Auswirkungen der Rebiopsie auf die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Behandlung mit epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Hemmer: ein systematischer Überblick

Takuma Imakita^a Hirotaka Matsumoto^a Katsuya Hirano^a Toshiyuki Morisawa^b
Azusa Sakurai^a Yuki Kataoka^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center, Amagasaki, Hyogo, Japan;

^bDepartment of Gastroenterology, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center, Amagasaki, Hyogo, Japan

Schlüsselwörter

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom · Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor · T790M-Mutation · Rebiopsie

Zusammenfassung

Hintergrund: Osimertinib, ein epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-Tyrosinkinasehemmer (Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine-kinase Inhibitor, EGFR-TKI) der 3. Generation, ist mittlerweile die Standardtherapie in Fällen, in denen die Rebiopsie nach der Erstlinienbehandlung mit EGFR-TKI eine T790M-Mutation ergibt. Die Prognose der Patienten nach Rebiopsie, dem wichtigsten Outcome bei Krebspatienten, wurde bislang jedoch nicht ausreichend beschrieben. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit sollte klären, ob die Rebiopsie bei Patienten, die gegenüber den EGFR-TKI der 1. und 2. Generation refraktär sind, zu einer verbesserten Prognose beiträgt.

Methoden: Mithilfe freier Wort- und Kontrollbegriffe im Zusammenhang mit «nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom» und «Rebiopsie» suchten wir Studien aus dem Medical Literature Analysis and Retrieval System Online über PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials und die World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform. Eingeschlossen wurden Kohortenstudien und Fallberichte in englischer Sprache und es er-

folgte eine Beurteilung, ob die jeweilige Studie unsere wissenschaftliche Fragestellung beantwortete.

Ergebnisse: Von den 144 eingeschlossenen Studien enthielt nur eine Studie Angaben zur Prognose von Patienten mit/ohne Rebiopsie und zeigte, dass bei EGFR-TKI-refraktären Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom das Überleben nach Krankheitsprogression (post-progression survival, PPS) bei Patienten, die eine Rebiopsie sowie eine Behandlung entsprechend dem Resistenzmechanismus erhalten hatten, signifikant länger war (medianes PPS: 24,2 Monate) als bei Patienten, die eine Rebiopsie und Salvagetherapie erhalten hatten (medianes PPS: 15,2 Monate, $p = 0,002$) und solchen ohne Rebiopsie (medianes PPS: 9,7 Monate, $p < 0,001$). Die meisten anderen Studien berichteten über die Nachweisrate von T790M-Mutationen oder das Rebiopsieverfahren.

Schlussfolgerungen: Nur wenige der bisher durchgeführten Studien untersuchten die Wirksamkeit der Rebiopsie. Daher sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Prognose oder Nebenwirkungen der Rebiopsie zu ermitteln.

© 2019 The Author(s)

Hintergrund

Eine Standardbehandlung für das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) mit Genmutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (epidermal

growth factor receptor, EGFR) ist die Gabe von EGFR-Tyrosinkinasehemmern (TKIs). Patienten, die mit EGFR-TKIs behandelt wurden, wiesen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) auf als Patienten, die eine Chemotherapie erhielten [1, 2, 3]. Der häufigste erworbene

Abb. 1. PRISMA-Flussdiagramm.

Resistenzmechanismus gegen EGFR-TKIs der 1. oder 2. Generation ist die T790M-Mutation [4, 5]. Osimertinib ist ein EGFR-TKI der 3. Generation und mittlerweile Standardtherapie für Patienten, bei denen die Rebiopsie nach der Erstlinienbehandlung mit EGFR-TKIs eine T790M-Mutation zeigt [6, 7]. Im Fall einer Resistenzentwicklung des Tumors gegen EGFR-TKIs spielt die Rebiopsie von Gewebe oder Flüssigkeit (Plasma- oder Urinprobe) zur Identifizierung der T790M-Mutation [8] eine wichtige Rolle bei der Entscheidung über die nachfolgende Therapie-linie [6, 7].

Obwohl die Überlebensdauer eines der wichtigsten Outcomes für Lungenkrebspatienten ist [9], wurde sie nur in wenigen Rebiopsie-Studien ausgewertet. Eine frühere systematische Übersichtsarbeit von Luo et al. [10] berichtete über die diagnostische Genauigkeit einer bestimmten Methode zum Nachweis von EGFR-Mutationen, enthielt jedoch keine Angaben zu den Überlebensraten. Die vorliegende Studie sollte mittels systematischer Überprüfung der veröffentlichten Literatur klären, ob die Rebiopsie dazu beiträgt, die Prognose bei Patienten, die gegenüber EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation refraktär sind, zu verbessern.

Methoden

Protokoll und Registrierung

In allen Phasen der Studienkonzeption, -umsetzung und -berichterstattung folgten wir dem Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement [11]. Unser Protokoll wurde im International Prospective Register of Systematic Reviews (ID: CRD42017068630) registriert. Die PRISMA-Checkliste ist in Anhang 1 (Original abrufbar unter <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5309-x>) dargestellt.

Eignungskriterien

Wir schlossen Kohortenstudien und Fallberichte in englischer Sprache ein; Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen. Die Artikel wurden unabhängig vom Veröffentlichungsstatus aufgenommen.

Informationsquellen

Mithilfe freier Wort- und Kontrollbegriffe im Zusammenhang mit «nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom» und «Rebiopsie» suchten wir Studien aus dem Medical Literature Analysis and Retrieval System Online über PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials und die World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform.

Suche

Die Suchanfragen sind in Anhang 2 (Original abrufbar unter <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5309-x>) aufgeführt.

Analytischer Rahmen

Wir entwickelten einen analytischen Rahmen (AF) gemäß den Empfehlungen der Agency for Healthcare Research and Quality [12]. Die Mitglieder des Beirats, darunter ein Onkologe (T.M.) und zwei Pneumologen (Y.K. und K.H.) mit mehr als 10-jähriger Erfahrung, waren an der Diskussion und Konsensfindung beteiligt. Der analytische Rahmen enthält bestimmte Schlüsselfragen (key questions, KQs). KQ1: Verbessert die Rebiopsie die Prognose bei Patienten, die gegenüber EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation refraktär sind? KQ2: Worum handelt es sich bei den Rebiopsieproben? KQ3: Wie werden EGFR-Genmutationen nachgewiesen? KQ4: Ist der Nutzen der Rebiopsie größer als der potenzielle Schaden? KQ5: Wie häufig wird bei Patienten, die gegenüber EGFR-

Abb. 2. Analytischer Rahmen (EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom); OS: overall survival (Gesamtüberleben); PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben)).

TKI der 1. oder 2. Generation refraktär sind, eine T790M-Mutation nachgewiesen? KQ6: Wie ist die Prognose, wenn T790M-positive Patienten einen EGFR-TKI der 3. Generation erhalten? KQ7: Ist der Nutzen von Drittgenerations-EGFR-TKI bei T790M-positiven Patienten größer als der potenzielle Schaden? KQ8: Wie ist die Prognose bei T790M-negativen Patienten? KQ9: Wie ist die Prognose, wenn bei Patienten, die gegenüber EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation refraktär sind, keine Rebiopsie erfolgt? (Abb. 1).

Studienauswahl

Zwei Wissenschaftler (T.I. und T.M.) überprüften unabhängig voneinander die Titel und Abstracts der bei der 1. Suche identifizierten Artikel und bewerteten die Eignung, indem sie einen Volltextreview vornahmen. Differenzen wurden durch Diskussionen zwischen den Wissenschaftlern beigelegt. Falls erforderlich, wurde ein weiterer Wissenschaftler (Y.K.) als Schiedsperson hinzugezogen.

Datenerhebung

Wir erstellten ein Datenextraktionsblatt. Für jeden eingeschlossenen Review extrahierte ein Wissenschaftler (T.I.) die Daten und beurteilte, ob die Studie die Schlüsselfragen beantwortete. Dies wurde von 2 anderen Wissenschaftlern (Y.K. und A.S.) bestätigt. Differenzen wurden durch Diskussionen zwischen den Wissenschaftlern beigelegt.

Datenelemente

Wir extrahierten aus jedem Artikel den Titel, Autoren, Zeitschrift, Erscheinungsjahr, Abstract und den Publikationsstil.

Verzerrungsrisiko einzelner Studien

Eine Bewertung des Verzerrungsrisikos einzelner Studien erfolgte nicht.

Zusammenfassende Messgrößen

Primäre Zielgröße war die Anzahl von Studien, die alle Schlüsselfragen beantworteten.

Synthese der Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden mithilfe deskriptiver statistischer Kennzahlen zusammengefasst.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 794 Artikel überprüft. Nach der Beurteilung der Eignung gemäß Volltextreview nahmen wir 144 Artikel in die qualitative Synthese auf (Abb. 2). Die eingeschlossenen Artikel sind in Anhang 3 (Original abrufbar unter <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5309-x>) aufgeführt. Die Zahl der Studien, die alle Schlüsselfragen beantworteten, ist in Tabelle 1 angegeben. Rebiopsien wurden in 98 Studien (68%) berichtet. Die meisten Proben stammten aus Lungenläsionen, Lymphknoten, Plasma, Pleuraflüssigkeit und anderen metastatischen Läsionen. In 93 Studien (65%) wurden die Methoden zum Nachweis von EGFR-Mutationen beschrieben. Die häufigsten Nachweismethoden waren die digitale Tröpfchen-basierte Polymerase Kettenreaktion, Amplifikations-refraktäres Mutationssystem und Next-Generation-Sequencing. In 99 Studien (69%) war die Nachweisrate der T790M-Mutation angegeben. Allerdings berichteten nur wenige Studien über die Prognose (n = 1, 0,7%), unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Rebiopsie (n = 9, 6,3%) und der Behandlung mit EGFR-TKI der 3. Generation (n = 1, 0,7%). Lediglich die Studie von Zhang et al. enthielt Angaben zur Prognose der Patienten [13]. Sie überprüften 227 EGFR-TKI-refraktäre NSCLC-Patienten und berichteten, dass die Überlebenszeit nach Krankheitsprogression (PPS) bei Patienten, die eine Rebiopsie sowie eine Behandlung

Tab. 1. Primäre Zielgröße

		<i>n</i>
KQ 1	Verbessert die Rebiopsie die Prognose bei Patienten, die gegenüber EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation refraktär sind?	1
KQ 2	Worum handelt es sich bei den Rebiopsieproben?	98
KQ 3	Wie werden EGFR-Genmutationen nachgewiesen?	93
KQ 4	Ist der Nutzen der Flüssigbiopsie größer als der potenzielle Schaden?	1
KQ 4	Ist der Nutzen der Gewebe-Rebiopsie größer als der potenzielle Schaden?	8
KQ 5	Wie häufig wird bei Patienten, die gegenüber EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation refraktär sind, eine T790M-Mutation nachgewiesen?	99
KQ 6	Wie ist die Prognose, wenn T790M-positive Patienten einen EGFR-TKI der 3. Generation erhalten?	11
KQ 7	Ist der Nutzen von Drittgenerations-EGFR-TKI bei T790M-positiven Patienten größer als der potenzielle Schaden?	1
KQ 8	Wie ist die Prognose bei T790M-negativen Patienten?	29
KQ 9	Wie ist die Prognose, wenn bei Patienten, die gegenüber EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation refraktär sind, keine Rebiopsie erfolgt?	1

Die Schlüsselfragen (KQs) und die Anzahl der Artikel, die auf die jeweiligen KQ antworten, werden aufgeführt.

entsprechend dem Resistenzmechanismus erhalten hatten, signifikant länger war ($n = 70$, medianes PPS: 24,2 Monate) als bei Patienten die eine Rebiopsie und Salvage-Therapie erhalten hatten ($n = 37$, medianes PPS: 15,2 Monate, $p = 0,002$) und solchen ohne Rebiopsie ($n = 120$, medianes PPS: 9,7 Monate, $p < 0,001$).

Diskussion

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit entwickelten wir einen analytischen Rahmen zur Beurteilung, ob eine Rebiopsie die Prognose von Patienten, die gegenüber EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation refraktär sind, verbessert und wir fanden mehrere entsprechende Studien. Die Ergebnisse zeigen, dass in früheren Studien die Methoden (z.B. Biopsieproben, Technik und Testkit) sowie die Erfolgsrate der Rebiopsie und die positive Nachweisrate der T790M-Mutation umfassend beschrieben waren. Allerdings gingen nur wenige Studien der Frage nach der Effektivität der Rebiopsie nach und nur in einer Studie wurde untersucht, ob die Durchführung einer Biopsie die Prognose verbessert (KQ1). Bei den meisten eingeschlossenen Studien handelte es sich um Untersuchungen zur diagnostischen Testgenauigkeit (DTA). Es ist wichtig, die Prognose der Patienten bei Durchführung bzw. Nicht-Durchführung einer Rebiopsie zu untersuchen, um ihre Wirksamkeit beurteilen zu können. Zwar wurden in den DTA-Studien Surrogat-Ergebnisse berichtet (z.B. positive Rate der T790M-Mutation), doch stehen diese bisweilen in keinem Zusammenhang zu den klinischen Ergebnissen, wie etwa der Prognose [14]. Presley et al. berichteten beispielsweise, dass eine breit angelegte Genomsequenzierung bei fortgeschrittenem Lungenkrebs nicht signifikant mit der 12-Monats-Mortalität assoziiert war [15]. Lim et al. zeigten, dass kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben nach Versagen der 1. EGFR-TKI-Therapie zwischen einer T790M-mutationspositiven Gruppe und einer T790M-mutationsnegativen Gruppe bestand [16].

Lediglich die Studie von Zhang et al. wies mehrere kritische Verzerrungen auf: 1. Obwohl der Allgemeinzustand der Patienten eine entscheidende Information für eine prognostische Studie ist [17], war er in dieser Studie nicht angegeben. Patienten, bei denen keine Rebiopsie erfolgte, hatten möglicherweise deshalb eine schlechtere Prognose, weil bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand unter Umständen keine Rebiopsie durchgeführt werden konnte. Die Gründe für die Nichtdurchführung einer Rebiopsie hätten angegeben werden müssen. 2. Der Allgemeinzustand der Patienten oder die nachfolgende Behandlung nach Versagen der 1. EGFR-TKI-Therapie können Störfaktoren darstellen, die in der Studie nicht berücksichtigt wurden. Eine neue Studie, die die Überlebensraten bei Durchführung/Nichtdurchführung der Rebiopsie untersucht und die eine angemessene Nachbeobachtungszeit beinhaltet sowie Störfaktoren berücksichtigt, ist erforderlich. Eine solche Studie würde die Frage nach dem prognostischen Nutzen einer Rebiopsie und deren Kosteneffizienz klären. Die Anzahl der Studien, die über unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Rebiopsie-Prozedur berichteten, war begrenzt, was Schlussfolgerungen über den Nutzen der Rebiopsie erschwert. Die Anwendung der Leitlinien für die Berichterstattung ist entsprechend den Studientypen weit verbreitet. Nach der Veröffentlichung des CONSORT (Consolidated Statement of Reporting Trials) Statement [18] stieg die Qualität der randomisierten und kontrollierten Studien in der Onkologie nur suboptimal [19]. Um den Nutzen von Interventionen zu beurteilen, sollten das STARD (Standards for Reporting Diagnostic Accuracy)-Statement beachtet [20] und unerwünschte Ereignisse untersucht werden; dies wird zu einer Qualitätsverbesserung prognostischer Studien führen. Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen auf. Zum einen wurden Artikel, die nach dem angestrebten Suchzeitraum veröffentlicht wurden, nicht in diese Übersichtsarbeit einbezogen. Die einzige Studie, die die Prognose untersuchte, wurde als Abstract bei einem Kongress vor mehr als 2 Jahren vorgestellt. Zum anderen wurde die Datenextraktion nur von einem Wissen-

schaftler durchgeführt. Die Verzerrung ließe sich möglicherweise verringern, indem eine unabhängige Datenextraktion durch 2 Wissenschaftler erfolgt. Und zudem wird im analytischen Rahmen dieser Studie nicht der Blickwinkel der Patienten berücksichtigt. Gemäß der Erklärung der American Society of Clinical Oncology [21] ist dies jedoch sinnvoll, da der klinische Nutzen (z.B. Hazard Ratio für Tod, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben) sowie die Toxizität (z.B. Nebenwirkungen) zentrale Elemente des Rahmens sind.

Schlussfolgerungen

Im Vergleich zu DTA-Studien liegen nur begrenzte Studien zur Rebiopsie bei EGFR-TKI-refraktären NSCLC-Patienten vor, in denen die Überlebensraten der Patienten oder unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Rebiopsie-Prozedur berichtet werden. Daher sind weitere Studien zur Prognose oder den Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Rebiopsie erforderlich, um die Wirksamkeit der Rebiopsie zu untersuchen.

Beiträge der einzelnen Autoren

TI entwarf die Studie, führte die Überprüfung durch und schrieb den Entwurf des Manuskripts. KH und TM waren an der Diskussion zur Entwick-

lung eines analytischen Rahmens beteiligt. TM überprüfte die Artikel auf Aufnahme. AS war an der Diskussion beteiligt, um die Ergebnisse zu bestätigen. YK überwachte die Studie. Alle Autoren trugen zum Konzept der Arbeit bei, überprüften alle Entwürfe und genehmigten das endgültige Manuskript.

Verfügbarkeit der Daten und Materialien

Die Suchanfragen und alle eingeschlossenen Studien sind im Original in der Ergänzungsdatei unter <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5309-x> enthalten.

Lizenzangabe

Takuma Imakita, Hirotaka Matsumoto, Katsuya Hirano, Toshiyuki Morisawa, Azusa Sakurai, Yuki Kataoka: Impact on prognosis of rebiopsy in advanced non-small cell lung cancer patients after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review. BMC Cancer 2019;19(1):105 (<https://doi.org/10.1186/s12885-019-5309-x>), © The Author(s), 2019 (Übersetzung «Acknowledgements», «Funding», «Ethics approval and consent to participate», «Consent for publication» und «Publisher's note» gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

Literatur

Die Literatur ist als Supplemental Material unter www.karger.com/?DOI=503985 abrufbar.