteurs tels que l'atteinte d'une dimension suffisante de l'échantillon pour équilibrer les caractéristiques mesurées et non mesurées dans différents groupes de traitement, l'utilisation d'une IVA équilibre les caractéristiques des groupes de traitement (niveaux d'antigène prostate-spécifique, antécédents familiaux, régime, masse du corps) dépend de la découverte d'un facteur approprié, partiellement aléatoire et variable (variable instrumentale) qui peut être employé pour équilibrer les groupes de traitement. Notre variable instrumentale (HSA à forte utilisation ou basse utilisation de la PADT) avait d'excellentes propriétés. Cependant, comme dans les études randomisées, il est possible que certains facteurs non mesurés aient pu encore avoir été déséquilibrés entre les groupes. Néanmoins, les analyses de sensibilité, à l'aide de divers instruments à base géographique et enlevant des patients ayant d'autres cancers ou des scores de comorbidité de 0 ou plus,

ont donné des résultats similaires et suggéré que les analyses ont été robustes. Cependant, il est encore possible que l'utilisation d'une approche NA dans ce contexte ne contrôle pas correctement des facteurs inconnus de confusion; donc, si possible, une étude randomisée doit être considérée.

Il existe peu de données comparant la PADT à la gestion conservatrice, ou tout autre option reconnue de traitement (chirurgie ou radiothérapie), chez les hommes ayant (T1-T2, N0, M0) un cancer de la prostate localisé, bien que la popularité de la PADT ait augmenté dans cette population de 2 à 3 fois au cours de ces récentes années.³ Les études publiées n'ont généralement pas fourni de détail sur les données de la maladie (T1-T2) localisée et ont eu des taille limitée d'échantillon.^{42,43} La plus grande étude publiée sur l'utilisation de la PADT chez des patients présentant une maladie T1-T2 étaient descriptive, non comparative, et avait un suivi limité.⁴¹ L'étude randomisée Early Prostate Cancer trial⁴⁴ avait un grand sous-ensemble de patients ayant une maladie T1-T2 mais une forme non traditionnelle de PADT (bicalutamide) a été employée. Les résultats de cet essai ont montré une tendance vers une diminution de la survie globale chez les patients traités par PADT.⁴⁰ L'étude Veterans Administration Co-operative Urological Research Group⁴⁵ a également employé une forme non conventionnelle de PADT (diéthylstilbestrol). Les résultats étaient contradictoires, avec un bénéfice dans une atteinte T2 mais une négativité dans la maladie T1. Dans une étude randomisée proche, European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 30891,³⁶ les patients inclus ayant une maladie localisée et avancée (par exemple, T0-4, N0-2), ont eu un bénéfice global modeste de survie avec la PADT mais des analyses approfondies ont suggéré que cet avantage était associé à un groupe de patients à haut risque.⁴⁶ Les études du Medical Research Council,⁴⁷ de l'organisation européenne pour la recherche et le

traitement du cancer 30846,¹⁰ et du groupe suisse pour la recherche clinique sur le cancer⁴⁸ se sont focalisées sur des patients ayant une maladie plus avancée. Généralement bien que les conceptions, les thérapies, et les contextes varient de manière significative de notre étude, les résultats de ces études sont compatibles à nos observations d'un manque de bénéfice global, et à certaine suggestion d'un bénéfice potentiel dans les sous-groupes à haut risque ou avec une maladie avancée.

En conclusion, nos analyses suggèrent que la PADT n'est pas associé à une amélioration de la survie chez la majorité des hommes âgés atteints de cancer de la prostate au stade T1-T2. Les effets négatifs et des coûts significatifs se sont associés à la PADT, avec comme conclusion qu'il existe une absence de bénéfice global sur la survie, suggérant que les cliniciens devraient soigneusement considérer le rationnel pour initier une PADT chez les patients âgés présentant un cancer de la prostate au stade T1-T2.

Contributions des auteurs: Le Dr. Lu-Lu-Yao a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

Schéma et conception de l'étude: Lu-Lu-Yao, Albertson, Yao. Acquisition des données: Lu-Lu-Yao.

Analyse et interprétation des données: Lu-Lu-Yao, Albertson, Moore, Shih, Lin, DiPaola, Yao.

Rédaction du manuscrit: Lu-Lu-Yao, Lin, Yao. Révision critique du manuscrit pour le contenu intellectuel important: Lu-Lu-Yao, Albertson, Moore, Shih, Lin, DiPaola, Yao.

Analyse statistique: Lu-Lu-Yao, Moore, Shih, Lin, Yao. Le financement obtenu: Lu-Lu-Yao.

Appui administratif, technique, ou matériel: Lu-Lu-Yao, Albertson.

Supervision de l'étude: Lu-Lu-Yao, Shih, DiPaola.

Liens financiers: Aucun rapporté.

Financement/appui: Cette étude a été soutenue en partie par une bourse récompense DAMD17-01-1-0755 de l'US Army Medical Research Acquisition Activity, Fort Detrick, Maryland, et par l'institut du cancer du New Jersey; W81XWG-05-1-0235 du Département de la Défense, base d'Ohl; et par des bourses R01 CA116399 de l'Institut national du cancer et NCI CA-72720-10 de l'institut de cancer du New Jersey.

Rôle des commanditaires: Le Département de la Défense n'a joué aucun rôle dans la conception et la conduite de l'étude, dans la collection, la gestion, l'analyse, et l'interprétation des données, ou dans la préparation, l'examen, ou l'approbation du manuscrit. L'Institut national du cancer (NCI) a parrainé la collecte et la gestion des données, examiné et approuvé le protocole et le manuscrit de l'étude. Cependant, le NCI n'a joué aucun rôle dans l'analyse et l'interprétation des données.

Dénis de responsabilité: Cette étude a employé la base de données SEER-Medicare. L'interprétation et le rapport de ces données sont la responsabilité unique des auteurs. Le contenu de l'information ne reflète pas nécessairement la position ou la politique du gouvernement des USA, et aucune approbation officielle ne devrait être impliquée.

Contributions complémentaires: Nous remercions Applied Research Branch, Division of Cancer Prevention and Population Science, National Cancer Institute; Office of Information Services and Office of Strategic Planning, Centers for Medicare & Medicaid Services; Information Management Services Inc; et le SEER program tumor registries en création dans la base de données SEER Medicare. Thanusha Puvanarayagam, M/H (personnel assistant de l'institut du cancer de New Jersey) qui a fourni l'assistance technique et administrative. Mme Puvanarayagam n'a reçu aucune compensation.

Bibliographie

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(1):43-66.
- Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CAPSURE), a national disease registry. *J Urol*. 2004; 171(4):1393-1401.
- Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(13):981-989.
- Akaza H. Trends in primary androgen depletion therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer: Japanese perspective. *Cancer Sci*. 2006;97(4):243-247.
- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9327):103-106.
- D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(7):821-827.
- D'Amico AV, Loffredo M, Renshaw AA, Loffredo B, Chen MH. Six-month androgen suppression plus radiation therapy compared with radiation therapy alone for men with prostate cancer and a rapidly increasing pretreatment prostate-specific antigen level. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4190-4195.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337(5):295-300.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999;341(24):1781-1788.
- Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846: a phase III study. *J Urol*. 2004;172(3):923-927.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(2):154-164.
- Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):239-250.

13. MakhSIDA N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol*. 2005;174(3):827-834.

14. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):599-603.

15. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2420-2425.

16. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(27):4448-4456.

17. Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, et al. Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(6):430-437.

18. Weight CJ, Klein EA, Jones JS. Androgen deprivation falls as orchiectomy rates rise after changes in reimbursement in the U.S. Medicare population. *Cancer*. 2008;112(10):2195-2201.

19. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, Weinstein MC, Neumann PJ, Weeks JC. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1064-1070.

20. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA*. 2007;297(3):278-285.

21. Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB. Identification of causal effects using instrumental variables. *J Am Stat Assoc*. 1996;91(434):444-455.

22. Warren JL, Klabunde CN, Schrag D, Bach PB, Riley GF. Overview of the SEER-Medicare data: content, research applications, and generalizability to the United States elderly population. *Med Care*. 2002;40(8) (suppl):IV-3-IV-18.

23. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(18):1358-1367.

24. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Singletherapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):566-577.

25. Albertsen PC, Walters S, Hanley JA. A comparison of cause of death determination in men previously diagnosed with prostate cancer who died in 1985 or 1995. *J Urol*. 2000;163(2):519-523.

26. Penson DF, Albertsen PC, Nelson PS, Barry M, Stanford JL. Determining cause of death in prostate cancer: are death certificates valid? *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(23):1822-1823.

27. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Find J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA*. 1995; 274(8):626-631.

28. Fowler JE Jr, Terrell FL, Renfro DL. Comorbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy. *J Urol*. 1996;156(5):1714-1718.

29. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med*. 1993;32(5):382-387.

30. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45(6): 613-619.

31. Klabunde CN, Potosky AL, Legler JM, Warren JL. Development of a comorbidity index using physician claims data. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(12):1258-1267.
32. Makuc DM, Haglund B, Ingram DD, Kleinman JC, Feldman JJ. Health service areas for the United States. *Vital Health Stat 2.* 1991;(112):1-102.
33. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Orihuela E, Goodwin JS. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2005;103(8):1615-1624.
34. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Determinants of androgen deprivation therapy use for prostate cancer: role of the urologist. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(12):839-845.
35. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model.* New York, NY: Springer; 2000.
36. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1868-1876.
37. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1981;41(12 pt 1):5070-5075.
38. Han G, Buchanan G, Iltmann M, et al. Mutation of the androgen receptor causes oncogenic transformation of the prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(4):1151-1156.
39. Banach-Petrosky W, Jessen WJ, Ouyang X, et al. Prolonged exposure to reduced levels of androgen accelerates prostate cancer progression in Nkx3.1; Pten mutant mice. *Cancer Res.* 2007;67(19):9089-9096.
40. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median follow-up from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol.* 2004;172(5 pt 1):1871-1876.
41. Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, Latini DM, Duchane J, Carroll PR. Androgen-deprivation therapy as primary treatment for localized prostate cancer: data from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE). *Cancer.* 2006;106(8):1708-1714.
42. Akaza H, Homma Y, Usami M, et al. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10-year follow-up. *BJU Int.* 2006;98(3):573-579.
43. Labrie F, Candas B, Gomez JL, Cusan L. Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology.* 2002;60(1):115-119.
44. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong JON, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006;97(2):247-254.
45. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate: the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. *Surg Gynecol Obstet.* 1967;124(5):1011-1017.
46. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008;53(5):941-949.
47. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial: the Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol.* 1997;79(2):235-246.
48. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol.* 2004;22(20):4109-4118.