

Knoglemetastaser og skeletrelaterede hændelser blandt patienter med prostatakrcæft i Danmark

Forekomst og prognose 1999-2007

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital

Rapport nr. 58

INDHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	1
BAGGRUND	2
MATERIALE OG METODE	3
Identifikation af patienter med prostatakraft	3
Knoglemetastaser og SRH	3
Stadie af prostatakraft ved diagnosetidspunktet	3
Andre sygdomme (komorbiditet)	4
Vitalstatus	4
Validering af diagnoser for knoglemetastaser og SRH hos patienter med prostatakraft	4
STATISTISK ANALYSE	5
Forekomst	5
Prognose	5
Datakvalitet af koderne for knoglemetastaser og SRH	6
RESULTATER	9
Forekomsten af knoglemetastaser og SRH	11
Overlevelse	13
Dødelighed	14
Datakvalitet af koderne for knoglemetastaser og SRH	16
KOMMENTARER	17
Fortolkning af analyserne	17
REFERENCER	21

FORORD

Knoglemetastaser forekommer hos over halvdelen af patienter med udbredt kræftsygdom og giver anledning til betydelig morbiditet. Nærværende rapport fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling omhandler forekomsten af knoglemetastaser og skeletrelaterede hændelser (SRH) hos patienter med prostatakraft. Endvidere beskriver rapporten overlevelsen hos denne patientgruppe, afhængig af om patienterne udvikler knoglemetastaser og SRH eller ej. Undersøgelsen dækker Danmark i perioden 1999-2007. Rapporten er et led i at muliggøre løbende monitorering og dokumentation af overlevelsen efter indlæggelse for kræftsygdomme på de kliniske hospitalsafdelinger.

Styregruppen for projektet består af overlæge, dr.med. Tove Nilsson (formand) (Klinisk Epidemiologisk Afdeling), cheflæge Paul Bartels (Region Midtjylland) og professor, overlæge, dr.med. Hendrik Vilstrup (Aarhus Universitet).

Analyser og rapport er udarbejdet af læge, ph.d. Jette B. Kornum, biostatistiker, ekstern lektor Jacob B. Jacobsen samt overlæge, ph.d. Mette Nørgaard. Rapporten er sprogrevideret af projektkoordinator Tina Christensen.

Projektet er godkendt af Datatilsynet, journal nr. 2006-41-6387.

Den 15. oktober, 2010

Else Tønnesen
Professor, overlæge, dr.med.
Formand for bestyrelsen for
Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Århus Universitetshospital

Henrik Toft Sørensen
Professor, overlæge, dr.med., ph.d.
Klinisk Epidemiologisk Afdeling
Århus Universitetshospital

BAGGRUND

Prostatakræft (kræft i blærehalskirtlen) er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark, når man ser bort fra almindelig hudkræft. Flere end 3.700 danske mænd får hvert år diagnosticeret prostatakræft, og det årlige antal nye tilfælde er fordoblet i løbet af de seneste 10 år (1). Stigningen tilskrives især en øget brug af prostataspecifikt antigen-målinger (PSA-målinger).

Knoglemetastaser kan forekomme ved næsten alle kræfttyper, men ses især ved prostata-, lunge- og brystkræft (2). Ved fremskreden prostatakræft er knoglemetastaser hyppige (3) og kan medføre særdeles svære smerter, hyperkalcæmi og SRH i form af patologisk fraktur og kompression af rygmærven. Strålebehandling og/eller kirurgisk behandling af knoglemetastaser kan således være nødvendig. Kompressionsbrud kan udløse lammelser, føleforstyrrelser, samt sphincterparese med manglende kontrol over vandladning og afføring. Sådanne komplikationer fører ofte til hospitalindlæggelse og forringelse af patientens funktionsniveau og livskvalitet (4). Tilstedeværelsen af SRH har muligvis også betydning for overlevelsen hos patienter med knoglemetastaser (5), men litteraturen inden for dette område er begrænset. Forekomsten af knoglemetastaser og SRH hos patienter med prostatakræft i Danmark er ligeledes sparsomt belyst.

Med henblik på at kunne vurdere det fremtidige behandlingsbehov blandt patienter med prostatakræft samt for at fremme vores viden om det kliniske forløb ved denne sygdom, har Klinisk Epidemiologisk Afdeling fundet det relevant:

1. At beskrive forekomsten af knoglemetastaser og SRH hos patienter med prostatakræft i Danmark i perioden 1999-2007.
2. At beskrive overlevelsen hos patienter med prostatakræft afhængig af forekomsten af knoglemetastaser og SRH og at sammenligne dødeligheden hos tre grupper af prostatakræftpatienter henholdsvis uden knoglemetastaser, med knoglemetastaser men uden SRH samt med knoglemetastaser og SRH.
3. At vurdere datakvaliteten af diagnoserne for knoglemetastaser og SRH i Landspatientregisteret (LPR) hos patienter med prostatakræft.

Resultaterne i denne rapport er i øvrigt publiceret i to internationale tidsskrifter (6-7).

MATERIALE OG METODE

Undersøgelsen er baseret på alle mænd, der i løbet af perioden 1. januar 1999 til og med 31. december 2007 har været bosiddende i Danmark.

Identifikation af patienter med prostatakraft

Patienter med prostatakraft blev identificeret i LPR, som indeholder oplysninger om alle indlæggelser på landets sygehuse siden 1977 samt ambulante kontakter siden 1995. Den udskrivende afdeling indberetter data til LPR umiddelbart efter udskrivning af en patient. Der indgår data om indlæggelsestidspunkt, indlæggelsesafdeling, aktions- og bidiagnoser ved udskrivning samt udførte kirurgiske procedurer. Patienter er registreret med CPR-numre, og udskrivningsdiagnoser er registreret med koder baseret på 8. udgave af International Classification of Diseases (ICD-8) frem til udgangen af 1993 og på 10. udgave (ICD-10) derefter. Kirurgiske procedurer er kodet ved hjælp af den danske version af the Nordic Classification of Surgical Procedures (NCSP). I den aktuelle rapport blev ICD-10 koden C61.9 anvendt til identifikation af mænd med prostatakraft.

Knoglemetastaser og SRH

Fra LPR indhentede vi endvidere oplysninger om diagnosen knoglemetastaser (ICD-10 kode C79.5) og om alle SRH identificeret via registreringer af strålebehandling på knogle (NCSP-kode BWGC1), patologiske eller osteoporotiske frakturer (se tabel 1 for relevante ICD-10 koder) og knoglekirurgi (NCSP-kode KNAGxx). Vi inkluderede kun SRH registreret i forbindelse med en diagnose for knoglemetastaser eller efter en diagnose for knoglemetastaser.

Stadie af prostatakraft ved diagnosetidspunktet

Oplysninger om kræftstadie (udbredelse af kræftsygdommen) ved diagnosetidspunktet blev indhentet fra Cancerregisteret. Dette register indeholder data om alle nye cancertilfælde i Danmark siden 1943, inklusiv oplysninger om diagnosetidspunkt, den anatomiske lokalisation, kræfttype, stadie, behandling samt hvorledes kræftdiagnosen blev verificeret. Patienter er registreret med CPR-numre, og kræftdiagnoserne er registreret med koder baseret på ICD-10. For kræftsygdomme registreret til og med 2003 er stadie inddelt i: lokaliseret kræftsygdom, regional spredning, og fjerne metastaser. Efter 2003 er stadieinddelingen baseret på TNM (et internationalt anvendt system til klassifikation

og stadietinddeling af kræft). I denne rapport er analyser, der tager højde for kræftstadiet, imidlertid begrænset til tilfælde af prostatakræft diagnosticeret i perioden 1999-2003, idet der mangler oplysninger om stadiet hos over 50% af de prostatakræftpatienter, der er diagnosticeret efter 2003.

Andre sygdomme (komorbiditet)

Komorbiditet angiver tilstedeværelsen af andre kroniske sygdomme udover den aktuelle kræftsygdom. For at kunne inddrage komorbiditet i analyserne anvendte vi Charlsons komorbiditetsindeks (8). Dette er et internationalt anerkendt klassifikationsindeks, der inkluderer 19 forskellige kroniske sygdomme, som har betydning for patienters overlevelse. Hver sygdom er tildelt en værdi i forhold til dens prognostiske betydning (se tabel 2). Ved at lægge de forskellige værdier sammen kan man beregne en samlet score for patienterne. Indekset er valideret og anvendt i en lang række studier.

I beregninger baseret på Charlsons komorbiditetsindeks anvendte vi alle diagnosekoder registreret forud for det tidspunkt, hvor en patient første gang blev diagnosticeret med prostatakræft. Vi inddelte patienterne i tre komorbiditetsgrupper i henhold til deres beregnede score: 0 ("lav") svarende til patienter uden registreret komorbiditet; 1-2 ("mellem"); samt 3 og derover ("høj").

Vitalstatus

Oplysninger om hver enkelt kræftpatients vitalstatus, dvs. om patienten var i live, tidspunkt for evt. død, samt tidspunkt for evt. flytning ud af landet blev indhentet fra Det Centrale Personregister (CPR). Dette register indeholder bl.a. dagligt opdaterede informationer om bopæl og vitalstatus for alle borgere i Danmark siden 1968. Vi fulgte alle patienter, fra de fik deres kræftdiagnose og indtil datoen for død, emigration eller 1. april 2008, afhængig af hvad der kom først.

Validering af diagnoser for knoglemetastaser og SRH hos patienter med prostatakræft

Med henblik på at validere datakvaliteten af ICD-koderne for knoglemetastaser og SRH hos patienter med prostatakræft, blev en stikprøve nærmere undersøgt. Blandt prostatakræftpatienter i det tidligere Nordjyllands Amt udtrak vi tilfældigt 100 patienter med en førstegangsdiagnose for prostatakræft i perioden 1. januar 2000 til 31. december 2000. For hver patient identificerede vi alle diagnoser og diagnosedatoer for knoglemetastaser og SRH registreret i LPR inden for fem år efter diagnosen for prostatakræft. De elektroniske registreringer i LPR blev herefter sammenholdt med oplysninger fra patienternes journaler.

STATISTISK ANALYSE

Forekomst

Andelen af patienter med prostatakraft, der udviklede knoglemetastaser, er opgjort som funktion af tiden efter første diagnose for prostatakraft (figur 2). Desuden er andelen af patienter, som udviklede knoglemetastaser henholdsvis inden for 1 og 5 år efter datoen for deres kræftdiagnose beregnet.

Andelen af patienter med prostatakraft og knoglemetastaser, der efterfølgende fik SRH, er opgjort som funktion af tiden efter første knoglemetastase diagnose (figur 3). Endvidere er andelen af patienter, som fik SRH henholdsvis inden for 1 og 5 år efter datoen for deres første diagnose for knoglemetastaser beregnet.

Prognose

I forbindelse med analyser af overlevelse og dødelighed inddelte vi prostatakraftpatienterne i følgende tre grupper:

1. patienter uden knoglemetastaser
2. patienter med knoglemetastaser men uden SRH
3. patienter med knoglemetastaser og SRH

Der næst konstruerede vi overlevelseskurver for ovenstående tre grupper. Opfølgningstiden begyndte ved datoen for kræftdiagnosen, og patienterne bidrog med risikotid i gruppen "uden metastaser", indtil de evt. fik en knoglemetastase eller SRH, hvorefter de bidrog med tid i den nye gruppe. For hver gruppe er 1- og 5-års overlevelse angivet, dvs., den procentdel af patienterne der var i live efter henholdsvis 1 og 5 år, samt dødeligheden beregnet som antal dødsfald per 1000 person-år. Hos de patienter, hvor oplysninger om kræftstadiet på diagnosetidspunktet var tilgængelige (1999-2003), er mortalitetsraten angivet opdelt efter kræftstadiet.

Til sammenligning af dødeligheden i de tre grupper har vi, ved brug af Cox regressionsanalyse, angivet den relative dødelighed for grupperne med hhv. knoglemetastaser samt knoglemetastaser og SRH i forhold til gruppen uden knoglemetastaser. Denne analyse sammenligner de tre grupper med hensyn til, hvor hurtigt efter diagnosetidspunktet kræftpatienterne døde. Hvis dødeligheden er lave-

re end i gruppen uden knoglemetastaser, vil resultatet af analysen være mindre end 1. Hvis dødeligheden er højere, vil resultatet af analysen være større end 1. Den første analyse ("Relativ dødelighed") tager ikke højde for forskelle i aldersfordeling og komorbiditet, mens den anden analyse ("Justeret relativ dødelighed") tager højde for forskelle i aldersfordeling og komorbiditet. Hos de patienter, hvor oplysninger om kræftstadie på diagnosetidspunktet var tilgængelige (1999-2003), har vi angivet den relative dødelighed opdelt efter kræftstadie.

For specifikt at kunne bestemme den risiko for død, der er forbundet med forekomsten af SRH, fulgte vi patienter med prostatakraft og knoglemetastaser, opdelt efter om de fik SRH eller ej. Opfølgningstiden begyndte ved datoen for første knoglemetastasediagnose, og patienterne har bidraget med risikotid i gruppen "knoglemetastaser uden SRH", indtil de fik SRH. Til sammenligning af dødeligheden hos patienter med prostatakraft og knoglemetastaser hhv. med og uden SRH brugte vi Cox regressionsanalyse og har angivet den relative dødelighed for gruppen med SRH i forhold til gruppen uden SRH. Denne analyse blev lavet for følgende aldersgrupper: <60 år, 60-69 år, 70-79 år, og ≥ 80 år. I analysen tog vi højde for forskelle i komorbiditet.

I alle analyser er den statistiske sikkerhed angivet ved hjælp af et 95% konfidensinterval (KI). Et 95% KI betyder, at den "sande værdi" med 95% sandsynlighed ligger inden for dette interval, hvis data er valide. Alle analyser er beregnet i SAS.

Datakvalitet af koderne for knoglemetastaser og SRH

Sensitiviteten (evnen til at klassificere alle syge korrekt) af ICD-10 kodningen for henholdsvis knoglemetastaser og/eller SRH er beregnet, som andelen af patienter der er registreret i LPR med koder for knoglemetastaser og/eller SRH blandt alle de patienter, som har knoglemetastaser og/eller SRH ifølge journalgennemgangen. Specificiteten (evnen til at klassificere de ikke-syge korrekt) er beregnet, som andelen af patienter der ikke er registreret i LPR med koder for knoglemetastaser og/eller SRH blandt alle de patienter, som ikke har knoglemetastaser og/eller SRH ifølge journalgennemgangen.

"Rigtigheden" af kodningen af knoglemetastaser og SRH i LPR er endvidere estimeret ved hjælp af den positive prædiktive værdi (PPV) og den negative prædiktive værdi (NPV). PPV er beregnet som den andel af patienter, der havde en knoglemetastase og/eller SRH registreret i LPR, som også

kunne bekræftes ved journalgennemgangen. NPV er beregnet som den andel af patienter, der ikke havde en knoglemetastase og/eller SRH registreret i LPR, og som heller ikke havde dette ved journalgennemgangen.

Tabel 1 Anvendte koder for patologiske eller osteoporotiske frakturer

Frakturtype	ICD-10 koder
Fraktur af ryghvirvler, ribben, bækken, lårknogle og distale del af underarmsknogle	M80.0, M84.4, M90.7, S12.0-12.9, S22.0, S22.1, S32.0-S32.8, S72.0-S72.9, S52.5-S.52.6
Kompression af rygmarv	M43.9, M48.5, M54.5, M54.6, M54.9, G95.2, og G95.8

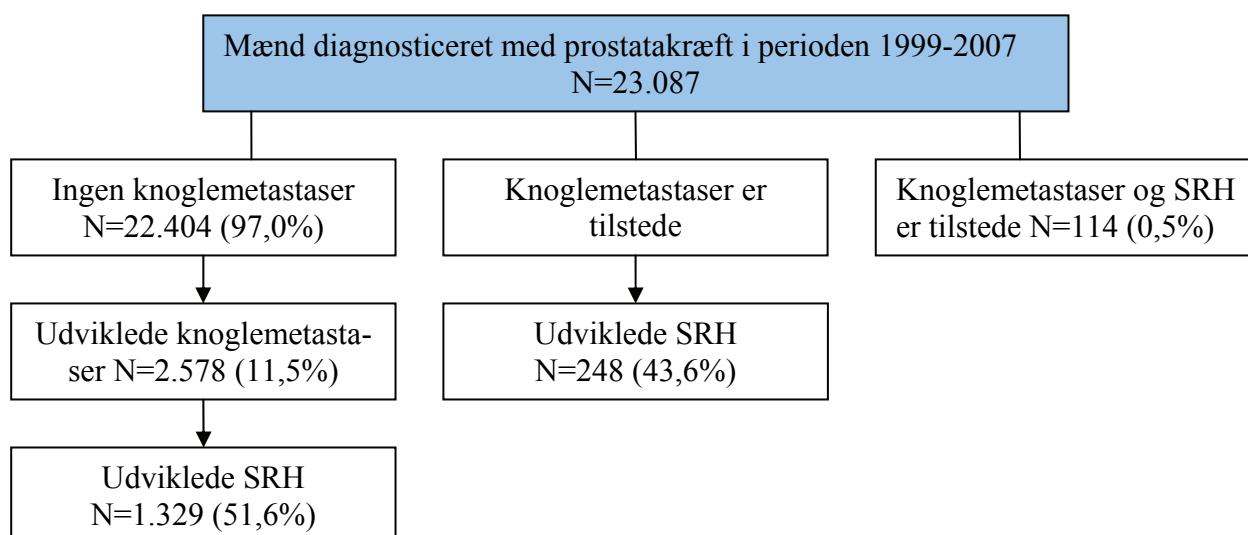
Tabel 2 Oversigt over sygdomsgrupper i Charlsons komorbiditetsindeks (8) samt de tilhørende værdier og diagnosekoder.

Sygdom	Værdi	ICD-8	ICD-10
Akut myokardie infarkt	1	410	I21;I22;I23
Hjerteinsufficiens	1	427.09; 427.10; 427.11; 427.19; 428.99; 782.49	I50; I11.0; I13.0; I13.2
Karsygdomme	1	440; 441; 442; 443; 444; 445	I70; I71; I72; I73; I74; I77
Cerebrovaskulære sygdomme	1	430-438	I60-I69; G45; G46
Demens	1	290.09-290.19; 293.09	F00-F03; F05.1; G30
Kroniske lunge-sygdomme	1	490-493; 515-518	J40-J47; J60-J67; J68.4; J70.1; J70.3; J84.1; J92.0; J96.1; J98.2; J98.3
Bindevævssygdomme	1	712; 716; 734; 446; 135.99	M05; M06; M08; M09;M30;M31; M32; M33; M34; M35; M36; D86
Ulcussygdomme	1	530.91; 530.98; 531-534	K22.1; K25-K28
Milde leversygdomme	1	571; 573.01; 573.04	B18; K70.0-K70.3; K70.9; K71; K73; K74; K76.0
Diabetes type1	1	249.00; 249.06; 249.07; 249.09	E10.0, E10.1; E10.9
Diabetes type2	1	250.00; 250.06; 250.07; 250.09	E11.0; E11.1; E11.9
Hemiplegi	2	344	G81; G82
Nyresygdomme	2	403; 404; 580-583; 584; 590.09; 593.19; 753.10- 753.19; 792	I12; I13; N00-N05; N07; N11; N14; N17-N19; Q61
Diabetes med komplikationer			
type1	2	249.01-249.05; 249.08	E10.2-E10.8
type2	2	250.01-250.05; 250.08	E11.2-E11.8
Solide kræftformer	2	140-194	C00-C75
Leukæmi	2	204-207	C91-C95
Lymfomer	2	200-203; 275.59	C81-C85; C88; C90; C96
Moderate til svære leversygdomme	3	070.00; 070.02; 070.04; 070.06; 070.08; 573.00; 456.00-456.09	B15.0; B16.0; B16.2; B19.0; K70.4; K72; K76.6; I85
Metastaserende cancer	6	195-198; 199	C76-C80
AIDS	6	079.83	B21-B24

RESULTATER

I alt 23.087 mænd fik diagnosticeret prostatakraft i perioden 1999-2007. Median opfølgningstid var 2,20 år og medianalderen ved diagnosetidspunktet var 73 år. På diagnosetidspunktet havde 22.404 mænd (97,0%) ingen knoglemetastaser, 569 (2,5%) havde knoglemetastaser, og 114 (0,5%) havde både knoglemetastaser samt SRH (figur 1).

Figur 1 Mænd med prostatakraft opdelt i forhold til forekomsten af knoglemetastaser og SRH



Tabel 3 viser fordelingen af alder og komorbiditet hos patienter med nydiagnosticeret prostatakraft.

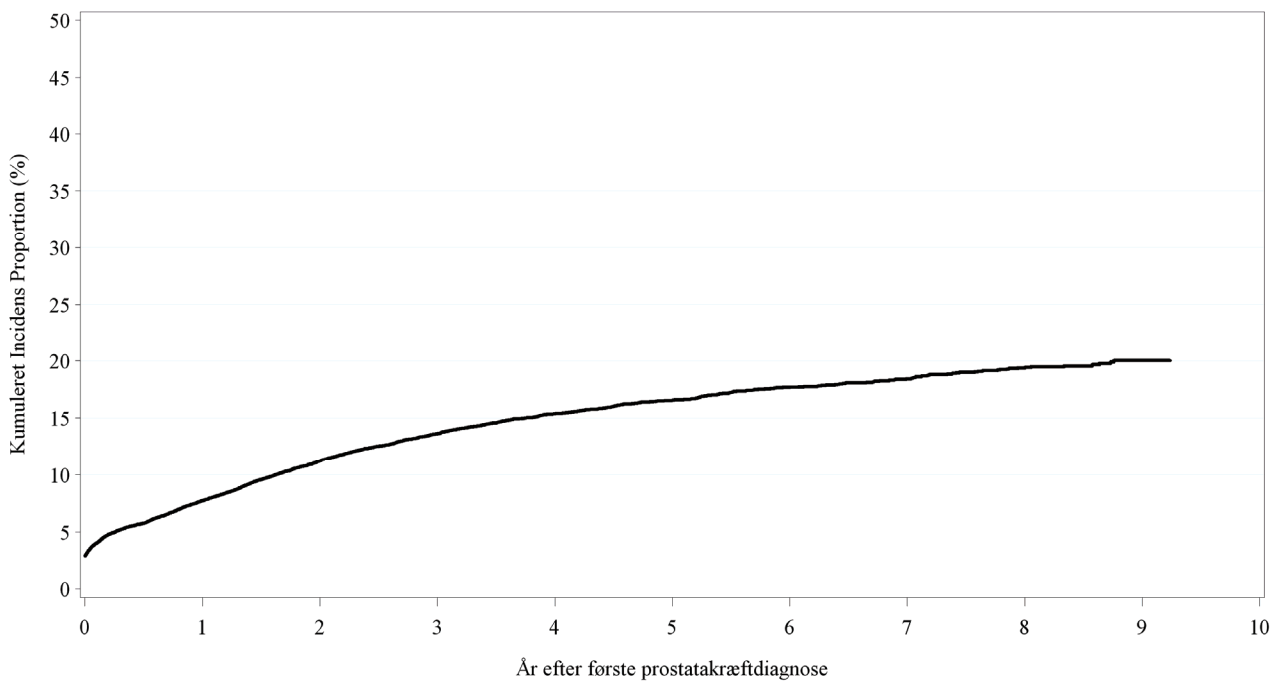
Tabel 3 Fordelingen af alder og komorbiditet hos patienter med nydiagnosticeret prostatakraft i perioden 1999-2007.

	Alle N (%)	Knoglemetastaser N (%)	Knoglemetastaser + SRH N (%)
Total	23.087	3.261	1.691
Medianalder (kvartiler)	73 (66-79)	73 (66-79)	72 (65-77)
Komorbiditet			
Akut myokardie infarkt	1.381 (6,0)	198 (6,9)	90 (5,3)
Hjerteinsufficiens	1.382 (6,0)	177 (6,1)	68 (4,0)
Karsygdomme	1.155 (5,0)	156 (5,4)	69 (4,1)
Cerebrovaskulære sygdomme	2.253 (9,8)	291 (4,8)	124 (7,3)
Demens	235 (1,0)	17 (8,9)	10 (0,6)
Kroniske lungesygdomme	1.753 (7,6)	195 (0,5)	77 (4,6)
Bindevævssygdomme	491 (2,1)	69 (6,0)	33 (2,0)
Ulcussygdomme	941 (4,1)	114 (2,1)	52 (3,1)
Milde leversygdomme	137 (0,6)	22 (3,5)	13 (0,8)
Diabetes type 1 og 2	1.167 (5,1)	133 (0,7)	66 (3,9)
Hemiplegi	40 (0,2)	17 (4,1)	13 (0,8)
Nyresygdomme	643 (2,8)	75 (0,5)	34 (2,0)
Diabetes med komplikationer	594 (2,6)	68 (2,3)	28 (1,7)
Solide kræftformer	1.729 (7,5)	218 (2,1)	99 (5,9)
Leukæmi	58 (0,3)	5 (6,7)	2 (0,1)
Lymfomer	95 (0,4)	10 (0,2)	1 (0,1)
Moderate til svære leversygdomme	31 (0,1)	7 (0,3)	3 (0,2)
Metastaserende kræft	152 (0,7)	48 (0,2)	26 (1,5)
AIDS	4 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,1)

Forekomsten af knoglemetastaser og SRH

Figur 2 viser andelen af mænd med prostatakraft, der udviklede knoglemetastaser.

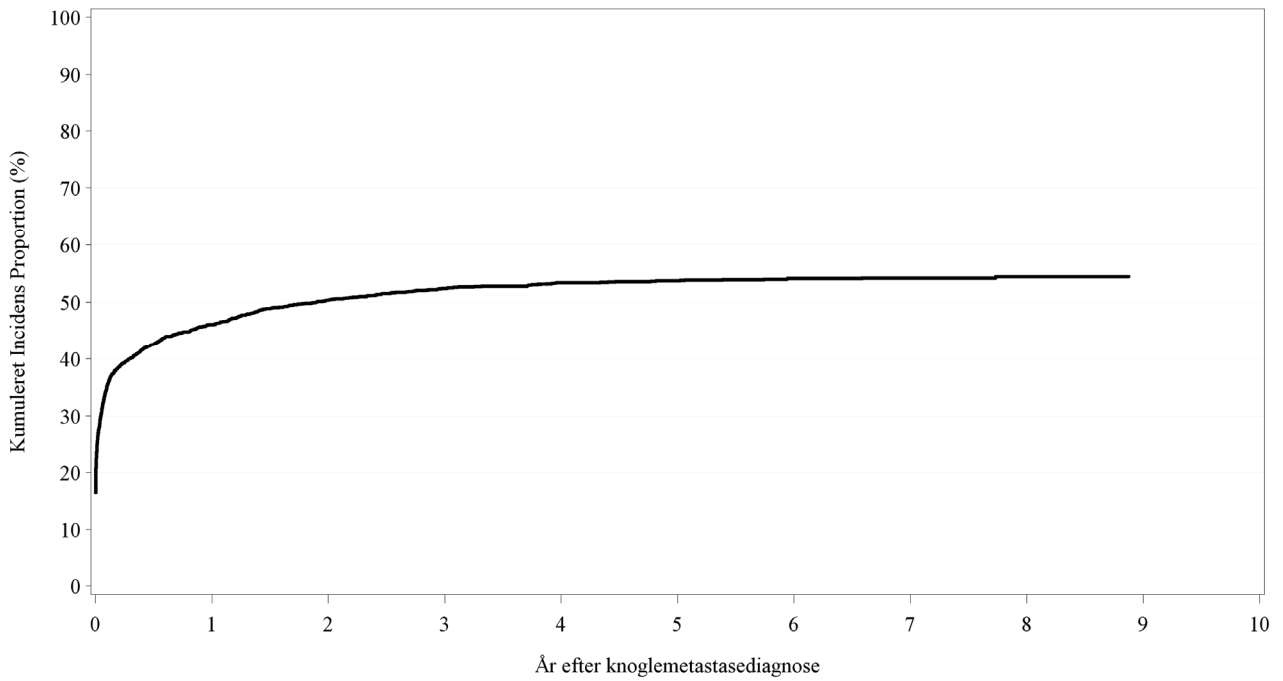
Figur 2 Andelen af prostatakraftpatienter, der udviklede knoglemetastaser, opgjort i forhold til tid efter første diagnose for prostatakraft



1 og 5 år efter første diagnose for prostatakraft havde henholdsvis 7,7% (95% KI: 7,4-8,1) og 16,6% (95% KI: 16,0-17,1) af patienterne udviklet knoglemetastaser.

Figur 3 viser andelen af mænd med prostatakraft og knoglemetastaser, der efterfølgende fik SRH.

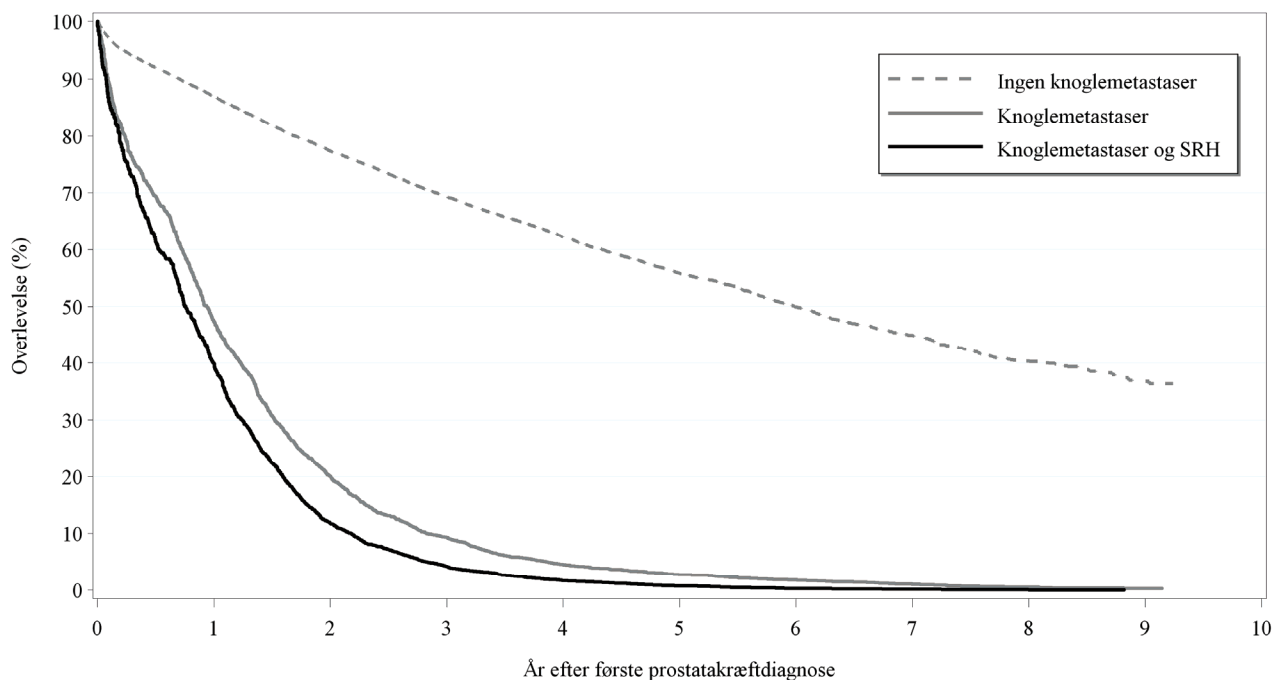
Figur 3 Andelen af prostatakræftpatienter med knoglemetastaser, der udviklede SRH, opgjort i forhold til tid efter første diagnose for knoglemetastaser



I alt havde henholdsvis 46,1% (95% KI: 44,4-47,8) og 53,8% (95% KI: 52,0-55,5) haft SRH inden for 1 og 5 år efter første knoglemetastasediagnose.

Overlevelse

Figur 4 Overlevelse fra diagnostetidspunktet for mænd med prostatakraft inddelt efter forekomsten af knoglemetastaser og SRH.



Figur 4 viser overlevelseskurver for mænd med prostatakraft inddelt efter forekomsten af knoglemetastaser og SRH. 1-års overlevelsen var 87,0% (95% KI: 86,5-87,4) hos mænd med prostatakraft uden knoglemetastaser, 47,4% (95% KI: 44,1-50,6) hos prostatakraftpatienter med knoglemetastaser uden SRH og 39,9% (95% KI: 35,6-44,2) hos prostatakraftpatienter med knoglemetastaser og SRH. De tilsvarende 5-års overlevelser var henholdsvis 55,8% (95% KI: 54,9-56,7), 2,7% (95% KI: 2,2-3,4) og 0,7% (95% KI: 0,6-1,0).

Dødelighed

Tabel 4 viser dødeligheden hos patienter med prostatakraft i forhold til kræftstadiet på diagnose-tidspunktet.

Tabel 4 Dødeligheden hos patienter med prostatakraft (1999-2003) inddelt efter stadium på diagnosetidspunktet

Kræftstadium	Antal dødsfald/1000 person-år (95% KI)			
	1 år efter prostatakraft-diagnosen		2-5 år efter prostatakraft-diagnosen	
Lokaliseret:				
Ingen knoglemetastaser	74,5	(65,1-85,2)	77,0	(71,4-83,0)
Knoglemetastaser	467,4	(243,2-898,3)	684,4	(556,0-842,4)
Knoglemetastaser + SRH	1.262,9	(602,1-2.649,1)	1.048,7	(853,9-1.287,9)
Regional spredning				
Ingen knoglemetastaser	143,1	(114,8-178,4)	139,3	(120,9-160,4)
Knoglemetastaser	601,5	(270,2-1.338,8)	1.209,0	(879,7-1.661,5)
Knoglemetastaser + SRH	1.303,5	(621,4-2.734,2)	1.007,6	(739,1-1.373,7)
Fjernmetastaser				
Ingen knoglemetastaser	331,1	(302,5-362,5)	266,3	(244,9-289,6)
Knoglemetastaser	684,0	(593,5-788,2)	678,9	(598,8-769,7)
Knoglemetastaser + SRH	763,9	(619,2-942,6)	1.010,8	(912,0-1.120,4)

Dødeligheden (beregnet som antal dødsfald per 1000 person-år) var generelt højest hos patienter med prostatakraft, som havde knoglemetastaser og SRH. Tilsvarende var dødeligheden lavest hos patienter uden knoglemetastaser, uanset kræftens udbredelse på diagnosetidspunktet. I det første år efter prostatakraftdiagnosen var dødeligheden konsekvent højere hos patienter med knoglemetastaser og SRH end hos patienter med knoglemetastaser uden SRH.

Tabel 5 viser 1-års relativ dødelighed og >1-års relativ dødelighed hos patienter med prostatakraft totalt set og inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet. Resultater både med og uden justering for eventuelle forskelle i alder og forekomst af komorbiditet er inkluderet.

Tabel 5 Relativ dødelighed hos patienter med prostatakraft (1999-2003) inddelt efter stadie på diagnosetidspunktet

	1-års relativ dødelighed (95% KI)		>1-års relativ dødelighed (95% KI)	
	Relativ dødelighed	Justeret relativ dødelighed*	Relativ dødelighed	Justeret relativ dødelighed*
	Total			
Ingen knoglemetastaser	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
Knoglemetastaser	5,3 (4,8-5,8)	4,7 (4,3-5,2)	6,5 (6,1-7,0)	6,1 (5,6-6,5)
Knoglemetastaser + SRH	6,7 (6,0-7,6)	6,6 (5,9-7,5)	9,2 (8,6-9,8)	9,8 (9,2-10,4)
Lokaliseret:				
Ingen knoglemetastaser	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
Knoglemetastaser	6,4 (3,3-12,4)	5,5 (2,8-10,7)	8,9 (7,3-7,0)	7,3 (6,0-8,8)
Knoglemetastaser + SRH	17,2 (8,0-36,7)	16,1 (7,5-34,3)	13,2 (10,9-16,0)	13,0 (10,7-15,7)
Regional spredning				
Ingen knoglemetastaser	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
Knoglemetastaser	4,3 (1,9-9,9)	4,9 (2,2-11,4)	8,3 (6,0-11,5)	10,0 (7,2-13,9)
Knoglemetastaser + SRH	9,3 (4,3-20,3)	13,2 (6,0-28,9)	7,7 (5,7-10,6)	8,9 (6,5-12,2)
Fjernmetastaser				
Ingen knoglemetastaser	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)	1,0 (reference)
Knoglemetastaser	2,1 (1,8-2,5)	2,1 (1,8-2,5)	2,5 (2,2-2,9)	2,6 (2,2-3,0)
Knoglemetastaser + SRH	2,5 (2,0-3,1)	2,6 (2,0-3,2)	3,8 (3,4-4,4)	4,3 (3,8-4,9)

*Justeret for forskelle i alder og komorbiditet

Efter justering for forskelle i aldersfordeling og komorbiditet var den relative dødelighed højere hos patienter med knoglemetastaser sammenlignet med patienter uden knoglemetastaser både i det første år efter kræftdiagnosen (justeret 1-års relativ dødelighed = 4,7 (95% KI: 4,3-5,2)); og mere end et år efter kræftdiagnosen (justeret >1-års relativ dødelighed 6,1 (95% KI: 5,6-6,5)). Dødeligheden var endnu højere hos patienter med knoglemetastaser og SRH (justeret 1-års relativ dødelighed =

6,6 (95% KI: 5,9-7,5) og justeret >1-års relativ dødelighed 9,8 (95% KI: 9,2-10,4). Vi fandt det samme mønster, når analyserne blev inddelt efter stadie.

Tabel 6 viser den relative dødelighed hos prostatakraftpatienter med knoglemetastaser og SRH, opgjort i forhold til om de dør henholdsvis i løbet af eller senere end fire måneder efter første knoglemetastasediagnose. Patienter med knoglemetastaser uden SRH er anvendt som referencegruppe. Analyserne er inddelt i aldersgrupper, og alle estimater er justeret for eventuelle forskelle i forekomst af komorbiditet.

Tabel 6 Justeret relativ dødelighed hos prostatakraftpatienter med knoglemetastaser og SRH sammenholdt med samme patientgruppe uden SRH

Aldersgruppe	Justeret relativ dødelighed (95% KI)*	
	≤4 måneder efter knoglemetastasediagnose	>4 måneder efter knoglemetastasediagnose
< 60 år	1,1 (0,7-1,7)	1,9 (1,2-2,8)
60-69 år	1,2 (0,9-1,5)	2,5 (2,0-3,1)
70-79 år	1,1 (0,9-1,3)	2,1 (1,8-2,4)
80+	0,9 (0,8-1,2)	1,9 (1,5-2,3)

Patienter med knoglemetastaser uden SRH er anvendt som reference.

*Justeret for forskelle i komorbiditet

Af tabel 6 fremgår det, at dødeligheden inden for de første fire måneder efter knoglemetastasediagnosen var den samme hos prostatakraftpatienter med knoglemetastaser og SRH, som hos prostatakraftpatienter med knoglemetastaser uden SRH. Efter fire måneder var dødeligheden cirka fordoblet hos patienter med prostatakraft, som havde knoglemetastaser og SRH.

Datakvalitet af koderne for knoglemetastaser og SRH

For prostatakraftpatienter var sensitiviteten af en registreret ICD-10 diagnose for knoglemetastaser eller SRH i LPR 0,54 (95% KI: 0,39-0,69), og specificiteten var 0,96 (95% KI: 0,87-1,00). PPV og NPV for en registreret diagnose for knoglemetastaser eller SRH i LPR var henholdsvis 0,93 (95% KI: 0,76-0,99) og 0,71 (95% KI: 0,59-0,81).

KOMMENTARER

På baggrund af data fra LPR, CPR samt Cancerregisteret har vi beskrevet forekomsten af knoglemetastaser og SRH blandt patienter med prostatakraft i Danmark. Endvidere indeholder denne rapport data om knoglemetastaser og SRHs betydning for overlevelsen efter prostatakraft.

Sammenfattende viser undersøgelsen:

- At knoglemetastaser og SRH forekommer relativt hyppigt hos patienter med prostatakraft. Knap 8% fik diagnosticeret knoglemetastaser inden for et år efter kræftdiagnosen, og blandt disse patienter fik knap halvdelen SRH inden for et år efter første knoglemetastasediagnose.
- At knoglemetastaser prædikerer en dårlig prognose, og at overlevelsen yderligere forringes, hvis patienten efterfølgende får SRH – uanset kræftstadiet på diagnosetidspunktet. Mindre end 1% af prostatakraftpatienter med knoglemetastaser og SRH overlevede fem år efter kræftdiagnosen.
- At ICD-10-kodningen af knoglemetastaser og SRH i LPR har tilfredsstillende sensitivitet og høj specificitet. LPR kan således anvendes til epidemiologiske undersøgelser af knoglemetastaser og SRH.

Fortolkning af analyserne

Man må være opmærksom på en række forhold ved fortolkning af resultaterne. Registreringen af knoglemetastaser og SRH sekundært til prostatakraft har en sensitivitet på ca. 50%. Det er således sandsynligt, at forekomsten af knoglemetastaser og SRH reelt er højere, end hvad vi fandt i denne undersøgelse. Oplysninger om dødsfald er i nærværende analyser indhentet fra CPR, og grundet den høje kvalitet af dette register er disse informationer ikke behæftede med fejl.

Selv om der tages højde for forskelle i alder og tilstedeværelsen af andre sygdomme hos kræftpatienterne, og selv om analyserne indeles kræftsygdommens spredning på diagnosetidspunktet, kan der være andre forhold, der gør, at patienter ikke er umiddelbart sammenlignelige. Der kan således være forskelle i screening, diagnostik og behandling af patienterne samt i kodning af sygdomme. Det har ikke været muligt at tage højde for disse forhold i analyserne i nærværende rapport. De epidemiologiske begreber, som dækker disse forhold, kaldes henholdsvis bias og confounding (9-10)

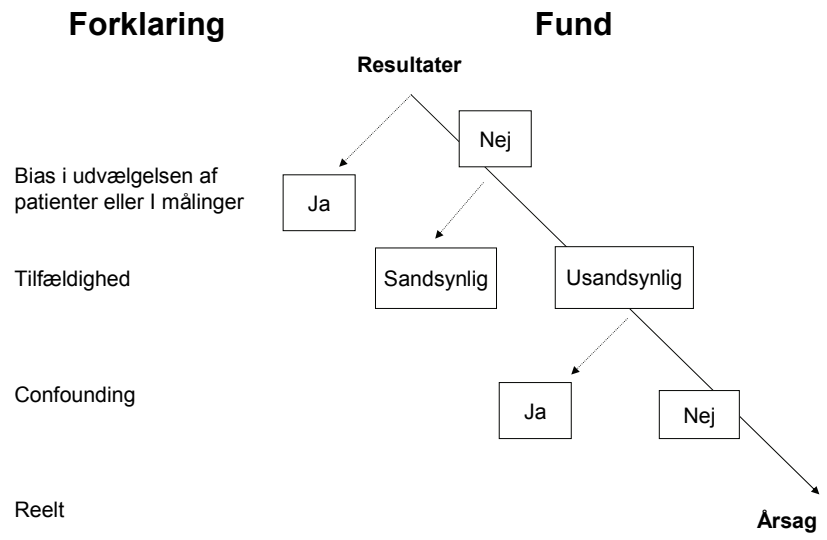
(se Figur 5). Figur 6 viser nogle overordnede faktorer, der har betydning for forløbet af en kræftsygdom (11). De aktuelle analyser giver ikke mulighed for at differentiere mellem disse overordnede faktorer.

I rapporten er Charlsons komorbiditetsindeks (8) brugt til at kategorisere patienternes andre sygdomme. Dette indeks er internationalt udbredt og er tidligere anvendt til analyser af ICD-baserede registerdata (12). Det er vist, at dette indeks er velegnet til at identificere alle patienter uden andre sygdomme (høj specificitet), hvorimod evnen til at identificere alle patienter med andre sygdomme er mere varierende (varierende sensitivitet) (13). Flere studier har dog vist, at Charlson-scoren er velegnet til at måle graden af komorbiditet hos kræftpatienter (14-17). Charlsons komorbiditetsindeks er desuden fundet validt til at forudsige risikoen for død over en periode, der går fra få uger til 10 år, blandt forskellige patientpopulationer inklusiv kræftpatienter (18).

I øvrigt er det vigtigt at gøre opmærksom på, at der kan være flere årsager til, at SRH er associeret med en dårligere overlevelse hos patienter med prostatakræft og knoglemetastaser. SRH kan afspejle en mere fremskreden eller aggressiv sygdom. Andre årsager kan være en øget dødelighed som følge af det kirurgiske indgreb ved en patologisk fraktur eller immobilisering (19).

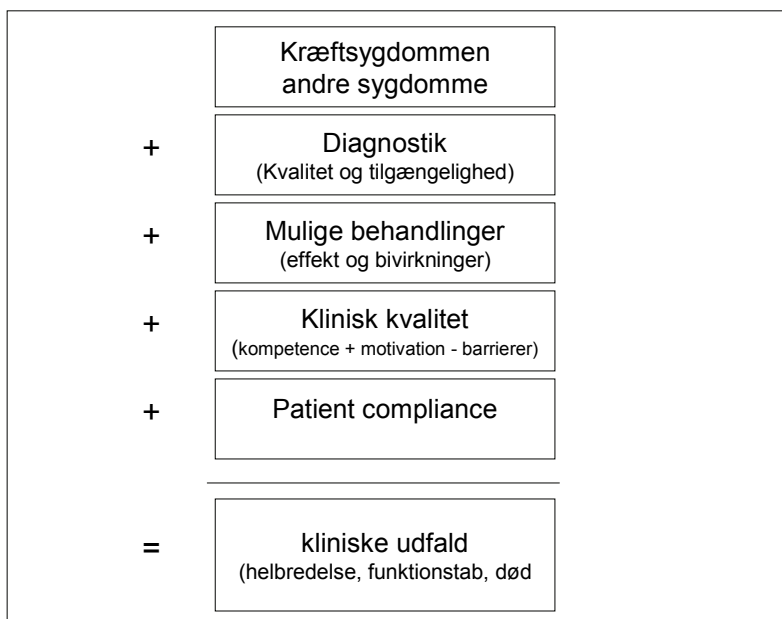
På baggrund af rapporten kan vi konkludere, at knoglemetastaser forekommer relativt hyppigt hos mænd med prostatakræft og prædikterer en dårlig prognose. Cirka halvdelen af alle mænd med prostatakræft og knoglemetastaser udviklede også SRH, hvilket yderligere kan forringe overlevelsen hos disse patienter.

Figur 5 Principielle fortolkningsmuligheder for de opnåede resultater.



Figur 6

Faktorer af betydning for udfaldet af en kræftsygdom



REFERENCER

1. http://www.sst.dk/publ/Publ2009/DOKU/cancerreg/cancerregisteret_2008.pdf. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2009: 5: Cancerregisteret 2008.
2. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56:365-78.
3. Logothetis CJ, Navone NM, Lin SH. Understanding the biology of bone metastases: key to the effective treatment of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1599-602.
4. Jensen AB, Kamby C, Hansen B, Keller J. [Bone metastases]. *Ugeskr Laeger*. 2007;169:3753-6.
5. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110:1860-7.
6. Nørgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol*. 2010;184:162-7.
7. Jensen AO, Nørgaard M, Yong M, Fryzek JP, Sørensen HT. Validity of the recorded International Classification of Diseases, 10th edition diagnoses codes of bone metastases and skeletal-related events in breast and prostate cancer patients in the Danish National Registry of Patients. *Clinical Epidemiology*. 2009;1 101-8.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
9. Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
10. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology/The Essentials. Third Edition. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1996.
11. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical Epidemiology. A basic science for clinical medicine. Boston/Toronto/London: Library of Congress Card, 1991.
12. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:221-9.
13. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:131-41.
14. Nutall M, van der Meulen J, Emberton M. Charlson scores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:265-73.

15. Rieker RJ, Hammer E, Eisele R, Schmid E, Hogel J. The impact of comorbidity on the overall survival and the cause of death in patients after colorectal cancer resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2002;387:72-6.
16. West DW, Satariano WA, Ragland DR, Hiatt RA. Comorbidity and breast cancer survival: a comparison between black and white women. *Ann Epidemiol.* 1996;6:413-9.
17. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of longterm outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:759-62.
18. Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;35:181-200.
19. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002;168:1005-7.

Rapporter/afhandlinger fra Klinisk Epidemiologisk Afdeling

1. Ane Marie Thulstrup: Mortality, infections and operative risk in patients with liver cirrhosis in Denmark. *Clinical epidemiological studies. 2000.*
2. Nana Thrane: Prescription of systemic antibiotics for Danish children. *2000.*
3. Charlotte Søndergaard. Follow-up studies of prenatal, perinatal and postnatal risk factors in infantile colic. *2001.*
4. Charlotte Olesen: Use of the North Jutland Prescription Database in epidemiological studies of drug use and drug safety during pregnancy. *2001.*
5. Yuan Wei: The impact of fetal growth on the subsequent risk of infectious disease and asthma in childhood. *2001.*
6. Gitte Pedersen. Bacteremia: treatment and prognosis. *2001.*
7. Henrik Gregersen: The prognosis of Danish patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: register-based studies. *2002.*
8. Bente Nørgård: Colitis ulcerosa, coeliaki og graviditet; en oversigt med speciel reference til forløb og sikkerhed af medicinsk behandling. *2002.*
9. Søren Paaske Johnsen: Risk factors for stroke with special reference to diet, Chlamydia pneumoniae, infection, and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *2002.*
10. Elise Snitker Jensen: Seasonal variation of meningococcal disease and factors associated with its outcome. *2003.*
11. Andrea Floyd: Drug-associated acute pancreatitis. *Clinical epidemiological studies of selected drugs. 2004.*
12. Pia Wogelius: Aspects of dental health in children with asthma. *Epidemiological studies of dental anxiety and caries among children in North Jutland County, Denmark. 2004.*
13. Kort-og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Nordjyllands, Viborg og Århus amter 1985-2003. *2004.*
14. Reimar W. Thomsen: Diabetes mellitus and community-acquired bacteremia: risk and prognosis. *2004.*
15. Kronisk obstruktiv lungesygdom i Nordjyllands, Viborg og Århus amter 1994-2004. Forekomst og prognose. Et pilotprojekt. *2005.*
16. Lungebetændelse i Nordjyllands, Viborg og Århus amter 1994-2004. Forekomst og prognose. Et pilotprojekt. *2005.*

17. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for nyre-, bugspytkirtel- og leverkræft i Nordjyllands, Viborg, Ringkøbing og Århus amter 1985-2004. *2005.*
18. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Nordjyllands, Viborg, Ringkøbing og Århus amter 1995-2005. *2005.*
19. Mette Nørgaard: Haematological malignancies: Risk and prognosis. *2006.*
20. Alma Becic Pedersen: Studies based on the Danish Hip Arthroplasty Registry. *2006.*
Særtryk: Klinisk Epidemiologisk Afdeling - De første 5 år. *2006.*
21. Blindtarmsbetændelse i Vejle, Ringkøbing, Viborg, Nordjyllands og Århus Amter. *2006.*
22. Andre sygdommes betydning for overlevelse efter indlæggelse for seks kræftsygdomme i Nordjyllands, Viborg, Ringkøbing og Århus amter 1995-2005. *2006.*
23. Ambulante besøg og indlæggelser for udvalgte kroniske sygdomme på somatiske hospitaler i Århus, Ringkøbing, Viborg, og Nordjyllands amter. *2006.*
24. Ellen M Mikkelsen: Impact of genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer disposition on psychosocial outcomes and risk perception: A population-based follow-up study. *2006.*
25. Forbruget af lægemidler mod kroniske sygdomme i Århus, Viborg og Nordjyllands amter 2004-2005. *2006.*
26. Tilbagelægning af kolostomi og ileostomi i Vejle, Ringkøbing, Viborg, Nordjyllands og Århus Amter. *2006.*
27. Rune Erichsen: Time trend in incidence and prognosis of primary liver cancer and liver cancer of unknown origin in a Danish region, 1985-2004. *2007.*
28. Vivian Langagergaard: Birth outcome in Danish women with breast cancer, cutaneous malignant melanoma, and Hodgkin's disease. *2007.*
29. Cynthia de Luise: The relationship between chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity and mortality following hip fracture. *2007.*
30. Kirstine Kobberv Sogaard: Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: A nationwide population-based case-control study. *2007.*
31. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Region Midtjylland og Region Nordjylland 1995-2006. *2007.*

32. Mette Skytte Tetsche: Prognosis for ovarian cancer in Denmark 1980-2005: Studies of use of hospital discharge data to monitor and study prognosis and impact of comorbidity and venous thromboembolism on survival. *2007.*
33. Estrid Muff Munk: Clinical epidemiological studies in patients with unexplained chest and/or epigastric pain. *2007.*
34. Sygehuskontakter og lægemiddelforbrug for udvalgte kroniske sygdomme i Region Nordjylland. *2007.*
35. Vera Ehrenstein: Association of Apgar score and postterm delivery with neurologic morbidity: Cohort studies using data from Danish population registries. *2007.*
36. Annette Østergaard Jensen: Chronic diseases and non-melanoma skin cancer. The impact on risk and prognosis. *2008.*
37. Use of medical databases in clinical epidemiology. *2008.*
38. Majken Karoline Jensen: Genetic variation related to high-density lipoprotein metabolism and risk of coronary heart disease. *2008.*
39. Blodprop i hjertet - forekomst og prognose. En undersøgelse af førstegangsinlæggelser i Region Nordjylland og Region Midtjylland. *2008.*
40. Asbestose og kræft i lungehinderne. Danmark 1977-2005. *2008.*
41. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Region Midtjylland og Region Nordjylland 1996-2007. *2008.*
42. Akutte indlæggelsesforløb og skadestuebesøg på hospiter i Region Midtjylland og Region Nordjylland 2003-2007. Et pilotprojekt. *2009.*
43. Peter Jepsen: Prognosis for Danish patients with liver cirrhosis. *2009.*
44. Lars Pedersen: Use of Danish health registries to study drug-induced birth defects – A review with special reference to methodological issues and maternal use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and Loratadine. *2009.*
45. Steffen Christensen: Prognosis of Danish patients in intensive care. Clinical epidemiological studies on the impact of preadmission cardiovascular drug use on mortality. *2009.*
46. Morten Schmidt: Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of cardiovascular events and death after intracoronary stenting. *2009.*
47. Jette Bromman Kornum: Obesity, diabetes and hospitalization with pneumonia. *2009.*

48. Theis Thilemann: Medication use and risk of revision after primary total hip arthroplasty. *2009.*
49. Operativ fjernelse af galdeblæren. Region Midtjylland & Region Nordjylland. 1998-2008. *2009.*
50. Mette Søgaard: Diagnosis and prognosis of patients with community-acquired bacteremia. *2009.*
51. Marianne Tang Severinsen. Risk factors for venous thromboembolism: Smoking, anthropometry and genetic susceptibility. *2010.*
52. Henriette Thisted: Antidiabetic Treatments and ischemic cardiovascular disease in Denmark: Risk and outcome. *2010.*
53. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme. Region Midtjylland og Region Nordjylland 1997-2008. *2010.*
54. Prognosen efter akut indlæggelse på Medicinsk Visitationsafsnit på Nørrebrogade, Århus Sygehus. *2010.*
55. Kaare Haurvig Palnum: Implementation of clinical guidelines regarding acute treatment and secondary medical prophylaxis among patients with acute stroke in Denmark. *2010.*
56. Thomas Patrick Ahern: Estimating the impact of molecular profiles and prescription drugs on breast cancer outcomes. *2010.*
57. Annette Ingeman: Medical complications in patients with stroke: Data validity, processes of care, and clinical outcome. *2010.*