

Karina Wieczorska, Małgorzata Stolarek

Oddział Onkologii, Mazowiecki Szpital Specjalistyczny w Radomiu

Personalizacja terapii pazopanibem u chorego z rozszianym jasnokomórkowym rakiem nerki

Personalization of pazopanib therapy in a patient with metastatic clear cell renal cell carcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Karina Wieczorska
Oddział Onkologii
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny
w Radomiu
ul. Aleksandrowicza 5, 26-600 Radom
e-mail: karina4444@tlen.pl

STRESZCZENIE

Rak nerki stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. W 2015 roku stwierdzono około 3200 nowych zachorowań u mężczyzn i ponad 1900 u kobiet. Odnotowano około 1700 zgonów wśród mężczyzn z tego powodu i prawie 1000 zgonów wśród kobiet.

W pierwszej linii leczenia u chorych na rozszianego raka jasnokomórkowego nerki sklasyfikowanych do grupy korzystnego lub pośredniego rokowania *European Society of Medical Oncology* (ESMO) zaleca zastosowanie jednego z trzech leków: pazopanibu, sunitynibu lub bewacyzumabu w połączeniu z interferonem alfa (skojarzenie leków niedostępne w Polsce).

W sytuacji gdy leki o podobnej skuteczności są dostępne w terapii, profil bezpieczeństwa przyjmuje większe znaczenie w wyborze leczenia. Pazopanib jest doustnym inhibitorem angiogenezy, którego cel molekularny jest związany z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF), receptorem płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i receptorem c-KIT. Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjenta leczonego pazopanibem w pierwszej linii leczenia rozszianego raka jasnokomórkowego nerki. Dawkę leku dobierano indywidualnie, biorąc pod uwagę nie tylko wyniki badań i stopień toksyczności według określonej skali, ale również tolerancję leczenia i przede wszystkim wolę chorego. Terapię spersonalizowaną polega nie tylko na doborze właściwego leku, ale również na dostosowaniu sposobu leczenia do potrzeb chorego.

Słowa kluczowe: pazopanib, nowotwór nerki, rak nerkowokomórkowy, jasnokomórkowy rak nerki

ABSTRACT

Kidney cancer accounts for about 3% of all malignant tumors in Poland. In 2015 there were about 3200 new cases in men and more than 1900 in women. About 1700 deaths among men and almost 1000 deaths among women were reported. In the first line of treatment in patients with disseminated clear cell renal cell carcinoma classified into a favorable or intermediate prognosis group, the European Society of Medical Oncology (ESMO) recommends using one of three drugs: pazopanib, sunitinib or bevacizumab in combination with interferon alfa (drug combination not available in Poland). When drugs with similar efficacy are available in therapy, the safety profile is more important in the choice of treatment. Pazopanib is an oral angiogenesis inhibitor whose molecular target is associated with the vascular endothelial growth factor receptor (VEGF), platelet-derived growth factor receptor (PDGF) and c-KIT receptor. The following is a case report of a patient treated with pazopanib in the first line treatment of disseminated clear cell renal cell carcinoma. The dose of the drug was selected individually, taking into account not only the test results and toxicity according to a specific scale, but also treatment tolerance and, above all, the patient's will. Personalized therapy consists not only in choosing the right drug, but also in adjusting the treatment to the patient's needs.

Key words: pazopanib, kidney cancer, renal cell carcinoma, clear cell renal cell carcinoma

Opis przypadku

Pacjent, lat 72, leczony przewlekle z powodu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnego przerostu prostaty, w kwietniu 2016 roku zgłosił się do lekarza pierwszego kontaktu, zaniepokojony wystąpieniem kilkakrotnych epizodów krwiomoczu. W wykonanym osadzie moczu stwierdzono erytrocyturię. Celem dalszej diagnostyki chory został skierowany do poradni urologicznej w Radomiu. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono w dolnym biegu nerki prawej wypuklającą się zmianę guzową o wymiarach 37 × 40 mm, ponadto uwidoczniło nierregularnie pogrubiałą ścianę pęcherza moczowego z obecnością hyperechogenicznych odbić, mogących odpowiadać krwawieniu. W warunkach Oddziału Urologii Radomskiego Szpitala Specjalistycznego wykonano badanie cystoskopowe, nie stwierdzając istotnej patologii w obrębie pęcherza moczowego. W związku z obecnością niejasnej zmiany w nerce prawej rozszerzono diagnostykę o badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej i miednicy. W badaniu CT stwierdzono obecność guza w środkowej części nerki prawej o wymiarach 63 × 58 × 65 mm, niejednorodnie wzmacniającego się po podaniu kontrastu, o nieostrych zarysach, nieprzekraczającego torebki tłuszczowej, z naciekaniami kielichów tej nerki. Opisano także poszerzenie miedniczki nerki prawej z obecnością normodensyjnych mas, wzmacniających się po podaniu kontrastu o szerokości do 10 mm, z nierregularnym zarysem jej światła. Nie uwidoczniło zakontrastowania żyły głównej dolnej od poziomu odejścia żyły nerkowej do ujścia żył wątrobowych, w związku z tym wysunięto przypuszczenie naciekania żyły nerkowej prawej i żyły głównej dolnej. Chory został zakwalifikowany do planowego zabiegu chirurgicznego usunięcia nerki prawej, jednak wówczas nie wyraził zgody na leczenie operacyjne.

Pacjent zdecydował się na konsultację w Klinice Urologii Ogólnej Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus w Warszawie, gdzie poszerzono diagnostykę o badanie rezonansem magnetycznym jamy brzusznej (MRI, *magnetic resonance imaging*). W wykonanym w listopadzie 2016 roku badaniu MRI jamy brzusznej potwierdzono obecność guza o wymiarach około 60 × 62 × 62 mm z obszarami martwicy w guzie i z zatarciem okolicznej tkanki tłuszczowej; wpuklającym się do zatoki nerkowej, z uciskiem i naciekiem na układ kielichowo-miedniczkowy, z podejrzeniem obecności czopu w żyłę nerkowej i żyłę główną dolną. Chorego zakwalifikowano do pilnego zabiegu operacyjnego. W dniu 22.11.2016 roku w Klinice Urologii Ogólnej Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus w Warszawie wykonano laparotomię. Podczas zabiegu wykonano prawostronną nefrektomię, wraz z czopem nowotworowym w żyłę nerkowej.

W wyniku badania histopatologicznego z dnia 23.11.2016 roku makroskopowo stwierdzono w dolnym biegu nerki nierregularny guz o wymiarach 5 × 5 × 5 cm, wypuklający torebkę, bez naciekania torebki, dochodzący do układu kielichowo-miedniczkowego, bez jego naciekania. W naczyniach w okolicy wnęki uwidoczniło czop nowotworowy lub zakrzep. W mikroskopowym opisie badania histopatologicznego rozpoznano raka nerkowokomórkowego, jasnokomórkowego G3 według klasyfikacji Fuhrmana, z polami martwicy i włóknienia stanowiącymi powyżej 50% utkania zmiany w obrębie guza. Guz ograniczony był do nerki, bez cech naciekania jej torebki oraz bez cech naciekania naczyń krwionośnych. W obrębie żyły nerkowej opisano organizującą się zakrzepicę. Węzeł chłonny nadesłany zmieniony był odczynowo, zaś nerka poza zmianą z cechami przewlekłego śródmiąższowego zapalenia. Zabieg oceniono jako radykalny R0. Stopień zaawansowania raka nerki ustalono na: pT1bN0.

Chory początkowo pozostawał w obserwacji w ośrodku klinicznym w Warszawie, gdzie przebył leczenie chirurgiczne. Zgodnie z zaleceniami w maju 2018 roku wykonał USG jamy brzusznej — opisana łoża pooperacyjna była wypełniona pętlami jelitowymi, bez uchwytynych nieprawidłowości.

W lipcu 2018 roku, po 8 miesiącach od zabiegu operacyjnego, choremu wykonano ponowne badanie USG jamy brzusznej, nie stwierdzając cech wznowy miejscowej, ani cech rozsiewu choroby nowotworowej.

Zgodnie z planem obserwacji po leczeniu operacyjnym radykalnym, po roku od radykalnego zabiegu operacyjnego, w listopadzie 2017 roku wykonano badanie CT jamy brzusznej i miednicy małej. Nie stwierdzono cech wznowy miejscowej, natomiast uwidoczniło w dolnej części płuc zmiany guzkowe (największą ok. 19 mm) najprawdopodobniej o charakterze meta. Stwierdzono również przerost prostaty około 65 × 47 mm. Poziom markera antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*) w surowicy krwi był w normie.

W grudniu 2017 roku w wykonanym kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniło owalny cień średnicy około 16 mm w prawym kącie przeponowo-sercowym oraz możliwość 2 podobnych 6-milimetrowych cieni przysercowo po stronie przeciwnej. Zmiany opisano jako podejrzane o charakter metastatyczny, do pogłębionej diagnostyki w CT.

Pod koniec grudnia 2017 roku chory zgłosił się z wynikiem badania po raz pierwszy do Poradni Onkologicznej Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu w celu pogłębienia diagnostyki zmian w płucach oraz ustalenia dalszego postępowania. W tym samym dniu podjęto decyzję o założeniu choremu karty szybkiej diagnostyki onkologicznej KDIL0 i rozpoczęto etap diagnostyki pogłębionej.

W styczniu 2018 roku wykonano badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej. W CT klatki piersiowej w płucu prawym stwierdzono policykliczny guzek o wymiarach 15 × 12 × 15 mm w segmencie 10. oraz dwa guzki o średnicy 3 mm w szczycie tego płuca. W płucu lewym opisano sześć guzków wielkości od 2 do 4 mm. Stwierdzono także powiększony węzeł chłonny przytchawiczy o średnicy 14 mm, węzły chłonne podostrogowe o wymiarach do 19 x 18 mm oraz we wnęce lewego płuca powiększony węzeł chłonny średnicy 15 mm. W CT jamy brzusznej i miednicy małej nie stwierdzono cech wznowy miejscowej, ani cech rozsiewu procesu nowotworowego czy też limfadenopatii w obrębie jamy brzusznej i miednicy.

Po spełnieniu wszystkich kryteriów decyzją konsylium lekarskiego chory został zakwalifikowany do leczenia pazopanibem w pierwszej linii terapii w ramach programu lekowego NFZ leczenia raka nerki.

Chory w momencie kwalifikacji do leczenia był w stanie ogólnym bardzo dobrym, z korzystnym rokowaniem według *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC). Stwierdzono brak czynników ryzyka według modelu prognostycznego MSKCC.

Chory rozpoczął leczenie pazopanibem od 11.01.2018 roku w dawce 800 mg na dobę, mimo nieznacznie podwyższonego poziomu kreatyniny (Cre 1.36 mg/dL).

Wyniki badań laboratoryjnych chorego przy kwalifikacji do leczenia przedstawiały się następująco:

- badanie morfologii: leukocyty — 8,4 tys./ul; neutrofile — 6,2 tys./ul; limfocyty — 1,17 tys./ul; HgB — 14 g/dl; PLT — 163 tys./ul;
- badanie biochemiczne: ALT — 15 U/L; AST — 15 U/L; BIL — 0,3 mg/dl; ALP — 96 U/L; LDH — 159 U/L.

Po 2 tygodniach terapii pazopanibem wykonano kontrolne badanie prób wątrobowych, zgodnie z wytycznymi programu lekowego leczenia raka nerki. Zaobserwowano niewielki wzrost aminotransferaz ALT — 19 U/L i AST — 29 U/L, mieszczący się w granicach normy. Kontynuowano terapię pazopanibem w dawce 800 mg/d.

W 5. tygodniu wykonano kontrolne badania laboratoryjne zgodnie z zaleceniami, stwierdzając dalszy wzrost prób wątrobowych: ALT — 42 U/L i AST — 32 U/L przy poziomie bilirubiny 0,7 mg/dl (górną granicę normy w laboratorium MSS w Radomiu to 41 U/L w przypadku ALT i 40 U/L w przypadku AST). W badaniu morfologii zauważono tendencję do spadku poziomu płytek krwi oraz obniżanie się poziomu leukocytów i neutrofilii (w morfologii: Leu — 4,98 tys./ul; Ne — 2,98 tys./ul; PLT — 106 tys./ul). Nastąpił również niewielki wzrost poziomu kreatyniny Cre 1.48 mg/dL. Zdecydowano o kontynuacji leczenia pazopanibem w dawce należącej 800 mg/d.

W 7. tygodniu przyjmowania doustnego pazopanibu dokonano ponownej oceny laboratoryjnej w trakcie leczenia tym lekiem. Należy zaznaczyć, że dotychczasowa

tolerancja leczenia była dobra. Chory nie zaobserwował żadnych dolegliwości poza zmęczeniem i osłabieniem ogólnym.

W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano: wzrost ALT do 61 U/L i AST do 43 U/L przy poziomie bilirubiny 0,7 mg/dl. Choremu włączono doustne leczenie hepatoprotekcyjne. W związku z dalszą tendencją do małopłytkowości (PLT 93 tys.) zredukowano dawkę pazopanibu do 600 mg/d.

W wykonanych badaniach w 8. tygodniu leczenia nastąpił spadek poziomu płytek krwi do 70 tys./ul [II stopień powikłań wg klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] oraz wzrost ALT do 74 U/L i AST do 49 U/L wraz z narastającym zmęczeniem i pojawieniem się na skórze w szczelinie międzypośladowej wysypki rumieniowej, ze złuszczeniem i krwawiącym pęknięciem skóry, ze świądem i znacznym bólem (III stopień powikłań wg CTCAE). Pojawiły się także epizody zwyżek ciśnienia tętniczego, wymagające modyfikacji leczenia hipotensyjnego. Zdecydowano o dalszej redukcji dawki pazopanibu do 200 mg/d.

W 9. tygodniu leczenia pazopanibem, mimo redukcji dawki pazopanibu, obserwowano dalszy wzrost poziomu enzymów wątrobowych oraz dalsze obniżanie się poziomu płytek krwi (PLT — 87 tys./ul; ALT — 90 U/L; AST — 55 U/L; Bil — 0.5 mg/dl). Zmiany skórne w okolicy międzypośladowej nieco zmniejszyły się po leczeniu miejscowym sterydoterapią. Włączono leki diuretyczne z powodu pogorszenia funkcji nerek oraz utrzymano leczenie pazopanibem w dawce 200 mg/d.

W 11. tygodniu leczenia uzyskano niewielki przyrost poziomu płytek krwi (PLT — 104 tys./ul) z tendencją do leukopenii oraz poprawę parametrów nerkowych (tab. 1). Nastąpiło natomiast dalsze pogarszanie się wskaźników wątrobowych: ALT — 132 U/L (II stopień powikłań wg CTCAE); AST — 70 U/L (I stopień wg CTCAE).

W 12. tygodniu leczenia przeprowadzono pierwszą ocenę radiologiczną dotychczasowych efektów leczenia. W badaniu CT klatki piersiowej wykonanym w marcu 2018 roku stwierdzono znaczną regresję zmian guzkowych w płucach. Uwidoczniono jedynie podwapniały guzek w szczycie płuca prawego oraz guzek w segmencie 9. płuca lewego, co potraktowano jako zmiany utrwalone. W miejscu największego guzka w segmencie 10. płuca prawego uwidoczniono jedynie drobne zwłóknienia. Opisano powiększony węzeł chłonny przytchawiczy górny prawy średnicy 12 mm, a węzły chłonne podostrogowe opisano jako niepowiększone w przeciwieństwie do badania poprzedniego. We wnęce lewego płuca węzeł chłonny uległ zmniejszeniu do średnicy 8 mm. W CT jamy brzusznej i miednicy małej, wykonanym w tym samym dniu, nie stwierdzono cech wznowy miejscowej, ani rozsiewu choroby nowotworowej. Nie uwidoczniono obecności powiększonych węzłów chłonnych w obrębie jamy brzusznej i miednicy.

Tabela 1. Wybrane wartości badań laboratoryjnych

Tydzień leczenia	LEU tys./ul	NEU tys./ul	HgB g/dl	PLT tys./ul	CRE mg/dl	ALT U/L	AST U/L	Bil mg/dl	FA U/L	LDH U/L
Przed terapią	8,4	6,2	14	163	1,36	15	15	0,3	96	159
2. tydzień						19	29			
5. tydzień	4,9	2,9	15	106	1,48	42	32	0,7		184
7. tydzień	4,1	2,2	14,6	93		61	43	0,7		
8. tydzień				70		74	49			
9. tydzień	4,1	2,3	13	87	1,3	90	55	0,5		187
11. tydzień	3,8	2,0	12,5	104	1,12	132	70			
12. tydzień	5,3	3,3	11,8	115	1,18	94	39	0,4	85	190
15. tydzień	4,9	2,9	12,4	121		61	36			
17. tydzień						66	37			
19. tydzień	3,9	2,3	13,0	117		62	40			
23. tydzień	6,4	4,4	13,5	163	1,14	27	23	0,5	80	200
29. tydzień	5,14	3,4	13,4	149	1,17	22	27	0,5	82	186
34. tydzień	4,9	3,2	13	142	1,1	31	27	0,7	69	192

W wynikach badań laboratoryjnych z 12. tygodnia leczenia stwierdzono nieznaczny wzrost poziomu płytek krwi oraz nieznaczną poprawę wskaźników wątrobowych (PLT — 115 tys./ul; ALT — 94 U/L, AST — 39 U/L) przy niezmiennym poziomie bilirubiny — 0,4 mg/dl. Zdecydowano o kontynuacji pazopanibu jeszcze w zredukowanej dawce 200 mg/d. w związku z prośbą chorego o czas na wygojenie zmian skórnych.

W 15. tygodniu leczenia podjęto próbę podwyższenia dawki do 400 mg/d. w związku z poprawą poziomu aminotransferaz wątrobowych ALT — 61 U/L (I stopień powikłań wg CTCAE) i AST — 36 U/L oraz wzrostem poziomu płytek krwi (PLT 121 tys./ul).

W 17. tygodniu leczenia obserwowano ponowny spadek poziomu płytek krwi do 99 tys./ul, bez wzrostu poziomów aminotransferaz. Podjęto próbę utrzymania dawki dobowej pazopanibu — 400 mg. Należy dodać, że po redukcji dawki nastąpiła poprawa jakości życia chorego — ustąpiło uczucie zmęczenia, ustąpiły zmiany skórne; chory zwiększył swoją aktywność fizyczną, zaczął jeździć na rowerze. Chory niechętnie podchodził do propozycji ponownego zwiększenia dawki pazopanibu.

W 19. tygodniu leczenia nastąpiła poprawa wartości płytek krwi do 117 tys./ul. Poziom aminotransferaz utrzymywał się na tym samym poziomie. Zdecydowano o ponownym zwiększeniu dawki pazopanibu do 600 mg/d.

W 23. tygodniu leczenia dokonano ponownej oceny skuteczności leczenia w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, stwierdzając dalszą regresję guzków meta w płucach, bez cech wznowy miejscowej i rozsiewu w jamie brzusznej. Chory nie zwiększył dawkowania leku do 600 mg zgodnie

z zaleceniem, przyjmował lek nadal w dawce 400 mg/d.; swoją decyzję tłumaczył lękiem przed toksycznością skórną, uczuciem zmęczenia i pogarszaniem się wyników badań. Chciał również zachować aktywność fizyczną i mieć poczucie zdrowia. W badaniach laboratoryjnych uzyskano znaczącą poprawę zarówno parametrów morfologii, jak i wskaźników wątrobowych (tab. 1). Na zaproponowane zwiększenie dawki leku do 600 mg/d. nie wyraził zgody, w związku z tym kontynuowano leczenie w dawce 400 mg/d.

W 34. tygodniu leczenia dokonano kolejnej oceny leczenia pazopanibem w CT klatki piersiowej i jamy brzusznej, stwierdzając dalszą regresję zmian guzkowych w płucach, bez cech rozsiewu i wznowy miejscowej w jamie brzusznej i miednicy małej. W związku ze znaczną stabilizacją i normalizacją parametrów morfologii i wskaźników wątrobowych, chory zgodził się na podwyższenie dawki leku do 600 mg/d. (wyniki badań w tab. 1). W zapisie EKG wykonywanym przy okazji każdorazowej oceny w CT nie stwierdzano nieprawidłowości. W trakcie leczenia pazopanibem pacjent wymagał modyfikacji leczenia hipotensyjnego z uwagi na obserwowaną hiperkalemię, podwyższanie poziomu kreatyniny oraz wyżki ciśnienia tętniczego (odstawiono leki z grupy inhibitorów angiotensyny, zastąpiono je blokerem kanału wapniowego i diuretykiem).

Aktualnie pacjent kontynuuje terapię pazopanibem w dawce 600 mg/d. Nie obserwowano ponownie toksyczności skórnych, ani ponownego zwiększenia aktywności aminotransferaz. Wartości ciśnienia tętniczego pozostają unormowane. Kolejną ocenę skuteczności leczenia zaplanowano na połowę listopada 2018 roku.

Podsumowanie

Rak nerki stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. W 2015 roku stwierdzono około 3200 nowych zachorowań u mężczyzn i ponad 1900 u kobiet. Odnotowano około 1700 zgonów wśród mężczyzn z tego powodu i prawie 1000 zgonów wśród kobiet [1].

W pierwszej linii leczenia u chorych na rozsiały raka jasnokomórkowego nerki sklasyfikowanych do grupy korzystnego lub pośredniego rokowania *European Society of Medical Oncology (ESMO)* zaleca zastosowanie jednego z trzech leków: pazopanibu, sunitynibu lub bewacyzumabu w połączeniu z interferonem alfa (skorzarzenie leków niedostępne w Polsce) [2].

W sytuacji gdy leki o podobnej skuteczności są dostępne w terapii, profil bezpieczeństwa przyjmuje większe znaczenie w wyborze leczenia [3]. Pazopanib jest doustnym inhibitorem angiogenezy, którego cel molekularny jest związany z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF), receptorem płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i receptorem c-KIT [4].

Terapia spersonalizowana polega nie tylko na doborze właściwego leku, ale również na dostosowaniu sposobu leczenia do potrzeb chorego. W opisywanym przypadku istotnym czynnikiem dla pacjenta był fakt utrzymania dobrej dotychczasowej jakości życia. Udało się to osiągnąć, dobierając indywidualnie dawkę terapeutyczną, bez zmniejszenia skuteczności leczenia. W trakcie leczenia pazopanibem obserwowano typową hepatotoksyczność, z izolowanym zwiększeniem aktyw-

ności aminotransferaz, bez jednoczesnego zwiększenia fosfatazy zasadowej czy stężenia bilirubiny. Nietypowymi powikłaniami pazopanibu okazała się małopłytkowość oraz nasilone zmiany skórne w trudnej do gojenia okolicy [4]. Dawkę leku dobierano indywidualnie, biorąc pod uwagę nie tylko wyniki badań i stopień toksyczności według określonej skali, ale również tolerancję leczenia i przede wszystkim wolę chorego. Leczenie okazało się niezwykle skuteczne, mimo redukcji dawki leku do dawki dobrze tolerowanej przez chorego, która nie pogarszała jakości życia. W kolejnych ocenach obrazowych w trakcie leczenia pazopanibem uzyskiwano dalszą regresję zmian przerzutowych w płucach. Wynik oceny porównawczej badań TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej po około 8 miesiącach leczenia spełniał kryteria częściowej remisji.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. *Cancer in Poland in 2015*. *Cancer* 2017. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (9 listopada 2018).
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27 (suppl 5): v58–v68, doi: [10.1093/annonc/mdw328](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328), indexed in Pubmed: [27664262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664262/).
3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013; 369 (8): 722–731, doi: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989), indexed in Pubmed: [23964934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/).
4. Sternberg CN, Davis ID, Maridak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (6): 1061–1068, doi: [10.1200/JCO.2009.23.9764](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764), indexed in Pubmed: [20100962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100962/).