

Fraktur efter brystkræft

DBCG's 40 års jubilæumsmøde

18. – 19. januar 2018

Hotel Marselis, Aarhus

Bent Kristensen

Klinisk fysiologisk afd. Z, Herlev Hospital



Fraktur efter brystkræft

Cancer-relateret knogletab og fraktur

Mekanismer:

- Hypogonadisme fremkaldt af kemoterapi
- Endokrin behandling, spec. aromatase-hæmmere

Glukokortikoid-behandling

(Kirurgisk kastration)

(Gonade-bestråling)

Kombinationer af ovenstående).

Fraktur efter brystkræft

Hypogonadisme efter kemoterapi

Prediktorer: 1) alder og 2) behandling givet

Hyppighed: 50 – 85% efter CAF og CMF med aldersspecifikke rater:
33% hos 30 – 39 årige
96% hos 40 – 49 årige
100% hos +50 årige

Især cyklofosamid har vist sig stærkt associeret med hypogonadisme.

Fraktur efter brystkræft

Endokrin behandling, spec. aromatase-hæmmere (AI)

AI-fremkaldt knogletab oftest hurtigere og mere udtalt end det post-Menopausale knogletab

Bedømt ved DXA-skanning ses kun delvis restitution efter ophør med AI

AI-fremkaldt knogletab er ledsaget af betydelig øget risiko for fraktur, fx sammenlignet med tamoxifen (og raloxifen).

Fraktur efter brystkræft

Forekomst af frakturer hos patienter i DBCG's database

Formål:

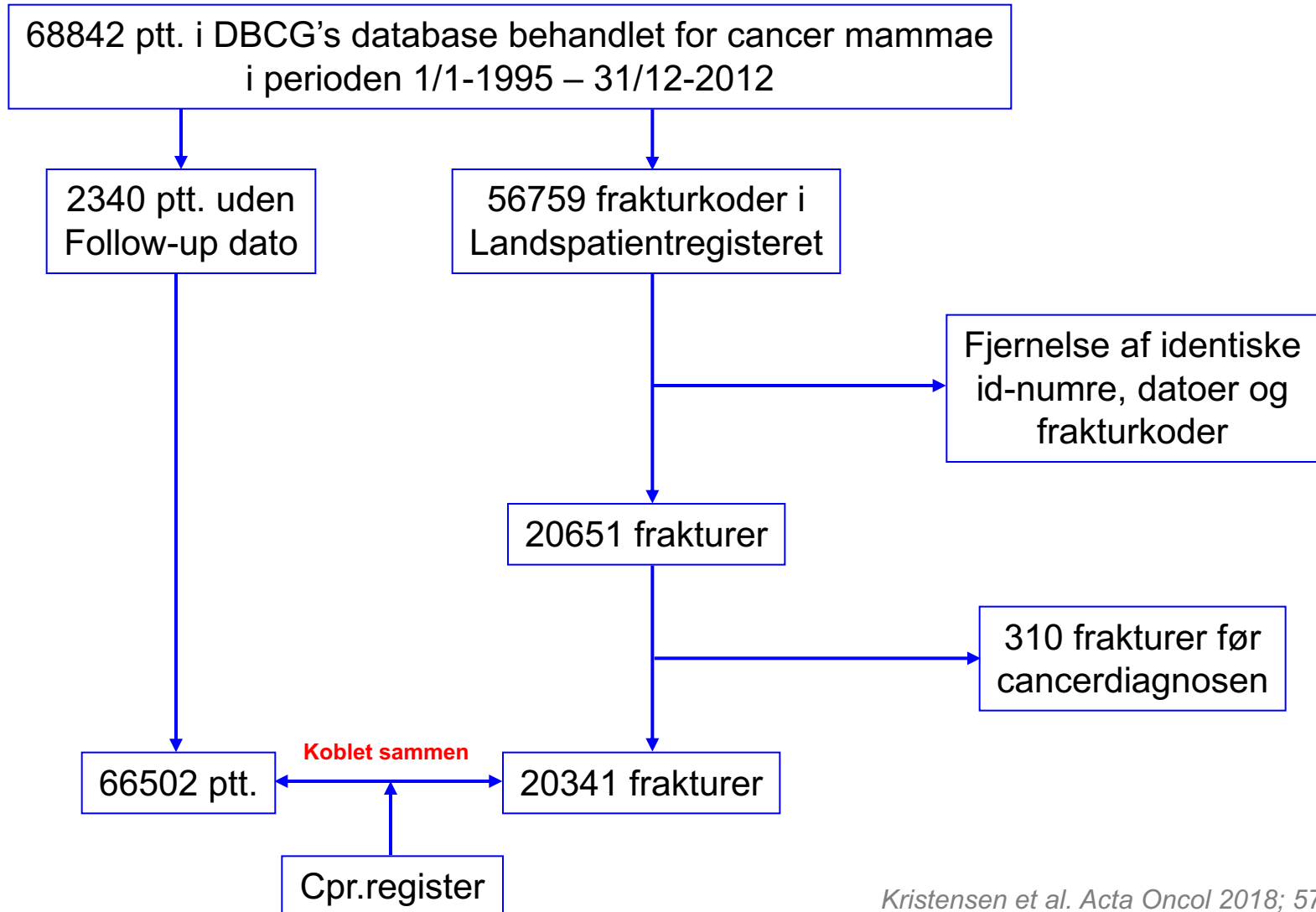
At undersøge associationen af frakturer i en veldefineret DBCG-kohorte med

- 1) Adjuverende medicinsk behandling, specielt aromatase-hæmmere og
- 2) comorbiditet

før generel introduktion af adjuverende bisfosfonat-behandling.

Fraktur efter brystkræft

Forekomst af frakturer efter adjuverende behandling



Fraktur efter brystkræft

Lidt mere om kohorten (n = 68842)

Er meget grundigt beskrevet i tidligere publikation:

Jensen M-B, Ejlersen B, Mouridsen HT. Acta Oncol 2016; 55: 24-35

I det aktuelle studie deltog 66502 (96.6%) patienter

Heraf var 47302 (71.1%) patienter postmenopausale

I opfølgningsperioden døde 27561 (41.1%) patienter

Median opfølgning: 5.9 år; interkvartil spændvidde: 3.7 – 9.2 år

Spændvidde: 0.01 – 21.9 år.

Fraktur efter brystkræft

Lidt mere om fraktur-diagnoserne

Kun frakturer opstået i undersøgelsesperioden blev talt

Frakturer før cancer mammae-diagnosen blev ikke talt

Årsagerne til fraktur blev ikke forsøgt fundet, fx fraktur efter trafikuheld

Hvis den samme fraktur, fx i collum femoris, forekom flere gange, blev kun den første registreret, men den samme patient kunne have en håndledsfraktur, som blev talt med

Frakturer opstået efter recidiv blev ikke talt med.

Fraktur efter brystkræft

Charlson Comorbidity Index (CCI)

Oplysninger om comorbiditet blev hentet i Landspatientregisteret (ICD-8 og ICD-10 diagnoser op til 10 år før cancer mammae-diagnosen)

Og anvendt til at konstruere CCI for hver patient.

Fraktur efter brystkræft

Baseline information: endokrin behandling

Behandling	Ingen	Tamoxifen + AI	AI	Tamoxifen	Anden	Total
Antal ptt.	36412	11454	9875	8466	295	66502
Alder i år (mean; sd)	64.0; 14.3	59.57; 10.3	65.6; 9.0	55.1; 12.3	53.0; 10.3	
CCI						
0	27655	9666	7388	7235	271	52215
1	4683	1196	1519	781	20	8199
2	2420	419	591	287	3	3720
3+	1654	173	377	163	1	2368

Fraktur efter brystkræft

Frakturer i 10 hovedgrupper

Lokalisation	Antal frakturer
Ansigt	557
Columna cervicalis	99
Columna thoracalis	625
Columna lumbalis	1219
Overarm	3059
Underarm	5226
Hånd	1825
Lårben	4060
Underben	2212
Fod	1459
Total	20341

Fordelt på 214 specifikke lokalisationer.

Fraktur efter brystkræft

Gentagne frakturer hos samme patient

Antal patienter med	Antal frakturer
2541	2
504	3
119	4
13	5
4	6

Fraktur efter brystkræft

Responsvariabel og covariater i regressionsmodellen

Responsvariabel

Tid til fraktur(er) målt fra tidspunktet for cancer mammae-diagnosen (Censurering ved 1) død, 2) recidiv, 3) sidst registrerede dato i klinik/database eller 4) ved udløb af opfølgingsperioden: 31/12-2016)

Covariater

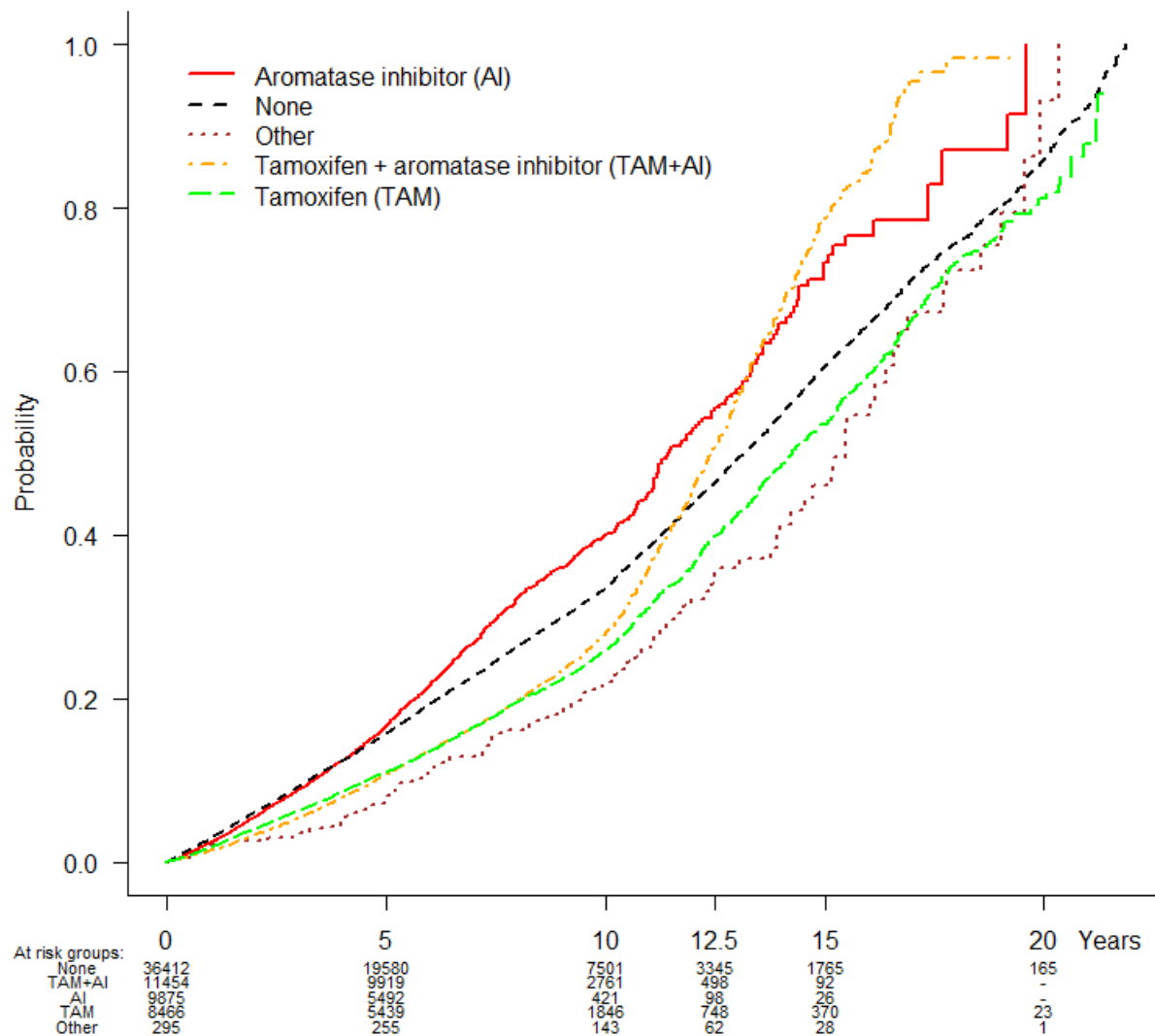
- 1) Alder på tidspunktet for cancer mammae-diagnosen
- 2) Menopause: Alder ≥ 55 år på diagnosetidspunktet
AI-behandling
- 3) Charlson's Comorbidity Index: 0; 1; 2; 3+
- 4) Kemoterapi: ja/nej (og grupperet)
- 5) Endokrin behandling: Aromatase-hæmmer (AI)
Tamoxifen (TAM)
TAM + AI
Anden

Multivariable regressionsmodel

Udvidet Cox model for gentagne hændelser
(Prentice-Williams og Peterson modellen, som analyserer ordnede, multiple hændelser
Ved stratifikation, baseret på tidligere antal hændelser i opfølgingsperioden).

Fraktur efter brystkræft

Kumulerede incidenskurver



Fraktur efter brystkræft

Endelige multivariable regressionsmodel

Covariat	Relativ risiko (95% konfidensinterval)	P-værdi
Alder (år)	1.031 (1.028 – 1.032)	< 0.0001
Menopause		
Premenopause	1.0	
Postmenopause	0.82 (0.78 – 0.87)	< 0.0001
Charlson Comorbidity Index		
Ingen comorbiditet	1.0	
Kategori 1	1.28 (1.23 – 1.34)	< 0.0001
Kategori 2	1.30 (1.23 – 1.34)	< 0.0001
Kategori 3+	1.55 (1.43 – 1.68)	< 0.0001
Endokrin behandling		
Ingen	1.0	
Aromatase-hæmmer (AI)	1.10 (1.05 – 1.15)	< 0.0001
Tamoxifen (TAM) + AI	0.90 (0.87 – 0.94)	< 0.0001
TAM	0.88 (0.84 – 0.92)	< 0.0001
Anden	0.84 (0.70 – 1.01)	0.06

Fraktur efter brystkræft

Nogle indvendinger mod studiets resultater

Data fra DBCG og Landspatientregisteret er IKKE oprindeligt designet til undersøgelse af frakturer

Manglende registrering af mulige betydende variable/confounders, fx:

- Faldtendens

- Højde og vægt

- Rygning og alkoholforbrug

- Forekomst af osteoporose

- Medicinformbrug

- Vitamin D-status








- Knogletæthedsmåling (DXA)

Andre (ukendte) variable/confounders er ikke identificeret og kan have haft indflydelse på udfaldet

Konkurrerende årsager til frafald (recidiv, død).

Fraktur efter brystkræft

Bradford Hill's forslag for mulig årsagssammenhæng

	Tidsmæssig konsistens	Årsager kommer før konsekvenser
	Plausabilitet	Er det rimeligt at antage, at hypotesen er korrekt?
	Associationens styrke	Størrelsen af en relativ risiko afspejler bl.a., om der er konkurrerende årsager, dvs. at styrken afhænger af mange faktorer. En stærk association ($RR > 4-5$) kan vanskeligt forklares ved confounding alene
	Dosis-respons sammenhæng	Hvis incidensen stiger med stigende eksponering, kan det tale for en årsagssammenhæng
	Eksperimentel evidens	Det randomiserede forsøg giver den bedste beskyttelse mod confounding
	Konsistens mellem flere undersøgelser	Hvis flere undersøgelser i forskellige populationer peger i samme retning, styrker det formodningen om en årsagssammenhæng
	Analogi	Hvis fx nogle stoffer er "toksiske", forekommer det sandsynligt, at andre "lignende" stoffer også er det.

Fraktur efter brystkræft

Konklusion

Data fra DBCG bekræfter fund i andre studier:

Adjuverende behandling med:

AI er associeret med øget forekomst af frakturer

TAM er associeret med reduceret forekomst af frakturer, og

Tiltagende comorbiditet er associeret med øget forekomst af frakturer.

Fraktur efter brystkræft

Perspektiver

(Re)analysere data med andre metoder, fx 'competing risks'

Se på behandlingsvarigheden af AI, TAM og fraktur-forekomsten

Sammenholde fundene med forekomsten af frakturer i baggrundsbefolkningen

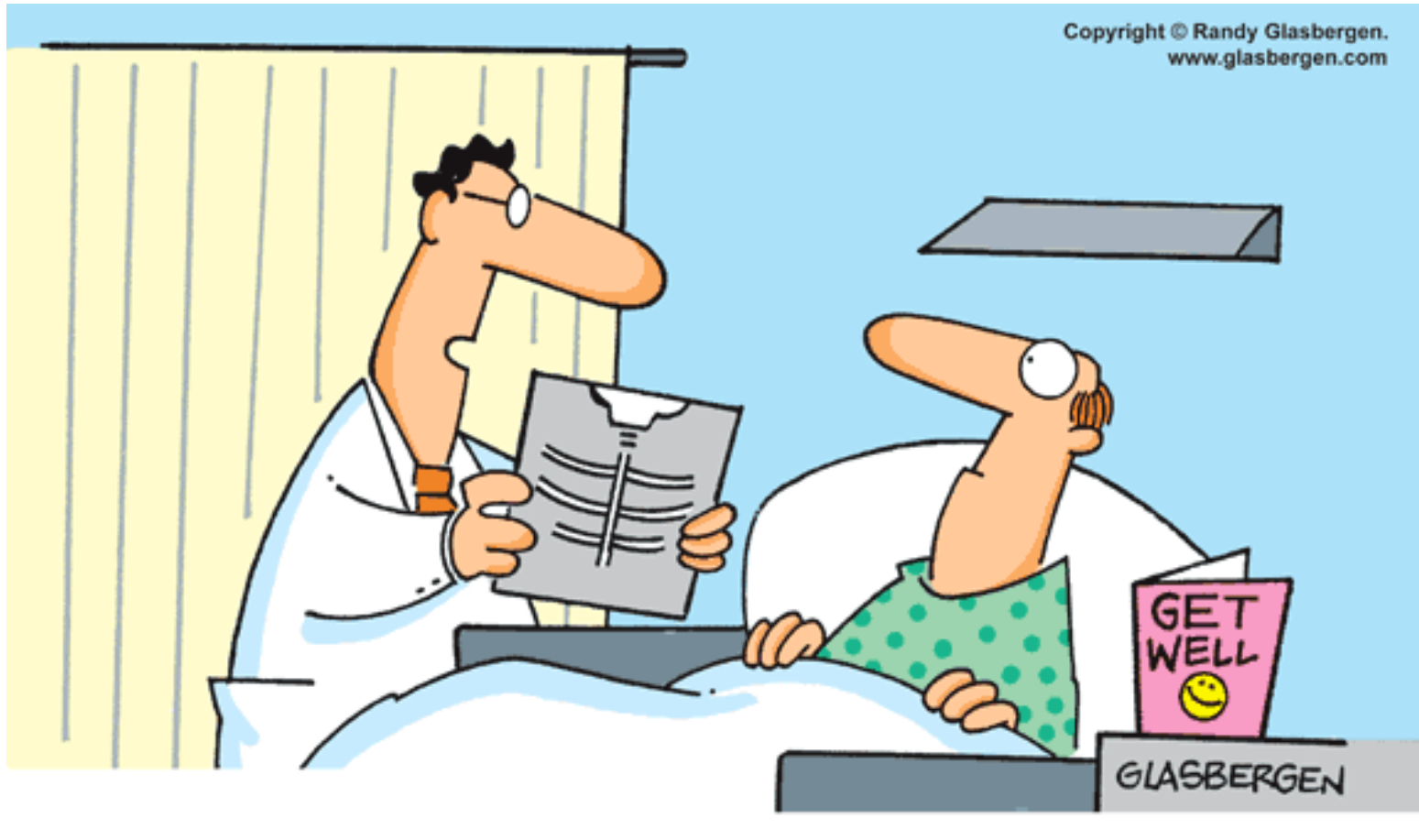
Se på samtidig behandling med anden 'knogleaktiv' medicin

Se på samtidig forekomst af osteopeni/osteoporose

Via Landspatientregisteret

Via osteodensitometri (DXA).

Slut



“Your x-ray showed a broken rib, but we fixed it with Photoshop.”

Nye muligheder med IT-plat(forme) indenfor sundhed