30. *Raimondo M, Wallace MB.* Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis by Endoscopic Ultrasound. Are We There Yet?. JOP. J Pancreas (Online) 2004;5(1):1–7.
31. *Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A i sur.* EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis. A prospective follow-up study. Gastrointest Endosc 2002;55:507–11.
32. *Brugge WR.* Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. Gastrointest Endosc 2004;59(6):698–707.
33. *Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E i sur.* Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. Gastroenterol 2004;126:1330–6.
34. *Sugiyama M, Atomi Y.* Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. Gastrointest Endosc 1997;45:143–6.
35. *Canto MF, Chak A, Stellato T, Sivak MV.* Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. Gastrointest Endosc 1998;47:429–48.
36. *Yusuf TE, Bhutani MS.* Role of endoscopic ultrasonography in diseases of the extrahepatic biliary system. J Gastroenterol Hepatol 2004;19: 243–50.
37. *Palazzo L, O'Toole D.* EUS in common bile duct stones. Gastrointest Endosc 2002;56(4):S49–S57.
38. *Polkowski M, Palucki J, Regula J i sur.* Helical computed tomographic cholangiography versus endosonography for suspected bile duct stones: a prospective blinded study in non-jaundiced patients. Gut 1999;45: 744–9.
39. *de Lendinghen V, Lecesne R, Raymond JM i sur.* Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. Gastrointest Endosc 1999;49:26–31.
40. *Ahmetoglu A, Kosucu P, Kul S i sur.* MDCT cholangiography with volume rendering for the assessment of patients with biliary obstruction. Am J Roentgenol 2004;183(5):1327–32.
41. *Mendler MH, Bouillet P, Sautereau D i sur.* Value of MR cholangiography in the diagnosis of obstructive disease of the biliary tree: a study of 58 cases. Am J Gastroenterol 1998;93(12):2482–90.
42. *Napoleon B, Keriven-Souquet O, Pujol B i sur.* Does normal endoscopic ultrasound really avoid ERCP in patients with suspicion of bile duct stones? Study in 238 patients (abstract). Gastrointest Endosc 1996; 43:A544.
43. *Kondo S, Isayama H, Akahane M i sur.* Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. Eur J Radiol 2005;54(2):271–5.
44. *Micames CG, Jowell P, White R i sur.* Lower incidence of peritoneal carcinomatosis in pancreatic cancer diagnosed with endoscopic ultrasound-guided FNA compared with percutaneous FNA. Gastrointest Endosc 2002;55:A95.
45. *Hoffman BJ.* EUS-guided celiac plexus block/neurolysis. Gastrointest Endosc 2002;56(4):S26–S28.
46. *Fockens P.* EUS in drainage of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2002;56(4):S93–S97.
47. *Giovannini M.* Endoscopic ultrasound-guided pancreatic pseudocyst drainage Gastrointest Endosc Clin N Am 2005;15(1):179–88.
48. *Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, Huetteroth T.* EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. Gastrointest Endosc 2003;57(2):246–51.
49. *Sahai AV, Penman ID, Mishra G i sur.* An assessment of the potential value of endoscopic ultrasound as a cost-minimizing tool in dyspeptic patients with persistent symptoms. Endosc 2001;33(8):662–7.
50. *Lee YT, Lai ACW, Hui Y i sur.* EUS in the management of uninvestigated dyspepsia. Gastrointest Endosc 2002;1;56(6).
51. *Anonimno.* ASGE guideline: complication of EUS. Gastrintest Endosc 2005;61(1):8–12.
52. *Rosch T, Dittler HJ, Fockens P i sur.* Major complications of endoscopic ultrasonography: results of a survey of 42105 cases. Gastrointest Endosc 1993;39:341.
53. *Rathod VD, Maydeo A, Mumbai AA.* Endosonography and complications, a retrospective analysis of a large individual experience of 3006 patients from a tertiary referral centre in India. Gastrointest Endosc 2002;55:A240.
54. *Nguyen CC, Sharma V, Sorbi D i sur.* Utilization of EUS and cardio-pulmonary complications in 2001: results f a national endoscopic database. Gastrointest Endosc 2002;55:AB81.

^{90}Y-IBRITUMOMAB TIUKSETAN U BOLESNIKA S REFRAKTORNIM FOLIKULARNIM LIMFOMOM ILI U RELAPSU NAKON RITUKSIMABA

^{90}Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA RELAPSING OR REFRACTORY TO RITUXIMAB

IGOR AURER, DRAŽEN HUIĆ, MARIJAN ŽUVIĆ, MIRJANA SEVER-PREBILIĆ, RADMILA AJDUKOVIĆ, IVO RADMAN, LJUBICA ŠKARE-LIBRENJAK, SLOBODANKA OSTOJIĆ-KOLONIĆ, BORIS LABAR*

Deskriptori: Folikularni limfom – radioterapija; Monoklonska protutijela – terapijska upotreba; Radioizotopi itrija – terapijska upotreba; Radioimunoterapija – metode

Sažetak. Radioimunoterapija je novi oblik protutumorskog liječenja koji kombinira učinak zračenja i monoklonskih protutijela. ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan monoklonsko je protutijelo usmjereno protiv CD20-antigena na koje je vezan radioaktivni izotop itrija, a rabi se za liječenje folikularnih limfoma (FL). Tim smo pripravkom liječili 8 bolesnika s FL-om u relapsu ili refraktornim na kombinaciju rituksimaba i kemoterapije. U 5 bolesnika javila se nakon liječenja teška neutropenija, a u po 3

* **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Rebro i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), **Klinika za nuklearnu medicinu KBC-a Rebro i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Dražen Huić, dr. med.; Marijan Žuvić, dipl. ing.), **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Rijeka i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci** (doc. dr. sc. Mirjana Sever-Prebilić, dr. med.), **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KB Dubrava, Zagreb** (Radmila Ajduković, dr. med.), **Odjel za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KB Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu** (Ljubica Škare-Librenjak, dr. med.), **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KB Merkur i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Slobodanka Ostojić-Kolonić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Aurer, Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Rebro, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: aurer@mef.hr

Primljeno 11. svibnja 2005., prihvaćeno 14. ožujka 2006.

teška anemija i trombocitopenija. U dvoje bolesnika razvile su se teške infekcije, jedna je bolesnica od toga umrla. Šest bolesnika odgovorilo je na liječenje, 4 su nakon medijana praćenja od 15 mjeseci još u remisiji, 2 su umrla od osnovne bolesti. Najbolje su odgovorili bolesnici niskog rizika s malom tumorskom masom. ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan djelotvoran je lijek za liječenje FL sa značajnom hematološkom toksičnošću i visokom cijenom.

Descriptors: Lymphoma, follicular – radiotherapy; Antibodies, monoclonal – therapeutic use; Yttrium radioisotopes – therapeutic use; Radioimmunotherapy

Summary. Radioimmunotherapy is a new antineoplastic treatment modality combining the effects of irradiation and monoclonal antibodies. ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan is a monoclonal antibody directed against the CD20 antigen to which a radioactive isotope of yttrium is attached, used for treating follicular lymphomas (FL). Using this compound we treated 8 patients with FL relapsing or refractory to combinations of rituximab and chemotherapy. Severe neutropenia developed in 5, and severe thrombocytopenia and anemia in 3 patients. Serious infections developed in 2 patients, one died. Six patients responded to treatment, 4 are still in remission after a median follow-up of 15 months, 2 died of lymphoma. Best response was achieved in low-risk patients with a low tumor burden. ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan is an effective treatment for FL with significant hematological toxicity and a high price.

Liječ Vjesn 2006;128:224–227

Folikularni limfom (FL) jest B-stanični ne-Hodgkinov limfom (NHL) građen od mješavine malih i velikih stanica (centrocita i centroblasta) koji izražavaju biljege CD20 i CD10, dok su CD5 i CD43 negativni.[1,2] Na FL otpada oko 30% svih slučajeva NHL-a. Ovisno o udjelu centroblasta razlikuju se tri stupnja zloćudnosti; prva dva su indolentni, a treći agresivan. To je limfom dobre prognoze, s petogodišnjim preživljenjem većim od 70% i prosječnim preživljenjem od oko 9 godina.[3] Tijek bolesti je karakteriziran opetovanim relapsima i remisijama koje postaju sve kraće dok bolesnik ne umre od infekcije, limfoma, a nerijetko i neke druge bolesti. Konvencionalnom kemoradioterapijom nije moguće izliječiti prošireni FL.

Rituksimab je humanizirano mišje monoklonsko protutijelo usmjereno protiv antigena CD20 koji se nalazi na B-staničnim NHL.[4] Ovaj lijek, koji se obično primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, značajno je poboljšao ishod liječenja B-staničnih NHL-a, pogotovo FL-a.[5,6] Ostaje, međutim, problem kako liječiti bolesnike čija bolest ne reagira na kombinaciju rituksimaba i kemoterapije ili se nakon povoljnog odgovora ponovno javi.

Radioimunoterapija je nov način liječenja zloćudnih bolesti koji se temelji na kombinaciji imunoterapije monoklonskim protutijelima i antitumorskog učinka zračenja.[7,8] Provodi se tako da se bolesniku injicira monoklonsko protutijelo za koje je vezan radioaktivni izotop. U odnosu na konvencionalnu radioterapiju, teoretska prednost ovakvog pristupa je što monoklonsko protutijelo omogućava lokalizaciju zračenja na mjestu tumorske mase, smanjujući oštećenje zdravih tkiva do kojeg dolazi prilikom uporabe vanjskih izvora zračenja. U odnosu na imunoterapiju, teoretska je prednost ovakvog pristupa što radioaktivno zračenje može pojačati protutumorski učinak protutijela na stanice za koje se vezalo, a može djelovati i na tumorske stanice u neposrednoj blizini na koje se protutijela nisu vezala.

U Europskoj uniji i Sjedinjenim Američkim Državama registrirana su za liječenje B-staničnih NHL-a dva radioimunoterapijska pripravka – itrij-90 ibritumomab tiuksetan i jod-131 tositumomab. Oba su mišja monoklonska protutijela usmjerena protiv ljudskog CD20-antigena, na prvi je kelatorom tiuksetanom vezan radioaktivni izotop itrija-90 (^{90}Y), a na drugi jod-131. ^{90}Y je čisti beta-emiter poluživota 64 h. Energija elektrona je 2,3 MeV, a domet oko 5 mm. Iz organizma se izluči oko 7% primijenjene radioaktivne doze, uglavnom mokraćom. To omogućava ambulantnu primjenu lijeka jer bolesnik nije opasan za okolinu.[9,10] Istraživanja su pokazala da oko 80% bolesnika s FL-om refraktornim ili u relapsu nakon imunokemoterapije rituksimabom povoljno odgovara na ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan.[11–13] Prosječno trajanje kompletne remisije je oko dvije, a parcijalne oko godine dana. U nekih bolesnika remisije traju i dulje od 5 godina.

U ovom radu prikazujemo svoja iskustva u liječenju ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom bolesnika s FL-om refraktornim ili u relapsu nakon rituksimaba.

Bolesnici i metode

Bolesnici

Liječili smo 8 bolesnika s refraktornim FL-om ili u relapsu nakon imunokemoterapije rituksimabom. U skladu s preporukama europske radne skupine morali su imati trombocite iznad 100x10^9/l i infiltraciju koštane srži limfomom manju od 25%, a nisu smjeli imati ozračeno više od 25% aktivne koštane srži niti biti prethodno liječeni transplantacijom.[9,10] Značajke bolesnika prikazane su na tablici 1. Prije liječenja obaviješteni su o očekivanoj koristi, mogućim rizicima i mjerama opreza kojih se moraju pridržavati nakon liječenja te su potpisali obaviješteni pristanak.

Bolesnicima je prije početka liječenja, osim rutinske hematološke i biokemijske obrade, određena proširenost tumora CT-om toraksa i abdomena te biopsijom kosti.

Priprema ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana

Lijek (Zevalin®) donirao je Schering d.o.o. Radioaktivni itrij i ibritumomab tiuksetan su na odjel nuklearne medicine dopremani odvojeno dan prije obilježavanja. ^{90}Y je dopre-

Tablica 1. *Značajke bolesnika*
Table 1. *Patients' characteristics*

Spol (M / Ž) Gender (M / F)	5 / 3
Dob (medijan / raspon) Age (median / range)	54 / 44 – 58 god./y
Trajanje bolesti (medijan / raspon) Disease duration (median / range)	45 / 9 – 90 mj./mo.
Broj linija terapije (medijan / raspon) No. of treatment lines (median / range)	3 / 1 – 8
Gradus (I / II / III) Grade (I / II / III)	3 / 3 / 2
Stadij (IIA / IIIA / IVA / IVB) Stage (IIA / IIIA / IVA / IVB)	2 / 1 / 4 / 1
FLIPI (niski rizik / srednji rizik / visoki rizik) FLIPI (low risk / medium risk/ high risk)	4 / 1 / 3

M = muški/male; Ž = ženski/female; FLIPI = Međunarodni prognostički indeks za folikularne limfome/Follicular lymphoma international prognostic index

man u obliku sterilne, apirogene otopine itrij-90 klorida, specifične aktivnosti 1850 MBq. Otopina se čuvala na sobnoj temperaturi u olovnom kontejneru.

Neposredno prije obilježavanja izračunani su potrebni volumeni komponenata koje se miješaju. Nakon obilježavanja izvršena je kontrola kakvoće, tj. određen postotak ^{90}Y vezanog na ibritumomab. Uspješnost vezanja protutijela na Y-90 mora biti viša od 95% da bi se preparat primijenio.[9] Preparat je pohranjen u hladnjaku u bočici u kojoj je pripravljen u kontejneru od olovnog stakla. Prije primjene se u injekcijsku štrcaljku navukao potreban volumen priređenog radiofarmaka, čija aktivnost nije smjela prelaziti 1200 MBq.

Liječenje

Sedam dana prije i na dan primjene radioimunoterapije bolesnici su ambulantno uz premedikaciju paracetamolom, antihistaminikom i glukokortikoidom dobili rituksimab 250 mg/m^2 u infuziji tijekom 2 h. Unutar četiri sata nakon završetka druge infuzije rituksimaba dobili su intravenski ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan aktivnosti 15 MBq/kg ako su im trombociti bili iznad 150 x 10^9/l, odnosno 11 MBq/kg ako su im trombociti bili između 100 i 150 x 10^9/l, no ne više od 1200 MBq. Bolesnici su opservirani tijekom nekoliko sati i, ako nije bilo nuspojava, otpušteni u kućnu njegu s pismenom preporukom da tjedan dana nakon liječenja tijekom spolnih odnosa rabe prezervative, mokre sjedeći, nakon mokrenja ili stolice dva puta isperu zahod vodom, eventualno zaostalu mokraću pobrišu zahodskim papirom koji nakon toga treba baciti u zahod i isprati vodom iz kotlića, peru ruke nakon mokrenja, dolaze redovito na kontrole i idućih godinu dana izbjegavaju začeće.

Praćenje bolesnika i procjena ishoda

Bolesnicima je prvih 12 tjedana nakon provedenog liječenja kontrolirana krvna slika jedanput na tjedan, po potrebi češće. Svaka 4 tjedna kontrolirani su rutinski biokemijski parametri radi procjene unutarnjeg miljea, bubrežne i jetrene funkcije. U slučaju potrebe bolesnici su primali transfuzije i ostalu uobičajenu hematoonkološku potpornu i simptomatsku terapiju. Nakon tri mjeseca ponovljene su biopsija koštane srži i radiološke pretrage koje su na početku bile pozitivne. Potom su klinički i laboratorijski praćeni svaka tri mjeseca, a radiološka obrada i biopsije ponavljani su po potrebi.

Promatrani su sljedeći ishodi: toksičnost liječenja, odgovor na terapiju, preživljavanje i trajanje odgovora. Toksičnost i odgovor na liječenje procjenjivani su uobičajenim kriterijima.[14,15] Povoljnim odgovorom smatrali smo postizanje kompletne (KR) ili parcijalne remisije (PR). Trajanjem odgovora smatrali smo vrijeme od početka liječenja ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom do smrti bolesnika ili početka druge antilimfomske terapije.

Statistika

S obzirom na malen broj bolesnika, upotrijebljene su samo deskriptivne statističke metode.

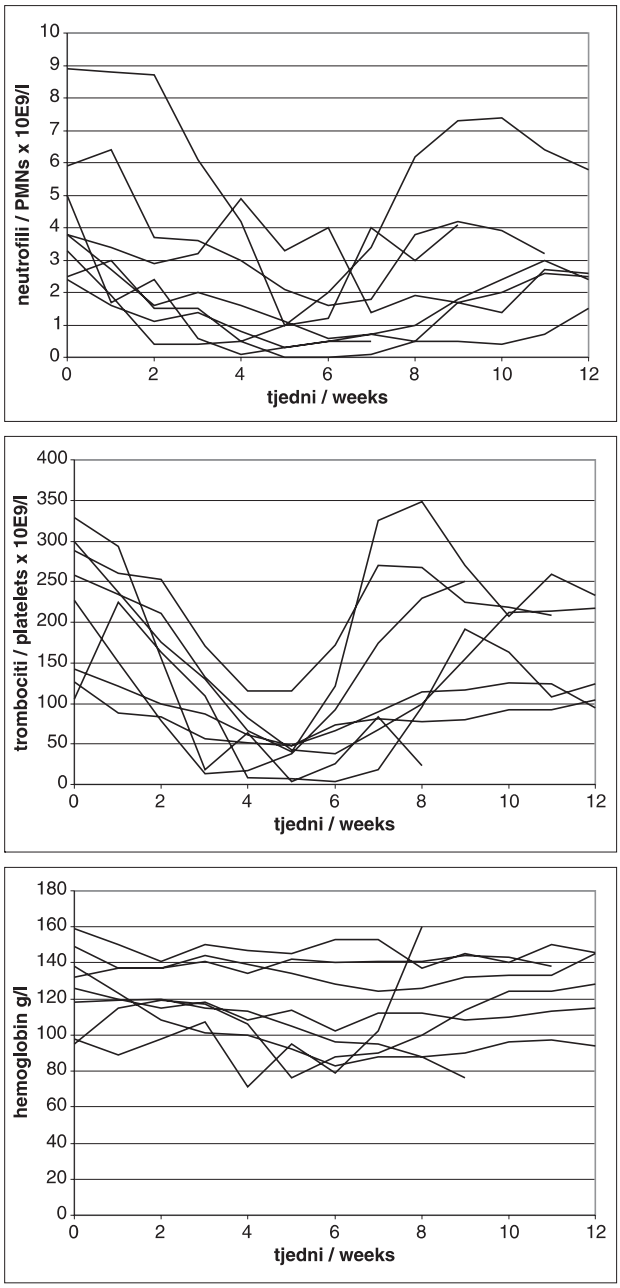
Rezultati

Priprema ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana

Radiokemijska čistoća lijeka pripremljena u nas bila je u rasponu od 95,48 do 99,42%, što je u skladu s dobrom radiokemijskom praksom i uputama proizvođača.[9]

Učinkovitost

Šest od 8 bolesnika odgovorilo je povoljno (75%), tri su postigla PR, a tri KR. Jedna bolesnica je umrla prije evaluacije, a kod druge je nakon početne redukcije tumorske mase za manje od tri mjeseca nakon liječenja došlo do progresije bolesti. Medijan praćenja preživjelih je 15 mjeseci, 5 je još živo, jedna bolesnica je umrla 2 mjeseca nakon početka liječenja od neutropenične sepse, a dvoje nakon 15 i 17 mjeseci od progresije limfoma. U tri bolesnika, jedne koja nije odgovorila, jednog koji je postigao KR i jednog koji je postigao PR, ponovno je 9, odnosno 12 mjeseci nakon liječenja ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom započeta citotoksična terapija. Nijedan od 4 bolesnika, koji su u času liječenja imala veliku tumorsku masu (čvor veći od 5 cm ili zahvaćenost koštane srži iznad 5%), odnosno srednji ili visok rizik po međunarodnome prognostičkom indeksu za folikularne lim-



Slika 1. *Kretanje krvnih slika bolesnika 12 tjedana nakon primjene ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana*

Figure 1. *Dynamics of patients' blood counts 12 weeks after treatment with ^{90}Y-ibritumomab tiuxetan. PMNs = polymorphonuclears*

fome (FLIPI)[16] nije odgovorilo povoljno ili su ušli u relaps. Sva 4 bolesnika, koja u času liječenja nisu imala veliku tumorsku masu, odnosno su po FLIPI-u bila niskog rizika, i dalje su u remisiji. Sva tri bolesnika s FL-om 3. stupnja nisu odgovorila ili su ušla u relaps. Od 5 bolesnika s FL 1. ili 2. stupnja, svi su odgovorili na liječenje, a samo je jedan ušao u relaps. U 5 od 6 bolesnika, koji su povoljno odgovorili, odgovor je na ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan trajao duže od odgovora na prethodnu terapiju.

Toksičnost

Nije zabilježena nijedna akutna nuspojava primjene ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana.

Subakutna hematološka toksičnost bila je znatna (slika 1). U 5 bolesnika javila se teška neutropenija koja je trajala 2–4 tjedna i u 2 dovela do pojave teških infekcija. Jedna bolesnica je umrla od neutropenične sepse. U 3 bolesnika javila se teška trombocitopenija koja je trajala 3–5 tjedana i zbog koje su dobivali transfuzije trombocita. Teška anemija javila se u 3 bolesnika, 2 su dobila transfuziju eritrocita. Četiri od 5 bolesnika s teškim hematološkim nuspojavama imala su u času liječenja veliku tumorsku masu. U svih preživjelih krvna se slika oporavila unutar 11 tjedana od početka liječenja. Osim infekcija nije bilo drugih nehematoloških nuspojava.

Nisu opažene nikakve kronične nuspojave. U bolesnika, koji su nakon liječenja ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom zbog relapsa ili refraktorne bolesti dobili neku drugu kemoradioterapiju, nije zamijećena povećana učestalost ili težina hematoloških nuspojava. Bolesnica, koja je nakon radioimunoterapije autotransplantirana, normalno se oporavila.

Rasprava i zaključci

Liječenje radioimunoterapijom zahtijeva odličnu koordinaciju između hematologa, specijalista nuklearne medicine, radiobiologa, dobavljača lijeka i medicinskih sestara koje sudjeluju u liječenju. Usprkos svim teškoćama koje prate naše zdravstvo, ova terapija se još uvijek može primjenjivati u vrhunskoj kliničkoj ustanovi kao što je KBC Zagreb. Liječenje ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom može se uspješno provesti ambulantno pod uvjetom da su bolesnici dovoljno kooperativni i spremni pridržavati se navedenih pravila Europskog društva za nuklearnu medicinu usmjerenih ponajprije na sprečavanje prekomjernog izlaganja ionizirajućem zračenju članova obitelji liječenih bolesnika.[9,10]

Hematološka toksičnost liječenja je znatna. U većine bolesnika se javljaju teške hematološke nuspojave pa su tijekom prva tri mjeseca od primjene lijeka potrebne redovite tjedne kontrole. Naši bolesnici ušli su u aplaziju između 2. i 6. tjedna od početka liječenja, a citopenija je trajala 2 do 5 tjedana, što odgovara podacima iz literature prema kojima je najveći broj bolesnika citopeničan između 4. i 6. tjedna od primjene lijeka.[17] Nuspojave u bolesnika liječenih kemoradioterapijom nakon radioimunoterapije nisu bile češće ni jače nego što je uobičajeno, a jedna bolesnica je i uspješno autotransplantirana. To je također u skladu s podacima iz literature i pokazuje da beta-zračenje iz ^{90}Y nema trajnog učinka na koštanu srž.[18] Opažena učinkovitost ^{90}Y-ibritumomab tiuksetana, 75% povoljnih odgovora prosječnog trajanja duljeg od 15 mjeseci, odgovara ili je čak nešto bolja od podataka iz literature.[11–13] Zbog malog broja bolesnika nismo mogli potvrditi opisanu razliku u trajanju PR i KR. Najmanje nuspojava i najdulji odgovor imali su bolesnici koji su u vrijeme primjene lijeka bili niskog rizika po FLIPI-u, odnosno imali malu tumorsku masu. To je u skladu s rezultatima drugih kliničkih istraživanja i upućuje na to da će se u budućnosti vjerojatno konsolidacija remisije ili liječenje ranog relapsa, a ne liječenje refraktorne uznapredovale bolesti, pokazati kao prave indikacije za radioimunoterapiju.[19,20]

Zaključno, možemo reći da je radiomunoterapija ^{90}Y-ibritumomab tiuksetanom djelotvoran oblik liječenja bolesnika s refraktornim FL-om ili FL-om u relapsu nakon imunokemoterapije koja sadržava rituksimab. Hematološka toksičnost je znatna, a najbolji učinci postižu se u bolesnika niskog rizika s malenom tumorskom masom. Osnovni čimbenik, koji u nas ograničava primjenu ove vrste liječenja, jest izrazito visoka cijena (oko 20.000 eura).

Rad je pomognut sredstvima znanstvenih projekata 108007 i 108511 Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske. ^{90}Y-ibritumomab tiuksetan donirao je Schering d.o.o.

Zahvala

Zahvaljujemo dr. Petru Vitezici i dr. Vlasti Hlebec iz Scheringa d.o.o. bez čije inicijative i truda naši bolesnici ne bi nikada dobili Zevalin®.

LITERATURA

1. *Nathwani BN, Harris NL, Weisenburger D i sur*. Follicular lymphoma. U: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, ur. WHO classification of tumours. Tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press; 2001, str. 162–7.
2. *Jakić-Razumović J, Aurer I*. The World Health Organisation classification of lymphomas. Croat Med J 2002;43:527–34.
3. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's lymphoma classification project. Blood 1997;89:3909–18.
4. *Reff ME, Carner K, Chambers KS i sur*. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994;83: 435–45.
5. *Evans LS, Hanckock BW*. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003;362: 139–46.
6. *Aurer I, Mitrović Z, Radman I i sur*. Rituksimab u liječenju indolentnih neHodgkinovih limfoma. Liječ Vjesn 2004;126:307–11.
7. *White CA*. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: focus on 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). J Exp Therap Oncol 2004;4:305–16.
8. *Lemieux B, Coiffier B*. Radio-immunotherapy in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Baill Best Pract Clin Haematol 2005;18:81–95.
9. *Wagner HN jr, Wiseman GA, Marcus CS i sur*. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. J Nucl Med 2002;43:267–72.
10. *Hagenbeek A, Lewington V*. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) in lymphoma. Ann Oncol 2005;16:786–92.
11. *Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI i sur*. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:3262–9.
12. *Gordon LI, Molina A, Witzig T i sur*. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. Blood 2004;103:4429–31.
13. *Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS i sur*. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. Blood 2002;99:4336–42.
14. http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html
15. *Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B i sur*. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999;17:1244–53.
16. *Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P i sur*. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258–65.
17. *Witzig TE, White CA, Gordon LI i sur*. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21:1263–1270.
18. *Ansell SM, Schilder RJ, Pieslor PC i sur*. Antilymphoma treatments given subsequent to yttrium-90 ibritumomab tiuxetan are feasible in patients with progressive non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. Clin Lymphoma 2004;5:202–4.
19. *Gregory SA*. Selecting patients for treatment with ^{90}Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Semin Oncol 2003;30(6 Suppl 17):17–22.
20. *Kaminski MS, Tuck M, Estes J i sur*. ^{131}I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. N Engl J Med 2005;352:441–9.