

# **SPREMLJANJE BOLNIKOV Z MALIGNIM LIMFOMOM PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU**

Urška Rugelj

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za zdravljenje malignih limfomov,  
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

## **Povzetek**

Maligni limfomi predstavljajo 2,5-6 % vseh rakov in njihova incidenca predvsem na račun bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom raste. Velik delež bolnikov se povsem pozdravi ali pa doseže dolgotrajne zazdravitve. Prvih pet oz. deset let spremljanja bolnikov po zaključenem zdravljenju opravljajo specializirane ustanove za zdravljenje limfomov in je spremljanje usmerjeno tako v odkrivanje ponovitve bolezni kot iskanje zgodnejših in poznih posledic zdravljenja. Za tem se bolniki spremljajo pri izbranih osebnih zdravnikih. Bolniki, ki so zboleli pred 30. letom, se doživljenjsko spremljajo v ambulantni za sledenje poznih posledic na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Sheme preiskav za spremljanje se razlikujejo glede na podtip limfoma in vrsto zdravljenja, ki jo je bolnik prejel. V spremljanju posledic zdravljenja se osredotočamo na dva najpomembnejša vzroka kasnejše zbolelosti, in sicer srčno-žilne bolezni in sekundarni raki. Spremljanje bolnikov je ključno ne le za nadzor nad maligno boleznijo temveč tudi za ohranjanje kakovosti življenja po ozdravitvi.

## **Uvod**

Limfoidne novotvorbe predstavljajo v Sloveniji med 2,5 in 6 % vseh rakov. V letu 2020 je incidenca znašala 864 in s časom raste na račun vedno večjega števila bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL). Medtem ko incidenca ne-Hodgkinovega limfoma s starostjo eksponentno raste, Hodgkinov limfom (HL) v pojavnosti stagnira. Z uspešnim zdravljenjem lahko velik delež bolnikov povsem ozdravimo ali pa vsaj zazdravimo. Zadnji podatki portala Slora kažejo, da je 5-letno relativno preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom 63,6-% in bolnikov s Hodgkinovim limfomom 84,1-%, 10-letno preživetje pa 54,6-% oz. 83-%.

Pri bolnikih z agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom se bolezen (neupoštevaje podtip in prognostični indeks) ponovi pri približno 40 % tistih, ki so s prvim redom zdravljenja dosegli remisijo, pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom pa pri približno 25 %. Pri obeh vrstah je v manj kot 10 % bolezen izhodiščno neodzivna na zdravljenje. Največje tveganje za ponovitev bolezni je v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju.

Indolentne limfome in kronične levkemije pri 90 % bolnikov odkrijemo v razširjenem stadiju, kjer je ozdravitev s konvencionalnim zdravljenjem malo verjetna. Pri teh bolnikih ob odsotnosti simptomov zdravljenje odložimo in bolnike aktivno spremljamo. V prvi vrsti limfome zdravimo s sistemskim zdravljenjem z dodatkom obsevanja ali brez.

Po zaključenem zdravljenju bolnike spremljamo z namenom zgodnjega odkrivanja ponovitve bolezni (predvsem v prvih dveh letih) ter spremljanja neželenih učinkov zdravljenja.

### **Spremljanje bolnikov po zdravljenju glede na tip limfoma**

Spremljanje je usmerjeno v naslednja področja:

- odkrivanje znakov ponovitve bolezni,
- spremljanje akutnih neželenih učinkov zdravljenja,
- odkrivanje poznih posledic zdravljenja.

Smernice spremljanja bolnikov s Hodgkinovim limfomom

Bolnike s Hodgkinovim limfomom spremljamo sprva v trimesečnih razmikih prvih 6 mesecev, nato pa v šestmesečnih razmikih do 4. leta. Sledijo letne kontrole, ki se izvajajo v specializirani ustanovi za zdravljenje limfomov do vključno 5. leta po zdravljenju, zatem pri izbranem osebnem zdravniku po v naprej pripravljenih priporočilih.

Ob pregledu je potrebna natančna anamneza, klinični pregled in laboratorijske preiskave, ki vsebujejo celotno krvno sliko s sedimentacijo in biokemične preiskave za oceno ledvične in jetrne funkcije, LDH in proBNP, ter v primeru obsevanja vratu TSH 1-krat letno. Pri mlajših bolnikih je 1-krat letno treba kontrolirati tudi testosteron (po presoji še TSH in inhibin B) oz. estrogen.

Slikovne preiskave (CT prizadetih mest) so potrebne 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju za potrditev remisije, ev. še po 12 mesecih, nato rutinske slikovne preiskave za odkrivanje ponovitve bolezni niso več potrebne, če ni klinične indikacije.

Pri bolnikih je glede na prejeta zdravljenje potrebno opravljanje preiskav za odkrivanje kardiotsičnosti, pulmotoksičnosti in zgodnjega odkrivanja sekundarnih malignomov.

Smernice spremljanja bolnikov z agresivnimi ne-Hodgkinovim limfomi

Bolnike z agresivnimi oblikami ne-Hodgkinovih limfomov spremljamo sprva v tri- do štirimesečnih razmikih prvo leto, nato v šestmesečnih razmikih do 4. leta in zatem enkrat letno. Prvih pet let se kontrole izvajajo v specializirani ustanovi za zdravljenje limfomov do vključno 5. leta, nato po priporočilih pri izbranem osebnem zdravniku.

Slikovne preiskave so indicirane 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju ter po 12 in opcijsko 24 mesecih (CT prizadetih mest, lahko tudi UZ in RTG). Kasneje so slikovne preiskave potrebne v primeru klinične indikacije.

Ob pregledu je potrebna anamneza, klinični pregled in laboratorijske preiskave ter preiskave za spremljanje oz. iskanje posledic zdravljenja kot pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom.

### **Smernice spremljanja bolnikov z indolentnimi limfomi in kroničnimi levkemijami**

Bolnike po zaključenem zdravljenju sledimo v tri- do štirimesečnih razmikih prvi dve leti, nato v šestmesečnih razmikih nadaljnja tri leta, nato enkrat letno. Vsaj 10 let po zdravljenju jih spremljamo v ustanovi, specializirani za zdravljenje limfomov.

Ob pregledu opravimo anamnezo in klinični pregled ter laboratorijsko preiskavo celotne krvne slike in biokemije z LDH. V primeru obsevanja vratu 1-krat letno izmerimo TSH in v primeru zdravljenja z antraciklini proBNP ter glede na podtip limfoma monoklonske imunoglobuline ter IgG.

Slikovne preiskave (UZ) izvajamo v šest- do devetmesečnih razmikih prvi dve leti, nato opcijsko enkrat letno in RTG prsnih organov v dveh projekcijah opravimo enkrat letno ali v primeru klinične simptomatike. Rutinske CT-preiskave in PET-CT-preiskava za spremljanje niso indicirane.

Ciljane preiskave za ugotavljanje neželenih učinkov zdravljenja opravljamo glede na vrsto zdravljenja, ki ga je bolnik prejemal.

**Vsi bolniki ne glede na vrsto limfoma in zdravljenja, ki so zboleli pred 30. letom starosti, se po zaključenem spremljanju pri lečečem onkologu doživljenjsko spremljajo v ambulanti za sledenje poznih posledic.**

## **Dodatno sledenje bolnikov glede na vrsto zdravljenja**

Zdravljenje z antraciklini +/- obsevanje prsnega koša

Pri bolnikih po zdravljenju z antraciklini aktivno spremljamo funkcijo srca. Bolnike glede na skupni odmerek razdelimo v tri skupine tveganja in temu prilagodimo spremljanje:

- Nizko tveganje za srčno-žilne dogodke (manj kot 100 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina, RT<5 Gy)
  - Usmerjena anamneza enkrat letno, ocena dejavnikov tveganja, proBNP
- Srednje tveganje za srčno-žilne dogodke (100-249 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina, RT 5-15 Gy)
  - Usmerjena anamneza enkrat letno, ocena dejavnikov tveganja, proBNP
  - UZ srca vsakih 5 let
- Visoko in zelo visoko tveganje za srčno-žilne dogodke (več kot 250 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina, več kot 100 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina + RT 5-15 Gy, ali RT >15 Gy)
  - Usmerjena anamneza enkrat letno, ocena dejavnikov tveganja, proBNP
  - UZ srca 1., 3. in 5. leto po zaključenem zdravljenju, nato na 5 let oz. pogosteje, če so zboleli mladi oz. glede na mnenje kardiologa.

Zdravljenje z bleomicinom +/- obsevanje prsnega koša

Pri bolnikih svetujemo obrobno testiranje pljučne funkcije vključno z difuzijo za prepoznavanje pljučne toksičnosti.

Zdravljenje z obsevanjem vratu

Indicirana je 1-krat letna kontrola TSH zaradi večjega tveganja za nastanek hipotireoze ter UZ vratu vsake 2-3 leta zaradi večjega tveganja nastanka raka ščitnice in slinavk.

Zdravljenje z obsevanjem prsnega koša

Bolnicam svetujemo redno samopregledovanje dojk in 8 let po zaključenem zdravljenju izhodiščno mamografijo in nato na 1 leto (če so zbolele pred 30. letom) oz. na 1,5-2 leti do 50. leta, nato vključitev v program DORA.

Zaradi povečanega tveganja za razvoj pljučnega raka odsvetujemo kajenje, slikovne preiskave pa so zaenkrat indicirane le v primeru simptomov na področju dihal.

Zdravljenje z obsevanjem trebuha

Zaradi večje možnosti nastanka solidnih rakov v trebuhu ter raka debelega črevesja in danke svetujemo UZ trebuha na 1,5 leto ter kolonoskopijo vsakih 5 let po 35. letu in 5 let po zdravljenju. Namesto kolonoskopije lahko bolniki opravljajo test blata na prikrito krvavitev.

## **Zaključek**

Spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju malignih limfomov je pomembno tako za odkrivanje ponovitve bolezni, kot tudi za spremljanje akutnih neželenih učinkov zdravljenja in zgodnje prepoznavanje poznih posledic zdravljenja. Po trenutno veljavnih priporočilih se v Sloveniji bolniki z agresivnimi limfomi po zdravljenju spremljajo v specializirani ustanovi za zdravljenje limfomov pet let, bolniki z indolentnimi limfomi pa deset let po uspešnem zaključku zdravljenja. Za tem se spremljajo pri izbranem osebnem zdravniku in za to prejmejo tudi navodila. Največja pojavnost ponovitve bolezni pri agresivnih podtipih limfoma je v prvih dveh letih po zaključku zdravljenja in če do nje v dveh letih ne pride, bolnike bolj ogrožajo srčno-žilni zapleti in sekundarne neoplazme. Tako je potrebno našo obravnavo usmeriti širše in prilagoditi vsakemu bolniku posebej glede na zdravljenje, ki ga je prejel.

## Literatura

1. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017 Jul 1;28:iv62-71.
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Annals of Oncology*. 2021 Mar 1;32(3):298-308.
3. Eichenauer DA, Aleman BM, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29:iv19-29.
4. <http://www.slora.si/analizaslo>
5. Jezeršek Novaković B. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi [Internet]. Elektronska izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2024. 1 spletni vir (1 datoteka PDF (97)). Dostopno na: <https://www.onko-i.si/priporocila>
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022 Oct 1;23(10):e333-465.
7. Tilly H, Da Silva MG, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2015 Sep 1;26:v116-25.