

## Lubomir Bodnar<sup>1</sup>, Grzegorz Kade<sup>2</sup>, Sebastian Spaleniak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Długotrwała odpowiedź na terapię pazopanibem u hemodializowanej pacjentki z rakiem nerki — opis przypadku

Long-term response to pazopanib therapy in a hemodialysed patient with renal cell carcinoma — a case report

#### Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Lubomir Bodnar  
 Klinika Onkologii,  
 Wojskowy Instytut Medyczny  
 ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa  
 Tel.: 26 181 72 40  
 Faks: 22 612 23 62  
 e-mail: lubo@esculap.pl

#### STRESZCZENIE

Doświadczenie ze stosowaniem pazopanibu u chorych z przerzutowym rakiem nerki (mRCC) ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych leczeniu nerkozastępczemu jest bardzo ograniczone.

Chora w wieku 47 lat, przewlekle hemodializowana z powodu sekwencyjnej obustronnej nefrektomii w przebiegu raka jasnokomórkowego nerki, została zakwalifikowana do terapii pazopanibem w marcu 2013 roku po uprzedniej 9-miesięcznej terapii interferonem alfa-2a z powodu przerzutów do płuc. Leczenie rozpoczęto w stanie sprawności ogólnej według ECOG 0, w pierwotnie zredukowanej dawce do 600 mg/d. Po 5 miesiącach terapii wystąpiły objawy o typie polineuropatii obwodowej 2. stopnia według kryteriów CTCAE, co stało się przyczyną redukcji dawki do 400 mg/d. W dalszym przebiegu leczenia ten objaw zmniejszył się do 1. stopnia. Po około 2,5 roku terapii zaczęły się pojawiać nawracająca niedokrwistość i osłabienie 3. stopnia według CTCAE mimo długotrwałego stosowania erytropoetyny. Wówczas zredukowano dawkę pazopanibu do 200 mg/d. Obecnie (grudzień 2018) chora nadal otrzymuje pazopanib przy dobrej dalszej tolerancji terapii. Jako najlepszy wynik leczenia uzyskano stabilizację choroby według kryteriów RECIST w 1. 1., utrzymującą się przez ponad 5,5 roku. Chora przez cały okres leczenia jest aktywna zawodowo. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego pacjentów z mRCC leczonych nerkozastępczo, otrzymujących pazopanib do grudnia 2018 roku. Łącznie z opisanym przypadkiem przedstawiono wyniki skuteczności i tolerancji leczenia łącznie u 12 chorych poddawanych hemodializoterapii w przebiegu mRCC.

Czynnikami sprzyjającymi wyborowi pazopanibu w mRCC u pacjentów leczonych nerkozastępczo są: możliwość łatwej modulacji dawkowania, krótki okres półtrwania, przeważający metabolizm wątrobowy, niewielka eliminacja leku przez nerki oraz korzystny profil toksyczności.

**Słowa kluczowe:** pazopanib, rak nerki, hemodializa

#### ABSTRACT

The experience with pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and with end-stage renal disease (ESRD) undergoing renal replacement therapy is very limited.

A 47-year-old woman, chronically hemodialysed due to sequential bilateral nephrectomy in the course of clear cell renal cell carcinoma, was qualified for pazopanib therapy in March 2013 after previous nine-month interferon alpha-2a therapy due to lung metastases. Therapy was started in performance status according ECOG 0, in the primary reduced dose up to 600 mg/d. After five months of therapy, peripheral polyneuropathy [grade 2 according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)] appeared, which led to a dose reduction to 400 mg/d. This symptom decreased to grade 1 with further treatment. After 2.5 years of therapy, fatigue and recurrent anaemia grade 3 CTCAE began to appear despite the chronic use of erythropoietin. The pazopanib dose was

then reduced to 200 mg/d. Currently (December 2018), the patient continues to receive pazopanib with good tolerance of therapy. The stabilization of disease according to the RECIST criteria version 1.1 was obtained as the best response to treatment, i.e. over 5.5 years. During treatment, the patient has been actively working. A review of the literature of mRCC patients receiving pazopanib was performed in December 2018. Including the case described here, the results of pazopanib efficacy and tolerability were presented in a total of 12 patients with mRCC undergoing haemodialysis therapy.

The factors favouring the choice of pazopanib in patients undergoing renal replacement therapy with mRCC are: the possibility of easy modulation of the dosage, short half-life, predominant hepatic metabolism, minor elimination of the drug through the kidneys and a favourable toxicity profile.

**Key words:** pazopanib, renal cell carcinoma, hemodialysis

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 329–333

## Wstęp

Pazopanib jest doustnym inhibitorem wielokinazowym o działaniu antyangiogenym, o największym powinowactwie do receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, receptora płytkowopochodnego czynnika wzrostu i c-Kit. Lek został zaaprobowany do leczenia zaawansowanego raka nerki (mRCC, *metastatic renal cell carcinoma*) przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w czerwcu 2010 roku. W badaniach klinicznych pazopanib był początkowo oceniany u chorych z adekwatną wydolnością wątroby i funkcji nerek [1], a zalecana dawka dobowa dla takich pacjentów wynosi 800 mg raz na dobę. Pazopanib jest metabolizowany głównie w wątrobie. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u chorych z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min [2]. Jednak w codziennej praktyce klinicznej pazopanib podaje się u różnych pacjentów, a doświadczenie dotyczące stosowania tego leku u chorych poddawanych terapii nerkozastępczej jest bardzo ograniczone. W ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), będącego podstawą leczenia refundowanego u chorych w Polsce, pazopanib jest jedynym lekiem bez wymaganego określonego stężenia kreatyniny przy kwalifikacji [3].

Poniżej zaprezentowano opis przebiegu choroby pacjentki z mRCC w programie hemodializ, leczonej przewlekłe pazopanibem.

## Opis przypadku

W marcu 2012 roku 47-letnia kobieta, przewlekłe leczona nerkozastępczo z powodu sekwencyjnej obustronnej nefrektomii, została skierowana do Kliniki Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego. W momencie rozpoczęcia leczenia stan sprawności pacjentki zgodnie z klasyfikacją ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 0.

W 2001 roku chora przeszła prawostronną nefrektomię z powodu raka jasnokomórkowego nerki (pT2, G2), z cechami mikroskopowej inwazji naczyń krwionośnych.

W marcu 2011 roku usunięto pacjentce lewą nerkę wraz z nadnerczem z powodu wystąpienia wieloogniskowego raka jasnokomórkowego w drugiej — jedynej — nerce oraz nadnerczu lewym (7 przerzutów o średnicy 5–20 mm, o histopatologii podobnej do raka prawej nerki). W regionalnych węzłach chłonnych nie stwierdzono przerzutów nowotworowych. Wówczas chora została włączona do programu hemodializ.

Po około pół roku leczenia nerkozastępczego (wrzesień 2011) stwierdzono liczne zmiany przerzutowe do obu płuc o średnicy  $\leq 1$  cm. Z powodu braku możliwości włączenia pacjentki do refundowanej terapii przeciwnowotworowej w ramach programu lekowego NFZ od marca 2012 roku rozpoczęto immunoterapię interferonem alfa-2a w dawce 3 mln jednostek 3 razy w tygodniu. Uzyskano dobrą tolerancję leczenia z objawami obejmującymi bóle kostno-mięśniowe oraz zmęczenie stopnia 2. według kryteriów CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v3.0, stanowiącymi główne powikłanie terapii [4]. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych jako najlepszy efekt terapii uzyskano stabilizację choroby według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) w. 1.1 [5]. Po około 9 miesiącach leczenia stwierdzono progresję choroby pod postacią pojawienia się nowych ognisk przerzutowych w płucach.

W marcu 2013 roku rozpoczęto terapię pazopanibem w dawce zredukowanej wyjściowo do 600 mg/d. Po 5 miesiącach terapii wystąpiły objawy o typie polineuropatii obwodowej w 2. stopniu nasilenia według kryteriów CTCAE, przy czym poza pazopanibem nie stwierdzono innych przyczyn objawów neurologicznych, co stało się powodem czasowego, około 2-tygodniowego wstrzymania podawania leku, a następnie redukcji jego dawki do 400 mg/d. Ten objaw niepożądany w dalszej terapii utrzymywał się w 1. stopniu nasilenia według CTCAE. Po około 2,5 roku leczenia, mimo długotrwałego stosowania erytropoetyny, zaczęły się pojawiać nawracająca niedokrwistość i osłabienie 3. stopnia według CTCAE. Dodatkowo obserwowano biegunkę, nudności i brak apetytu do 2. stopnia nasilenia. Wówczas, w listopadzie 2015 roku, zredukowano dawkę pazopanibu do 200 mg/d.

Dalsza tolerancja leczenia była dobra, z okresowo pojawiającym się zmęczeniem do 1. stopnia według CTCAE.

Obecnie (grudzień 2018) chora otrzymuje pazopanib w dawce 200 mg/d. Jako najlepszy wynik terapii uzyskano u pacjentki stabilizację choroby według RECIST w. 1.1, która utrzymuje się przez ponad 5,5 roku terapii. Chora przez cały okres leczenia aktywnie pracuje zawodowo (praca biurowa w administracji).

## Dyskusja

Wprowadzenie terapii ukierunkowanych molekularnie przyniosło znaczną poprawę wyników leczenia pod względem przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) i całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) w zaawansowanym raku jasnokomórkowym nerki.

W terapii pierwszej linii u chorych o dobrym lub pośrednim rokowaniu pazopanib okazał się lekiem o porównywalnej efektywności w stosunku do sunitynibu pod względem PFS oraz OS. Jednak u chorych poddanych terapii pazopanibem stwierdzono korzystniejszy profil toksyczności w zakresie występowania zmęczenia (55% wobec 63%), zespołu dłoniowo-podeszwowego (29% wobec 50%) oraz trombocytopenii (41% wobec 78%). Dodatkowo, w zakresie oceny jakości życia średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w przypadku 11 spośród 14 ocenianych parametrów, w szczególności związanych ze zmęczeniem lub dolegliwościami bólowymi ze strony jamy ustnej, gardła, rąk lub stóp, podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia faworyzowała pazopanib ( $p < 0,05$  dla wszystkich 11 parametrów). Natomiast pacjenci leczeni pazopanibem w porównaniu z leczonymi sunitynibem cechowali się większą częstością występowania zwiększonych stężeń aminotransferazy alaninowej (60% wobec 43%) [6]. Podobne efekty dotyczące objawów niepożądanych zaobserwowano w randomizowanym badaniu III fazy PISCES, które wskazało istotną preferencję wyboru przez pacjentów pazopanibu wobec sunitynibu, przede wszystkim ze względu na lepszą tolerancję terapii, szczególnie w zakresie zmęczenia oraz lepszej jakości życia [7].

Pazopanib jest metabolizowany głównie w wątrobie przez enzym CYP3A4 z rodziny cytochromu P450 i glukuronizację za pośrednictwem *UGT1A1* oraz *UGT1A9* [8], a jego eliminacja zachodzi powoli. Średni okres półtrwania leku wynosi 30,9 h po podaniu zalecanej dawki 800 mg. Eliminacja następuje przede wszystkim z kałem. W badaniu farmakokinetyki pazopanibu stwierdzono, że zaledwie 4% dawki leku i jego metabolitów znakowanych radioizotopem zostaje wydalonych z moczu, sam niezmetabolizowany pazopanib stanowił zaś < 1% dawki. Uzyskane wyniki sugerują niewielkie

zaangażowanie nerek w klirens pazopanibu. Dlatego pogorszenie funkcji nerek nie powinno mieć klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na pazopanib [9].

Ostatnio opublikowano wyniki retrospektywnego badania CORE-URO-01 z 12 ośrodków włoskich, które oceniało wpływ funkcji nerek na wyniki leczenia pazopanibem w pierwszej linii terapii chorych na mRCC w codziennej praktyce klinicznej. W retrospektywnej analizie grupę 229 chorych podzielono dwa ramiona: pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) według MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (grupa A) oraz chorych z GFR według MDRD > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (grupa B). Przeprowadzono porównanie pod względem wpływu funkcji nerek na PFS, toksyczność terapii, wskaźniki odpowiedzi oraz OS. W zakresie zarówno PFS, jak i OS nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy obydwoma ramionami. Mediana PFS wynosiła odpowiednio dla grup A i B 14 miesięcy i 17 miesięcy, mediana OS wyniosła zaś odpowiednio 30,5 miesiąca i 41,4 miesiąca. Nie stwierdzono też znamiennej różnicy między grupami pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych [10].

Dotychczas opisano w literaturze (łącznie z prezentowanym w niniejszej pracy) 12 przypadków chorych hemodializowanych, leczonych pazopanibem w ramach terapii raka nerki. Serię 9 przypadków takich chorych przedstawili Shetty i wsp. [11]. Siedmiu spośród tych pacjentów miało podtyp jasnokomórkowy RCC (ccRCC, *clear cell renal cell carcinoma*), pozostałych 2 natomiast — podtyp papilarny (ppRCC, *papillary renal cell carcinoma*). Czterech chorych otrzymało pazopanib jako leczenie pierwszego rzutu, a u 5 lek podano w kolejnych liniach terapii — od trzeciej do piątej. W odniesieniu do tolerancji terapii opisywanych 9 pacjentów 6 z nich wymagało zmniejszenia dawki z powodu objawów niepożądanych (głównie biegunki i zmęczenia). Pięciu chorych zaczęło terapię od pełnej dawki 800 mg/d. Trzech pacjentów utrzymało tę dawkę bez konieczności redukcji; w 2 pozostałych przypadkach zmniejszono ją zaś odpowiednio do 400 mg i 600 mg/d. ze względu na toksyczność. W pozostałych 4 przypadkach terapię rozpoczęto od pierwotnie zredukowanej dawki pazopanibu 600 mg/d. Jednak w tych przypadkach chorzy wymagali dodatkowej dalszej redukcji dawek z powodu objawów niepożądanych. U 2 pacjentów zaprzestano terapii z powodu nieakceptowalnych objawów ubocznych (zmęczenie oraz wzrost stężenia transaminaz). Mediana czasu leczenia pazopanibem w grupie opisywanych 9 chorych wyniosła 11,6 miesiąca (przedział 2,4–26 miesięcy).

W jednym z opisanych wcześniej przypadków z ośrodka autorów niniejszej pracy u chorego, który otrzymywał pazopanib podczas równoczesnej hemodializoterapii, włączono leczenie w pełnej dawce 800 mg/d. Podczas 4-miesięcznej terapii chory nie

Tabela 1. Przegląd przypadków klinicznych chorych leczonych nerkozastępczo z powodu przerzutowego raka nerki, otrzymujących pazopanib

Autorzy badania	Przypadek	Podtyp histologiczny	Dawka początkowa [mg/d.]	Redukcja dawki	Przyczyna redukcji dawki	Okres terapii (miesiące)
Shetty i wsp. [11]	1	ccRCC	800	400	Biegunka	25,6
Shetty i wsp. [11]	2	ccRCC	600	400	Zmęczenie, obniżenie apetytu	12,8
Shetty i wsp. [11]	3	ppRCC	600	400	Bóle mięśniowe, obniżenie apetytu	2,4
Shetty i wsp. [11]	4	ccRCC	600	400	Zmęczenie	NR
Shetty A i wsp. [11]	5	ccRCC	800	Nie	NR	NR
Shetty i wsp. [11]	6	ccRCC	600	400	Toksyczność wątrobowa	4,2
Shetty i wsp. [11]	7	ppRCC	800	200	Encefalopatia wątrobowa	11,6
Shetty i wsp. [11]	8	ccRCC	800	Nie	NR	21,2
Shetty A i wsp. [11]	9	ccRCC	800	600	Biegunka, zmęczenie	5,2
Czarnecka i wsp. [12]	10	ccRCC	800	Nie	NR	4,0
Bersanelli i wsp. [13]	11	ccRCC	400	Nie	NR	14,0
Opisywany przypadek	12	ccRCC	600	200	Polineuropatia obwodowa, niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, brak apetytu, nudności	69,0

ccRCC (clear cell renal cell carcinoma) — jasnokomórkowy rak nerki; ppRCC (papillary renal cell carcinoma) — papilarny rak nerki; NR — nie raportowano

wymagał redukcji dawki, jednak leczenie u tego pacjenta okazało się nieskuteczne. Przerwano je po stwierdzeniu progresji choroby w pierwszej ocenie odpowiedzi [12].

U ostatniego z dotychczas opisanych w literaturze hemodializowanego chorego na mRCC leczenie pazopanibem rozpoczęto w dawce pierwotnie zredukowanej 400 mg/d. W trakcie pierwszych 2 tygodni leczenia wystąpiły małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość stopnia 2. (G2). Dodatkowo, w kolejnych miesiącach pojawiło się nadciśnienie tętnicze w stopniu G3, wymagające modyfikacji leczenia przeciwnadciśnieniowego, a także biegunka w stopniu G2, zmiana koloru włosów oraz subkliniczna niedoczynność tarczycy (G2). Jako najlepszy efekt terapii zaobserwowano stabilizację choroby. Po 8 miesiącach leczenia stwierdzono progresję choroby i zespół leczący zdecydował o kontynuacji terapii pazopanibem ze zwiększeniem do pełnej dawki 800 mg/d. w celu odzyskania wrażliwości na lek. Ten wzrost dawki doprowadził do nawrotu niektórych objawów niepożądanych, takich jak biegunka (G3) i niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (G3), którymi udało się jednak właściwie zarządzać bez konieczności redukcji dawki bądź odstawienia leczenia. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej stwierdzono

ponowną radiologiczną odpowiedź trwająca jeszcze przez kolejne 6 miesięcy [13].

Ze względu na bardzo ograniczoną liczbę przypadków opisanych w literaturze niemożliwe jest wyciągnięcie obiektywnych wniosków na temat stosowania pazopanibu u pacjentów z mRCC poddawanych przewlekłej terapii nerkozastępczej. Zestawienie dotychczas prowadzonych terapii pazopanibem u chorych hemodializowanych zawiera tabela 1.

Niniejszy opis przypadku pokazuje długotrwałą (ponad 5-letnią) efektywność leczenia pazopanibem u pacjentki z mRCC, otrzymującej przewlekłą terapię nerkozastępczą. Jest to przypadek dotychczas najdłuższego spośród opisanych w literaturze leczenia pazopanibem pacjenta hemodializowanego. Interesujące w tym przypadku jest to, że 10 lat po pierwszej nefrektomii zidentyfikowano wieloogniskowego raka jasnokomórkowego drugiej, jedynej wówczas, nerki oraz nadnercza — postać zwykle rzadko obserwowaną w nowotworach metachronicznych w przeciwieństwie do guzów synchronicznych [14]. Dodatkowo interesująca jest długotrwała dość dobra tolerancja leczenia, pozwalająca na prowadzenie aktywnego życia zawodowego, pomimo ciężkiego upośledzenia funkcji nerek i konieczności przewlekłej terapii nerkozastępczej.

## Wnioski

Spośród leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu hemodializowanych chorych na raka nerki w Polsce pazopanib jest obecnie jedyną możliwą refundowaną opcją terapeutyczną. Dodatkowo przemawiają za tym: metabolizm leku, głównie wątrobowy; łatwość modulowania dawki w razie toksyczności; stosunkowo krótki okres półtrwania, wynoszący 31 godzin, oraz korzystny profil toksyczności i skuteczność podobna do sunitynibu u chorych na mRCC w pierwszej linii terapii, obserwowany w badaniach III fazy [10].

## Piśmiennictwo

1. 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(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/).
2. Votrient/European Medicines Agency, (n.d.). <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/votrient/#product-information-section> (accessed September 28, 2018).
3. Choroby onkologiczne, Minist. Zdrowia. (n.d.). [./zdrowie/choroby-onkologiczne](https://zdrowie.choroby-onkologiczne) (accessed October 1, 2018).
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)/Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)/Protocol Development/CTEP, (n.d.). [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm) (accessed October 1, 2018).
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19097774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/).
6. 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/).
7. Trump D, Escudier B, Porta C, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014; 32(14): 1412–1418, doi: [10.1200/JCO.2013.50.8267](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267), indexed in Pubmed: [24687826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687826/).
8. Miners JO, Chau N, Rowland A, et al. Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes by lapaninib, pazopanib, regorafenib and sorafenib: Implications for hyperbilirubinemia. *Biochem Pharmacol*. 2017; 129: 85–95, doi: [10.1016/j.bcp.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.01.002), indexed in Pubmed: [28065859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065859/).
9. Deng Y, Sychterz C, Suttle AB, et al. Bioavailability, metabolism and disposition of oral pazopanib in patients with advanced cancer. *Xenobiotica*. 2013; 43(5): 443–453, doi: [10.3109/00498254.2012.734642](https://doi.org/10.3109/00498254.2012.734642), indexed in Pubmed: [23548165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23548165/).
10. Masini C, Vitale MG, Maruzzo M, et al. Safety and Efficacy of Pazopanib in First-Line Metastatic Renal-Cell Carcinoma With or Without Renal Failure: CORE-URO-01 Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(1): e150–e155, doi: [10.1016/j.clgc.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.10.001), indexed in Pubmed: [30396828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396828/).
11. Shetty AV, Matrana MR, Atkinson BJ, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease receiving dialysis and targeted therapies: a single institution experience. *Clin Genitourin Cancer*. 2014; 12(5): 348–353, doi: [10.1016/j.clgc.2014.01.004](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.01.004), indexed in Pubmed: [24565697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24565697/).
12. Czarniecka AM, Kawecki M, Lian F, et al. Feasibility, efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitor treatment in hemodialyzed patients with renal cell cancer: 10 years of experience. *Future Oncol*. 2015; 11(16): 2267–2282, doi: [10.2217/fon.15.112](https://doi.org/10.2217/fon.15.112), indexed in Pubmed: [26260806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26260806/).
13. Bersanelli M, Facchinetti F, Tiseo M, et al. Pazopanib in Renal Cell Carcinoma Dialysis Patients: A Mini-Review and a Case Report. *Curr Drug Targets*. 2016; 17(15): 1755–1760, indexed in Pubmed: [26758665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758665/).
14. Berczi C, Thomas B, Bacso Z, et al. Bilateral renal cancers: oncological and functional outcomes. *Int Urol Nephrol*. 2016; 48(10): 1617–1622, doi: [10.1007/s11255-016-1354-4](https://doi.org/10.1007/s11255-016-1354-4), indexed in Pubmed: [27379623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27379623/).
15. Schmidinger M, Wittes J. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma after COMPARZ and PISCES. *Curr Opin Urol*. 2015; 25(5): 395–401, doi: [10.1097/MOU.0000000000000207](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000207), indexed in Pubmed: [26148069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26148069/).