

**Maciej Kawecki**

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 34–37. DOI: 10.5603/OCP.2017.0006.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Czas na zmiany — nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu I linii chorych z ALK-dodatnim rakiem niedrobnokomórkowym płuca**

Ostatnie kilka miesięcy przyniosły istotne nowe dane dotyczące leczenia chorych z rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NSCLC, *non-small-cell lung cancer*) z obecną rearanżacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*). Rola dotychczasowego standardu I linii leczenia, kryzotynibu, maleje wraz z kolejnymi wynikami badań oceniających skuteczność dwóch nowych cząsteczek — cerytynibu oraz alektynibu. Pomimo tego, że rearanżacja ALK występuje jedynie u 5% chorych na NSCLC, doskonałe wyniki osiągnięte po zastosowaniu inhibitorów ALK uzasadniają obecne intensywne badania w tym obszarze terapeutycznym. W *The Lancet* z dnia 23 stycznia 2017 roku Soria i wsp. [1] opublikowali wyniki otwartego, randomizowanego badania 3 fazy ASCEND-4, porównującego cerytynib z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia chorych na zaawansowanego, ALK-dodatniego NSCLC. Cerytynib, w porównaniu z kryzotynibem, cechuje się silniejszym blokowaniem kinazy tyrozynowej ALK oraz większą zdolnością do penetracji przez barierę krew-mózg. Ponieważ badanie ASCEND-4 zostało rozpoczęte przed wprowadzeniem kryzotynibu do praktyki klinicznej, komparatorem dla kryzotynibu była dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna oraz pemetreksed). W badaniu randomizowano, w stosunku 1:1, do obu ramion 376 chorych, spośród których u 30% potwierdzono przerzuty wewnątrzczaszkowe. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca został spełniony w niezależnej analizie pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie poprawy przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*). Mediana PFS wyniosła 16,6 miesiąca (95% CI 12,6–27,2) w grupie chorych leczonych cerytynibem oraz 8,1 miesiąca (95% CI 5,8–11,1) w grupie chorych otrzymujących chemioterapię, co odpowiada wartości ryzyka względnego 0,55 (95% CI 0,42–0,73;  $p = 0,00001$ ). Różnica pozostała istotna w większości analizowanych podgrup. Z powodu niekompletności danych różnica w zakresie mediany przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) nie osiągnęła progu istotności statystycznej, mimo silnego trendu w kierunku lepszych wyników w grupie otrzymującej

cerytynib [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,73; 95% CI 0,50–1,08;  $p = 0,056$ ]. Wyniki w zakresie zarówno odsetka odpowiedzi (72,5% vs. 50%), jak i mediany czasu trwania odpowiedzi (23,9 miesiąca vs. 11 miesięcy) wskazywały na wyższą skuteczność cerytynibu. Odsetek działań niepożądanych 3. i 4. stopnia nasilenia był wyższy w ramieniu eksperymentalnym (78% vs. 62%), podobnie jak odsetek działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia związanych z badanym leczeniem (65% vs. 40%). Wyższe nasilenie istotnych działań niepożądanych nie przełożyło się na zwiększenie odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu toksyczności (5% w grupie otrzymującej cerytynib vs. 11% w grupie leczonej chemioterapią). Dodatkowo, leczenie cerytynibem skutkowało wydłużeniem czasu do pogorszenia stopnia sprawności, poprawą w zakresie objawów zależnych od raka płuca oraz lepszymi wskaźnikami w niektórych domenach oceny jakości życia.

Inne interesujące dane dotyczące leczenia I linii chorych na zaawansowanego, ALK-dodatniego NSCLC, pochodzące z randomizowanego badania 3 fazy ALEX, zostały opublikowane przez Peters i wsp. [2] 6 czerwca 2017 roku w *The New England Journal of Medicine*. W badaniu ALEX porównywano dotychczasowy standard leczenia — kryzotynib z nowym, selektywnym inhibitorem ALK alektynibem. W odróżnieniu od kryzotynibu, alektynib cechuje się wysoką penetracją do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz aktywnością w warunkach wtórnej oporności na inhibitory ALK. W badaniu randomizowano w stosunku 1:1 do obu ramion łącznie 303 chorych, a pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS. W chwili randomizacji u około 40% chorych potwierdzono przerzuty w obrębie OUN. Po medianie obserwacji wynoszącej 17,6 miesiąca w ramieniu kryzotynibu oraz 18,6 miesiąca w ramieniu alektynibu założenia pierwszorzędowego punktu końcowego zostały spełnione. Nie osiągnięto mediany PFS dla chorych otrzymujących alektynib (95% CI 17,6–niewyliczalny), natomiast u chorych leczonych kryzotynibem mediana PFS wyniosła 11,1 miesiąca (95% CI 9,1–13,1), co odpowiadało HR 0,47 (95% CI 0,34–0,65;  $p < 0,001$ ). Różnice na korzyść alektynibu utrzymywały się we wszystkich analizowanych

podgrupach oraz zostały potwierdzone w niezależnej, centralnej, ocenie (mediana PFS 25,7 miesiąca w ramieniu alektynibu vs. 10,4 miesiąca w ramieniu kryzotyribu, HR 0,5 (95% CI 0,36–0,70;  $p < 0,001$ )). Ponadto, alektynib wykazywał wyższą skuteczność w kontroli przerzutów wewnątrzczaszkowych (istotne obniżenie całkowitego, 12-miesięcznego odsetka progresji w OUN z 41,4% w ramieniu z kryzotyribem na 9,4% w ramieniu alektynibu), wyższy odsetek odpowiedzi (82,9% vs. 75,5%;  $p = 0,09$ ) oraz dłuższą medianę czasu trwania odpowiedzi (nieosiągnięta w grupie eksperymentalnej vs. 11,1 miesiąca w grupie kontrolnej; HR 0,36). W chwili odcięcia danych mediana OS była niewyliczalna w obu badanych ramionach. W zakresie działań niepożądanych leczenie alektynibem było związane ze znaczną redukcją częstości powikłań żołądkowo-jelitowych (nudności 14 vs. 48%, biegunka 12 vs. 48%, wymioty 7 vs. 38%), kosztem wzrostu częstości występowania niedokrwistości (20% vs. 5%), bólów mięśniowych (16% vs. 2%) oraz hiperbilirubinemii (15% vs. 1%). Odsetek działań niepożądanych 3.–5. stopnia wyniósł 41% w grupie otrzymującej alektynib oraz 50% w grupie otrzymującej kryzotyrib, natomiast odsetek działań niepożądanych

wymagających przerwania leczenia wyniósł 11% dla alektynibu oraz 13% dla kryzotyribu.

Obecnie, na podstawie przedstawionych wyżej badań, dysponujemy w leczeniu I linii chorych na ALK-dodatniego NSCLC trzema skutecznymi inhibitorami ALK — kryzotyribem, cerytyribem i alektynibem. Dostępne wyniki wyraźnie wskazują na przewagę alektynibu nad kryzotyribem oraz sugerują, pośrednio, wyższą aktywność cerytyribu w porównaniu z kryzotyribem. Niemniej, bezpośrednie porównanie aktywności alektynibu i cerytyribu w I linii leczenia jest obecnie niemożliwe. Inny istotny czynnik, profil bezpieczeństwa leczenia, wydaje się korzystniejszy dla alektynibu, jednakże wyższa częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia cerytyribem nie przełożyła się na wyższy odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Wybór pomiędzy alektynibem i cerytyribem pozostaje nierozstrzygnięty, co będzie wymagało dalszych badań, natomiast oczywista wydaje się malejąca rola kryzotyribu w leczeniu chorych na ALK-dodatnie NSCLC. W Polsce leczenie inhibitorami ALK możliwe jest, poza badaniami klinicznymi, dopiero od stycznia 2017 roku, a jedynym dostępnym lekiem pozostaje kryzotyrib.

## Radioterapia przedoperacyjna w raku odbytnicy — czas ma znaczenie?

Obecnym standardem leczenia przedoperacyjnego chorych na raka odbytnicy jest konwencjonalnie frakcjonowana (1,8–2,0 Gy na frakcję), podawana w ciągu 5–6 tygodni radioterapia, opcjonalnie z jednoczasową chemioterapią, i następnie zabiegiem chirurgicznym odroczonym o kilka tygodni lub skrócone napromienianie (5 frakcji po 5 Gy) z zabiegiem chirurgicznym przeprowadzonym w przeciągu tygodnia od zakończenia radioterapii. Obecnie bada się liczne modyfikacje powyższych schematów, takie jak: skojarzenie skróconej radioterapii z chemioterapią konsolidującą [3], natomiast nowo opublikowane dane dostarczają podstaw do modyfikacji dotychczasowych standardów.

Stockholm III [4] było badaniem randomizowanym 3. fazy o założeniu *non-inferiority*, porównującym trzy schematy radioterapii przedoperacyjnej raka odbytnicy: konwencjonalnie frakcjonowane napromienianie (25 frakcji po 2 Gy), standardowe, skrócone napromienianie (5 frakcji po 5 Gy) z zabiegiem operacyjnym w przeciągu tygodnia od zakończenia radioterapii oraz zmodyfikowany schemat skróconego napromieniania (5 frakcji po 5 Gy z zabiegiem operacyjnym odroczonym o 4–8 tygodni). Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do nawrotu miejscowego, natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia całkowitego, działania niepożądane oraz powikłania związane zarówno z radioterapią, jak i zabiegiem chi-

rurgicznym. Z uwagi na ograniczenia logistyczne oraz preferencje badaczy, w trakcie trwania badania protokół zmodyfikowano o możliwość randomizacji chorych jedynie do dwóch schematów skróconej radioterapii. Ogółem do randomizacji do trzech ramion badania zakwalifikowano 385 chorych, natomiast do randomizacji między dwoma krótkimi schematami — 455 chorych. Po medianie obserwacji chorych wynoszącej 5,2 roku nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w zakresie częstości nawrotów miejscowych, występowania przerzutów odległych oraz przeżycia całkowitego. Częstość występowania wznów miejscowych była niska we wszystkich trzech grupach. Odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 65% (95% CI 56–73) w grupie chorych poddanych standardowej skróconej radioterapii, 64% (95% CI 54–71) w grupie leczonych zmodyfikowanym schematem skróconej radioterapii oraz 65% (95% CI 56–73) w grupie otrzymującej konwencjonalnie frakcjonowane napromienianie. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w trzech grupach chorych. W analizie zbiorczej chorych poddanych skróconej radioterapii nie zaobserwowano różnicy między otrzymującymi zmodyfikowany i standardowy schemat w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, czasu do nawrotu miejscowego, jak również w zakresie odsetka występowania przerzutów odległych

oraz śmiertelności ze wszystkich przyczyn. Odsetek 5-letnich przeżyć bez nawrotu wyniósł 65% (95% CI 60–70) w grupie otrzymującej standardową skróconą radioterapię oraz 68% (95% CI 62–73) w grupie z odroczeniem zabiegu chirurgicznego. Niemniej w grupie z opóźnionym zabiegiem zaobserwowano istotnie statystycznie niższy odsetek powikłań pooperacyjnych (HR 0,61; 95% CI 0,45–0,83;  $p = 0,001$ ), przy jednocześnie zwiększonym odsetku działań niepożądanych związanych z radioterapią, głównie biegunki i bólów brzucha (HR 24,67; 95% CI 3,31–183,72;  $p < 0,0001$ ).

Wyniki badania Stockholm III potwierdziły równoważną skuteczność skróconej radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym w porównaniu z pozostałymi schematami, co wskazuje, że metoda ta może

być jedną ze standardowych opcji terapeutycznych. Pomimo wyraźnie wyższego odsetka działań niepożądanych związanych z radioterapią, zmodyfikowany schemat cechuje się mniejszym ryzykiem powikłań pooperacyjnych, co może być szczególnie cenne u chorych z wysokim ryzykiem powikłań okołozabiegowych. Ponadto, opóźnienie zabiegu operacyjnego może mieć znaczenie w warunkach ograniczonej dostępności do zasobów opieki zdrowotnej, a czas od zakończenia radioterapii do zabiegu wykorzystany do optymalizacji stanu ogólnego pacjenta przed leczeniem chirurgicznym. W dalszych badaniach powinno się oceniać także możliwość szerszego wykorzystania chemioterapii konsolidującej, jako dodatku do skróconej radioterapii z odroczonym zabiegiem.

### Inhibitory konwertazy angiotensyny oraz beta-adrenolityki w prewencji kardiotoxyczności indukowanej trastuzumabem — wyniki badania MANTICORE 101-Breast

Wraz z poprawą wyników leczenia onkologicznego i wydłużeniem życia chorych z aktywnym nowotworem zwiększa się problem działań niepożądanych zależnych od leczenia. Doskonałym przykładem tego typu następstw jest kardiomiopatia zależna od podawania trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na HER2 dodatniego raka piersi. Trastuzumab istotnie poprawia rokowanie, ale jednocześnie jego stosowanie wiąże się ze wzrostem ryzyka zarówno bezobjawowej dysfunkcji lewej komory, jak i objawowej niewydolności serca. Pomimo stosunkowo ograniczonej ilości danych na temat zapobiegania kardiotoxyczności trastuzumabu, wyniki nowych badań sugerują możliwość klinicznego stosowania profilaktyki farmakologicznej.

Jednym z tych badań jest MANTICORE 101-Breast, którego wyniki zostały opublikowane 10 marca 2017 roku w *Journal of Clinical Oncology* przez Pituskin i wsp. [5]. W badaniu tym porównano wpływ perindoprilu, bisoprololu oraz placebo na indeks rozkurczowy lewej komory (LVEDI, *left ventricular end diastolic index*), co było pierwszorzędowym punktem końcowym, oraz na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), która była drugorzędowym punktem końcowym, w trakcie opartego na trastuzumabie leczenia uzupełniającego chorych na wczesnego raka piersi. Łącznie 94 chore, z których 77% otrzymywało chemioterapię bez antracyklin, zostały randomizowane do trzech ramion badania w stosunku 1:1:1. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 350 dni badanie nie spełniło zakładanego pierwszorzędowego punktu końcowego. Zmiany w zakresie LVEDI były podobne we wszystkich grupach i wyniosły odpowiednio:  $+4 \pm 11$  ml/m<sup>2</sup> w grupie otrzymującej placebo,  $+7 \pm 14$  ml/m<sup>2</sup>

w grupie otrzymującej perindopril oraz  $+8 \pm 9$  ml/m<sup>2</sup> w grupie otrzymującej bisoprolol ( $p = 0,36$ ). Niemniej, zaobserwowano protekcyjny wpływ bisoprololu na LVEF w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz grupą leczoną perindoprilem (odpowiednio,  $-1 \pm 5\%$  vs.  $-3 \pm 4\%$  i  $-5 \pm 5\%$ ;  $p = 0,001$ ). Ponadto, istotnie mniej chorych w obu ramionach eksperymentalnych musiało przerwać leczenie trastuzumabem z powodu kardiotoxyczności (3 spośród 33 w grupie chorych otrzymujących perindopril oraz 3 spośród 33 w grupie chorych otrzymujących bisoprolol w porównaniu z 9 spośród 30 chorych w grupie placebo;  $p = 0,03$ ). W analizie wieloczynnikowej zmniejszenie spadku LVEF było związane ze stosowaniem zarówno perindoprilu ( $p = 0,016$ ), jak i bisoprololu ( $p < 0,001$ ). Nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych zależnych od stosowanego leczenia wspomagającego.

Omawiane badanie stanowi istotne uzupełnienie obecnej wiedzy na temat możliwości zapobiegania kardiotoxyczności indukowanej trastuzumabem. Pomimo negatywnego wyniku w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, odpowiadającego zmniejszeniu przebudowy lewej komory serca, wyniki w zakresie zmniejszenia spadku LVEF oraz zmniejszenia częstości przerw w trakcie leczenia uzupełniającego sugerują umiarkowany, ale ewidentny wpływ kardioprotekcyjny bisoprololu oraz, w mniejszym stopniu, perindoprilu. Przekłada się to na możliwość wprowadzenia bezpiecznego, łatwo dostępnego i akceptowalnego finansowo sposobu profilaktyki farmakologicznej kardiotoxyczności indukowanej trastuzumabem, chociaż taka rekomendacja będzie wymagała potwierdzenia w dalszych, bardziej rozbudowanych badaniach.

## Skuteczność znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny w przypadku opornych na leczenie guzów neuroendokrynych środkowego odcinka przewodu pokarmowego — czy $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate jest nowym standardem?

Wysoko zróżnicowane guzy neuroendokryne wywodzące się z jelita środkowego charakteryzują się stosunkowo dobrym rokowaniem i długim okresem przeżycia całkowitego chorych w porównaniu z innymi nowotworami litymi. Niemniej, standardowe leczenie I linii w przypadkach zaawansowanych, oparte na analogach somatostatyny, ma ograniczoną aktywność przeciwnowotworową, a możliwości leczenia w II i kolejnych liniach są ograniczone do prób stosowania ewerolimusu lub chemioterapii. Ponieważ większość z wysoko zróżnicowanych guzów neuroendokrynych cechuje się wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, możliwość znakowania radioizotopowego analogów somatostatyny i wykorzystania jako metody miejscowego leczenia wydaje się obiecującą opcją terapeutyczną, z zachęcającymi wynikami badań wczesnej fazy.

Badanie NETTER-1, którego wyniki zostały opublikowane przez Strosberg i wsp. [6] 12 stycznia 2017 roku w *The New England Journal of Medicine*, było randomizowanym badaniem 3. fazy porównującym połączenie  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate z oktreotydem o przedłużonym działaniu (LAR) z monoterapią wysoką dawką LAR, u chorych z progresją wysoko zróżnicowanych (indeks Ki67 < 20%) guzów neuroendokrynych wywodzących się z jelita środkowego, z potwierdzoną ekspresją receptora dla somatostatyny. W ramieniu eksperymentalnym chorzy otrzymywali do czterech podań  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate, każde w dawce odpowiadającej 7,4 Gbq, podawanych co 8 tygodni. Do obu ramion zrandomizowano łącznie 229 chorych w stosunku 1:1. Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS, natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi — odsetek odpowiedzi, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo oraz nasilenie działań niepożądanych. W punkcie odcięcia danych mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu

$^{177}\text{Lu}$ -Dotatate, natomiast w ramieniu LAR z placebo wyniosła 8,4 miesiąca, co odpowiadało HR wynoszącemu 0,21 (95% CI 0,13–0,33;  $p < 0,001$ ). W grupie eksperymentalnej były także korzystniejsze wyniki w zakresie odsetka PFS po 20 miesiącach obserwacji, odpowiednio 65,2% (95% CI 50,0–76,8) vs. 10,8% (95% CI 3,5–23,0) oraz odsetki odpowiedzi, odpowiednio 18% vs. 3% ( $p < 0,001$ ). Powyższe korzyści z podawania  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate utrzymywały się we wszystkich analizowanych podgrupach i były niezależne od czynników prognostycznych. Z uwagi na niekompletność danych w planowanej, przedwczesnej analizie przeżycia całkowitego nie osiągnięto założonego progu istotności statystycznej. Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych wyniosła 86% w grupie chorych otrzymujących  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate oraz 31% w grupie chorych otrzymujących wysoką dawkę LAR, z częstością działań niepożądanych 3. i 4. stopnia (odpowiednio 41% i 33%). Nudności, wymioty, biegunka i zaburzenia w obrazie morfologii krwi były najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych był niższy w grupie eksperymentalnej (6%) niż w grupie kontrolnej (9%).

Znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny mogą być obecnie uznane za standardową opcję terapeutyczną u chorych z progresją wysoko zróżnicowanych guzów neuroendokrynych jelita środkowego, wykazujących ekspresję receptora somatostatyny. Jest to cenna opcja terapeutyczna, zwłaszcza biorąc pod uwagę wysoką skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego, mimo niedojrzałości danych i nieosiągnięcia progu istotności statystycznej, są więcej niż obiecujące i, jeżeli potwierdzą się w analizie ostatecznej, mogą zostać nazwane przełomowymi.

## Piśmiennictwo

1. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017; 389(10072): 917–929, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X), indexed in Pubmed: [28126333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126333/).
2. Peters S, Camidge D, Shaw A, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017, doi: [10.1056/nejmoa1704795](https://doi.org/10.1056/nejmoa1704795), indexed in Pubmed: [28586279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/).
3. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016; 27(5): 834–842, doi: [10.1093/annonc/mdw062](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062), indexed in Pubmed: [26884592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884592/).
4. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(3): 336–346, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4), indexed in Pubmed: [28190762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190762/).
5. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8): 870–877, doi: [10.1200/JCO.2016.68.7830](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830), indexed in Pubmed: [27893331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893331/).
6. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ( $^{177}\text{Lu}$ )-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017; 376(2): 125–135, doi: [10.1056/NEJMoa1607427](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427), indexed in Pubmed: [28076709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076709/).