

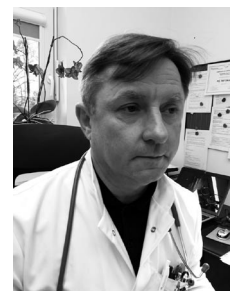
Dylematy w leczeniu raka nerki – pazopanib

Pazopanib – dilemmas in kidney cancer treatment

dr n. med. Piotr Tomczak

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

P.o. kierownik Katedry i Kliniki Onkologii: prof. dr hab. n. med. Sylwia Grodecka-Gazdecka



STRESZCZENIE

Postęp w leczeniu systemowym przerzutowego raka nerki związany jest z rejestracją nowych leków. Przyniosło to poprawę wyników leczenia, ale zmusza również do dokonywania wyboru leku. Decyzja ta jest szczególnie istotna w terapii wstępnej, w której dysponujemy największą liczbą leków o zbliżonej charakterystyce. Wybór leku w pierwszej linii uzależniony jest od obecności czynników rokowniczych zawartych w tzw. skali Motzera, profilu klinicznym leku oraz chorego. Ważne są także oczekiwania chorego wobec prowadzonej terapii. Wyniki badania COMPARZ przedstawiają efekty bezpośredniego porównania sunitinibu z pazopanibem, leków stosowanych w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka nerki (mRCC). Na ich podstawie wybór odpowiedniego leku dla konkretnego pacjenta powinien być łatwiejszy.

SŁOWA KLUCZOWE: przerzutowy rak nerki, leczenie systemowe, inhibitory kinaz tyrozynowych, sunitinib, pazopanib

ABSTRACT

Progress in metastatic renal cell carcinoma treatment is generally based on new registered drugs. This brings improvement of results but it also needs the choice of proper drug. The decision is especially important in initial therapy where there are few drugs with similar properties. The choice of drug in first line is based on prognostic factors and clinical profiles of drug and patient. Important are also patient's expectations connected with treatment. COMPARZ trail shows results of comparison between sunitinib and pazopanib which both are given in first line treatment of mRCC. Based on this the decision of choosing proper drug seems to be easier.

KEY WORDS: metastatic renal carcinoma, systemic therapy, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, pazopanib

Niewątpliwym postępowaniem w leczeniu przerzutowego raka nerki (mRCC, *metastatic renal cell carcinoma*), jaki obserwujemy w ostatnich latach, związany jest przede wszystkim z lepszym poznaniem biologii tego nowotworu, zwłaszcza na poziomie molekularnym i genetycznym, i w konsekwencji z wprowadzeniem nowych, ukierunkowanych molekularnie leków. Umożliwiło to zdecydowaną poprawę skuteczności i tolerancji prowadzonego leczenia oraz stworzyło nowe możliwości terapeutyczne. W miarę krótką historię stosowania leków celowanych w raku nerki pozwala jednak również zaobserwować, jak szybko i istotnie zmieniały się poglądy i hipotezy dotyczące standardów leczenia i kierunków dalszych badań prowadzonych w celu poszukiwania bardziej skutecznej terapii. Interpretacja wyników niektórych badań klinicznych często była przedmiotem dyskusji, a wyciągane z nich wnioski nierzadko kwestionowała część badaczy. Tworzone w oparciu o wyniki najnowszych doniesień algorytmy leczenia nie zawsze się sprawdzały w codziennej praktyce i często były weryfikowane w kolejnych, nowych publikacjach. Wystarczy przypomnieć dyskusje dotyczące leczenia sekwencyjnego, by być bardzo ostrożnym przy tworzeniu i ocenie nowych hipotez czy najnowszych standardów leczenia. Opinie dotyczące skuteczności i tolerancji poszczególnych leków stosowanych w terapii raka nerki są nadal sprawą otwartą i dyskutowaną. W leczeniu rozsianego raka nerki również, jak chyba nigdzie indziej, bardzo wcześnie zwrócono szczególną uwagę na tolerancję prowadzonego leczenia i związaną z nią jakość życia. Po wstępnych poglądach o dobrej tolerancji szybko się okazało, że leki celowane wywołują jednak szereg działań ubocznych, które często są dokuczliwe, przykre lub nawet niebezpieczne dla chorego. Z tego powodu jakość życia stała się drugim obok skuteczności, ale tak samo ważnym, elementem oceny nowych leków i ich wartości w codziennej terapii. Decyzja o wyborze leku wydaje się szczególnie istotna w leczeniu wstępnym, w którym efekty są zdecydowanie najlepsze w porównaniu ze skutecznością dalszych etapów leczenia. Z jednej strony, w pierwszej linii dysponujemy największym wyborem dostępnych leków, lecz jednocześnie kryteria ich stosowania często są bardzo podobne, niekiedy wręcz identyczne. Wybór leku w pierwszej linii terapii związany jest przede wszystkim z oceną czynników prognostycznych zawartych w tzw. skali Motzera. Bardzo ważne są jednak także: wiek pacjenta, stan jego ogólnej sprawności oraz obecność i nasilenie chorób towarzyszących, szczególnie związanych z układem krążenia. Z drugiej strony, powinno się uwzględnić skuteczność i profil toksyczności leku, tak by dobrać lek do konkretnego pacjenta i odwrotnie – pacjenta do konkretnego leku. Nie bez znaczenia przy podejmowaniu decyzji są jednak także oczekiwania chorego związane z jednej strony ze skutecznością prowadzonego leczenia, a z drugiej – z jego toksycznością

i wpływem na jakość życia. Opublikowane niedawno w „New England Journal of Medicine” wyniki badania COMPARZ przedstawiają efekty bezpośredniego porównania dwóch podstawowych leków stosowanych w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka nerki: sunitinibu i pazopanibu. Na ich podstawie wybór najbardziej odpowiedniego leku dla konkretnego pacjenta powinien być łatwiejszy, choć decyzja ta nadal wcale nie jest ani łatwa, ani jednoznaczna [1, 2].

Pazopanib jest doustnym inhibitorem angiogenezy skierowanym przeciwko: receptorowi naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular-endothelial growth factor receptor*), receptorowi płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) oraz C-Kit. Dawka dzienna pazopanibu wynosi 800 mg z możliwością jej modyfikacji i redukcji do 400 mg i następnie, w przypadkach nasilonych działań ubocznych, do 200 mg. Dalsza redukcja dawki nie jest przewidziana i w przypadkach złej tolerancji konieczne jest zakończenie terapii. W badaniu rejestracyjnym, w którym wzięło udział łącznie 436 chorych, pazopanib został porównany z placebo w grupie kontrolnej w pierwszej linii leczenia (233 chorych, 54%) lub po wcześniejszej terapii cytokinami (202 chorych, 46%). W grupie leczonej pazopanibem zanotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z grupą kontrolną, a mediana PFS w grupie pazopanibu wyniosła 9,2 miesiąca w porównaniu z 4,2 miesiąca u chorych otrzymujących placebo. Różnica ta była znamienna statystycznie ($p < 0,0001$). Również w ramieniu z pazopanibem odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) był znamienne większy i osiągnął 30% w porównaniu z 3% w ramieniu z placebo ($p < 0,001$), a mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi wyniosła 58,7 tygodnia. Tolerancja leczenia pazopanibem była ogólnie dobra, a większość działań niepożądanych wystąpiła w stopniu 1. i 2. Spośród działań ubocznych występujących najczęściej w grupie z aktywnym lekiem odnotowano: biegunkę (52%), nadciśnienie tętnicze (40%), zmianę koloru włosów (38%), nudności (26%), brak apetytu (22%) i wymioty (21%). Odsetek chorych, u których wystąpiły powikłania w 3. i 4. stopniu, wyniósł odpowiednio 33% i 7% w ramieniu z pazopanibem oraz 14% i 6% w ramieniu z placebo. Analiza i ocena jakości życia nie wykazała jednak istotnych i niekorzystnych różnic wynikających ze stosowania pazopanibu w porównaniu z placebo. Na podstawie wyników tego badania, mimo krytycznych uwag związanych z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, pazopanib został zarejestrowany w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka nerki u chorych o dobrym i pośrednim rokowaniu lub po wcześniejszej terapii cytokinami [3].

Kolejne badanie, COMPARZ jest natomiast pierwszym badaniem, w którym oceniono skuteczność, toksyczność oraz związaną z nią jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem w porównaniu z sunitinibem, najczęściej stosowanym i najbardziej skutecznym lekiem w mRCC. Porównanie to zostało zaprojektowane jako badanie *non-inferiority*, a założeniem takich badań jest wykazanie, że różnica między dwoma rodzajami leczenia jest na tyle mała, aby można było wnioskować, że badany nowy lek nie jest istotnie statystycznie gorszy od leku porównawczego. Jest to jednocześnie badanie z największą jak dotąd liczbą chorych na przerzutowego raka nerki – łącznie wzięło w nim udział 1112 chorych, w tym 554 leczonych pazopanibem i 548 sunitinibem. Wszyscy spełniali typowe dla badań III fazy kryteria, a leczenie było prowadzone w standardowych lub zredukowanych zgodnie z protokołem dawkach, do czasu progresji choroby ocenianej według kryteriów RECIST lub do wystąpienia poważnych działań ubocznych. Pierwoplanowym celem było wykazanie, że w zakresie czasu wolnego od progresji (PFS) pazopanib nie jest gorszy od sunitinibu (*non-inferiority trial*). Drugorzędowe, ale równie ważne cele obejmowały ocenę i porównanie długości przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), odpowiedzi na leczenie (ORR), działań ubocznych i tolerancji obu stosowanych leków. Bardzo istotnym elementem była także ocena jakości życia w trakcie prowadzonej terapii, określana na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy badających: zmęczenie (FACIT-F, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), objawy nerkowe (FKSI-19, *Kidney Symptom Index*), czynnościową ocenę leczenia raka (FACT, *Functional Assessment of Cancer Therapy*), satysfakcję z leczenia raka (CTQS, *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*) oraz jakość życia (SQLQ, *Supplementary Quality of Life Questionnaire*). Wyniki badania potwierdziły przyjęte wstępnie założenia dotyczące porównywalnej skuteczności obu leków mierzonej długością czasu wolnego od progresji. W ocenie niezależnej mediana PFS wyniosła 8,4 miesiąca dla pazopanibu oraz 9,5 miesiąca dla sunitinibu, natomiast w ocenie badaczy odpowiednio 10,5 miesiąca i 10,2 miesiąca, przy czym w obu tych grupach wartości nie różniły się statystycznie. Mediana przeżycia była również porównywalna i osiągnęła 28,4 miesiąca dla pazopanibu oraz 29,3 miesiąca dla sunitinibu. Zanotowano natomiast nieznacznie wyższy odsetek odpowiedzi w grupie leczonej pazopanibem (31% vs 25%) i różnica ta była znamienna statystycznie ($p = 0,03$). Występowanie i nasilenie większości działań ubocznych były w obu ramionach porównywalne, z kolei w grupie leczonej pazopanibem zanotowano mniejszą liczbę takich objawów jak: zmęczenie (55% vs 63%), zespół ręka–stopa (29% vs 50%) oraz małopłytkowość (41% vs 78%). Wyraźnie częściej natomiast w tej grupie odnotowano powikłania toksyczne ze strony wątroby (60%

vs 43%). Ocena wpływu obu leków na jakość życia chorych wykazała lepszą tolerancję leczenia pazopanibem w zakresie większości badanych parametrów, zwłaszcza w odniesieniu do działań ubocznych o znaczącym wpływie na samopoczucie pacjenta. Spośród 14 parametrów oceny zdrowia i związanej z tym jakości życia w 11 przypadkach lepiej oceniono leczenie pazopanibem. Dotyczyły to szczególnie takich objawów, jak zmęczenie, zespół ręka–stopa, bolesność w jamie ustnej, niedoczynność tarczycy, zaburzenia smaku czy krwawienia z nosa. W grupie leczonej pazopanibem częściej występowały natomiast takie objawy jak: łysienie, zmiana koloru włosów i zmniejszenie masy ciała. Nie zanotowano z kolei różnic między obiema grupami w medianie czasu leczenia (8 miesięcy dla pazopanibu i 7,6 miesiąca dla sunitinibu), częstości przerw w leczeniu (odpowiednio 44% i 49%), redukcji dawek obu leków (44% i 51%) oraz zakończenia leczenia z powodu nasilonych działań ubocznych (24% i 20%) [4].

Podobne różnice w ocenie tolerancji obu leków znajdujemy także w wynikach badania PISCES, pierwszego, w którym jako punkt końcowy oceniono preferencje pacjenta w odniesieniu do przyjmowanych leków. Badanie PISCES zaprojektowano, żeby zrozumieć, jak ważne są różnice w nasileniu kluczowych dla pacjenta toksyczności podczas terapii sunitinibem i pazopanibem i jak różnica w tolerancji leczenia przekłada się na preferencje pacjenta przy wyborze konkretnej opcji terapeutycznej. W pierwszej fazie badania wszyscy chorzy otrzymywali w formie zaślepionej 2 cykle leczenia sunitinibem lub pazopanibem, a następnie po krótkiej przerwie (*wash-out*) zmieniano oba leki i kontynuowano przez kolejne 2 cykle. W tej fazie badania proszono pacjenta, by na podstawie oceny jakości życia podczas obu tych etapów leczenia zdecydował, który lek wybiera do stosowania podczas dalszej terapii, oraz określił przyczyny i najważniejsze powody takiego wyboru. Zarówno pacjenci, jak i prowadzący badanie lekarze w przeważającej większości wybrali kontynuację leczenia pazopanibem (odpowiednio 70% i 61%). Spośród najważniejszych przyczyn takiego wyboru pacjenci podali mniejszą częstość i mniejsze nasilenie uczucia osłabienia, zespołu ręka–stopa, odczynu zapalnego ze strony śluzówki jamy ustnej, zaburzenia smaku oraz nudności i wymiotów w trakcie leczenia pazopanibem. Jednym z niewielu działań o mniejszym nasileniu w trakcie stosowania sunitinibu była biegunka. Ogólnie jednak jakość życia w trakcie stosowania pazopanibu była lepsza i właśnie to stanowiło podstawę wyboru tego leku przez chorych. Decyzje podejmowane przez lekarzy poparte były także oceną wyników badań laboratoryjnych ilustrujących niedostępne dla pacjentów działania uboczne obu leków [5].

Wyniki obu tych badań zostały poddane wnikliwej i krytycznej analizie dotyczącej niektórych elementów konstrukcji, interpre-

tacji wyników i w konsekwencji wniosków końcowych. W badaniu COMPARZ zastrzeżenia dotyczyły m.in. odpowiedniego zrozumienia i odpowiedniej interpretacji pojęcia „nie gorszy” w odniesieniu do porównania skuteczności obu leków. Wykazanie *non-inferiority* oznacza bowiem, że badany lek nie jest istotnie statystycznie gorszy niż lek porównawczy, ale w zakresie nazywanym „marginem *non-inferiority*”, który w tym badaniu wynosił < 1,25, co nie gwarantuje identycznej skuteczności obu leków. Dalsze uwagi dotyczyły wyboru różnych punktów do oceny skuteczności leczenia oraz jakości życia, a także prawdziwości wynikających z tego wniosków. Pewne zastrzeżenia budzi także mediana czasu wolnego od progresji w obu ramionach badania. Jest ona wyraźnie krótsza od uzyskanych we wcześniejszych badaniach rejestracyjnych (PFS sunitinibu 11 miesięcy vs 9,5 miesiąca, PFS pazopanibu 9,2 miesiąca vs 8,4 miesiąca) i w wielu następnych próbach klinicznych. Również w odniesieniu do badania PISCES zgłaszano krytyczne uwagi dotyczące możliwego wpływu braku informacji o skuteczności obu leków oraz o efektach przebytej terapii na wybór przez chorego konkretnego leku do dalszego stosowania. Badanie przeprowadzono bowiem, zanim jeszcze znane były końcowe wyniki badania COMPARZ. Niezależnie od przebiegu tych dyskusji oba leki mają obecnie rejestrację w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerki u chorych z dobrym i pośrednim rokowaniem według skali MSKCC (nazywanej powszechnie skalą Motzera) oraz u chorych po przebytej terapii cytokinami. Od marca 2013 r. sunitinib i pazopanib mogą być stosowane w naszym kraju w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” prowadzonego przez NFZ. Jak w tej sytuacji, w oparciu o dane z badań COMPARZ i PISCES, rozwiązać problem wyboru właściwego leku dla indywidualnego chorego? Odpowiedź na to pytanie wcale nie jest łatwa i nadal stwarza wyrażne trudności. Zdecydowanie łatwiej podjąć decyzję o wyborze jednego z tych leków drogą negacji niż pozytywnego wyboru i określić profil chorego, którego nie powinniśmy leczyć sunitinibem lub pazopanibem. Przyjmuje się na przykład, że chorych w starszym wieku, zwłaszcza z poważnymi schorzeniami układu krążenia, należy ostrożnie kwalifikować do leczenia sunitinibem, mimo że akurat odsetek indukowanego leczeniem nadciśnienia tętniczego był w badaniu COMPARZ wyższy w grupie otrzymującej pazopanib (41% vs 46%). Warto jednak przy tym pamiętać, że nadciśnienie tętnicze jest także, obok zaburzeń czynności tarczycy, czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie sunitinibem. Współistniejące schorzenia wątroby lub masywne przerzuty do wątroby, zwłaszcza z podwyższonymi wartościami tzw. prób wątrobowych (bilirubina, AspAT, ALAT, fosfataza zasadowa), mogą być istotnym ograniczeniem przy wyborze pazopanibu do leczenia. Wprowadzone stosunkowo niedawno,

już po rejestracji pazopanibu, algorytmy postępowania na etapie kontroli, profilaktyki i leczenia powikłań toksycznych ze strony wątroby powinny przyczynić się jednak do zmniejszenia zarówno częstości, jak i nasilenia tych powikłań w codziennej praktyce. Nadal jednak pozostaje pytanie: czym należy się kierować przy pozytywnym wyborze leku w terapii początkowej? Przyjąwszy za podstawę do podjęcia tej decyzji charakterystyki produktów leczniczych sunitinib i pazopanib oraz wyniki badań porównujących oba leki, niezbędne jest włączenie w ten proces pacjenta jako pełnoprawnego i równoważnego partnera. Oznacza to jednak konieczność pełnego i szczegółowego poinformowania pacjenta o wynikach tych badań, ich interpretacji i wynikających z nich wnioskach oraz wymaga od chorego określenia jego podstawowych oczekiwań względem leczenia. Chory, który oczekuje od leczenia przede wszystkim skuteczności, zdecydowanie łatwiej zaakceptuje związane z nim działania uboczne, nawet powodujące pogorszenie samopoczucia i jakości życia. Zresztą ocena jakości życia w trakcie prowadzonego leczenia jest sprawą bardzo subiektywną i względną i w codziennej praktyce niejednokrotnie zdarza się, że chory zmienia ją pod wpływem dodatkowych informacji, np. o dobrej skuteczności leczenia lub jej braku. Informacja o możliwym pozytywnym związku między nasileniem działań ubocznych a skutecznym działaniem leku może wpłynąć także na wybór leku przez chorego lub poziom jego skarg w trakcie leczenia. Tak samo w sytuacji, kiedy pacjent oczekuje lub nawet domaga się obniżenia dawki leku z powodu przykrych działań ubocznych przyjmowanego leku. Przekazanie pacjentowi informacji o możliwym związku między dawką leku a jego skutecznością niejednokrotnie powoduje wycofanie prośby, a czasem nawet skarg. W takiej sytuacji opieranie decyzji głównie lub wyłącznie na profilu toksyczności leku i jego potencjalnym wpływie na jakość życia chorego nie wydaje się najlepszym rozwiązaniem. Zupełnie inaczej jest, jeśli u chorego występują różne dolegliwości i objawy związane z zaawansowaną chorobą nowotworową albo gdy pacjent chce zachować w trakcie leczenia jak najlepsze: kondycję, sprawność i samopoczucie, czyli dobrą jakość życia, a nawet oczekuje jej poprawy. Wybór leku o mniej nasilonych działaniach ubocznych, lepszej tolerancji, mniej niekorzystnym wpływie na jakość życia i nie gorszej skuteczności jest prostą konsekwencją spełnienia tych oczekiwań. Wszystko to jednak nie może zwolnić lekarza z wpływu na decyzję i wybór leku w prowadzonej terapii oraz jej przebieg i wyniki [2–6].

Dostęp do większej liczby leków powinien prowadzić do optymalizacji prowadzonej terapii i pełnego wykorzystania profilu skuteczności i toksyczności stosowanych leków z jednoczesnym uwzględnieniem charakterystyki pacjenta. Na co dzień jesteśmy jednak wyraźnie ograniczani w swoich decyzjach konkretnymi

i sztywnymi kryteriami leczenia zawartymi w programach lekowych, zmuszającymi do podejmowania decyzji nie zawsze zgodnych z najlepszymi możliwościami medycyny. Badania COMPARZ i PISCES przez swoją budowę i wyniki skłaniają nas do uważniejszego spojrzenia na to, co nazywamy „dobrem pacjenta” i partnerskiego podejścia do chorego oraz jego leczenia. Jakość życia w trakcie leczenia choroby nowotworowej jest obecnie tak samo ważnym celem jak skuteczność, a jej ocena jest przede wszystkim, a może nawet wyłącznie, domeną pacjenta. Nie oznacza to jednak, że w imię lepszej jakości życia musimy koniecznie zrezygnować z bardziej skutecznego leczenia. Przedstawione na konferencji ESMO 2013 wyniki leczenia pazopanibem chorych z przerzutowym rakiem nerki w ramach codziennej praktyki

pokazują, że efekty takiej terapii mogą być nawet lepsze niż te uzyskane we wcześniejszych badaniach klinicznych. W obu prezentowanych pracach zanotowano wyraźnie dłuższe mediany czasu do progresji, sięgające nawet 13 miesięcy, i to w grupach chorych nieograniczonych żadnymi szczególnymi kryteriami. Wskazuje to na możliwości dalszej poprawy skuteczności leczenia pazopanibem i jeszcze lepsze wykorzystanie jego potencjału terapeutycznego, co zresztą dotyczy również wszystkich leków stosowanych w mRCC. Dalsza poprawa wyników leczenia chorych z przerzutowym rakiem nerki nie musi być bowiem związana tylko z wprowadzaniem nowych leków, ale może także wiązać się z lepszym stosowaniem i wykorzystaniem leków znanych obecnie [7, 8].

Piśmiennictwo

1. Szczylik C., Wcisło G.: Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia. Termedia, Poznań 2010.
2. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al.: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(22): 3584-90.
3. Sternberg C.N., Davies I.D., 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: 1061-68.
4. Motzer R.J., Thomas M.D., Hutson E. et al.: Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 722-31.
5. Escudier B., Porta C., Bono P. et al.: Patient Preference Between Pazopanib and Sunitinib: Results of a Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (PISCES Study – NCT 01064310). ASCO 2012, Abstract 4502.
6. Rini B.L., Cohen D.P., Lu D.R. et al.: Hypertension as a Biomarker of Efficacy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 763-73.
7. Glavis V., Chow S., Thistlethwaite F.C. et al.: Clinical practice outcomes of patients treated with Pazopanib for metastatic Renal Cell Cancer (mRCC) – 6 year experience at referral centre in Manchester, UK. ESMO 2013, abstract.
8. Matrana M., Tarekeswara B., Shetty A. et al.: Outcomes of unselected patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with front line pazopanib therapy. ESMO 2013, abstract.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Tomczak
Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny
60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 82/84
tel.: (61) 854 90 38
e-mail: md.piotr.tomczak@gmail.com