

Effekten af immunsupprimerende lægemidler på incidensen af lungekræft i højrisiko population

Christina Marisa Bergsoe ¹, Pradeesh Sivapalan MD PhD ^{1,2}, Josefin Eklöf MD PhD¹, Zaigham Saghir MD PhD¹, and Jens-Ulrik Stæhr Jensen MD PhD ^{1,3}

¹ Afdeling for Medicinske Sygdomme, Sektion for Lungemedicin, Herlev-Gentofte Hospital, Københavns Universitet, Danmark

² Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, Danmark

³ PERSIMUNE & CHIP: Afdeling for Infektionssygdomme, Rigshospitalet, Københavns Universitet, Danmark

Den dataansvarlige institution

Copenhagen Unit for Respiratory Epidemiology (CURE), Lungemedicinsk Afdeling

Projektansvarlig

Pradeesh Sivapalan MD PhD

Projektstitel

Effekten af immunsupprimerende lægemidler på incidensen af lungekræft i højrisiko population.

Effect of different immunosuppressants on incidence of lung cancer in high-risk population.

Projektets slutdato

31. december 2026

1. Baggrund

Globalt er lungekræft den næsthypigste kræftform, og den hyppigste årsag til cancerdød [1]. Den høje mortalitet af lungekræft skyldes i høj grad, at en stor del af lungekræft tilfælde bliver diagnosticeret i de sene sygdomsstadier, hvor sygdommen ofte ikke kan behandles kurativt [2]. Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdomme (KOL) er i øget risiko for at få lungekræft [3]. Patienter, som førhen har været opererede for lungekræft, er også i øget risiko for tilbagefald af kræft [4].

KOL er karakteriseret ved kronisk inflammation [5]. Inflammation er essentiel for vores innate og adaptive immunitet overfor forskellige sygdomspatogener, men kronisk inflammation kan være skadelig, idet det spiller en rolle i tumor invasion, angiogenese og metastase [6]. Kronisk

inflammation kan aktivere transkriptionsfaktorer i en tumor, som herefter producerer inflammatoriske mediatorer. Inflammatoriske mediatorer som fx akutte fase proteiner, cytokiner, reaktive iltarter og prostaglandiner rekrutterer og aktiverer immunceller til området med tumor, som fører til yderligere stimulering og aktivering af transkriptionsfaktorer og immunceller. Dette inducerer vævsskade, tumor invasion, angiogenese og metastase [7].

For at nedsætte inflammatoriske vævsreaktioner ved eksempelvis kronisk inflammatoriske led- og bindevævssygdomme, psoriasis, systemisk lupus erythematosus og crohns sygdom benyttes forskellige immunsupprimerende lægemidler såsom methotrexate, hydroxychloroquin, Tumor Necrosis Factor (TNF) hæmmende midler, interleukin-1-hæmmere, interleukin-6-hæmmere og interleukin-17 α -hæmmer [8-11].

I et substudie til det randomiserede trial Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) blev sammenhængen mellem canakinumab, et biologisk immunsupprimerende lægemiddel der selektivt hæmmer interleukin-1 β , og incidens af lungekræft i risikopopulationer undersøgt. Resultatet var, at Canakinumab var associeret med nedsat risiko for lungekræft og lungekræftdød (Hazard ratio hhv. 0,33 og 0,23) [12]. Vi ønsker i dette studie at undersøge, om hæmning af det innate immunrespons med andre immunsupprimerende lægemidler er associeret med færre cases af lungekræft i højrisiko populationer, herunder de lungekræftopererede, som har en ca. 50% risiko for recidiv af lungekræft indenfor 5 år efter operation [13, 14].

2. Formål

Formålet med dette studie er at undersøge hvorvidt immunsupprimerende medicin har en effekt på forekomst af lungekræft og lungekræft-død hos patienter med øget risiko for lungekræft. Endvidere om sådan en behandling er associeret med en forbedret overlevelse.

3. Hypotese

Incidens af lungekræft hos patienter i højrisiko population som får immunsupprimerende medicin, der hæmmer det innate immunforsvar, er mindre end hos lignende patienter der ikke får immunsupprimerende medicin.

4. Metode

4.1 Studiedesign

Dette studie er et observationelt kohortestudie med studiepopulation bestående af lungekræftpatienter registreret i Dansk Lunge Cancer Register. Data indhentet fra Dansk Lunge Cancer Register kobles med data fra Lægemiddelstatistikregistret og Landspatientregistret. Studieperioden er fra 1. januar 2004 til 31. december 2020.

4.2 Inklusionskriterier

- Lungekræftopererede de seneste 20 år i DK
- ≥ 40 år

4.3 Eksklusionskriterier

- Manglende data vedrørende vitalstatus (udvandrede patienter)

4.4 Datakilder

- Dansk Lunge Cancer Register (DLCR): Information på alle lungekræft patienter i Danmark siden 2000.
- Landspatientregistret (LPR): Information om hospitalsindlæggelser, ambulante besøg og komorbiditeter (Efter ICD-10 - International Classification of Diseases, Tenth revision Clinical Modification Code)
- CPR-registret: Vitalstatus og krypteret CPR-numre på borgere i Danmark
- Lægemedelstatistikregistret (LSR): Information på alle recepter siden 2004 (Delt op efter Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) klassifikationssystem)

5. Statistiske analyser og styrkeberegning

5.1 Primært endpoint

Lungekræft (ICD-10: C33, C34) der opstår inden for 10 års opfølgingsperiode.

Alle former for lungekræft tæller med, uanset om det betragtes som *i*) recidiv af tidligere lungekræft, *ii*) nyopstået kræft (ny tumor, som vurderes ikke at være recidiv), *iii*) metastaser efter tidligere lungekræft (Median observationstid: 5 år).

5.2 Sekundære outcomes

- Mortalitet af lungekræft indenfor 5 år
- Forekomst af cancer som ikke er lungekræft (ICD-10: C00 – C14, C15 – C26, C30 – C32, C35 – C39, C40 – C41, C43 – C44, C45 – C49, C50, C51 – C58, C60 – C63, C64 – C68, C69 – C72, C73 – C75, C76 – C80, C81 – C96)
- Død af alle årsager indenfor 5 år

5.3 Dataanalyse

Der laves deskriptive analyser, baselinetabeller og study flowchart. Kontinuert data sammenlignes med non-parametrisk statistik eller parametrisk statistik afhængig af fordelingen. Kategoriske data analyseres ved hjælp af chi-square og Fisher's exact test.

Hovedanalysen er bestemmelse af incidensrater af lungekræft i forskellige grupper af lungekræftpatienter kategoriseret efter hvilken type immunsupprimerende medicin, patienterne har fået. Kravet er at der skal være recepter i hele observationsperioden svarende til >50% af dagene dækket med disse typer af medicin.

”Kontrolpatienter” er patienter der ikke fik immunsupprimerende behandling.

Den sekundære analyse er en tidsopdateret Cox regressionsanalyse med henblik på at undersøge sammenhængen mellem hazard (lungekræft) og exposure (Forskellige immunsupprimerende

lægemidler). Der justeres for følgende kovariater: lungefunktion (FEV₁% forventet: <30, 30-50, 51-80, >80), alder (i år), køn (mand/kvinde), start BMI (kg/m²), rygestatus og udvalgte komorbiditeter med tilhørende ICD-10 koder: iskæmisk hjertesygdom (I21 - I25), atrieflimren (I48), hjertesvigt (I50), perifere vaskulære sygdomme (I70 – I74, I77, I79), cerebrovaskulæresygdomme (I60 – I64, I67, G45, G46), nyresvigt (I120, I131, I132, E102, E112, E122, E132, E142, N02-N08, N11, N14, N150, N158 – N165, N168, N169, N18, N19, N26, Z992). Exposure til lægemidler er tidsopdateret, så der justeres for brug af lægemidler i observationstiden.

Følgende immunsupprimerende lægemidler med tilhørende ATC-koder er undersøgt i dette studie:

- TNF hæmmende midler: Adalimumab (L04AB04), Etanercept (L04AB01), Golimumab (L04AB06), Infliximab (L04AB02), Certolizumab pegol (L04AB05)
- Interleukin-17 α -hæmmer: Secukinumab (L04AC10)
- Interleukin-1-hæmmer: Anakinra (L04AC03), Canakinumab (L04AC08)
- Interleukin-6-hæmmer: Tocilizumab (L04AC07), Sarilumab (L04AC14)
- Interleukin-12/interleukin-23-hæmmer: Ustekinumab (L04AC05)
- B-lymfocyt stimulator protein receptor (BLyS) blocker: Belimumab (L04AA26)
- Monoklonalt antistoffer: Vedolizumab (L04AA33), Brodalumab (L04AC12), Ixekizumab (L04AC13)
- Costimulationshæmmer: Abatacept (L04AA24)
- Methotrexate: L01BA01, L04AX03
- Prednisolon: S02BA03
- Hydroxychloroquin: P01BA02
- Colchicin: M04AC01

Statistiske analyser udføres i SAS Studio version 9.4 ved hjælp af Forskermaskinen.

6. Socialt Perspektiv

Lungekræft er den næsthøypigste kræftform i både mænd og kvinder på verdensplan. Den har høj mortalitet og er svær at behandle, hvorfor det er vigtigt at optimere diagnostik, behandling og forebyggelse af lungekræft. Resultater fra CANTOS forsøg frembringer en ny mulighed for profylaktisk behandling af lungekræft. Med grundlag i viden om immunsupprimerende lægemidler og CANTOS forsøg, skal vi undersøge, om andre immunsupprimerende lægemidler med lignende virkningsmekanismer kan bruges til at forebygge lungekræft i højrisiko population, herunder patienter med obstruktiv lungesygdom og tidligere lungekræftpatienter, der de har øget risiko for lungekræft. Vi mener, at studiet er relevant, idet det bidrager til at afklare, hvordan vi fremadrettet kan forebygge og behandle lungekræft.

7. Godkendelse

Der søges godkendelse fra Videnscenter for dataanmelderlser. I Danmark kræver retrospektivt brug af registerdata ikke etisk godkendelse eller patientens samtykke.

8. Offentliggørelse af forsøgsresultater

Protokol publiceres på projektgruppens hjemmeside: www.coptrin.dk. Forsøgets resultater vil blive publiceret uanset om de er positive, negative eller inkonklusive. Der planlægges publicering i et internationalt peer-reviewed videnskabeligt tidsskrift.

9. Reference

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021.
2. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. [Lung cancer screening with low-dose CT - Danish and international results]. *Ugeskr Laeger*. 2014;176(42).
3. Zhang X, Jiang N, Wang L, Liu H, He R. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2017;8(44):78044-56.
4. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3(4):242-9.
5. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-21.
6. Schenk KM, Reuss JE, Choquette K, Spira AI. A review of canakinumab and its therapeutic potential for non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs*. 2019;30(9):879-85.
7. Michels N, van Aart C, Morisse J, Mullee A, Huybrechts I. Chronic inflammation towards cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157:103177.
8. Doan T, Massarotti E. Rheumatoid arthritis: an overview of new and emerging therapies. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(7):751-62.
9. Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokine*. 2013;61(3):704-12.
10. McKeon KP, Jiang SH. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Aust Prescr*. 2020;43(3):85-90.
11. Alulis S, Vadstrup K, Borsi A, Nielsen A, Rikke Jorgensen T, Qvist N, et al. Treatment patterns for biologics in ulcerative colitis and Crohn's disease: a Danish Nationwide Register Study from 2003 to 2015. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(3):265-71.
12. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ, et al. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10105):1833-42.
13. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer*. 2009;115(22):5218-27.
14. Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, Theodosakis N, Kozower BD, Lau CL, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):1813-20; discussion 20-1.