

mTOR-Hemmung mit Everolimus für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Therapie

Bartsch, V.

ZUSAMMENFASSUNG

Molekular zielgerichtete Wirkstoffe haben das Spektrum medikamentöser Behandlungsoptionen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (NZK) deutlich erweitert. Neben Zytokinen stehen nun auch mehrere gegen VEGF (vascular endothelial growth factor) gerichtete Wirkstoffe und Hemmstoffe des mTOR-(mammalian target of rapamycin-)Signalweges zur Verfügung. In der RECORD-1-Studie wurden 416 Patienten nach ihrem Prognosescore und der Zahl der TKI-Vorbehandlungen stratifiziert und randomisiert der Behandlung mit Everolimus + BSC (best supportive care) (n=277) oder Plazebo + BSC (n=139) zugeordnet. Everolimus verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant von 1,9 Monaten in der Plazebogruppe auf 4,9 Monate (Hazard-Ratio [HR]=0,33, 95 %-KI 0,25-0,43; p<0,001).

Subgruppenanalysen zeigten einen konsistenten, statistisch signifikanten PFS-verlängernden Effekt von Everolimus nach einem und zwei vorausgegangenen TKI-Behandlungen (HR jeweils 0,32; p<0,001), nach TKI-Intoleranz (HR=0,32; p=0,004) sowie nach Vorbehandlung mit Bevacizumab (HR=0,30; p=0,001); der Behandlungseffekt war bei gutem Risikoscore größer als bei schlechtem. Das mediane Gesamtüberleben betrug 14,8 Monate im Everolimus-Arm verglichen mit 14,4 Monaten im Plazeboarm, bei 80 % der Patienten aus dem Plazeboarm hatte ein Crossover zu Everolimus stattgefunden. In der Everolimus-Gruppe blieb der Karnofsky-Performance-Status nach Behandlungsbeginn signifikant länger konstant als in der Plazebogruppe, während anhand verschiedener Patienten-Selbstbeurteilungsinstrumente in beiden Studienarmen kaum relevante Veränderungen im Studienverlauf (bis zum Tumorprogress) erkennbar waren.

Everolimus wurde von den meisten Patienten gut toleriert. Zu den häufigsten klinisch relevanten unerwünschten Wirkungen gehörten Stomatitis, Infektionen, Diarrhö, Exantheme, periphere Ödeme und eine nicht infektiöse Pneumonitis. Letztere ist ein Klasseneffekt der mTOR-Hemmer und trat bei 14 % der Patienten auf (4 % Grad 3, kein Grad 4).

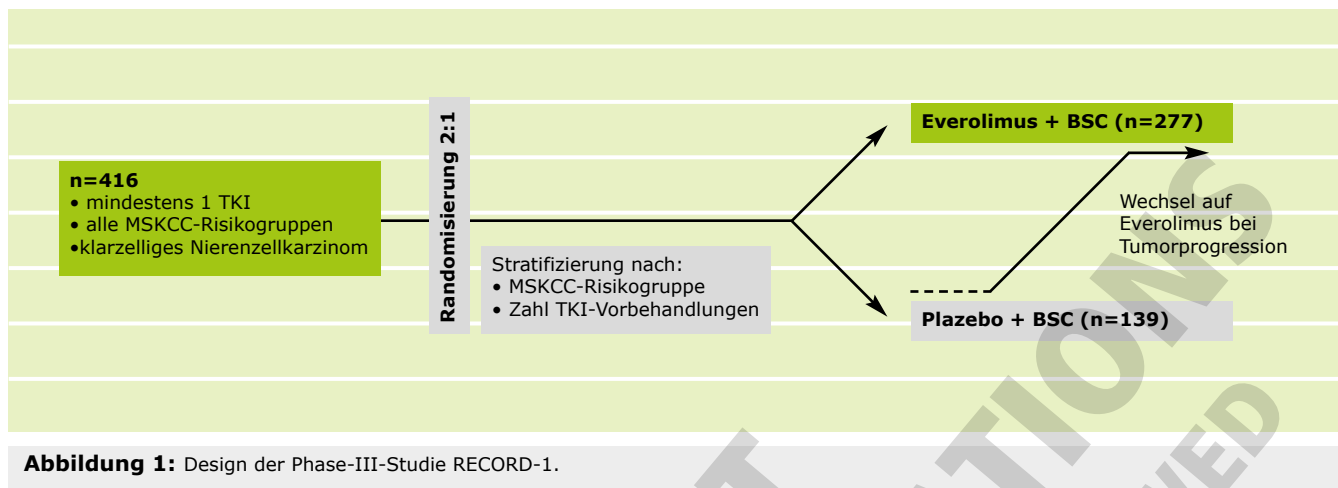
Aufgrund der Ergebnisse dieser Phase-III-Studie wurde der mTOR-Inhibitor Everolimus in den Vereinigten Staaten und Europa für die Therapie des metastasierten NZK nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen und wird nun in den Therapieleitlinien mehrerer internationaler onkologischer Fachgesellschaften mit höchstem Evidenzgrad für diese Indikation empfohlen.

Schlüsselwörter: Nierenzellkarzinom · Second-line-Therapie · Zweitlinientherapie · mTOR · Everolimus · RECORD-1 · PFS · TKI

EINLEITUNG

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 9.000 Männer und 5.500 Frauen an Nierenkrebs, wobei es sich zu 85 % um Nierenzellkarzinome (NZK) und bei Erwachsenen wiederum zum größten Teil um Tumoren mit klarzelliger Histologie handelt. Nierenkrebs nimmt damit in der Häufigkeitsstatistik

bei Männern den 7. und bei Frauen den 10. Rang ein¹. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für beide Geschlechter bei ca. 70 Jahren¹. Nierenkrebs bzw. das hier dominierende NZK wird in Deutschland bei den meisten Patienten in einem frühen Stadium diagnostiziert und hat in diesen Fällen noch eine gute Prognose, wenn sich der Tumor vollständig reseziieren



lässt. Mit fortschreitendem Stadium und eingeschränkter Resektabilität werden die Heilungschancen immer schlechter. Für nicht resektable fortgeschrittene oder rezidierte NZK stehen verschiedene systemische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, mit denen sich die Progression des Tumors um mehrere Monate verzögern lässt.

Bei diesen neuen, relativ gut verträglichen medikamentösen Therapieoptionen handelt es sich um molekular zielgerichtete Wirkstoffe, die an den beim NZK typischerweise fehlregulierten Signalwegen ansetzen. Ein Angriffsziel bildet der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor VEGF, der entweder direkt mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab (zugelassen nur in Kombination mit Interferon-alpha) oder indirekt mit kleinemolekularen VEGF-Rezeptortyrosinkinasen (VEGFR-TKI) gehemmt wird. Eine zweite Wirkstoffgruppe bilden die Inhibitoren des mTOR-(mammalian target of rapamycin-)Signalweges, über den Zellwachstum und Zellzyklusprogression, verschiedene Stoffwechselfvorgänge und die Angiogenese reguliert werden. Während der mTOR-Hemmer Temsirolimus intravenös verabreicht werden muss, ist Everolimus (Afinitor®) einmal täglich oral einzunehmen. Everolimus wurde in der Phase-III-Studie RECORD-1 bei Patienten, bei denen es während oder nach der Therapie mit einem TKI zu einer Progression gekommen war, mit Placebo verglichen. Aufgrund seiner signifikanten Wirksamkeit in dieser Studie wurde Everolimus als Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen NZK nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Therapie zugelassen.

Phase-III-Studie RECORD-1

1. Studiendesign und Patientenmerkmale

Bei RECORD-1 handelte es sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studie^{2,3}. Für die Studie wurden vorbehandelte Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente

zugelassen. Bei den Patienten war es während oder nach Beendigung einer Behandlung mit den VEGFR-TKI Sunitinib und/oder Sorafenib zu einer Progression des Tumors gekommen; auch eine vorausgegangene Behandlung mit Interleukin-2 (IL-2), Interferon-alpha (IFN- α) und/oder Bevacizumab war möglich. Weitere Einschlusskriterien für die Studie waren die Messbarkeit des Tumors gemäß RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)⁴, ein Karnofsky-Index von mindestens 70 % und eine ausreichende Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktion. Nicht zugelassen waren Patienten, die mit dem mTOR-Hemmer Temsirolimus vorbehandelt waren, die unbehandelte ZNS-Metastasen aufwiesen oder bei denen eine unkontrollierte Begleitkrankheit vorlag.

Insgesamt 416 Patienten wurden nach dem Prognosescore des MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) und der Zahl der TKI-Vorbehandlungen stratifiziert und im Verhältnis 2:1 randomisiert der Behandlung mit Everolimus (10 mg einmal täglich peroral) + BSC (best supportive care) oder Placebo + BSC zugeordnet. Die Behandlung wurde bis zur Tumorprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen oder der Entscheidung zum Therapieabbruch aus anderen Gründen fortgesetzt. Die Patienten der Placebogruppe konnten bei Tumorprogression auf Everolimus umgestellt werden. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren Toxizität bzw. Verträglichkeit, objektive Tumoransprechrate, Gesamtüberleben, krankheitsbedingte Symptome und Lebensqualität.

Das Studiendesign ist in Abbildung 1, die Ausgangsmerkmale der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die beiden Studiengruppen waren bezüglich der Verteilung der Ausgangsmerkmale vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Everolimus-Gruppe 141 (19 – 451) Tage und in der Placebogruppe 60 (21 – 195) Tage. Mindestens eine Dosisreduktion war bei 7 % der mit Everolimus und 1 % der mit Placebo behandelten Patienten erforderlich, mindestens eine Therapieunterbrechung gab es bei 38 % bzw. 11 % der Patienten in den beiden Studienarmen.

Tabelle 1: Ausgangsmerkmale der Patienten in der Phase-III-Studie RECORD-1

Merkmals	Everolimus + BSC (n = 277)	Plazebo + BSC (n = 139)
Altersmedian, Jahre (Bereich)	61 (27-85)	60 (29-70)
Geschlecht, n (%)		
Männer	216 (78)	106 (76)
Frauen	61 (22)	33 (24)
Karnofsky-Index		
90-100	176 (63)	94 (68)
70-80	100 (36)	45 (33)
fehlende Angaben	1 (<1)	0
MSKCC-Risikogruppe, n (%)		
günstig	81 (29)	39 (28)
mäßig	156 (56)	79 (57)
schlecht	40 (14)	21 (15)
Vorbehandlung mit VEGFR-TKI, n(%)		
nur Sunitinib	124 (45)	60 (43)
nur Sorafenib	81 (29)	43 (31)
Sunitinib und Sorafenib	72 (26)	36 (26)
Andere systemische Vorbehandlungen, n (%)		
Immuntherapie	179 (65)	93 (67)
Chemotherapie	37 (13)	22 (16)
Hormontherapie	5 (2)	5 (4)
Sonstige	15 (5)	4 (3)
Vorausgegangene Strahlentherapie, n (%)	85 (31)	38 (27)
Vorausgegangene Nephrektomie, n (%)	269 (97)	133 (96)
Zahl der Tumorlokalisationen, n (%)		
1	24 (9)	13 (9)
2	68 (25)	36 (26)
≥3	182 (66)	88 (63)
Häufige Metastasenlokalisationen, n (%)		
Lymphknoten	210 (76)	97 (70)
Lunge	203 (73)	112 (81)
Knochen	102 (37)	42 (30)
Leber	92 (33)	53 (38)
Sonstige	140 (51)	59 (42)
Niere	34 (12)	20 (14)
Gehirn	17 (6)	12 (9)

Die Rate der Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Therapieabbruch führten, betrug 7 % für die Everolimus- bzw. 0 % für die Plazebogruppe²⁰.

2. Wirksamkeit

Progressionsfreies Überleben

Auf der Grundlage der zentralen radiologischen Begutachtung der Tumorbefunde betrug das mediane PFS in der Everolimus-Gruppe 4,9 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI] 4,0 – 5,5 Monate) und in der Plazebogruppe 1,9 Monate (95 %-KI 1,8 –

1,9 Monate); dies entspricht einer Hazard-Ratio (HR) von 0,33 (95 %-KI 0,25 – 0,43; $p < 0,001$) zugunsten von Everolimus (siehe Abbildung 2). Die Wahrscheinlichkeit, 10 Monate nach Behandlungsbeginn noch progressionsfrei zu sein, betrug in der Everolimus-Gruppe 25 %³.

Auch anhand der Prüfarztbewertungen war ein deutlicher und signifikanter PFS-Vorteil zugunsten von Everolimus nachweisbar. Hierbei lag das mediane PFS in der Everolimus-Gruppe bei 5,5 Monaten (95 %-KI 4,6 – 5,8 Monate) und in der Plazebogruppe bei 1,9 Monaten (95 %-KI 1,8 – 2,2 Monate) (HR=0,32; 95 %-KI 0,25 – 0,41; $p < 0,001$)³.

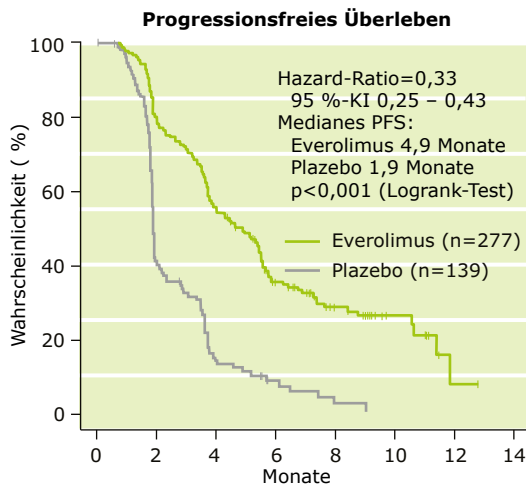


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben auf der Basis der zentralen radiologischen Begutachtung in der Phase-III-Studie RECORD-1

Von den 139 Patienten der Placebogruppe wurden 106 (76 %) nach Progression auf Everolimus umgestellt; nach der Umstellung betrug das mediane PFS dieser Patienten 5,1 Monate (95 %-KI 3,7 – 7,6)³.

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in der Everolimus-Gruppe 14,8 Monate gegenüber 14,4 Monaten in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant (HR=0,87; 95 %-KI 0,65 – 1,15, p=0,162). Allerdings waren bis zum Stichtag der Endauswertung 111 (80 %) der 139 Placebopatienten nach Einsetzen der Tumorprogression auf Everolimus umgestellt worden³. Um diesen systematischen Störeffekt des Crossovers rechnerisch zu eliminieren, wurden die Überlebensdaten einer RPSFT-Analyse (rank-preserving structural failure

time analysis) unterzogen. Dieses 1991 von Robins und Tsiatis vorgeschlagene statistische Verfahren⁵ korrigiert die Überlebensdaten dahingehend, als hätte niemals ein Crossover stattgefunden. Die Berechnung ergab, dass die Überlebenszeit von Patienten, wären sie durchgehend mit Everolimus behandelt worden, um das 1,9fache länger war, als hätten sie niemals Everolimus erhalten. Das mit Hilfe dieser Methode neu berechnete mediane OS für die Placebogruppe betrug 10,0 Monate, war also 4,8 Monate kürzer als in der Everolimus-Gruppe³.

Weitere statistische Analysen bestätigten die prognostische Relevanz des MSKCC-Scores. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug in der Studiengesamtpopulation für die Gruppen mit günstiger, mäßiger und schlechter Prognose 70 % (95 %-KI 62 – 79 %), 56 % (95 %-KI 50 – 63 %) und 26 % (95 %-KI 15 – 37 %)³.

Tumorresponse

Einen Tumorstillstand (stable disease, SD) als bestes Ergebnis gemäß RECIST erreichten 67 % der Patienten in der Everolimus-Gruppe und 32 % in der Placebogruppe. 5 Patienten (2 %) unter Everolimus und keiner der Placebopatienten erreichten eine partielle Remission (PR); komplette Remissionen kamen nicht vor. Bei 69 % der Patienten im Everolimus-Arm verglichen mit 32 % der Patienten in der Placebogruppe zeigte sich ein klinischer Nutzen unter der Therapie: Komplette Remission + Partielle Remission + Stabilisierung der Erkrankung. Eine Größenabnahme des Tumors wurde in der Everolimus-Gruppe bei 47 % der Patienten beobachtet, in der Placebogruppe nur bei 10 % der Patienten³. Die beste erreichte prozentuale Veränderung des Tumorgesamtmaßes, d. h. der Summe der größten Durchmesser aller Tumorkläsionen, ist für alle Patienten mit verfügbaren Daten in Form eines „Waterfall-Plots“ in Abbildung 3 dargestellt³.

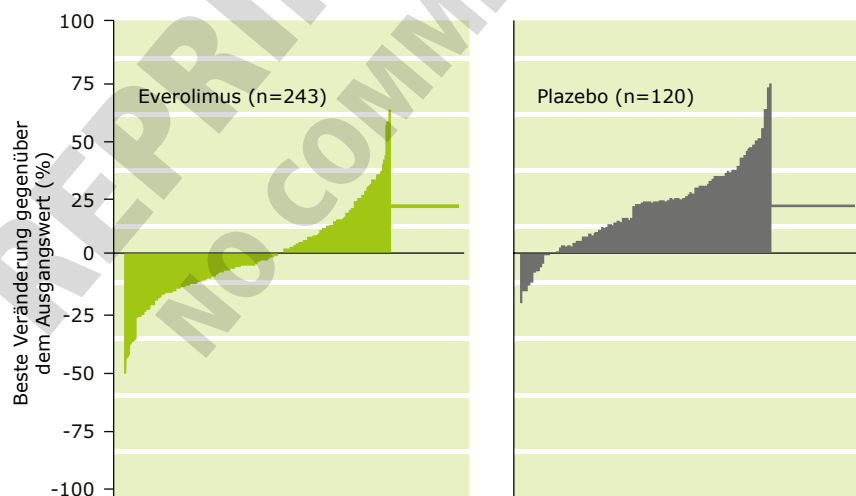


Abbildung 3: Beste prozentuale Veränderung des Tumorgesamtmaßes (Summe der größten Durchmesser aller Tumorkläsionen) auf der Basis der zentralen radiologischen Begutachtung in der Phase-III-Studie RECORD-1³. Von 34 Patienten in der Everolimus-Gruppe und 19 Patienten in der Placebogruppe waren keine entsprechenden Daten verfügbar.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Everolimus im Vergleich zu Plazebo in der Phase-III-Studie

Endpunkt	Everolimus + BSC (n=277)	Plazebo + BSC (n=139)
Bestes Tumoransprechen, n (%)		
Stabilisierung der Erkrankung (SD)	185 (66,8)	45 (32,4)
partielle Remission (PR)	5 (1,8)	0
komplette Remission	0	0
SD oder PR	190 (68,6)	45 (32,4)
Medianes progressionsfreies Überleben (PFS), Monate		
gemäß zentraler Begutachtung	4,9 (95%-KI 4,0-5,5)	1,9 (95%-KI 1,8-1,9)
	HR = 0,33 (95%-KI 0,25-0,43; p < 0,001)	
gemäß Angaben der Prüferärzte	5,5 (95%-KI 4,6-5,8)	1,9 (95%-KI 1,8-2,2)
	HR = 0,32 (95%-KI 0,25-0,41; p < 0,001)	
Medianes Gesamtüberleben (OS), Monate	14,8	14,4
	HR = 0,87 (95%-KI 0,65-1,15; p = 0,162)	
Medianes Gesamtüberleben (OS), RPSFT-Analyse, Monate	-	10,0

Abkürzung: RPSFT = rank-preserving structural failure time analysis

Tabelle 2 gibt einen Gesamtüberblick über den Therapieeffekt in den beiden Studienarmen.

- **Signifikant längeres medianes PFS von 4,9 Monaten unter Everolimus versus 1,9 Monate unter Plazebo**
- **Clinical Benefit Rate 69 % unter Everolimus versus 32 % unter Plazebo**

Allgemeinzustand und Selbstbewertung der Lebensqualität

Im Rahmen von RECORD-1 wurden serielle Messungen des Karnofsky-Index, des krankheitsbezogenen Symptom-Scores FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms) und der Lebensqualität anhand des Fragebogens QLC-C30 der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) vorgenommen, um die Auswirkungen der Behandlung auf den Allgemeinzustand und das subjektive Befinden der Patienten zu untersuchen^{3,6}.

Viele Patienten in RECORD-1 waren zu Studienbeginn asymptomatisch oder hatten nur geringe Beschwerden. So betrug der Performance-Status nach Karnofsky bei etwa zwei Drittel der Patienten 90 oder 100 %. Die Patienten-Selbstbewertungsinstrumente spiegelten ebenfalls die gute Ausgangssituation wider. Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des Karnofsky-Index um 10 % war in der Everolimus-Gruppe signifikant länger als in der Plazebo-Gruppe (5,8 vs. 3,8 Monate; HR=0,66, p=0,004)³. Die Auswertung der Patienten-Selbstbeurteilungsinstrumente zeigte im Zeitverlauf nur geringe – klinisch kaum relevante – und für beide Studienarme weitgehend ähnliche Veränderungen von krankheitsbedingten Beschwerden, körperlicher Leistungsfähigkeit und globaler Lebensqualität an⁶. Allerdings

wurden die Messungen in der Studie auch nur bis zum Zeitpunkt der Tumorprogression fortgesetzt. Interessanterweise erwiesen sich die FKSI-DRS- und QLC-C30-Scores als signifikante Prädiktoren des PFS, d. h. eine Besserung von Beschwerden, körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität ging mit einem verminderten Risiko von Tod oder Progression einher⁶.

- **Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Karnofsky-Index um 10 % war in der Everolimus-Gruppe signifikant länger als in der Plazebo-Gruppe (5,8 vs. 3,8 Monate p=0,004).**

3. Nebenwirkungen

Da 5 Patienten (3 in der Everolimus- und 2 in der Plazebo-Gruppe) keine einzige Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasste die Sicherheitspopulation 411 Patienten. Die häufigsten während der Studie auftretenden unerwünschten klinischen Ereignisse – mit oder ohne kausalen Zusammenhang mit der Behandlung – sind in Tabelle 3 aufgeführt. Viele dieser Ereignisse, z. B. Asthenie und Fatigue, Husten und Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen und Anorexie waren auch im Plazeboarm sehr häufig. Der Behandlung mit Everolimus zuzuordnen waren u. a. die Stomatitis (eine auch von konventionellen Zytostatika und anderen zielgerichteten molekularen Wirkstoffen bekannte toxische Wirkung), Infektionen, Diarrhö, Exantheme, periphere Ödeme, Nasenbluten und die als Klasseneffekt der mTOR-Inhibitoren bekannte nicht-infektiöse Pneumonitis. Die meisten der genannten Nebenwirkungen waren von geringem bis mittlerem Schweregrad. Der Anteil an Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 war in beiden Armen gering³. Insbesondere der nicht-infektiösen Pneumonitis sollte als Klasseneffekt der mTOR-Inhibitoren besondere Aufmerksamkeit zuteil werden, sodass weiter unten noch ausführlich auf diese potenzielle Nebenwirkung eingegangen wird.

Tabelle 3: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse mit oder ohne Zusammenhang mit der Behandlung in der Phase-III-Studie RECORD-1; aufgeführt sind nur Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten³

Nebenwirkung (Zahlenwerte gerundet)	Everolimus + BSC (n=274)			Plazebo + BSC (n=137)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Häufigkeit in % der Patienten						
Stomatitis	44	4	<1	8	0	0
Infektionen	37	7	3	18	1	0
Asthenie	33	3	<1	23	4	0
Fatigue	31	5	0	27	3	<1
Diarrhö	30	1	0	7	0	0
Husten	30	<1	0	16	0	0
Exanthem	29	1	0	7	0	0
Übelkeit	26	1	0	19	0	0
Anorexie	25	1	0	14	<1	0
Periphere Ödeme	25	<1	0	8	<1	0
Dyspnoe	24	6	1	15	3	0
Erbrechen	20	2	0	12	0	0
Fieber	20	<1	0	9	0	0
Mukositis	19	1	0	1	0	0
Kopfschmerzen	19	<1	<1	9	<1	0
Nasenbluten	18	0	0	0	0	0
Pruritus	14	<1	0	7	0	0
Pneumonitis	14	4	0	0	0	0
Trockene Haut	13	<1	0	5	0	0
Dysgeusie	10	0	0	2	0	0
Extremitätenschmerz	10	1	0	7	0	0

Tabelle 4 zeigt die wichtigsten in der Studie beobachteten hämatologischen und laborchemischen Veränderungen, die bei > 10 % der Patienten im Rahmen der RECORD-1 Studie aufgetreten sind. Eine Anämie war in beiden Gruppen sehr häufig und größtenteils wahrscheinlich der Grundkrankheit zu schulden. Dagegen war ein Abfall von Lymphozyten, Thrombozyten und Neutrophilen unter Everolimus häufiger als unter Plazebo. Everolimus führte auch sehr häufig zu teilweise ausgeprägten Anstiegen des Cholesterin-, Triglyzerid- und Blutzuckerspiegels sowie zu einer Hypophosphatämie; vor allem die Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist daher vor und während einer Behandlung mit Everolimus wichtig.

Nicht infektiöse Pneumonitis

Die nicht infektiöse Pneumonitis ist ein Klasseneffekt der mTOR-Inhibitoren. Von den Prüfarzten wurde bei insgesamt 37 Patienten des Everolimus-Arms (13,5 %) die klinische Diagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis gestellt⁷. In 9 Fällen (3,3 %) blieb die Pneumonitis asymptomatisch (Grad 1), in 18 Fällen (6,6 %) wurde Grad 2 erreicht (Symptome ohne Auswirkung auf die Alltagsaktivität) und in 10 Fällen (3,6 %) Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivität oder Sauer-

stoffgabe indiziert). Häufigste klinische Symptome waren Husten (51 %), Dyspnoe (43 %) oder beides (32 %). Die Zeitspanne bis zum Einsetzen der Symptome variierte zwischen 24 und 257 Tagen und betrug im Median 108 Tage. Es wurde keine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Pneumonitis und einer vorbestehenden Einschränkung der Lungenfunktion gefunden. Die Pneumonitis war nur bei zwei Patienten mit einem Pleuraerguss verbunden. Ein Vergleich von gleichzeitig erhobenen CT- und Röntgenbefunden bei 22 Patienten zeigte, dass der Röntgenbefund das CT-Ergebnis bei 14 Patienten bestätigte, während bei 8 Patienten eine Diagnose nur mittels CT möglich war. Die Übereinstimmung zwischen CT und Röntgen nahm mit dem Schweregrad der Pneumonitis zu.

Die Behandlung der Pneumonitis inklusive diagnostischer Untersuchungen und eventueller Dosisanpassungen von Everolimus erfolgte nach dem in Tabelle 5 angegebenen Algorithmus. Dosisanpassungen wurden bei 20 der 37 Patienten vorgenommen, bei 10 Patienten wurde die Behandlung mit Everolimus beendet. Eine Kortikosteroidtherapie wurde bei 16 Patienten eingeleitet. Bis zum Stichtag der Studiauswertung kam es bei 11 von 18 Patienten mit Grad 2 und 6 von 10 Patienten mit Grad 3 zu

Tabelle 4: Hämatologische und laborchemische Veränderungen mit oder ohne Zusammenhang mit der Behandlung in der Phase-III-Studie RECORD-1; aufgeführt sind nur Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten³

Veränderung	Everolimus + BSC (n=274)			Plazebo + BSC (n=137)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Häufigkeit in % der Patienten						
Hämatologie						
Anämie	92	12	1	79	5	<1
Lymphozytopenie	51	16	2	28	5	0
Thrombozytopenie	23	1	0	2	0	<1
Neutropenie	14	0	<1	4	0	0
Biochemie						
Hypercholesterinämie	77	4	0	35	0	0
Hypertriglyzeridämie	73	<1	0	34	0	0
Hyperglykämie	57	15	1	25	1	0
Kreatininanstieg	50	1	0	34	0	0
Hypophosphatämie	37	6	0	8	0	0
Anstieg von ASAT	25	<1	<1	7	0	0
Anstieg von ALAT	21	1	0	4	0	0

einer vollständigen Rückbildung der Lungenbefunde und Symptome. Zwei Patienten mit Pneumonitis Grad 3 verstarben; beide entwickelten ein akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS), im einen Fall verbunden mit einer Candida-Sepsis, im anderen Fall mit einer progredienten metastasierten Erkrankung⁷.

- Die nicht-infektiöse Pneumonitis ist ein Klasseneffekt der mTOR-Inhibitoren und trat bei 14 % der Patienten in der RECORD-1 Studie auf.
- Häufigste klinische Symptome: Husten und Dyspnoe

4. Subgruppenanalysen

1 oder 2 TKI-Vorbehandlungen

Die Daten von RECORD-1 wurden verschiedenen Subgruppenanalysen unterzogen, um weitere klinisch relevante Schlussfolgerungen ziehen zu können. So wurde von Calvo et al.⁸ in einer protokollgemäßen Subgruppenanalyse untersucht, wie sich die Zahl der Vorbehandlungen mit einem VEGFR-TKI auf die Wirksamkeit der anschließenden Behandlung mit Everolimus auswirkte. In der Studienpopulation von RECORD-1 waren 308 Patienten (74 %) mit einem einzigen TKI vorbehandelt (60 % mit Sunitinib, 40 % mit Sorafenib), die übrigen 108 Patienten (26 %) mit zwei TKIs. Darüber hinaus hatten viele Patienten zuvor teilweise mehrere andere antineoplastische Therapien erhalten.

In allen untersuchten Subgruppen verlängerte Everolimus das PFS signifikant gegenüber Plazebo. Bei den mit einem TKI

vorbehandelten Patienten (205 in der Everolimus- und 103 in der Plazebogruppe) betrug das mediane PFS unter Everolimus 5,4 Monate gegenüber 1,9 Monaten in der Plazebogruppe (HR=0,32; 95 %-KI 0,24 – 0,43; p<0,001). Für Patienten, die mit zwei TKIs vorbehandelt waren (72 in der Everolimus- und 36 in der Plazebogruppe), lagen die entsprechenden Medianwerte bei 4,0 bzw. 1,8 Monaten (HR=0,32; 95 %-KI 0,19 – 0,54; p<0,001) (Abbildung 4.1 u. 4.2). Der Behandlungseffekt von Everolimus, gemessen am medianen PFS, zeigte eine Abhängigkeit vom Risikoprofil der Patienten: 5,8 Monate bei günstigem, 4,5 Monate bei mäßigem und 3,6 Monate bei schlechtem MSKCC-Risikoscore. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Everolimus war in den Subgruppen mit einem oder zwei TKI-Vorbehandlungen vergleichbar.

- Medianes PFS nach Vorbehandlung mit 1 TKI: 5,4 Monate (Everolimus) versus 1,9 Monate (Plazebo)
- Medianes PFS nach Vorbehandlung mit 2 TKIs: 4,0 Monate (Everolimus) versus 1,8 Monate (Plazebo)

Vorbehandlung mit Bevacizumab

Eine weitere retrospektive Subgruppenanalyse der RECORD-1-Daten zielte auf die 38 Patienten ab, bei denen eine vorausgegangene Behandlung mit dem monoklonalen-Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab stattgefunden hatte⁹. Das mediane PFS betrug bei den 24 entsprechend vorbehandelten Patienten der Everolimus-Gruppe 5,8 Monate und den 14 Patienten der Plazebogruppe 1,8 Monate mit einem HR von 0,30 (95 %-KI 0,13 – 0,68; p=0,001) (siehe Abbildung 5). Das Nebenwirkungsprofil von

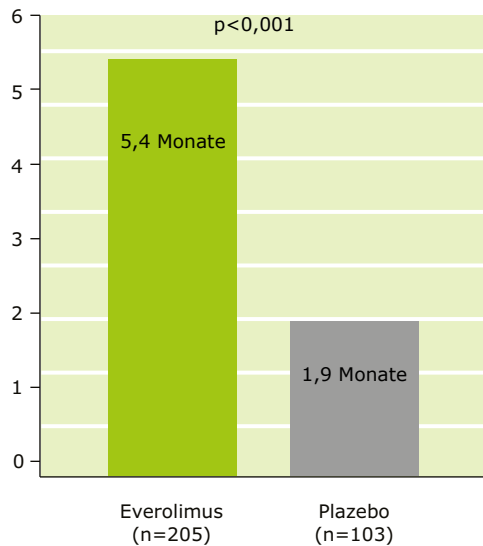


Abbildung 4.1: Medianes PFS nach Vorbehandlung mit 1 TKI: 5,4 Monate (Everolimus) versus 1,9 Monate (Placebo)

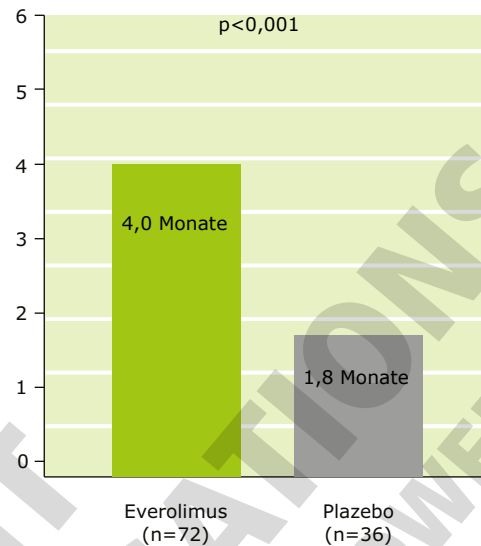


Abbildung 4.2: Medianes PFS nach Vorbehandlung mit 2 TKIs: 4,0 Monate (Everolimus) versus 1,8 Monate (Placebo)

Everolimus war bei den mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten konsistent mit dem der gesamten Studienpopulation.

- **Medianes PFS 5,8 Monate (Everolimus) versus 1,8 Monate (Placebo) bei Patienten, die zuvor mit Bevacizumab behandelt worden waren**

Everolimus bei Patienten mit TKI-Intoleranz

Aufgrund des anderen Wirkmechanismus haben mTOR-Inhibitoren und TKIs ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum, sodass die Patienten auch aus Sicht der Verträglichkeit aus einem Wechsel von TKI auf Everolimus Nutzen ziehen könnten. In einer retrospektiven Analyse der RECORD-1-

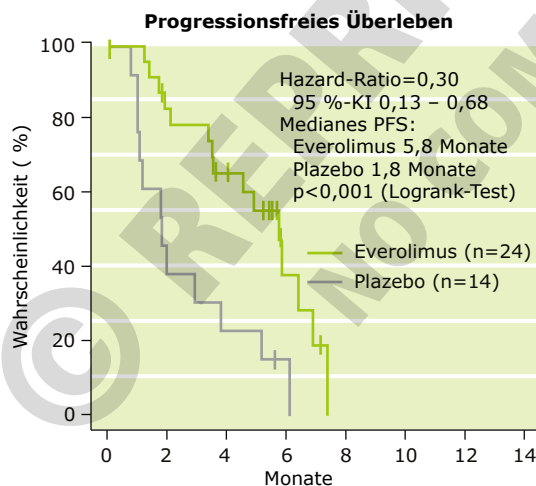


Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben in der Patienten-Subgruppe mit Bevacizumab-Vorbehandlung in der Phase-III-Studie RECORD-1⁹.

Daten von Bracadra et al¹⁰ wurde deshalb der Frage nachgegangen, wie wirksam und verträglich Everolimus bei Patienten ist, bei denen eine vorausgegangene TKI-Therapie toxisitätsbedingt abgebrochen wurde. Diese Subgruppe umfasste 58 Patienten (14 % der gesamten Studienpopulation), von denen 45 in die Everolimus-Gruppe und 13 in die Placebogruppe randomisiert wurden. Von den 45 mit Everolimus behandelten Patienten hatten zuvor 21 Sunitinib, 19 Sorafenib und 5 beide TKI nicht toleriert. Dennoch wurde die Anschlussbehandlung mit Everolimus von den meisten Patienten gut vertragen, die meisten Nebenwirkungen waren auf Grad 1/2 beschränkt. Das Nebenwirkungsspektrum von Everolimus unterschied sich nicht grundlegend von dem in der Gesamtpopulation der RECORD-1 Studie, wobei klinisch Stomatitis, Fatigue und Infektionen und bei den Laborwerten Hyperglykämie, Lymphozytopenie und Anämie im Vordergrund standen. Die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate im Everolimus-Arm betrug 13 %. Ebenso verlängerte Everolimus das mediane PFS wie in der Gesamtstudie signifikant gegenüber Placebo mit 5,4 Monaten (95 %-KI 3,8 – 5,9) versus 1,9 Monaten (95 %-KI 1,8 – 3,7); dem entspricht eine Reduzierung des Progressionsrisikos durch Everolimus um 68 % (HR=0,32; 95 %-KI 0,13 – 0,77; p=0,004). Der PFS-Vorteil Everolimus versus Placebo war bei den Patienten mit Sunitinib-Intoleranz ganz ähnlich dem bei Sorafenib-Intoleranz (5,1 vs. 2,8 Monate und 5,6 vs. 1,9 Monate).

- **Bei 14 % der Studienpopulation der RECORD-1 Studie wurde eine vorherige TKI Therapie toxisitätsbedingt abgebrochen.**
- **Bei TKI intoleranten Patienten war das mediane PFS mit 5,4 Monaten signifikant länger als unter Placebo (1,9 Monate).**
- **Das Nebenwirkungsprofil bei TKI intoleranten Patienten war konsistent mit dem der Gesamtpopulation.**

Tabelle 5: Pneumonitis-Management⁷

Grad	Behandlung	Untersuchungen	Dosisanpassung Everolimus
1	Keine spezifische Therapie erforderlich	CT und LFT. Röntgen/CT alle 2 Zyklen bis zur Normalisierung	Keine
2	Nur symptomatische Therapie. Kortikosteroide bei belastendem Husten	CT und LFT. Röntgen/CT in jedem Zyklus bis zur Normalisierung; evtl. Bronchoskopie	Dosisreduktion bis Besserung Grad 1; bei belastender Symptomatik eventuell Therapieunterbrechung. Therapieabbruch, wenn keine Besserung auf Grad 1 innerhalb von 3 Wochen eintritt
3	Kortikosteroide nach Ausschluss einer infektiösen Ursache. Der klinischen Situation angepasste Dosisreduktion	CT und LFT. Röntgen/CT in jedem Zyklus bis zur Normalisierung; Bronchoskopie indiziert	Unterbrechung der Behandlung bis Besserung Grad 1; Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis innerhalb von 2 Wochen, wenn eine klinische Besserung erkennbar ist
4	Kortikosteroide nach Ausschluss einer infektiösen Ursache. Der klinischen Situation angepasste Dosisreduktion	CT und LFT. Röntgen/CT in jedem Zyklus bis zur Normalisierung; Bronchoskopie indiziert	Beendigung der Therapie

Abkürzungen: CT = Computertomographie; LFT = Lungenfunktionstests (Spirometrie, CO-Diffusionskapazität und Sauerstoffsättigung bei Raumluft in Ruhe)

5. Sind alternative Tumorsprechkriterien sinnvoll?

Zielgerichtete Wirkstoffe führen beim metastasierten Nierenzellkarzinom, gemessen anhand der RECIST-Kriterien, nur zu geringen objektiven Tumorsprechraten, obgleich durch die Behandlung das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert wird. Dies wirft die Frage auf, ob durch eine Modifizierung der Remissionskriterien möglicherweise ein Endpunkt definiert werden kann, anhand dessen sich in der klinischen Praxis besser beurteilen lässt, welcher Patient in Gestalt einer PFS-Verlängerung von der Therapie profitieren kann. Eine von Oudard et al.¹¹ durchgeführte retrospektive Analyse der RECORD-1-Daten sollte Aufschluss über diese Frage geben. Dazu wurden verschiedene Schwellenwerte des RECIST-Ansprechkriteriums „beste erzielte Änderung in der Summe der größten Durchmesser aller Zielläsionen“ (Δ SLD) dahingehend geprüft, ob und wie gut sie zwischen „Respondern“ und „Nonrespondern“ im Sinne einer signifikanten Verlängerung des PFS differenzieren können.

Von 196 Patienten (71 %) des Everolimus-Arms und 92 Patienten (66 %) des Placeboarms lagen Δ SLD-Werte vor. Während nach RECIST eine objektive (partielle) Remission erst dann erreicht wird, wenn sich das Tumorgesamtmaß um mindestens 30 % verringert (Δ SLD=-30 %), vermochte ein Schwellenwert von Δ SLD=-5 % am besten zwischen PFS-Respondern und -Nonrespondern im Everolimus-Arm zu unterscheiden. Das mediane PFS betrug für die Patienten mit einer SLD-Abnahme um 5 % oder mehr 8,4 Monate und für jene mit einer geringeren SLD-Abnahme 5,0 Monate; dieser Unterschied war mit $p < 0,001$ signifikant. Alle Patienten mit einem Δ SLD von -5 % und mehr erreichten ein PFS von über 2,5 Monaten. Allerdings profitierten sogar noch Patienten mit einem Δ SLD von +10 % – dies waren 73,5 % aller in der Analyse berücksichtigten Everolimus-Patienten – von der Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor im Vergleich zu Placebo (medianes PFS 5,5 vs. 2,3 Monate; $p < 0,001$).

Andererseits bestand kein signifikanter Unterschied im medianen PFS zwischen Everolimus-Respondern, die anhand des Schwellenwerts von -5 % und solchen, die anhand des von RECIST definierten Schwellenwerts von -30 % klassifiziert wurden (8,4 vs. 7,3 Monate); diese Patientengruppe profitiert also unabhängig von der Größe des Effekts recht einheitlich von der Behandlung mit Everolimus. Für die klinische Praxis deuten die Ergebnisse darauf hin, dass alle Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit Everolimus zu einer Größenreduktion des Tumors kommt, auch in Gestalt einer Verlängerung des PFS von der Behandlung profitieren könnten.

DISKUSSION

Die Behandlung mit Everolimus in der Phase-III-Studie RECORD-1 verlängerte signifikant das mediane PFS von Patienten mit fortgeschrittenem NZK, die unter Sunitinib und/oder Sorafenib progredient wurden. Der PFS-Vorteil war sowohl anhand des zentralen radiologischen Begutachtungsprozesses als auch auf der Basis der Prüfarztbewertungen belegbar. Die Verringerung des Progressionsrisikos in der Everolimus-Gruppe gegenüber Placebo belief sich auf 67 %. Dies schlug sich zwar nicht in einem signifikanten Vorteil beim medianen Gesamtüberleben nieder (14,8 Monate in Everolimus-Gruppe vs. 14,4 Monate in der Placebogruppe), doch war dies aufgrund des Studiendesigns auch nicht zu erwarten, denn den Patienten der Placebogruppe wurde die Möglichkeit eingeräumt, nach einsetzender Tumorprogression auf Everolimus umgestellt zu werden – eine Möglichkeit, die von den Prüfarzten bei 80 % der Placebopatienten auch wahrgenommen wurde. Nachdem der Effekt der Anschlussbehandlung mit Everolimus mit Hilfe eines speziellen statistischen Verfahrens herausgerechnet wurde, betrug das mediane OS in der Placebogruppe 10,0 Monate.

Die Behandlung mit Everolimus wurde von den Patienten im Allgemeinen gut toleriert. Dies spiegelt sich auch in dem lange Zeit konstanten Performance-Status und der guten Selbst-

bewertung der Lebensqualität durch die Patienten wider. Die für mTOR-Hemmer charakteristische nicht infektiöse Pneumonitis trat bei 13,5 % der Patienten auf, war aber zumeist von geringem bis mäßigem Schweregrad, und die Befunde und Symptome bildeten sich innerhalb des Beobachtungszeitraums bei den meisten Patienten vollständig zurück. Die Ätiologie der Pneumonitis ist noch unklar. Aufgrund von Lungenbiopsie- und Bronchiallavagebefunden sowie der klinischen Wirksamkeit von Kortikosteroiden vermutet man, dass Hypersensitivitätsmechanismen eine Rolle spielen⁷. Wegen einer möglichen Verschlechterung der Lungenbefunde ist allerdings eine frühzeitige Diagnosestellung – wegen der höheren Sensitivität gegenüber der Röntgenuntersuchung am besten durch regelmäßige CTs, ein rasches therapeutisches Eingreifen und ggf. eine Dosisreduktion erforderlich⁷.

Verschiedene protokollgemäße und retrospektive Subgruppenanalysen der RECORD-1-Daten bestätigten, dass Everolimus beim progredienten metastasierten Nierenzellkarzinom ungeachtet der Art und Verträglichkeit der Vorbehandlung wirksam und sicher ist. So konnte gezeigt werden, dass die Patienten sowohl nach Vorbehandlung mit einem TKI, als auch nach vorheriger Behandlung mit 2 TKIs verglichen mit Placebo signifikant von der Therapie mit Everolimus profitierten⁸. Das mediane PFS unter Everolimus nach Vorbehandlung mit einem TKI betrug 5,4 Monate versus 1,9 Monate unter Placebo. Bei Vorbehandlung mit zwei TKIs betrug das mediane PFS unter Everolimus 4,0 Monate versus 1,8 Monate unter Placebo.)

Behandlungsabbrüche wegen inakzeptabler Nebenwirkungen kamen in den Phase-III-Studien unter First-line-Therapie mit den VEGFR-TKI Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib bei

8 %¹², 10 %¹³ und 14 %¹⁴ der Patienten und mit der Kombination Bevacizumab/IFN- α bei 28 % der Patienten vor¹⁵. Für Patienten, die einen TKI nicht toleriert haben, kommt deshalb der Auswahl der Second-line-Therapie eine besondere Bedeutung zu, um die Tumorerkrankung zu kontrollieren und gleichzeitig das Risiko weiterer Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Da sich das Nebenwirkungsprofil von TKI und mTOR-Inhibitoren unterscheidet, könnten Patienten, die TKI nicht vertragen, von einem Wechsel zu einem mTOR-Inhibitor besonders profitieren. Aus dieser Sicht ist das Ergebnis einer weiteren Subgruppenanalyse der RECORD-1-Daten von hoher klinischer Relevanz, dass eine vorausgegangene TKI-Intoleranz keine negativen Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer anschließenden Behandlung mit Everolimus hat¹⁰.

Insgesamt markiert die Phase-III-Studie RECORD-1 einen Meilenstein in der klinischen Forschung zum fortgeschrittenen NZK, konnte doch in dieser Studie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus (Afinitor[®]) erstmals die Wirksamkeit einer systemischen Therapie nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Therapie nachgewiesen werden. Die internationalen onkologischen Fachgesellschaften wie EAU (European Association of Urology)¹⁶, ESMO (European Society of Medical Oncology)¹⁷, EORTC-GU (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Genito-Urinary Tract Cancer Group)¹⁸ und NCCN (National Comprehensive Cancer Network)¹⁹ reagierten entsprechend schnell auf diese Ergebnisse und führen Everolimus – durchweg mit höchstem Evidenz- und Empfehlungsgrad – zur Behandlung nach Versagen einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie ein.

Expertenkommentar

Priv.Doz. Dr. Viktor Grünwald, Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Mit der Einführung der zielgerichteten Therapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom hat sich die Prognose der Patienten deutlich verbessert. Der Großteil der Patienten erhält damit auch nach Versagen der Erstlinientherapie eine Folgebehandlung. Die RECORD-1-Studie mit dem mTOR-Hemmer Everolimus hat erstmalig prospektiv und randomisiert den Benefit einer Folgetherapie nach Versagen einer VEGF-Inhibition beim Nierenzellkarzinom evaluiert. Die Studie verdeutlicht den rapiden Progress der Erkrankung unter Plazebo und unterstreicht gleichzeitig die Wirksamkeit von Everolimus in dieser Situation. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist signifikant und klinisch relevant verlängert, was den Einsatz der Substanz in der Klinik rechtfertigt. Unterstrichen werden diese Daten durch ein akzeptables Toxizitätsprofil mit einer prinzipiell guten Verträglichkeit von Everolimus.

Basierend auf dieser ersten Studie nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie ließen sich eine Reihe von relevanten Fragestellungen in Subgruppen erarbeiten. Ziel der Untersuchungen war die Evaluation klinisch prädiktiver Parameter. So wurden das Ausmaß der Vortherapie, das Tumoransprechen sowie laborchemische Veränderungen auf ihre Vorhersagekraft getestet und auf aktuellen Kongressen präsentiert. Es zeigte sich, dass mit zunehmendem Ausmaß der Vorbehandlung die klinische Wirkung von Everolimus geringer wird. Auch war der klinische Benefit nicht abhängig vom Erreichen einer objektiven Remission gemäß der RECIST-Kriterien. Vielmehr zeigte sich, dass eine Tumorschrumpfung unter der Therapie mit einem besseren PFS korreliert. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Ergebnissen bei VEGF-Inhibitoren und stellt damit kein substanzspezifisches Phänomen dar. Die Studien belegen, dass ein Tumoransprechen für das klinische Ergebnis zwar essentiell ist, wir allerdings andere Grenzwerte für die volle Erfassung der Effektivität der zielgerichteten Substanzen benötigen.

Historisch geprägt erfolgte im klinischen Alltag häufig auch ein sequenzieller Einsatz von verschiedenen VEGF-Inhibitoren. Mit Zulassung von Everolimus steht nun eine Zweitlinientherapie mit gesicherter Wirkung zur Verfügung, die über die mTOR-Hemmung einen anderen Wirkmechanismus bedient. Im klinischen Alltag findet neben der Effektivität jedoch auch das Toxizitätsprofil Einfluss in den Entscheidungsprozess. Da die beiden Substanzklassen auch unterschiedliche Wirkklassen darstellen, steht damit ein weiteres Kriterium für die Auswahl der Folgetherapie in der Klinik zur Verfügung. Für die individuelle Therapie ist die Generierung valider Biomarker essenziell. Das laufende akademische EURO-TARGET-Projekt weckt Hoffnung auf eine zukünftig molekulare Signatur zur Auswahl der Therapie.

Fazit für die Praxis

- Der orale mTOR-Hemmer Everolimus ist beim metastasierten NZK die evidenzbasierte Option für die Behandlung nach Versagen einer gegen VEGF-gerichteten Therapie.
- Die Behandlung mit Everolimus in einer Dosierung von täglich 10 mg einmal pro Tag verlängert das PFS auf 4,9 Monate versus 1,9 Monate unter Plazebo und trägt dazu bei, den Allgemeinzustand des Patienten für lange Zeit aufrecht zu erhalten.
- Durch das sich unterscheidende Nebenwirkungsspektrum von TKIs und mTOR-Inhibitoren kann Everolimus auch nach vorausgegangener TKI-Unverträglichkeit sicher eingesetzt werden.
- Das Nebenwirkungsprofil von Everolimus ist bereits gut etabliert, und die Nebenwirkungen sind kalkulierbar und bei aufmerksamer Voraussicht und umgehender Intervention – ggf. mit Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung – gut beherrschbar.
- Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn besonders, aber nicht ausschließlich über die Möglichkeit einer Stomatitis und nicht infektiösen Pneumonitis aufgeklärt werden.

Literatur

- 1 Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe, 2010
- 2 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456
- 3 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-4265
- 4 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216
- 5 Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics. Theory and Methods* 1991; 20: 2609-2631
- 6 Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, et al. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist* 2011; 16: 632-640
- 7 White DA, Camus P, Endo M, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 396-403
- 8 Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 333-339
- 9 Hutson T, Negrier S, Kay A. Randomized, placebo-controlled, phase 3 study of everolimus, a novel therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients progressing on prior bevacizumab therapy. *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7(2): 434 (Abstract 7136 + Posterpräsentation)
- 10 Bracarda S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer* 2012; 106: 1475-1480
- 11 Oudard S, Thiam R, Fournier LS, et al. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1512-1518
- 12 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-124
- 13 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134
- 14 Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-1068
- 15 Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-21011
- 16 Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al.; European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010; 58: 398-406
- 17 Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 5): v137-v139
- 18 de Reijke TM, Bellmunt J, van Poppel H, Marreud S, Aapro M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45: 765-773
- 19 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Kidney Cancer. Version 2.2011 vom 23.02.2011 (www.nccn.org/)
- 20 Fachinformation Afinitor Stand Juli 2012